

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**Université - Saad Dahleb - Blida 1**

Faculté des Sciences de la Nature et la Vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du Diplôme de  
Master en Sciences Biologiques

Option : Biochimie (domiciliée au  
Laboratoire Biotechnologies, Environnement et Santé)

## THEME

# **Apport du Dosage de la Procalcitonine au Diagnostic Rapide dans un Service d'Urgences.**

Présenté par

**FERAHT OUIDAD  
OMARI MANEL**

Date de Soutenance

Lundi 02/07/2018 à 9h30 (Bloc 1, salle 7)

Devant le jury composé de :

<b>Mme ABDUL HUSSEIN A.S.</b>	Maître de Conférences B	Univ. Blida 1	<b>Présidente</b>
<b>Mme KEBBAS S.</b>	Maître de Conférences B	Univ. Blida 1	<b>Examinatrice</b>
<b>M. BOUKHATEM M.N.</b>	Maître de Conférences A	Univ. Blida 1	<b>Promoteur</b>
<b>Mme GHEDADA Y.</b>	Professeur	Laboratoire d'Urgences Hôpital Central de l'Armée, Alger	<b>co- Promotrice</b>

🌀 Promotion: 2017-2018 🌀

# REMERCIEMENTS

---

En préambule de ce travail, nous remercions Dieu le tout puissant pour nous avoir doté de force, de courage et de persévérance tout au long de notre parcours.

Nous remercions chaleureusement l'ensemble des membres de jury de ce mémoire :

- **A notre Présidente du Jury Mme ABDEL HUSSEIN A.S.**

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur. Votre compétence et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

- **A notre Examinatrice du Jury Mme KEBBAS.S**

C'est un réel plaisir et un honneur pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury de mémoire. Veuillez croire, cher professeur, à l'expression de notre profond respect et de notre considération.

- **A notre promoteur M. BOUKHATEM M.N.**

Nous sommes très heureuses de pouvoir exprimer nos profondes gratitudee pour tous les efforts que vous avez déployés et l'oreille attentive que vous nous avez accordées afin que ce travail puisse aboutir. Pour tous ce que vous nous avez enseignés avec patience et passion, Veuillez recevoir l'expression de nos profondes considérations.

- **A notre co-promotrice Mme GHEDADA Y.**

Vous nous avez accueillis dans votre service et mis à notre disposition tous le matériel ainsi que toutes les informations nécessaires à la réalisation de ce travail.

Vous nous avez toujours réservé un bon accueil, aide, soutien et assistance tout au long de notre stage, malgré vos obligations professionnelles.

Nous tenons à vous adresser nos plus vifs remerciements pour nous avoir suggérer ce sujet très passionnant, et pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nos vifs remerciements vont également

- A tout le personnel du laboratoire d'urgence de l'HCA d'Alger, qui nous a apporté l'aide et l'assistance nécessaire à l'élaboration de ce travail.
- A toutes personnes ayant contribué à l'accomplissement de ce travail de près ou de loin.
- Un profond respect à tous nos professeurs qui nous ont enseigné durant notre cursus, à nos collègues et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

# RESUME

---

En médecine d'urgence, le diagnostic des états septiques représente un enjeu de taille. En dépit de l'installation de nouveaux traitements, le taux de mortalité causé par le sepsis et le choc septique reste élevé. La Procalcitonine (PCT) a été proposée comme un nouveau marqueur de l'infection bactérienne du sepsis et du syndrome de défaillance multi-viscérale. Notre travail a pour objectif d'évaluer l'importance du dosage de PCT et de la protéine C-Réactive (CRP) aux différents états pathologiques d'urgence.

Il s'agit d'une étude prospective descriptive s'étalant sur 3 mois (Mars-Mai 2018), incluant 244 patients ayant consulté, à titre externe, ou admis principalement dans les services d'hématologie, de chirurgie cardiovasculaire ou de pédiatrie de l'Hôpital Central de l'Armée (Ain Naadja, Alger) et ayant bénéficié des dosages de PCT et de CRP.

Sur la base des données épidémiologiques recueillies, nous avons réparti la population selon l'âge et le sexe. L'âge moyen était de 51,03 ans et le sexe ratio (H/F) 2,01. Et sur la base des données cliniques, selon le diagnostic établie, le taux de PCT a été trouvé plus élevé (supérieur à 0.5 ng/mL) chez la plupart des patients leucémiques avec un taux de 28,7%, suivi par ceux qui ont bénéficié d'un acte chirurgical cardio-vasculaire soit un taux 26,85% et 14,81% pour les patients atteints d'une aplasie. Concernant les patients qui souffraient d'une maladie cardio-vasculaire, le taux de PCT est déclaré négatif (inférieur à 0.5 ng/mL) dans 86,44% des cas.

Le dosage de la PCT a montré son intérêt dans le diagnostic des différents états pathologique de notre population étudiée. L'intérêt de ce dosage pour les diagnostics différentiels, avant et après chirurgie cardiovasculaire et à la surveillance d'antibiothérapie, est pleinement justifié.

**Mots clés :** Procalcitonine ; Protéine C-Réactive ; Antibiothérapie ; Inflammation ; Sepsis.

# ABSTRACT

---

In emergency medicine, the diagnosis of septic and human systemic infections states is a major challenge. Despite the introduction of new treatments and antibiotics, the mortality rate from sepsis and septic shock remains high. Procalcitonin (PCT) has been proposed as a new and an interesting marker for bacterial infection of sepsis and multi-visceral failure syndrome.

The aim of our study was to assess the importance and effectiveness of the PCT and in C-Reactive (CRP) assay for different emergency conditions, in particular those related to cancers and cardiovascular surgery.

This is a prospective descriptive study during 3 months (March-May 2018), including 244 patients having consulted, externally, or admitted primarily in the hematology, cardiovascular surgery or pediatric departments of the Central Hospital of the Army (Ain Naadja, Algiers). All patients have benefited from the PCT and CRP blood assays.

On the basis of the epidemiological data collected, we divided the population by age and sex. The average age was 51.03 years and the sex ratio was 2.01. Based on the clinical data and the established diagnosis, the PCT rate was found to be higher (greater than 0.5 ng / mL) in most leukemia patients with a rate of 28.7%, followed by those which benefited from a cardiovascular surgery with a rate of 26.85% and 14.81% for patients with aplasia. However, for patients with cardiovascular disease, PCT was negative (<0.5 ng / mL) in 86.44% of cases.

The PCT assay showed its interest in the diagnosis of the different pathological conditions of our studied population. The value of this assay for differential diagnoses, before and after cardiovascular surgery and antibiotic monitoring, is fully justified.

**Keywords:** Procalcitonin; Protein C-Reactive; Antibiotherapy; Inflammation; Sepsis.

# Liste des Abréviations

---

<b>®</b>	Marque enregistrée
<b>A</b>	Angstrom
<b>AMP</b>	Adénosine Mono Phosphate
<b>ARNm</b>	Acide RiboNucléique messenger
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>bpm</b>	Battements par minute
<b>BPO</b>	Bilan Pré Opérateur
<b>CEC</b>	Circulation extra Corporelle
<b>CGRP</b>	Calcitonin Gene Related Peptide
<b>Cpm</b>	Cycle par minute
<b>CRP</b>	C-Reactive Protein
<b>CS</b>	Coefficient de Saturation
<b>CTF</b>	Capacité Totale de Fixation
<b>Da</b>	Dalton
<b>DEA</b>	Diéthanolamine
<b>DRESS</b>	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
<b>EDTA</b>	Ethylène Diamine Tétra Acétique
<b>ELFA</b>	Enzyme-Linked Fluorescent Assay
<b>FNS</b>	Formule Numération Sanguine
<b>ID</b>	Identité de l'échantillon
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	Interféron gamma
<b>IGS</b>	Index de Gravité Simplifié
<b>IL</b>	Interleukine
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>NO</b>	Nitric oxide
<b>PAC</b>	Pontage aorto-coronarien
<b>PBMC</b>	Peripheral Blood Mononuclear Cell
<b>PCT</b>	Procalcitonine
<b>PNN</b>	Poly Nucléaires Neutrophiles
<b>Rpm</b>	Rotation par minute
<b>RVM</b>	Remplacement Valvulaire Mitral
<b>SDRA</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>SPR</b>	Solid Phase Receptacle
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor-alpha
<b>TRACE</b>	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
<b>VS</b>	Vitesse de Sédimentation

# INTRODUCTION

---

En médecine d'urgence, le diagnostic des états septiques représente un enjeu de taille, pour pouvoir répondre aux taux élevés de mortalité causés majoritairement par le sepsis et le choc septique. En dépit de l'installation de nouveaux traitements, le taux reste élevé (environ 60% en ce qui concerne le choc septique) (**Claudiel, 2001**). Si le symptôme fièvre est capital pour le clinicien (car témoignant d'un processus pathologique responsable d'une réaction inflammatoire de la part de l'organisme), cette hyperthermie n'est cependant pas synonyme d'infection et encore moins d'une étiologie bactérienne (**Hausfater, 2011**). La certitude repose sur l'isolement et l'identification d'un agent pathogène dans un site biologique normalement stérile (**Venet *et al.*, 2002 ; Hausfater, 2007**).

En dehors des rares situations où l'examen direct d'un prélèvement montre la présence de bactéries après coloration de Gram (urines, liquide céphalo-rachidien, liquide d'ascite ou de plevre, prélèvement de pus), cette confirmation n'est pas obtenue en temps réel, voire ne sera jamais réalisable. En effet, nombre d'infections bactériennes ne reçoivent jamais de confirmation microbiologique, soit du fait d'une inaccessibilité technique du site infectieux (c'est le cas d'une grande majorité des pneumopathies communautaires) soit du fait d'un échec de l'isolement de la bactérie causale ou encore d'un manque de spécificité de la technique utilisée (exemple : prélèvement de gorge) (**Yanda *et al.*, 2015 ; Thill *et al.*, 2016**).

Dans ces situations, la décision de délivrer une antibiothérapie repose sur une démarche médicale complexe intégrant l'existence d'un foyer infectieux clinique, le terrain plus ou moins fragile du patient ainsi que des critères biologiques comme une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ou une augmentation de la Protéine C-Réactive (CRP) dont aucun n'est suffisamment sensible et/ou spécifique pour dicter fermement la conduite à tenir. Une quantité non chiffrable de ces antibiothérapies est à l'évidence inutile, mais reflète bien la difficulté diagnostic à laquelle le médecin peut être confronté en présence d'un patient fébrile (**Tran *et al.*, 2016 ; Gavazzi *et al.*, 2018**).

La démarche diagnostic est rendue encore plus complexe lorsqu'il n'existe pas de fièvre comme chez certains patients sous traitements immunosuppresseurs, corticothérapie, antipyrétiques ou dans la population gériatrique. Le mode de présentation d'une infection bactérienne peut alors revêtir des aspects trompeurs aussi variés qu'une simple altération de l'état général, une dyspnée, ou un trouble de la vigilance (**Hausfater, 2007**).

Pour toutes les raisons sus-indiquées, il apparaît que le clinicien a besoin de nouveaux marqueurs sensibles, spécifiques, et pronostiques des infections bactériennes.

Les infections bactériennes, telles que la méningite, la pneumonie ou le sepsis, sont associées à une forte morbidité et mortalité dans les établissements de santé. Ces derniers font ainsi largement appel aux antibiotiques, pierre angulaire du traitement de ces infections. Cependant, l'utilisation croissante de ces médicaments a entraîné l'émergence de bactéries multi-résistantes, rendant de plus en plus difficile la maîtrise des infections bactériennes. L'une des solutions à ce problème majeur est de limiter le plus possible la prescription d'antibiotiques non nécessaires (infection virale, inflammation d'origine non infectieuse). La prise de décision par le clinicien peut alors s'avérer délicate : décider d'administrer ou non un antibiotique de façon empirique, avant la confirmation bactériologique, au risque de favoriser le développement de résistance bactérienne dans le premier cas ou d'affecter directement la survie du patient dans le second. Toutefois, des marqueurs biologiques existent et peuvent aider le clinicien à diagnostiquer et à surveiller l'état infectieux des patients. Les plus utilisés sont le taux de globules blancs, la vitesse de sédimentation et le taux de protéine C réactive (CRP), mais ces marqueurs sont peu spécifiques de l'infection bactérienne (**Tran *et al.*, 2016**).

La Procalcitonine (PCT) a été proposée comme un de ces nouveaux marqueurs. Depuis les premiers travaux de Bohuon et Gendrel en 2000 et la première publication en 1992, de très nombreuses études ont confirmé l'importance de la PCT comme marqueur de l'infection bactérienne du sepsis et du syndrome de défaillance multi-viscérale (**Taidi Louahabi, 2013**).

Au-delà du diagnostic bactériologique, un marqueur biologique de l'infection débutante ou occulte serait d'un grand intérêt pour le clinicien. Cette fonction n'est pas remplie par les protéines de la phase aiguë, en particulier la protéine réactive C (CRP) qui demeure toutefois une référence, bien que son élévation, liée à la réponse inflammatoire systémique post-traumatique, se prolonge parfois jusqu'à deux semaines après un traumatisme sévère. La procalcitonine, le précurseur de la calcitonine synthétisé dans les conditions physiologiques par la thyroïde, a été identifiée comme un marqueur biochimique de haute spécificité pour les réactions inflammatoires infectieuses, en particulier bactériennes (**Assicot *et al.*, 1993 ; Dandona *et al.*, 1994**).

L'objectif assigné à notre travail consiste à doser deux paramètres biologiques sériques (PCT et CRP) dans les prélèvements reçus au laboratoire et appartenant aux patients, hospitalisés ou consultés à titre externe, pour différentes pathologies (cancers, maladies cardio-vasculaires, aplasies, syndrome infectieux) ou encore pour des bilans pré et post opératoires (pour détecter les anomalies infectieuses bactériennes). En plus, la cinétique de ces deux paramètres biochimiques a été suivie uniquement pour les patients hospitalisés afin de vérifier l'efficacité et la durée d'une prise en charge thérapeutique (antibiothérapie) en présence d'un sepsis. En définitive, notre travail s'intéresse à mettre en exergue l'importance du dosage de la PCT comme bio-marqueur pour différents états pathologiques reçus dans un cadre d'urgence hospitalière.

## **Chapitre 1**

# **Synthèse Bibliographique**



## Chapitre 1

# Synthèse Bibliographique

---

### 1. Le sepsis

Réponse inflammatoire systémique à une infection. Elle se définit de la même façon que le SIRS. Le processus infectieux en évolution doit être confirmé au moins cliniquement (**Claudiel, 2001**).

### 2. Le sepsis sévère

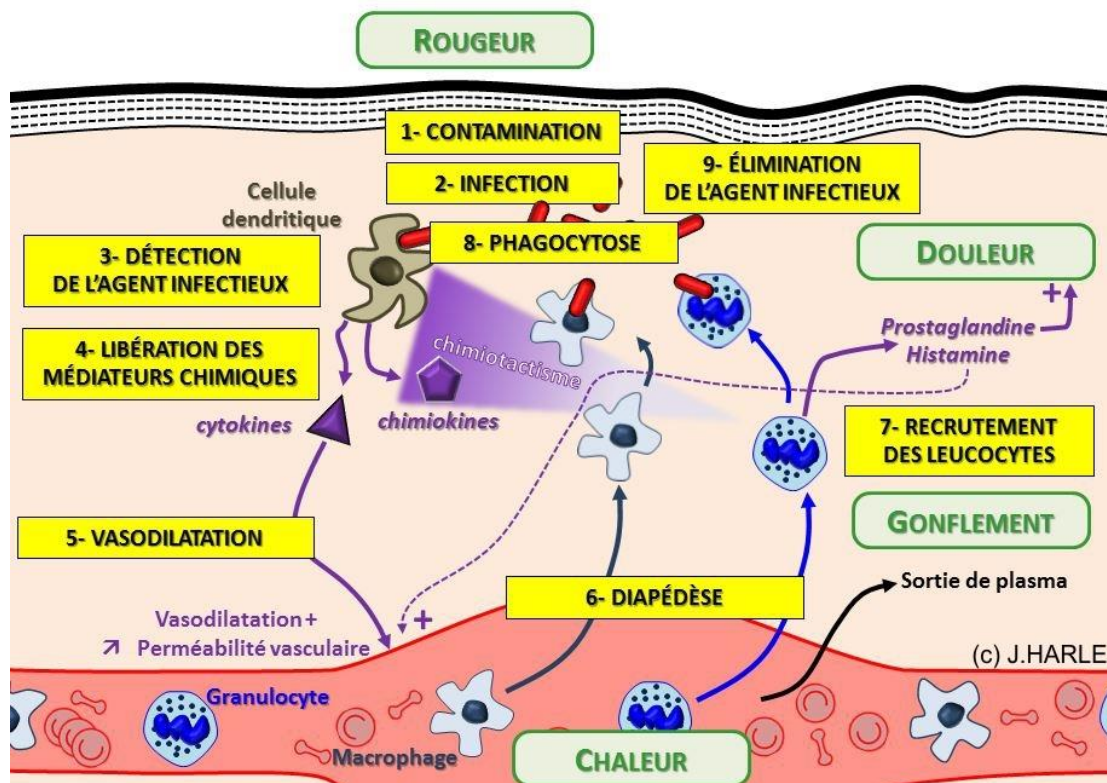
Correspond à un sepsis associant une dysfonction d'organe et une hypotension artérielle ou un sepsis avec des signes d'hypoperfusion d'organe (acidose lactique, oligurie, altération aiguë de la conscience) (**Colin, 2005**).

### 3. Le choc septique

Est un sepsis sévère avec des signes d'hypoperfusion tissulaire et une hypotension artérielle réfractaire à un remplissage vasculaire bien conduit et nécessitant l'emploi de catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline) (**Colin, 2005**).

### 4. Rappel sur l'inflammation

L'organisme réagit par une réponse inflammatoire lorsqu'une substance étrangère l'agresse. Cette réaction est physiologique et appartient aux divers systèmes qui assurent l'homéostasie. Le plus souvent, cette réponse est entièrement bénéfique pour l'hôte agressé. Cette réaction met en jeu des systèmes biologiques qui visent à détruire la substance étrangère et à l'éliminer, mais une activation trop importante ou trop prolongée peut altérer l'organisme. Dans les cas les plus habituels, la cause de l'inflammation est connue, qu'il s'agisse d'un agent pathogène, d'une substance étrangère inerte, d'un agent physique ou d'une lésion cyto-tissulaire traumatique (**Engler, 1995**).



**Figure 01.** Différentes étapes de l'inflammation.

L'inflammation commence par une réaction de "reconnaissance" par laquelle certaines cellules de l'organisme identifient la substance comme étrangère. A partir de cette "reconnaissance" il y a mise en jeu séquentielle directe ou indirecte de tout un ensemble de cellules et de médiateurs (**Figure 01**) dont l'ordre d'intervention n'est pas toujours clair. Un tel médiateur peut agir à plusieurs stades de la réaction inflammatoire. D'autres sont produits par /ou agissent sur plusieurs types cellulaires, peuvent aussi agir sur une ou plusieurs cibles, ou de façon rétroactive sur la cellule qui les a produits (**Claudé, 2001**).

## 5. Biomarqueurs de l'inflammation

De nombreux marqueurs biologiques d'inflammation ont été étudiés à la recherche de marqueurs qui seraient spécifiques d'une inflammation d'origine infectieuse, on retrouve :

Vitesse de sédimentation, ferritine, protéine C-réactive, procalcitonine

### 5.1. Biomarqueurs classiques

#### 5.1.1. Taux de sédimentation des érythrocytes ou Vitesse de Sédimentation (VS)

##### 5.1.1.1. Définition

Le taux de sédimentation des érythrocytes est un examen biologique qui mesure la distance en millimètres que les érythrocytes dans un tube vertical se déposent sous l'influence de la gravité en 1 heure (**Annexe 1**). C'est un test simple et peu coûteux qui est une mesure indirecte des concentrations de protéines dans la phase aiguë. Le taux de sédimentation des érythrocytes dépend de l'agrégation

des globules rouges et de la formation des rouleaux (les globules rouges se déposent parce que la densité des cellules est supérieure à la densité du plasma) (**Calderon et Wener, 2012**).

#### **5.1.1.2. Mécanisme de sédimentation des érythrocytes**

Les globules rouges en suspension dans le plasma forment des agrégats, des rouleaux qui sédimentent en deux phases : une phase rapide suivie d'une phase lente en relation avec les frottements qui ralentissent la chute. La capacité d'agglutination et de sédimentation des globules rouge varie en fonction de leur morphologie et du volume, du taux de fibrinogène ou d'autres protéines. La mesure de la vitesse de sédimentation chiffre la chute des agrégats globulaires au sein d'une colonne de sang citraté ou oxalaté donc incoagulable ; elle correspond à la mesure en millimètres de la couche plasmatique surmontant la couche globulaire au bout d'une heure, deux heures et 24 heures.

En pratique, seul le chiffre de la première heure offre de l'intérêt. Bien que les normes varient selon la technique de mesure, on peut considérer comme normale une VS inférieure ou égale à 10 mm la première heure (**Weill et Batteux, 2003**).

#### **5.1.1.3. Limites de la technique**

La principale limite est le manque de spécificité, c'est-à-dire que de nombreuses situations physiologiques (âge, femme enceinte, femme ménopausée) ou pathologiques (anémie sévère, hyperleucocytose) peuvent « accélérer » ou « ralentir » la VS sans qu'il existe d'inflammation (**Weill et Batteux, 2003**).

#### **5.1.2. Ferritine**

La ferritine est la principale protéine de stockage du fer : elle constitue une réserve cellulaire rapidement mobilisable du fer, à partir de l'hémolyse physiologique principalement dans les macrophages spléniques, hépatiques et de la moelle osseuse. Cette mobilisation est altérée en cas de syndrome inflammatoire, ce qui explique l'hyposidérémie observée en cas d'inflammation (le fer reste stocké dans les macrophages) (**Jeanne, 2011**).

La concentration de la ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme, directement mobilisable.

Sa durée de vie est de 50 à 70 heures. Dans les conditions physiologiques, la ferritine n'est que partiellement saturée. En effet, sa capacité maximale théorique de fixation est de 4500 atomes de fer par molécule, alors qu'elle n'en fixe, en réalité, au plus, que 2500 (**Maachi, 2005**).

### 5.1.2.1. Synthèse et structure

La ferritine est localisée dans les monocytes-macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Elle est également présente dans le cytosol de nombreuses cellules : hépatocytes, cœur, poumon, testicule, rein, placenta, hématies et leucocytes (**Gaillard, 2003**).

Le fer est localisé au centre d'apoferritine, macromolécule sphérique qui forme une coque délimitant une cavité centrale dans laquelle le fer est stocké sous forme de micelles d'oxyde de fer hydraté et phosphaté. La ferritine contient au maximum 4500 atomes de fer par molécule, 2500 maximums pour les ferritines tissulaires. La structure tridimensionnelle de la ferritine est hautement conservée au sein des espèces. Toutes les molécules de ferritine sont constituées de l'assemblage de 24 sous-unités délimitant une cavité centrale d'un diamètre de 80 Å. Les formes structurales de ferritine sont connues pour l'Homme et différentes espèces animales, dont les bactéries : toutes ont globalement la même architecture malgré d'importantes variations dans leur structure primaire (les séquences d'acides aminés ont moins de 14 % d'homologie). Chez l'Homme, les molécules de ferritine résultent de l'assemblage de 24 sous-unités de types différents : le monomère L (L = liver = light = forme basique) de masse moléculaire 19 000 Da et le monomère H (H = Heart = heavy = forme acide) de masse moléculaire 21 000 Da. L'association de 2 monomères peut donner lieu à 25 formes moléculaires possibles qui constituent la famille des isoferritines et déterminent la grande hétérogénéité moléculaire de la ferritine. La ferritine sérique présente un fort pourcentage de sous-unités L (**Gaillard, 2003**).

### 5.1.2.2. Interpréter une hyperferritinémie

Interpréter une hyperferritinémie nécessite de compléter le bilan par un fer sérique, la détermination de la Capacité Totale de Fixation du fer par la transferrine (CTF en  $\mu\text{mol/L}$  = transferrine en  $\text{g/L} \times 25$ ) et le calcul du Coefficient de Saturation de la transferrine ( $\text{CS} = \text{fer}/\text{CTF}$ ). Ces dosages doivent être réalisés le matin, à jeun. Les valeurs de référence du CS sont 0,20 à 0,40 chez l'homme et 0,15 à 0,35 chez la femme. On parle d'augmentation du CS au-delà de 0,45.

- Si le CS est normal (<45%), deux diagnostics sont à évoquer en premier lieu : syndrome inflammatoire et hépatosidérose métabolique. Deux diagnostics plus rares peuvent être envisagés : l'hémochromatose génétique de type 4 et la maladie de Gaucher. Le syndrome inflammatoire est reflété par une augmentation de la ferritine (habituellement <500 $\mu\text{g/L}$ ) et de la CRP, et une diminution du fer sérique.

- Si le CS est supérieur à 45% : les diagnostics fréquents sont cytolyse/maladie alcoolique, hémochromatose génétique HFE-1 et surcharges acquises (maladie hématologique). Deux sont plus rares : hémochromatoses génétiques de type 2 et 3 (**jeanne, 2011**).

### 5.1.3. Protéine C-Réactive

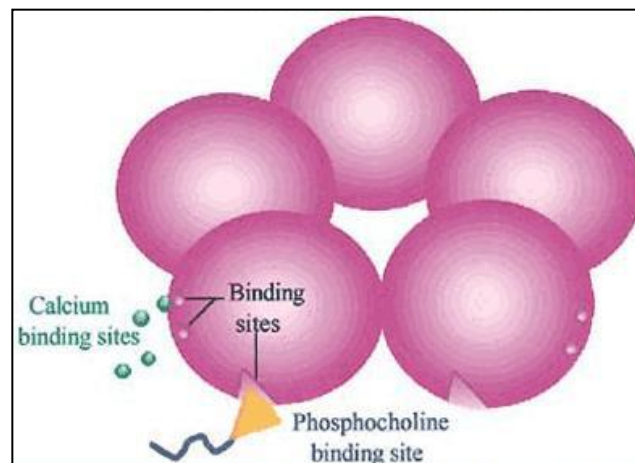
Elle a été découverte en 1930 lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoques, car elle réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque, d'où son nom « C-Reactive Protein »

#### 5.1.3.1. Synthèse et structure

La CRP est synthétisée principalement et non exclusivement par les cellules hépatiques, sous l'influence principale de l'IL6 (**Annexe 2**). Une sécrétion extra-hépatique existe également ; Elle a été démontrée notamment dans les neurones où la production est accrue en cas de démence de type Alzheimer, dans certains lymphocytes, et enfin au sein même des plaques d'athérosclérose.

Le gène de la CRP est localisé sur le bras long du chromosome 1, possède un seul intron et deux exons. Il a été mis en évidence un polymorphisme dans le deuxième exon qui pourrait être associé à une modification des taux de base, sans pour autant que cela soit associé à une incidence plus marquée de maladies cardiovasculaires. Un deuxième polymorphisme a été décrit dans l'intron.

La CRP est constituée de cinq monomères identiques de 207 acides aminés. Les monomères s'organisent en anneau et constituent un pore central (figure 02) ; le poids moléculaire de la CRP pentamérique est d'environ 23000 Da. Cette protéine appartient à la famille des pentraxines et fait partie des protéines de la phase aigüe de l'inflammation chez l'Homme (**Dupuy *et al.*, 2003**).



**Figure 02.** Structure pentamère de la Protéine C-Réactive (**Mortensen, 2001**).

#### 5.1.3.2. Fonction

La structure pentamérique en anneau de la CRP permet d'associer à chacune de ses deux faces des fonctions distinctes: une face de reconnaissance assurant la liaison calcium-dépendante des principaux ligands et une face effectrice permettant l'activation de la voie classique du complément,

la mobilisation et l'activation des leucocytes, la stimulation de l'opsonisation, de la phagocytose et la sécrétion de cytokines par les monocytes (**Dupuy et al., 2003**).

### **5.1.3.3. Caractéristiques de la CRP**

- Demi-vie de 6 à 8 heures.
- Paramètre précoce mais non spécifique de l'inflammation.
- Concentration s'élève dès la 6<sup>ème</sup> heure de l'inflammation. En moyenne, elle devient pathologique 24 h après le début de l'inflammation et se normalise rapidement après la disparition de la source de l'inflammation. Sa concentration peut être multipliée par 500 ou 1000 lors d'une inflammation aiguë. Le retour à une valeur physiologique permet de juger de l'efficacité du traitement.
- S'élève fortement en cas d'infection bactérienne et modérément en cas d'infection virale, parasitaire ou myco-bactérienne.
- En postopératoire, on observe une augmentation de la CRP d'autant plus importante que l'intervention est longue. Elle est suivie d'une normalisation rapide. La persistance d'un taux élevé ou l'augmentation de la CRP en postopératoire fait redouter une complication.
- Insuffisances hépatites majeures influencent négativement la production de CRP (**Borghini, 2013**).

### **5.1.3.4. Dosage**

Le dosage doit être rapide car la demi vie de la CRP est brève. Il n'est pas modifié en cas d'hémolyse ou d'hyper-bilirubinémie. De nombreuses techniques ont été mises au point au cours de l'histoire pour doser la CRP mais deux seulement sont actuellement utilisées par les laboratoires d'analyses : la technique d'immuno-néphélométrie et celle d'immuno-turbidimétrie. Les deux techniques sont basées sur la capacité de la CRP à se lier à une grande variété de ligands biologiques formant un complexe (CRP-ligand). Quand un réactif contenant des anticorps anti-CRP humains est ajouté à un échantillon, la CRP se lie aux anticorps formant un complexe (CRP-ligand) insoluble, qui peut être visualisé et mesuré ensuite.

La technique la plus utilisée est l'immunoturbidimétrie, il s'agit d'une méthode quantitative d'immun-précipitation en milieu liquide, rapide, permettant d'obtenir un résultat en moins de 10 minutes (**Aourdache et Tebib, 2017**).

### **5.1.3.5. Intérêt clinique:**

Le taux de CRP augmente suite à certaines pathologies (**Du Clos et Mold, 2004**):

- Processus inflammatoires : arthrites, rhumatisme articulaire aigu, maladie de Crohn.
- Infections bactériennes : bon marqueur de la méningite.

- Nécroses tissulaires : marqueur de prédiction de risque d'accident cardiovasculaire, pancréatites.
- Néoplasmes malins : carcinomes, sarcomes, lymphomes.
- Traumatismes : brûlures, fractures, interventions chirurgicales.
- Pathologie néonatale : elle ne traverse pas le placenta, ce qui permet de différencier une inflammation d'origine maternelle d'une inflammation propre à l'enfant.
- Maladies cardio-vasculaires.

Mais aussi suite à des situations non pathologiques (**Borghini, 2013**) :

- Durant toute la grossesse.
- Prise d'estrogènes.
- Inhalation de fumée de cigarette.

## **5.2. Biomarqueurs récemment utilisés**

### **5.2.1. Procalcitonine**

La procalcitonine ou PCT est la pro-hormone de la calcitonine.

#### **5.2.1.1. Historique**

Après la découverte que la calcitonine est issue d'un précurseur, dénommé procalcitonine (PCT), dont la séquence est établie dès 1984 à partir d'ARN messenger (ARNm) extraits d'une tumeur thyroïdienne, une équipe de l'institut Gustave-Roussy (Villejuif, France) produit des anticorps spécifiques de régions distantes de cette molécule afin de disposer d'un dosage immuno-radiométrique de la PCT (**Bohuon, 2000**).

En 1991, une équipe de médecins militaires testent ce dosage chez des grands brûlés avec ou sans lésions d'inhalation et observent une augmentation considérable de la PCT dans le sang des patients présentant un sepsis sévère (étude non publiée, mais relatée) (**Chourrout, 2008**).

En 1993, à l'hôpital parisien Saint-Vincent-de-Paul, la PCT est dosée chez des enfants atteints de méningites et d'autres infections sévères : les résultats montrent de manière spectaculaire que la PCT est élevée dans les infections bactériennes, mais normale dans les infections virales.

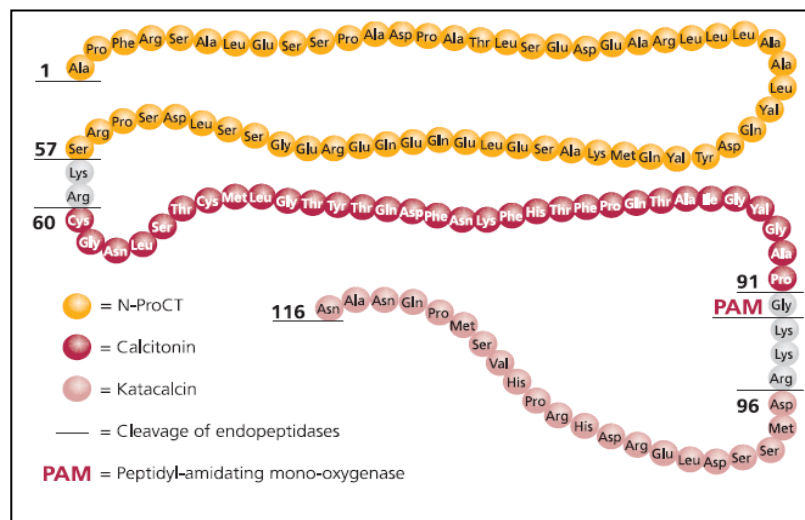
La même année, la société Brahms Diagnostica® acquiert les droits exclusifs d'exploitation du brevet. Dès 1996, la société Brahms® propose une première trousse de dosage de la PCT dont le principe repose sur une immunométrie et un signal luminométrique.

En 2002, Brahms® développe un dosage automatisé de la PCT sur son automate Kryptor. Outre un gain de praticabilité, cette technique garantit une bonne meilleure sensibilité fonctionnelle ouvrant la voie à de nouvelles indications dans le cadre du diagnostic d'infections bactériennes plus bénigne que celles étudiées jusqu'alors et de l'orientation de la conduite de l'antibiothérapie (**Chourrout, 2008**).

### 5.2.1.2. Structure

La PCT est un polypeptide de 116 AA, d'un poids moléculaire de 12793 Da (**Figure 03**). La transcription du gène CALC-1 est responsable de la synthèse de la pré-Procalcitonine, un polypeptide de 141 AA. Un clivage protéolytique aboutit à la synthèse de la PCT. A son tour, la PCT est clivée en 3 peptides (**Figure 03**) :

- Une partie N-terminale de 57 AA ;
- Une partie C-terminale de 21 AA, la katacalcine ;
- Une partie médiane de 32 AA, la calcitonine (**Devigne, 2016**).



**Figure 03.** Structure peptidique de la Procalcitonine (**Devigne, 2016**).

### 5.2.1.3. Synthèse

Seul le gène CALC-I (situé sur le chromosome 11) de la superfamille des cinq gènes CALC, code pour la PCT. Trois des quatre autres gènes de cette famille CALC-II, CALC-IV et CALC-V, dérivés probablement du même gène ancestral, codent respectivement pour le calcitonin-gene-related-peptide-II (CGRP-II), l'amyline et l'adrenomedulline. Le gène CALC-III est un pseudo-gène sans produit de transcription (**Chourrout, 2008**).

Le gène CALC-I est constitué de six exons : un mécanisme d'épissage alternatif du transcrit primaire aboutit dans les cellules C de la thyroïde à l'ARNm de la preprocalcitonine (exons I, II, III, IV) et dans les cellules des ganglions neuronaux à l'ARNm de la CGRP-I (exons I, II, III, V et VI). (**Figure 04**). La préprocalcitonine est un polypeptide de 141 acides aminés (AA) composé de :

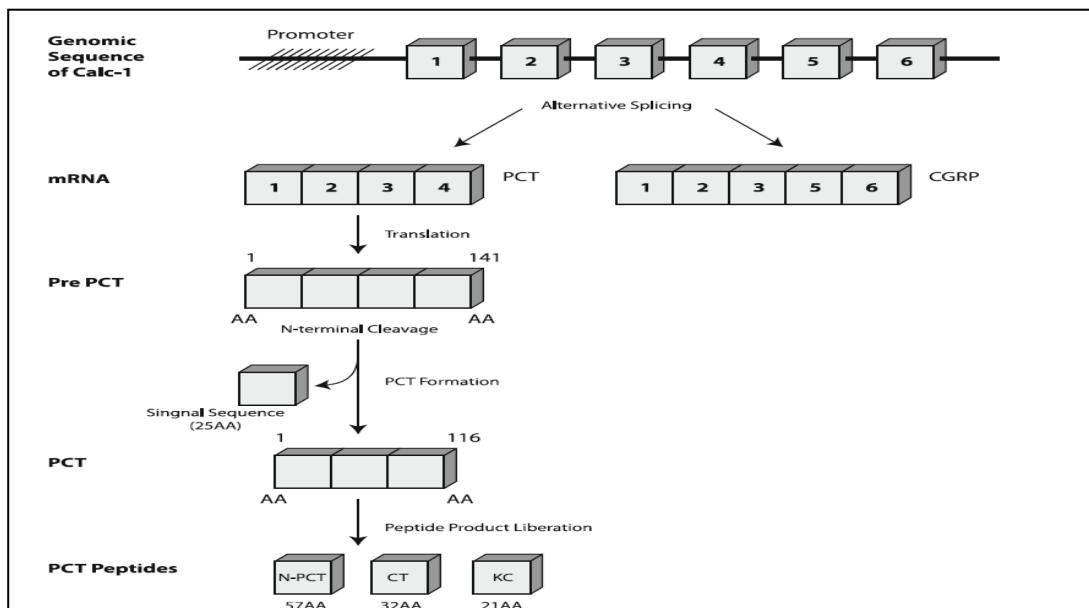
- Un peptide signal de 25 AA dans la partie N-terminale assurant le transport vers le réticulum endoplasmique ;
- La PCT (116 AA) où plusieurs clivages enzymatiques aboutissent à la production de trois fragments :



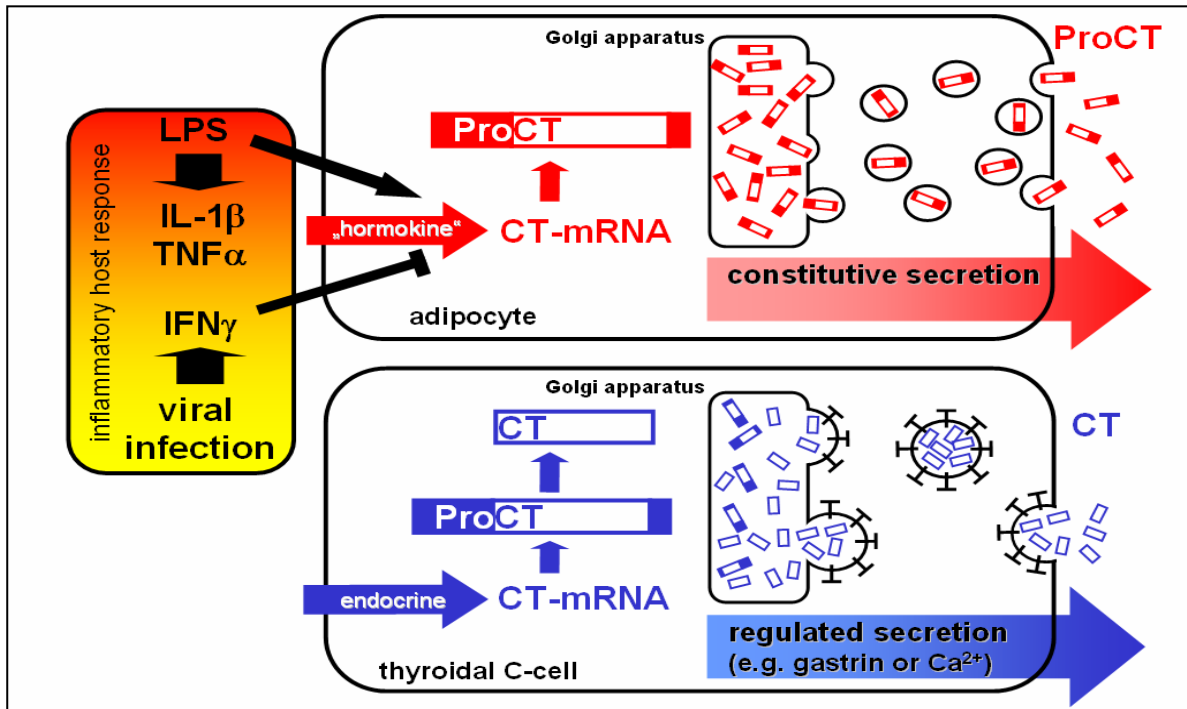
- Le fragment N-terminal de la procalcitonine (57 AA), commun à la proCGRP ;
- La calcitonine immature (33 AA) qui, après amidation de la proline C-terminale, devient la calcitonine active mature de 32 AA ;
- La katacalcine ou carboxy-terminal-calcitonin-peptide (21 AA).

Dans des conditions normales, l'expression du gène CALC-I est limitée aux cellules C de la thyroïde et aux cellules K neuroendocriniennes du poumon. Dans ce cas la PCT soit quasiment indétectable car elle est convertie en calcitonine mature qui est stockée dans les vésicules denses, et sa sécrétion extracellulaire obéit à des signaux endocriniens (**Chourrout, 2008**).

Lorsqu'une infection bactérienne se déclare, le gène CAL-I perd sa spécificité tissulaire. La PCT est alors synthétisée de façon ubiquitaire (le foie, le poumon, le rein, l'intestin, le tissu adipeux ...) et stockée dans des granules de sécrétion. Les étapes de maturation en calcitonine ne sont pas effectuées lors de cette synthèse. À noter que les patients thyroïdectomisés conservent toutefois une capacité de sécrétion de PCT. La production de PCT est très spécifique de l'origine bactérienne du syndrome inflammatoire. Dans ce cas précis, il y a interaction entre la bactérie et les monocytes entraînant une activation des monocytes suivi de la synthèse de médiateurs dont des chémokines et des cytokines : IL6, IL-1 $\beta$  et TNF  $\alpha$ . Le TNF  $\alpha$  semble être un élément déterminant dans la synthèse de la PCT (**Wolff, 2011**). En revanche, l'interféron IFN  $\gamma$  est apparu comme un inhibiteur de l'action inductrice de l'IL-1 $\beta$  (**Figure 05**) (**Graf, 2007**).



**Figure 04.** Synthèse de la Procalcitonine (**Devigne, 2016**).



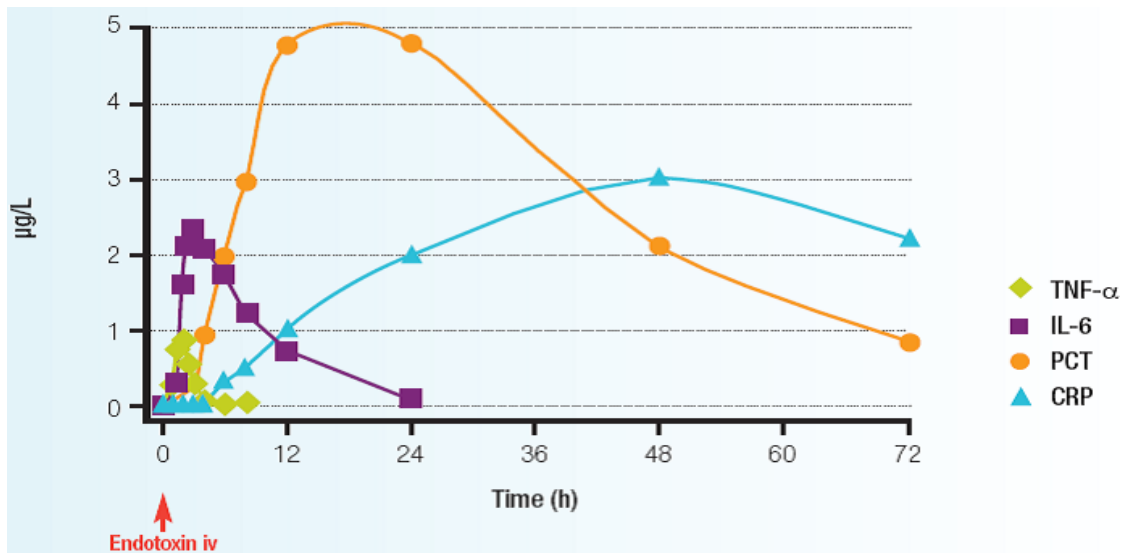
**Figure 05.** Représentation de la synthèse de la Procalcitonine dans les conditions normales et au cours d’une infection bactérienne (Sebok, 2006).

#### 5.2.1.4. Cinétique de la Procalcitonine

Suite à l’injection d’une endotoxine bactérienne à des volontaires sains, la concentration sérique de PCT commence de s’élever dans les 4 heures, pour atteindre un pic entre 6 et 8 heures et rester à un plateau pendant plus de 24 heures.

Par comparaison, d’autres molécules de la réponse inflammatoire comme le TNF- $\alpha$  et l’IL-6 montrent une élévation plus rapide (pic entre 2 et 3 heures) et un retour à la normale dans les 8 heures. Quant à la protéine C-réactive (CRP), sa réponse est plus tardive, avec un pic dans les 24 à 48 heures suivant la stimulation (**Figure 06**).

Lorsque le facteur inducteur disparaît, suite à un traitement antibiotique, par exemple, le taux sanguin de PCT diminue de 50% par 20 à 24 heures (**Graf, 2007**).



**Figure 06 :** Cinétique de la Procalcitonine comparée à d'autres marqueurs inflammatoires lors d'une infection.

### 5.2.1.5. Rôle physiopathologique de la Procalcitonine

Chez le sujet sain, la PCT n'a pas de rôle physiologique connu, excepté celui de servir de précurseur à la calcitonine. En cas d'inflammation systémique, le rôle exact de la PCT au sein de la cascade de l'inflammation n'est pas complètement établi mais la PCT semble être plus qu'un simple médiateur. Elle semble avoir un rôle physiopathologique. En effet, l'injection de la PCT à un animal augmente la mortalité alors que sa neutralisation améliore la survie. La PCT pourrait interférer avec les cytokines pro-inflammatoires sur la libération de NO par les synthétases (Venet *et al.*, 2002).

D'après Matera *et al.* (2012), la PCT a un effet neutralisant sur le Lipopolysaccharide (LPS), ce qui conduit à une inhibition significative des médiateurs majeurs de l'inflammation stimulé par les LPS ; en effet, lorsque le LPS était pré-incubé avec différentes concentrations de PCT, la libération d'IL-10 et de TNF- $\alpha$  par les cellules mononucléaires périphériques (PBMC) diminuait de manière concentration-dépendante ainsi que, la libération de la protéine chimiotactique par les monocytes montrait une réduction.

La PCT *in vitro* est un chimio-attractif des monocytes qui désactive la chimiotaxie en présence de médiateurs inflammatoires supplémentaires (Wiedermann *et al.*, 2002).

Un des mécanismes moléculaires responsable pourrait être une régulation du récepteur CD11b à la surface des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) impliqué dans le chimiotactisme et la diapédèse. En effet, la PCT diminue l'expression membranaire de CD11b des PNN en dehors de toute activité neutralisante du LPS par une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire.

Ainsi, la PCT a un rôle anti-inflammatoire direct par neutralisation du LPS, et indirect entre autres par diminution de l'activation des PNN. La PCT pourrait avoir un rôle physiologique de freinateur de la réaction inflammatoire en réponse à la décharge cytokinique initiale (**Monneret *et al.*, 2003**).

En conclusion, la PCT est qualifiée d'hormokine par certains auteurs (**Dahaba et Metzler, 2009**) pour son rôle de précurseur hormonal à l'état physiologique qui se voit impliquer dans la réaction cytokinique en réponse à une stimulation bactérienne. Les données actuelles suggèrent que son rôle pourrait être un rôle de régulation et de freination de la cascade inflammatoire en réponse à un stimulus bactérien. Cela expliquerait également le caractère délétère de taux élevés de PCT avec une freination trop importante de la réaction inflammatoire nécessaire à la bactéricide (**Pouly, 2017**).

#### **5.2.1.6. Méthodes de dosage**

Différentes trousse sont à disposition du laboratoire médical, mais toutes sont basées sur le principe d'un test immunométrique de type sandwich utilisant, d'une part, un anticorps anti-calcitonine et, d'autre part, un anticorps dirigé contre la katacalcine.

L'utilisation de deux anticorps garantit la détection spécifique des précurseurs de la calcitonine, et non de l'hormone mature.

Les trousse diffèrent entre elles par la technologie de détection des complexes (anticorps1-PCT-anticorps2) formés, et par le type d'automate utilisé (**Graf, 2007**).

À ce jour, la PCT peut être dosée par plusieurs méthodes (**Hausfater, 2011**) :

- la méthode immuno-luminométrique (LumiTest® PCT, Brahms Biomarkers ThermoFisher Scientific, Berlin). Cette technique nécessite deux heures. La limite de détection est de 0,1 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle (définie comme la concentration la plus faible donnant un coefficient de variation inter-série inférieur à 10 %) est d'environ 0,3 ng/ml.

- la technologie TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) qui a été automatisée sur l'automate Kryptor® (Brahms Biomarkers ThermoFisher Scientific, Berlin). Le temps d'analyse est de 19 minutes. La limite de détection est de 0,02 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle de 0,06 ng/ml.

- ces dernières années, le dosage de la PCT a été développé sur d'autres automates : VIDAS® (Bio-Mérieux), ADVIA Centaur® (Siemens) et Elecsys® (Roche). Les sensibilités fonctionnelles sont respectivement de 0,09, inférieur à 0,05 et 0,06 ng/ml. Les performances analytiques des

dosages réalisés sur VIDAS® sont comparables aux résultats obtenus sur Kryptor®; délai de résultat : 20 min.

- parallèlement à ces méthodes automatisées, il existe une méthode semi-quantitative, PCT Q® Brahms utilisant une technique d'immuno-chromatographie, mais dont les difficultés d'interprétation et de lecture ne sont pas adaptées aux seuils utilisés en médecine d'urgence.

#### **5.2.1.7. Valeurs de référence et interprétation**

Les concentrations de PCT sont corrélées à l'étendue de l'infection et à la sévérité de la réponse inflammatoire de l'hôte. Les valeurs de référence sont à interpréter avec l'ensemble des données cliniques :

- < 0.5 ng/ml : sepsis improbable ; une infection bactérienne locale est toutefois possible.
- 0.5 à 2.0 ng/ml : risque modéré d'infection systémique.
- 2.0 à 10.0 ng/ml : sepsis probable.
- > 10.0 ng/ml : sepsis sévère (**Caquet, 2015**).

#### **5.2.1.8. Limites de dosage**

Diverses situations pathologiques peuvent conduire à de faux résultats positifs ou négatifs :

##### **a. Faux-positifs**

Il existe des situations cliniques non infectieuses associées à une augmentation de la PCT. Certains cas de faux positifs peuvent s'expliquer par un mécanisme physiopathologique impliquant des cellules C de la thyroïde ou de cellules proches de part leur origine embryologique. D'autres cas de faux positifs peuvent s'expliquer par l'implication de TNF $\alpha$  (**tableau 01**) (**hausfater, 2007**).

##### **b. Faux-négatifs**

La PCT est avant tout un marqueur d'infection bactérienne sévère. Ce qui signifie qu'une infection localisée peut ne pas s'accompagner d'une élévation significative du marqueur (**tableau I**) (**hausfater, 2007**).

**Tableau I : Situations pathologiques associées à des faux-négatifs et faux-positifs du dosage de Procalcitonine (Nizeyimana, 2011).**

Faux-positifs	Faux-négatifs
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies et syndromes systémiques.</li> <li>- Syndrome d'activation macrophagique.</li> <li>- Maladie de Kawasaki.</li> <li>- Coup de chaleur.</li> <li>- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.</li> <li>- Syndrome d'hyper-IgD.</li> <li>- Phases aiguës de situations circonstancielles.</li> <li>- Premiers jours du polytraumatisé.</li> <li>- Premiers jours du grand brûlé.</li> <li>- Nouveau-né dans les 1ers 48 heures de leur vie.</li> <li>- Hépatites virales (en cas de cytolysse importante).</li> <li>- Thyroïdite de De Quervain.</li> <li>- Cancérologie et hématologie.</li> <li>- Réactions de rejet du greffon contre l'hôte.</li> <li>- Carcinomes bronchiques à petites cellules.</li> <li>- Cancers médullaires de la thyroïde</li> <li>- Tumeur carcinoïde.</li> <li>- Foie multi-métastatique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation des méthodes de dosage. très peu sensibles.</li> <li>- Certaines pneumonies. communautaires vues précocement.</li> <li>- Pneumonies à germes atypiques.</li> <li>- Certaines infections à des bactéries intracellulaires (la tuberculose, la brucellose, et la maladie de Lyme).</li> <li>- Infections localisées (ex. : abcès parties molles).</li> <li>- Médiastinites.</li> </ul>

### 5.2.1.9. Intérêt clinique de la Procalcitonine

Plusieurs études ont souligné l'intérêt du dosage de la PCT en tant que marqueur d'infection dans des situations diagnostics difficiles où CRP et/ou cytokines ne permettent pas la distinction entre inflammation sévère non infectieuse et infection. Des taux élevés de PCT sont observés au cours des infections généralisées, bactériennes, fongiques, parasitaires ; les infections bactériennes localisées, les infections virales sont associées à des taux normaux ou faiblement augmentés de PCT (**Batard et al., 2003**).

#### A. intérêt diagnostic

La recherche d'éléments diagnostics fiables et spécifiques permet une bonne orientation ainsi qu'une meilleure surveillance des patients, elle constitue une voie essentielle pour la prise en charge des pathologies sévères. C'est dans ce cadre que s'inscrit le dosage de la PCT sérique en tant que marqueur d'états infectieux sévères (**Jemli et al., 2007**).

Pour utiliser la PCT pour le diagnostic de l'infection ou de l'inflammation systémique également dans la période postopératoire, elle ne devrait pas être sensiblement induite par le traumatisme chirurgical chez les patients ayant un cours postopératoire régulier (**Meisner *et al.*, 1998**).

## **A.1 infection versus inflammation**

### **A.1.a. Procalcitonine dans les maladies systémiques**

Une des applications privilégiées de la PCT en médecine est certainement sa capacité à différencier un processus infectieux bactérien d'un processus inflammatoire, capacité que n'ont ni la mesure de la VS, ni le dosage de la CRP (**Hausfater, 2007**).

### **A.1.b. Procalcitonine en postopératoire**

La période post opératoire peut être marquée par une augmentation de la PCT sans pour autant qu'il ne soit retrouvé de critères infectieux. Ainsi, en analysant la cinétique quotidienne de la PCT en post opératoire précoce hors de tout sepsis, Meisner et al, ont constaté des différences selon les types de chirurgie. En cas de chirurgie mineur ou périphérique, la PCT s'élevait faiblement et ce de manière inconstante, plus la chirurgie était majeure, plus la PCT augmentait en post opératoire. Cependant, les plus forts taux étaient observés en cas de chirurgie abdominale (**Meisner *et al.*, 1998**).

### **A.1.c. Procalcitonine en post-transplantation**

Il existe un pic de PCT dans les deux à trois jours suivant la transplantation. Passé cette période, le dosage de PCT permet de différencier en présence d'un patient fébrile une réaction de rejet aiguë (où la PCT reste basse) d'une complication infectieuse (où la PCT s'élève) (**hausfater, 2007**).

## **A.2. Infection bactérienne/parasitaire versus infection virale**

La distinction entre infection bactérienne/parasitaire d'un côté et infection virale de l'autre est souvent difficile à établir sur les seuls éléments cliniques. Par ailleurs, ni la numération formule sanguine (FNS), ni la CRP ne sont suffisamment discriminantes. La PCT n'augmentant pas au cours des infections virales, ce marqueur trouve naturellement une application dans ce contexte (**Hausfater, 2011**).

## **B. intérêt pronostique**

La concentration en PCT est étroitement liée à la gravité de l'inflammation systémique, et la cinétique de l'induction et de l'élimination du PCT est prévisible de manière fiable. La mesure du PCT en série peut donc être utilisée pour surveiller l'activité de la maladie chez les patients atteints de septicémie et d'inflammation systémique. Ces mesures peuvent aider à prendre des décisions thérapeutiques et

diagnostics, car un déclin ou une augmentation de la PCT indique des changements dans l'activité de l'inflammation systémique qui peuvent ou non nécessiter une modification du diagnostic ou de la thérapie. L'évolution des concentrations de PCT au cours du temps est également liée au pronostic de l'inflammation systémique. L'augmentation continue des concentrations plasmatiques de PCT indique généralement que l'inflammation systémique n'a pas diminué, que l'infection n'est pas maîtrisée et / ou que les mesures thérapeutiques ne sont pas efficaces. Ces patients sont plus susceptibles d'avoir un mauvais pronostic. Initialement, les concentrations élevées de PCT n'indiquent pas nécessairement un mauvais pronostic, surtout quand l'inflammation ou la maladie sous-jacente répond bien au traitement (**Meisner, 2002**).

### **C. Intérêt de surveillance de l'antibiothérapie**

Lorsque l'antibiothérapie était guidée par le dosage de PCT, la durée moyenne de traitement antibiotique était réduite.

Plusieurs études ont confirmé l'efficacité de la PCT dans la réduction de l'antibiothérapie dans les pneumopathies communautaires, les exacerbations de bronchite chronique et les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures. Sur la base de ces travaux, le forum médical Suisse a publié en 2008 l'organigramme de l'algorithme d'une antibiothérapie pilotée par la PCT dans les infections respiratoires en fonction de ses valeurs initiales, de leurs variations et de l'évolution clinique (**Annexe 3**) (**wolff, 2011**).

En réanimation, il semble aussi possible de réduire le volume de consommation d'antibiotiques en ayant recours au dosage de la PCT. L'étude Prorata, réalisée en réanimation, avait pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une stratégie utilisant la PCT pour réduire l'exposition aux antibiotiques par rapport à un groupe contrôle dans lequel les décisions étaient prises selon les recommandations de la littérature. Dans le groupe expérimental, les investigateurs se servaient de deux algorithmes, l'un pour débiter l'antibiothérapie, l'autre pour éventuellement l'arrêter, en fonction de la cinétique de décroissance de la PCT (**Tableau II**). Cette étude a montré qu'en utilisant la PCT (dosage quotidien), on pouvait obtenir une réduction de 23 % de l'exposition aux antibiotiques dans les 28 jours suivant l'inclusion sans effet délétère pour le malade (pas de différence de mortalité et du nombre de rechutes d'infections) (**Wolff, 2011**).



**Tableau II : valeurs de suivi de la PCT dans l'étude ProRATA (Bouadma, 2010).**

Initiation	
PCT < 0,25 ng/mL	⇒ ATB fortement déconseillé
0,25 < PCT < 0,5 ng/mL	⇒ ATB déconseillé
0,5 < PCT < 1 ng/mL	⇒ ATB conseillé
PCT > 1 ng/mL	⇒ ATB fortement conseillé
Surveillance	
PCT < 0,25 ng/mL	⇒ Arrêt des ATB fortement conseillé
Décroissance > 80 % du pic de concentration de la PCT	⇒ Arrêt conseillé
0,25 < PCT < 0,5 ng/mL	
Décroissance < 80 % du pic de concentration de la PCT	⇒ Poursuite des ATB conseillée
PCT > ou = à 0,5 ng/mL	
PCT > 0,5 ng/mL	⇒ Changement d'ATB fortement conseillé

## **Chapitre 2**

# **MATERIEL et METHODES**

## Chapitre 2

# MATERIEL et METHODES

---

### 2.1. Présentation et type de l'étude

Notre étude a été effectuée pendant une durée de trois mois (Mars - Mai 2018) et ce au niveau du laboratoire des urgences de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) de Ain Naadja (Alger). Il s'agit d'un laboratoire avec plusieurs unités (hémostase, biochimie, hormonologie...) qui réalise des analyses 24h/24h. Notre étude s'est déroulée au niveau de l'unité Hormonologie-Biochimie.

C'est une étude prospective descriptive portant sur 244 patients où nous avons recensé tous les patients ayant bénéficié d'un dosage de PCT et de CRP qui ont été admis à l'un des services hospitaliers suivant : les urgences, chirurgie cardio-vasculaire, hématologie, pédiatrie, réanimation médicale et réanimation cardiaque. Il a été noté qu'un même patient pouvait subir le dosage de ces paramètres (PCT et CRP) plusieurs fois et ce dans le but de suivre l'évolution de son état clinique.

#### Données analysées

Les paramètres pris en compte pour notre étude sont :

- \*Données épidémiologiques à savoir le sexe et l'âge.
- \*Données cliniques : la pathologie.
- \*Données biologiques : résultats des tests CRP et PCT.

Nous n'avons pas pu faire le dosage des autres paramètres (FNS, VS, Ferritine) chez le même patient car ces dosages n'effectuent pas dans le même type de tube.

### 2.2. Matériel

#### 2.2.1. Patients

Au total, 244 patients admis à l'un des services des urgences ont été inclus dans notre étude et qui sont répartis en 163 de sexe masculin et 81 de sexe féminin et présentant un ou plusieurs signes cliniques de l'inflammation (hyperthermie  $> 37,5^{\circ}\text{C}$  ou hypothermie  $< 36^{\circ}\text{C}$ , fréquence cardiaque  $> 90$  bpm, fréquence respiratoire  $> 20$  cpm).

#### 2.2.2. Appareillage et réactifs pour le dosage de Procalcitonine

##### - Vidas® B.R.A.H.M.S. PCT™

C'est un test automatisé sur les instruments de la famille VIDAS (**figure 07**) permettant un dosage de PCT humaine dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assy). Associé à d'autres tests de laboratoire et au contexte clinique, Vidas®B.R.A.H.M.S. PCT™ est une aide à l'évaluation du risque de progression en sepsis sévère et choc septique lors du premier jour d'admission des patients hospitalisés en réanimation.



**Figure 07:** Mini-Vidas BRAHMS PCT de Bio-Mérieux (**Originale, 2018**).

### ➤ **Principe**

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône (SPR®) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-procalcitonine marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon/conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part, au conjugué formant ainsi un sandwich. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés.

Deux étapes de révélation sont ensuite effectuées successivement. A chaque étape, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphat) est aspiré puis refoulé dans le cône : l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à deux courbes de calibration mémorisées correspondant aux deux étapes de révélation. Un signal seuil gère le choix de la courbe de calibration à utiliser pour chaque échantillon.

### **- Composition et reconstitution des réactifs du coffret**

#### **• Le cône :**

Le cône SPR® (**Annexe 4**) est sensibilisé au moment de la fabrication par des immunoglobulines monoclonales de souris anti-procalcitonine humaine. Chaque cône est identifié par le code PCT. Utiliser uniquement le nombre de cônes nécessaires et laisser les cônes utilisés dans leur sachet.

NB : refermer complètement le sachet après ouverture.

- **La cartouche :**

La cartouche (**Annexe 5**) est composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée. L'étiquette comporte un code à barre reprenant principalement le code du test, le numéro de lot et la date de péremption du coffret. Le premier puits comporte une partie prédécoupée pour faciliter l'introduction de l'échantillon. Le dernier puits est une cuvette permettant la lecture en fluorimétrie. Les différents réactifs nécessaires à l'analyse sont contenus dans les puits intermédiaires (**Annexe 6**).

**- Contrôle de qualité**

Deux contrôles sont inclus dans chaque coffret VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT™. Ces contrôles doivent être utilisés à l'ouverture de chaque nouveau coffret afin de vérifier l'absence d'altération des réactifs. Chaque calibration doit être également vérifiée à l'aide de ces contrôles. Pour que l'instrument puisse vérifier la valeur des contrôles, il faut les identifier par C1 et C2.

**2.2.3. Appareillage et réactifs pour le dosage de Protéine C-Réactive**

INDIKO est un automate de paillasse à chargement aléatoire entièrement automatisé pour les analyses de biochimie générale et spécialisée (**Figure 8**).



**Figure 08:** INDIKO de Thermo Fisher Scientifics (**Originale, 2018**).

Il est constitué de :

- deux compartiments :
  - Un compartiment mixte échantillons et réactifs d'une capacité de 6 portoirs maximum, permettant la combinaison de portoirs échantillons de 9 positions et de portoirs réactifs de 6 positions. Les réactifs spécialement conçus et optimisés pour l'automate Indiko sont prêts à l'emploi.
  - Un compartiment pour des cuvettes réactionnelles à usage unique et à faible volume.
- Un flacon pour le remplissage d'eau et deux autres flacons poubelles.

## ➤ Principe

Le dosage de la CRP sur INDIKO se réalise par la méthode immuno-turbidimétrique. Cette méthode consiste en la détermination immunochimique de la concentration d'une protéine dans un liquide biologique par mesure de la lumière transmise : en présence d'une concentration constante d'anticorps (anti-CRP), le signal lumineux transmis est inversement proportionnel à la concentration d'AG (les protéines à doser : CRP). Cette méthode repose donc sur la loi de Beer-Lambert :

$C=A/\epsilon.l$  (avec  $A$ =absorbance,  $\epsilon$ =coefficient d'absorption molaire (l/mol.cm) et  $l$ =épaisseur de la solution traversée (cm)). Dans cette méthode on admet que la lumière diffusée n'intervient pas. La lecture se fait en point final ou mieux, en cinétique d'élimination des réactions non spécifiques).

### - Composition des réactifs

- Antisérums ou anticorps anti-CRP.
- Tampon.
- Diluant.

## 2.2. Méthodes

### 2.3.1. Dosage de la Procalcitonine par technique ELFA

#### - Nature et prélèvement des échantillons :

Les prélèvements sanguins ont été recueillis dans un tube sec.

#### - Préparation des échantillons :

- Type de prélèvement :

- Tubes secs : attendre la coagulation des échantillons et centrifuger selon les recommandations du fabricant de tubes pour éliminer toute présence de fibrine (4100 rpm pendant 03 min).

#### - Interférences liées à l'échantillon :

Il est néanmoins conseillé de ne pas utiliser d'échantillons visiblement :

- Hémolysés (après surcharge d'échantillon en hémoglobine jusqu'à 347  $\mu\text{mol/L}$  de monomère).
- Lipémique (après surcharge d'échantillon en lipides jusqu'à 30 g/L d'équivalent triglycérides).
- De la bilirubinémie (après surcharge d'échantillon en bilirubine jusqu'à 574  $\mu\text{mol/L}$ ). Il est néanmoins conseillé de ne pas utiliser d'échantillons visiblement hémolysés, lipémiques ou ictériques et d'effectuer si possible un nouveau prélèvement.

#### - Mode opératoire

#### Lecture des données du protocole VIDAS® PTC (Protocol Test Cange) et des données MLE :

- Lors de la première utilisation du test :

A l'aide du lecteur code à barres externe de l'instrument.

1-Lire le(s) code(s) à barres PTC situé(s) en fin de notice ; cette lecture permet d'enregistrer les données du protocole VIDAS® PTC dans le logiciel de l'instrument pour sa mise à jour.

2-Lire les données MLE situées sur l'étiquette étui.

NB : si les données MLE ont été lues avant le protocole VIDAS® PTC, relire les données MLE.

- A l'ouverture d'un nouveau lot :

Entrer les spécifications (ou données usine) dans l'instrument à l'aide des données MLE.

Si cette opération n'était pas effectuée avant de commencer les tests, l'instrument ne pourrait pas éditer de résultats.

NB : ces spécifications ne sont entrées qu'une seule fois pour chaque lot.

#### **- Réalisation du test :**

1-Sortir les réactifs nécessaires du réfrigérateur.

2-Utiliser une cartouche PCT et un cône PCT pour chaque échantillon, contrôle ou calibrateur à tester.

3-Le test est identifié par le code PCT sur l'instrument.

-Les calibrateurs identifiés obligatoirement par S1 et par S2, doivent être utilisés en double.

-Si les contrôles doivent être testés, ils seront identifiés par C1 et C2, et dosés en simple.

4-Homogénéiser à l'aide d'un agitateur de type vortex les calibrateurs et/ou les contrôles.

5-La prise d'essai des calibrateurs, des contrôles et des échantillons est de 200 µL pour ce test.

6-Placer dans l'instrument les cônes et les cartouches.

7-Démarrer immédiatement l'analyse. Toutes les étapes sont alors gérées automatiquement par l'instrument.

8-Reboucher les flacons et les remettre à la température préconisée après pipetage.

9- Les résultats sont obtenus en 20 minutes environ. A la fin de l'analyse, retirer les cônes et les cartouches de l'instrument.

10-Eliminer les cônes et les cartouches utilisés dans un récipient approprié.

### **2.3.2. Dosage de la Protéine C-Réactive**

#### **- Préparation de l'échantillon :**

- \* Centrifugation (4100 rpm pendant 3 min).

- \* Vérifier l'échantillon (si la quantité du sérum est insuffisante, on le met dans un godet.

- \* Vérifier l'absence de la fibrine).

#### **- Mode opératoire:**

- \* Programmer l'automate en mettant l'ID du tube suivie par J (jour), et la date (par exemple : 1J/12/05).

- \* Choisir le numéro du portoir et la position où le tube est placé.

- \* Choisir l'examen désiré qui est CRP ultra sensible.

- \* Confirmer les choix.

- \* Ouvrir le compartiment des échantillons, placer le portoir.

- \* Dès que l'échantillon est lis par l'automate et la durée de dosage est affichée, l'analyse commence.

- \* La durée du dosage est comprise entre 12 et 16 min ou plus si l'échantillon a besoin d'une dilution.

- \* Une fois l'analyse est terminé, le résultat sera calculé et affiché.
- \* Retirer le portoir.



## **Chapitre 3**

# **RESULTATS et DISCUSSION**

# RESULTATS et DISCUSSION

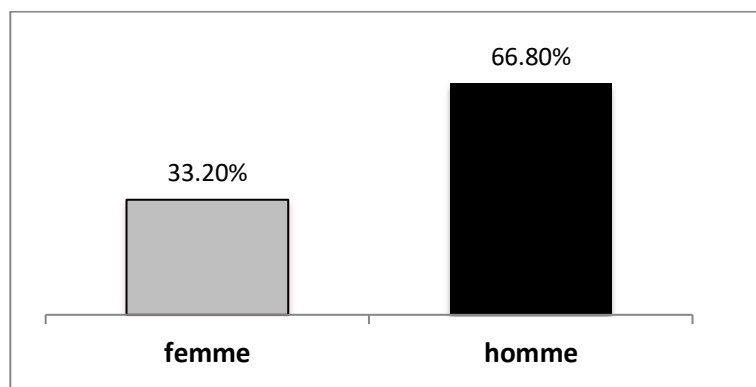
---

### 3.1. Répartition des prélèvements selon les caractéristiques épidémiologiques des patients

#### 3.1.1. Répartition des prélèvements selon le sexe

Au total, 244 échantillons sériques ont été reçus au niveau du laboratoire d'urgences de l'HCA pour le dosage de deux paramètres biologiques à savoir PCT et CRP pour mieux cerner le type de pathologie (infectieuse ou inflammatoire) ou encore ceux appartenant aux bilans préopératoires.

La répartition des patients selon sexe est représentée dans la figure 09.



**Figure 09:** Répartition des patients selon le sexe.

Un taux de 66,8% des prélèvements sériques appartient aux hommes (163 échantillons), alors que pour les femmes ce taux est uniquement le tiers (33,2% soit 81 échantillons).

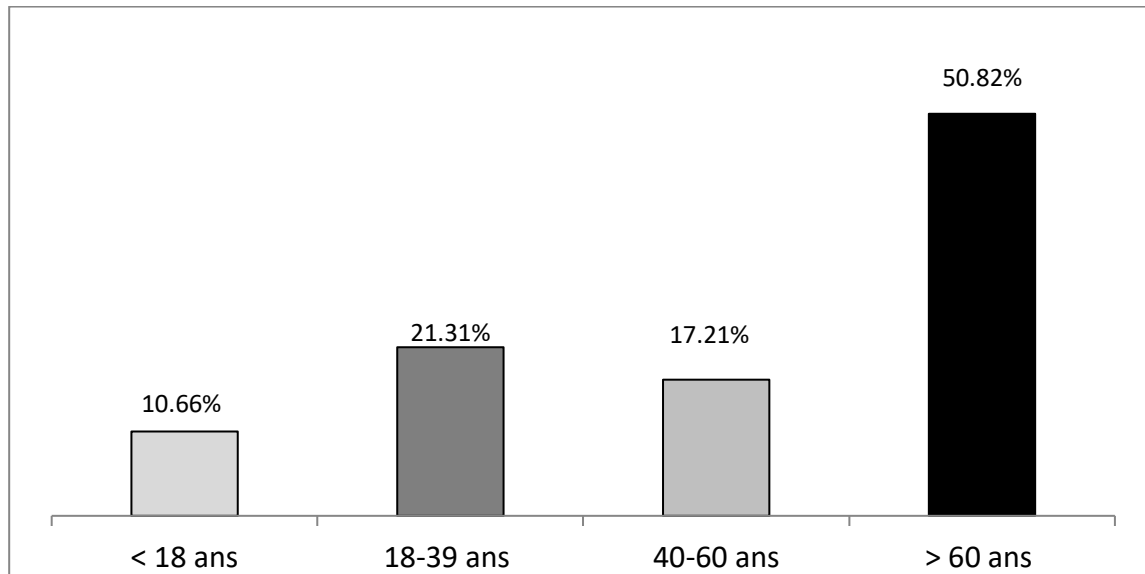
Le sexe ratio est de 2,01.

#### 3.1.2. Répartition des prélèvements selon la tranche d'âge

Concernant la répartition des prélèvements sériques selon l'âge, les résultats sont présentés dans la figure 10.

D'après les résultats obtenus, il apparaît clairement que les prélèvements appartenant aux personnes âgées sont les plus nombreux lors de notre étude avec un taux de 50,82 % soit plus de la moitié ; par la suite nous avons recensé un nombre d'échantillons égale à 52 appartenant aux personnes dans la tranche d'âge est comprise entre 18 et 39 ans soit un taux de 21,31 %, suivi par ceux dont l'âge est compris entre 40 et 60 ans (17,21%), alors que les prélèvements provenant du service pédiatrie (<18 ans) sont les moins nombreux (uniquement 26 échantillons).

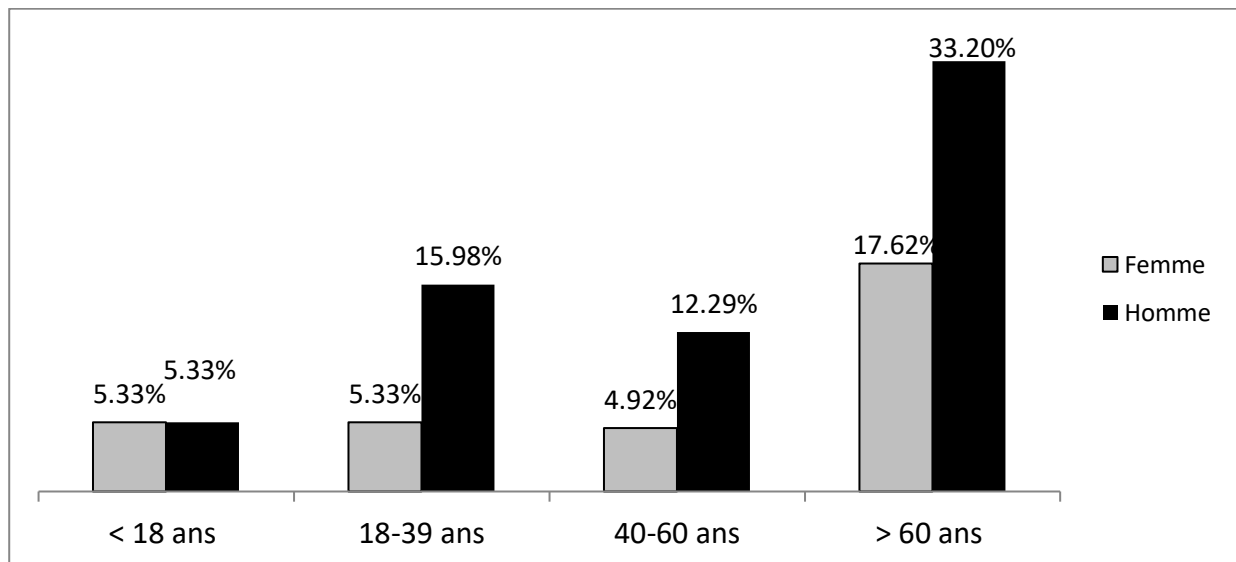
L'âge moyen de notre population étudiée égale à 51,03 ans.



**Figure 10:** Répartition des patients selon l'âge.

### 3.1.3. Répartition des prélèvements selon sexe et âge

Lors de cette étude nous avons réparti les différents prélèvements sériques reçus au niveau du laboratoire en fonction de l'âge et le sexe des patients. Les résultats de cette répartition sont illustrés dans la figure 11.



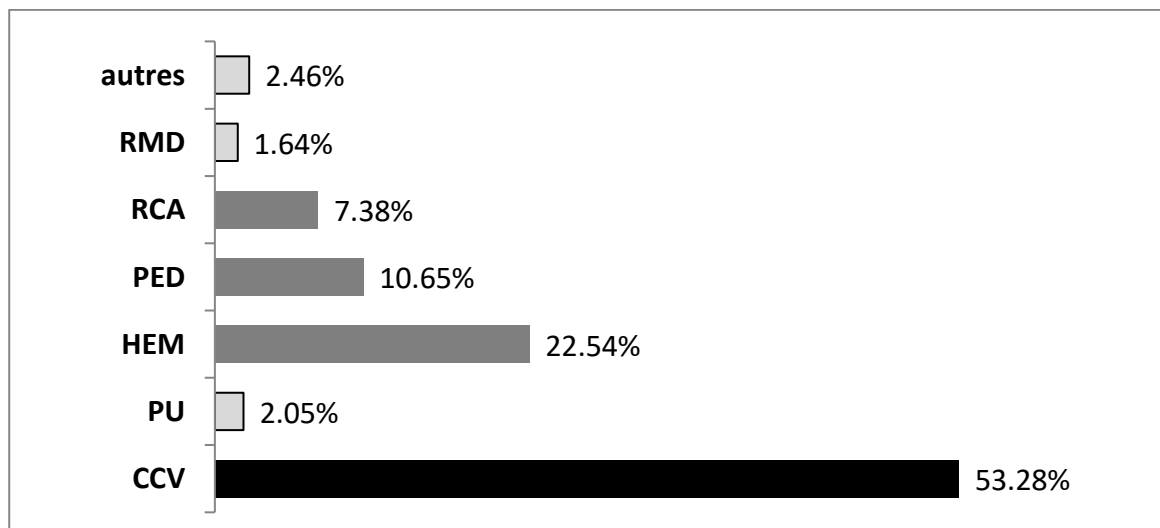
**Figure 11:** Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

À travers ces résultats, nous pouvons constater qu'il existe une prédominance masculine pour tous les tranches d'âge, excepté ceux provenant du service de pédiatrie où nous avons noté une égalité entre les deux sexes (13 prélèvements chacun). À titre d'exemple pour les prélèvements sanguins réalisés

pour les personnes âgées, le nombre des prélèvements masculins est largement supérieur (presque le double) à celui des prélèvements féminin (33,2% versus 17,62%).

### 3.1.4. Répartition des prélèvements selon les services

Un nombre total de 244 prélèvements sanguins ont été prélevés des patients (externe ou hospitalisé) dans différents services hospitaliers de l'HCA, les résultats de cette répartition sont illustrés dans la figure 12.



CCV : Chirurgie cardiovasculaire ; PU : Pavillon des Urgences ; HEM : Service Hématologie ; PED : Service de Pédiatrie ; RCA : Réanimation Cardiaque Adulte ; RMD : Réanimation Médicale ; autres (pneumologie, gastro-entérologie).

**Figure 12:** Répartition des échantillons sériques selon les services.

À la lecture des résultats obtenus, il apparaît clairement que plus de la moitié (53,28%) des prélèvements ont été faits sur des patients hospitalisés au niveau de service des chirurgies cardiovasculaires, qu'ils soient pré ou postopératoire. Par la suite, c'est le service d'hématologie qui est le plus pourvoyeur de patients avec un taux de 22,54% soit 55 prélèvements. Un nombre faible de prélèvements (4 échantillons, soit 1,64 %) ont été reçus du service de réanimation médicale.

### 3.2. Répartition des prélèvements selon les données biologiques

Tous les prélèvements reçus au niveau du laboratoire d'urgence de l'HCA ont été analysés pour le dosage du taux sérique de PCT par la technique ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay), et de CRP par la technique (immuno-turbidimétrie). Les résultats de ces dosages sont répartis selon le degré de sévérité de l'inflammation (**tableaux 03 et 04**).

### 3.2.1. Répartition des prélèvements selon le taux de Procalcitonine

Nous rapportons dans le (**tableau III**) la répartition des patients de notre étude selon les valeurs du dosage de la PCT.

**Tableau III:** Répartition de la population selon le taux de PCT.

Taux de PCT (ng/ml)	Interprétation	Effectif	Taux
< 0,5	Sepsis improbable	136	55,74%
[0,5 – 02[	Risque modéré d'infection systémique	59	24,18%
[02 – 10[	Sepsis probable	29	11,88%
> à 10	Sepsis sévère	20	8,20%
Total	/	244	100%

À noter que plus de la moitié (55,74 %) des prélèvements ont été déclaré négatifs, donc un taux de PCT inférieur à 0,5 ng/ml, ce qui suggère que ces patients ne présentent pas une infection systémique d'origine bactérienne. En revanche, 108 prélèvements (44,26%) ont été déclaré positifs avec des valeurs de PCT qui varient du risque modéré d'infection systémique (24,18%), au sepsis sévère (8,2%) et donc une concentration massive de PCT qui est supérieure à 10 ng/ml. Pour ce qui est du sepsis probable (taux de PCT varie entre 2 et 10 ng/ml), nous avons noté un nombre égal à 29 patients (soit 11,88%).

### 3.2.2. Répartition des prélèvements selon le taux de CRP

Les résultats du dosage de la CRP sont rapportés dans le (**Tableau IV**). Ces résultats ont été répartis en deux groupes selon la présence (CRP > 10 mg/L) ou l'absence (CRP < 10 mg/L) de l'inflammation.

**Tableau IV:** Représentation de la répartition des prélèvements selon le taux de CRP.

Taux de CRP (mg/l)	Interprétation	Effectif	Taux
<10	Absence d'inflammation	57	23,36%
>10	Inflammation	187	76,64%

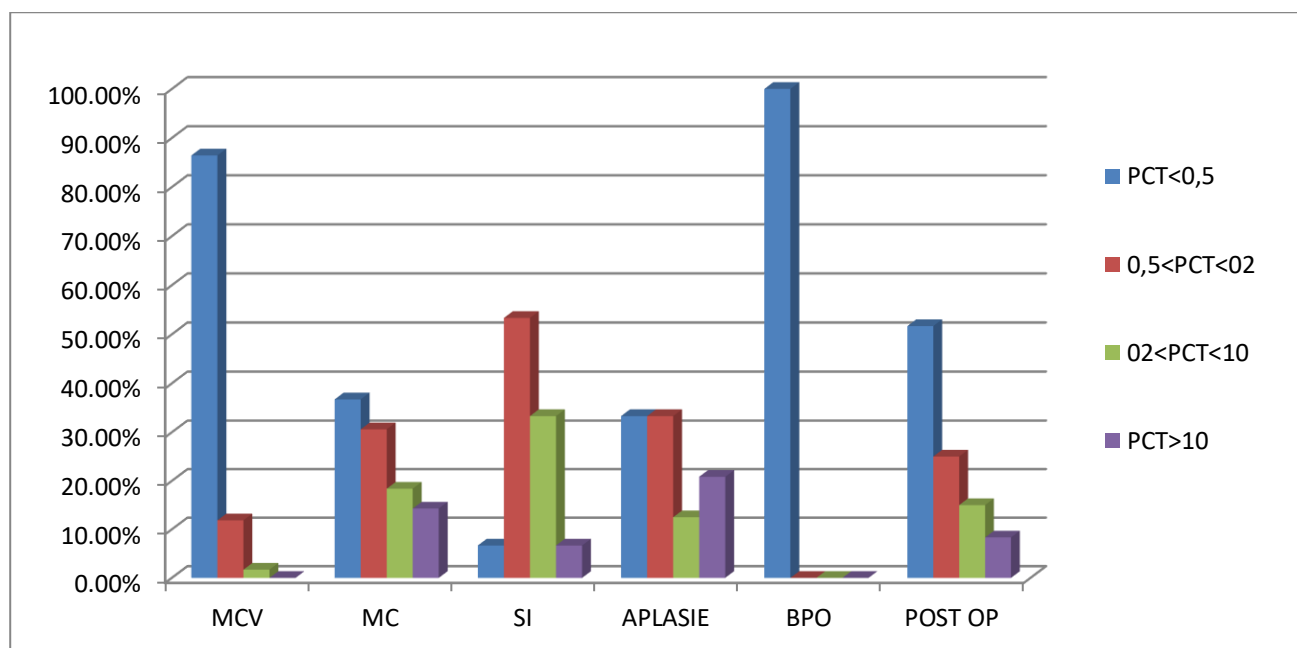
A la lecture des résultats obtenus, nous avons remarqué que plus des trois quart (76.64%) des prélèvements ont été déclaré positifs avec un taux de CRP supérieur à 10 mg/l, alors que 23,36% des prélèvements ont été négatifs (CRP<10 mg/l).

### 3.3. Répartition des prélèvements selon les données cliniques

Tous les patients inclus dans cette étude ont fait l'objet d'un diagnostic médical spécialisé et ont abouti à un certain nombre de pathologies qui ont été recensées et classées selon les taux sériques de PCT et de CRP (Annexes 7 et 8 qui donnent les résultats du dosage pour un nombre réduit de patients atteints d'autres pathologies).

#### 3.3.1. Dosage de la Procalcitonine

Les résultats du dosage de la PCT en fonction du diagnostic médical sont illustrés dans la figure 13.



MCV : Maladie cardio-vasculaire ; MC : Maladie Cancéreuse ; SI : Syndrome Infectieux ; BPO : Bilan Pré Opérateur ;  
Post Op : Bilan Post Opérateur

**Figure 13:** Répartition des taux de Procalcitonine selon le diagnostic médical.

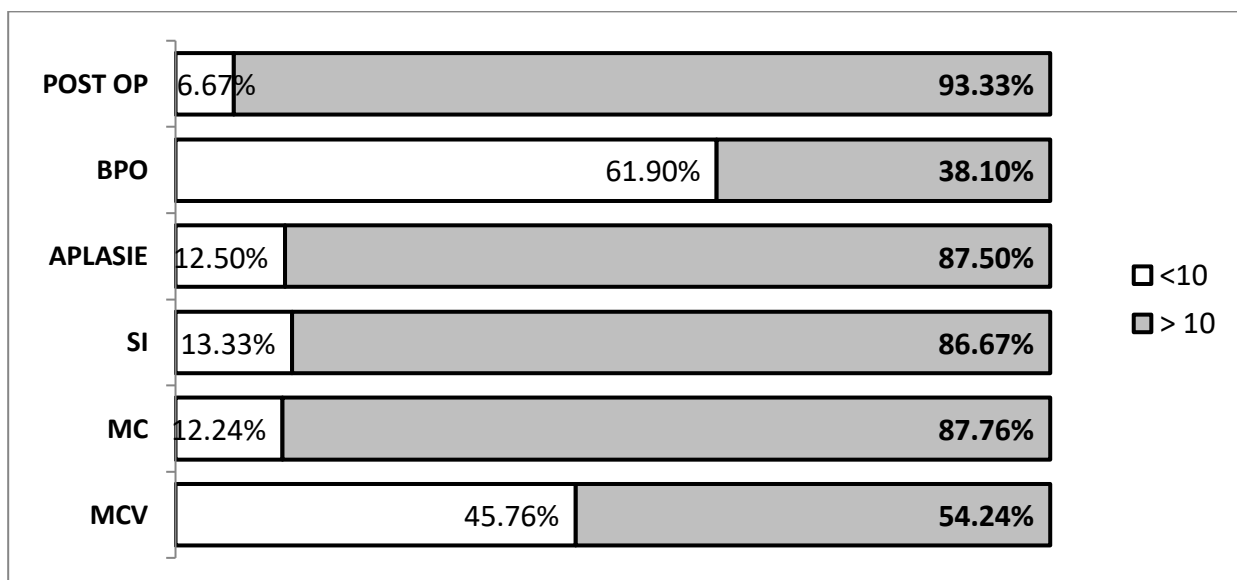
À noter que 108 prélèvements sont déclarés positifs donc un taux de PCT supérieur à 0,5 ng/ml.

Le nombre le plus élevé de prélèvements déclarés positifs (31 cas) ont une étiologie cancéreuse (soit un taux de 28,7%), suivi par ceux des patients ayant subi une opération cardio-vasculaire (29 cas, soit 26,85%) alors que pour ceux présentant une étiologie aplasique, le nombre est égal à 16 cas (14,81%).

Il faut noter aussi que les patients qui ont été diagnostiqués atteints d'une maladie cardio-vasculaire, la majorité des prélèvements sont négatifs (51 cas, soit 86,44%) ; aussi et pour ce qui est du Bilan Pré Opérateur (BPO), tous les prélèvements (100%) sont revenus négatifs (PCT < 0,5) (**Annexe 9**).

### 3.3.2. Dosage de la Protéine C-Réactive

Nous rapportons dans la figure 14 les résultats du dosage de la CRP ainsi que leur répartition selon le diagnostic clinique établi et la présence ou non d'inflammation.



MCV : Maladie cardio-vasculaire ; MC : Maladie Cancéreuse ; SI : Syndrome Infectieux ; BPO : Bilan Pré Opérateur ;  
Post Op : Bilan Post Opérateur

**Figure 14:** Répartition des taux de CRP selon les diagnostics.

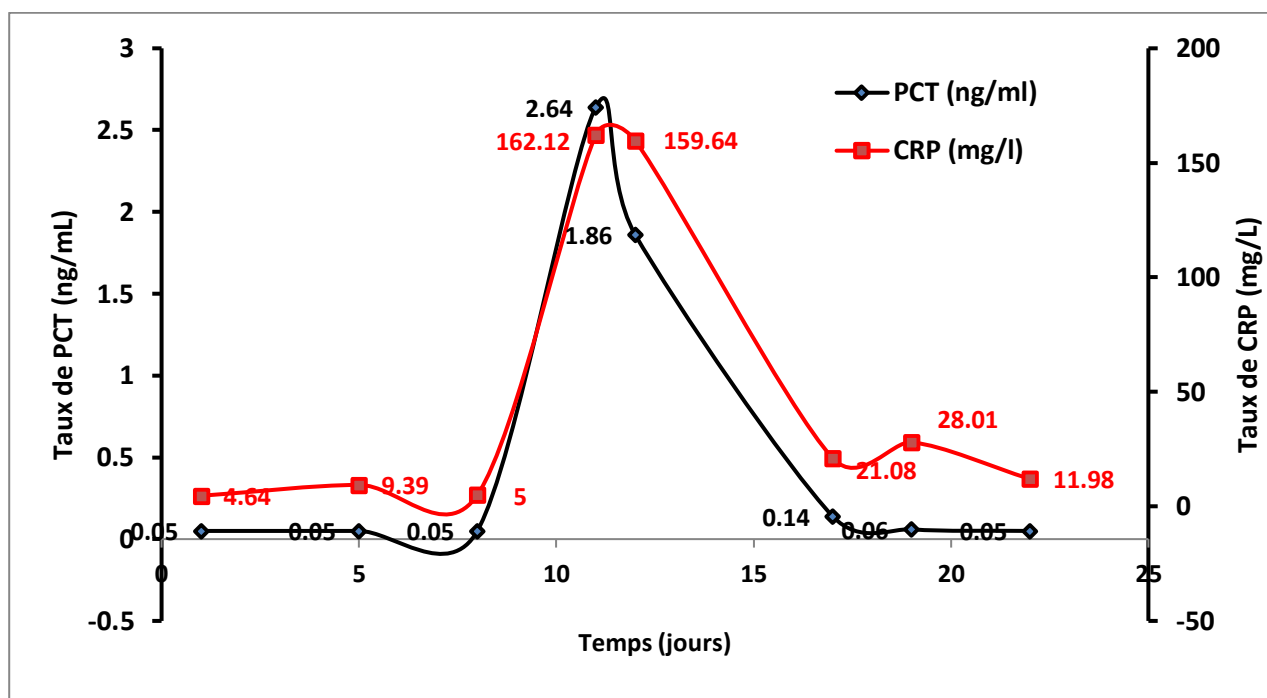
Un total de 187 prélèvements est déclaré positif et presque 1/3 (56 cas soit 29,95 %) provenant de patients post opérés. Ensuite, nous avons noté 43 cas de CRP positive chez les patients cancéreux soit un taux de 22,99%, suivi par ceux qui souffrent d'une maladie cardio-vasculaire (32 cas soit 17,11%) mais aussi un taux non négligeable de CRP négative chez eux (27 cas). Pour le syndrome infectieux et les aplasies, la majorité des prélèvements sont déclarés positifs (13 cas sur un total de 15 et 21 cas sur un total de 24 respectivement). Par contre, presque tous les bilans pré-opérateurs sont négatifs (13 cas, soit un taux de 61,9%) (**Annexe 10**).

### 3.3.3. Cinétique du dosage Procalcitonine et CRP des patients hospitalisés

Sur un total de 108 prélèvements positifs concernant la PCT, uniquement 28 ont fait l'objet d'un suivi dans le temps du dosage simultané PCT et CRP, jusqu'à ce que la PCT soit inférieur à 0,5 ng/ml. Ce suivi avait pour intérêt de vérifier l'efficacité et la durée de l'antibiothérapie systémique. Une fois la PCT inférieure à 0,5 ng/ml, l'antibiothérapie sera arrêtée.

D'après les résultats que nous avons obtenus, à titre d'exemple pour le patient numéro 01 (femme, 62 ans) qui a été reçue par le service de chirurgie cardio-vasculaire et qui a subi un double pontage

coronarien suite à une cardiopathie ischémique, la cinétique des taux PCT/CRP pour cette patiente est illustrée dans la figure 15.



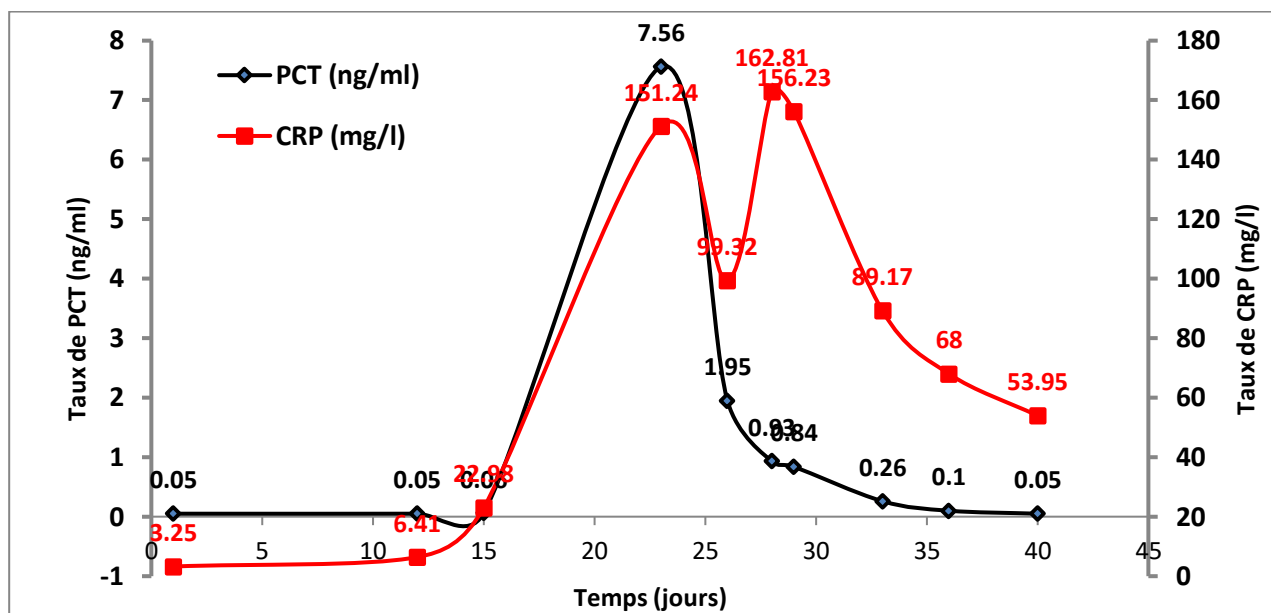
**Figure 15:** Cinétique de variation des taux PCT/CRP en fonction du temps pour la patiente n°1.

Le premier dosage de PCT et CRP pour cette malade était inférieur à 0,05 ng/ml et à 4,64 mg/l respectivement (résultats négatifs et qui est valable pour les deux dosages suivants : J5 et J8) : ces résultats correspondent à un bilan pré opératoire.

À J01 de post opération, la patiente était apyrétique (ne présente pas de fièvre) et eupnéique (ayant une respiration normale) mais les taux de PCT et CRP augmentaient pour atteindre une valeur maximale de 2,64 ng/ml pour la PCT et de 162,12 mg/l pour la CRP. Aussi, il a été observé une élévation de nombre de GB ce qui a nécessité la mise en place du patient sous une antibiothérapie (association de deux antibiotiques, en l'occurrence Amikacine et Vancomycine). Ensuite, les taux de PCT/CRP diminuaient à J07 (arrêt de l'Amikacine) et à J09 post-opération pour atteindre, pour la PCT, un taux négatif à J12 (donc arrêt de l'antibiothérapie) alors que la CRP n'a pas encore atteint les valeurs normales. Une diminution importante de la PCT témoigne de la disparition de l'inflammation (**Annexe 11**).

Un autre exemple clinique est concernant le patient numéro 02 (sexe masculin et âgé de 63 ans) qui a été reçu par le service de chirurgie cardiovasculaire et qui a subi une opération pour une cardiopathie (insuffisance mitrale) et placé, par la suite, en réanimation cardiaque. La cinétique des taux PCT/CRP est illustrée dans la figure 16.

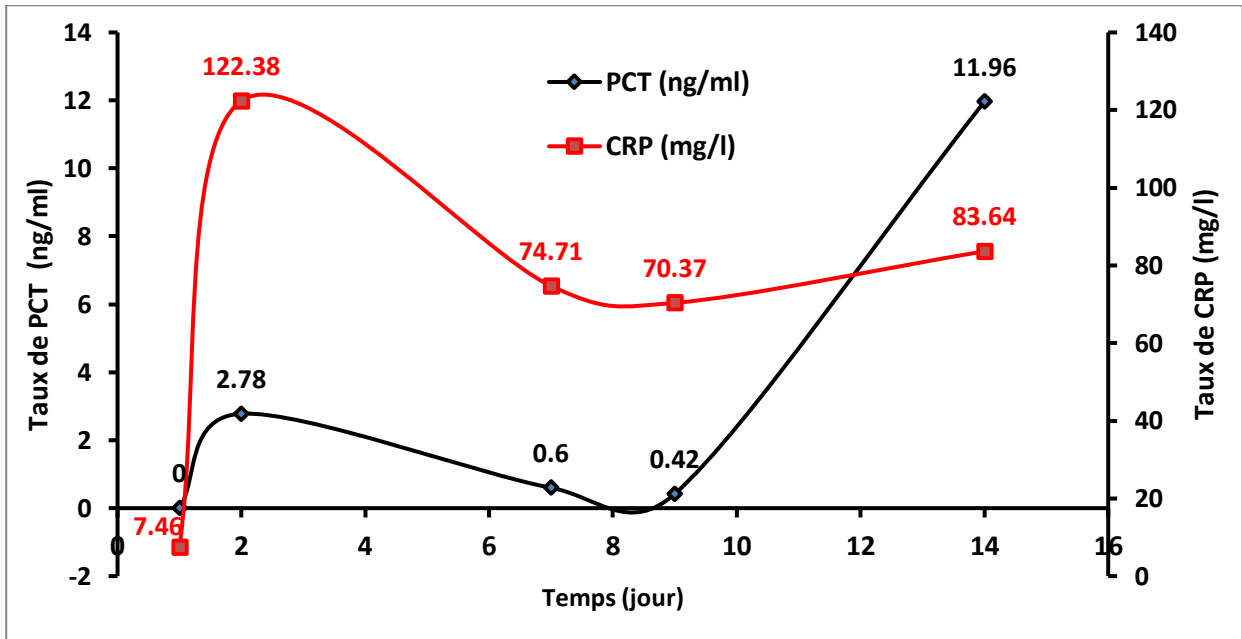




**Figure 16:** Cinétique de variation des taux PCT/CRP pour le patient numéro 02.

Les taux PCT/CRP étaient négatifs à j1 et j12 (<0,05 ng/ml pour la PCT; 3,25 mg/l et 6,41 mg /l pour la CRP). Nous avons noté à j15 une augmentation de la CRP (22,98 mg/l) alors que la PCT reste négative (BPO). À j23 (j01 post opération d'un remplacement valvulaire mitrale combiné à un double pontage coronarien), le patient était apyrétique et eupnéique mais les taux PCT/CRP augmentent pour atteindre les valeurs de 7,56 ng/ml et de 151,24 mg/l respectivement, avec une augmentation dans le nombre des GB. Dans ce cas, une antibiothérapie a été entreprise (Cefacidal®). Par la suite, le taux de PCT a diminué partiellement à j03 post opération jusqu'à j11 pour atteindre une valeur de 0,26 ng/ml (antibiothérapie avec Claforan® + Amikacine + Tienam®) et à la fin, un taux inférieur à la limite de détection (<0,05 ng/ml) à j18 après opération (arrêt de l'antibiothérapie). Par contre, la CRP rencontre un deuxième pic à j06 post opération (162 mg/l) mais diminue par la suite pour atteindre un taux de 53,95 mg/l à j18. Ceci est lié probablement à une complication cardio-vasculaire (**Annexe 12**).

Pour le patient numéro 03 (68 ans, sexe masculin), il a été reçu par le service d'hématologie, et qui présentait une maladie de Hodgkin (**figure 17**).



**Figure 17:** Cinétique des taux PCT/CRP pour le patient atteint d'une maladie Hodgkin.

Le dosage de PCT/CRP à j1 était en réponse à un tableau symptomatique caractérisé par une fièvre ( $T = 38^{\circ}\text{C}$ ) où les taux de PCT/CRP étaient négatifs ( $< 0,05$  ng/ml, et  $7,46$  mg/l, respectivement), alors que la fièvre persiste à j2 avec un pic  $T = 40^{\circ}\text{C}$  et une augmentation des taux PCT/CRP (PCT =  $2,78$  ng/ml, CRP =  $122,38$  mg/l) a été enregistrée ce qui indique une septicémie d'où la nécessité de la mise en place d'une antibiothérapie. Ces taux diminuent à j7 et à j9 (PCT =  $0,42$  ng/ml, CRP =  $70,37$  mg/l). Suite à un pic fébrile à j14 ( $38,9^{\circ}\text{C}$ ), les taux PCT/CRP augmentent à nouveau d'une façon excessive pour la PCT ( $11,96$  ng/ml) et progressive pour la CRP ( $83,64$  mg/l). Le traitement d'antibiothérapie a été remplacé par un deuxième. Deux jours après, le patient a présenté un nouveau pic fébrile ( $40^{\circ}\text{C}$ ). Aucune suite favorable n'a été constatée pour la santé de ce patient qui est décédé à J16.

## Discussion

---

Le but de notre travail est d'évaluer l'importance du dosage de PCT et de CRP aux différents états pathologiques dans les services d'urgence.

Dans cette étude, un dosage de la PCT et de la CRP a été réalisé sur 244 patients qui ont fait l'objet de consultation au niveau des services hospitaliers des urgences de l'Hôpital Central de l'Armée (Alger). La prédominance était masculine (66,8%) alors que le sexe féminin est représenté par 33,2%. On note que la moyenne d'âge dans notre population est de 51,03 ans, avec un sexe ratio (H/F) de 2,01.

Dans notre population étudiée, nous avons 49 patients cancéreux dont 31 cas ont un taux positif de PCT mais 43 qui ont un taux de CRP positif. Ces patients ont majoritairement un cancer du sang ou du système lymphatique (leucémie lymphoblastique aigüe ou chronique, leucémie myéloblastique, myélome multiple, lymphome hodgkinien ou non hodgkinien). L'augmentation des concentrations des PCT et CRP chez ce groupe de patient peut être dû à des infections bactériennes systémiques mal ou non traitées à cause des carences du système immunitaire qui sont provoquées soit par les leucémies ou par la chimiothérapie.

Lors d'un contact aux LPS, les cellules sécrétrices des cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1 $\beta$  et TNF $\alpha$ ) sont stimulées, les cytokines pro-inflammatoires sécrétées vont stimuler à leur tour la sécrétion de la PCT par presque toutes les cellules somatiques (3 à 4 heures après l'infection) et de la CRP par les hépatocytes (12 heures après l'infection) ; cela est traduit par une augmentation des taux de PCT et de CRP dans le sang.

De même, la plupart des cas d'aplasie sont déclarés positifs. Parmi les 24 patients aplasiques, nous retrouvons un taux de PCT positif chez 16 cas et de CRP positifs chez 21 cas.

L'aplasie désigne un dysfonctionnement des cellules ou des tissus qui aboutit à l'arrêt de leur développement, que ce soit l'aplasie médullaire (l'arrêt de production de cellules sanguines par la moelle osseuse) ou fébrile (diminution du nombre de granulocytes neutrophiles) ; nous constatons que le sujet atteint d'une aplasie a une plus grande susceptibilité aux infections à cause de la maladie ou de la thérapie (immunosuppression ou chimiothérapie), et donc nous retrouvons un taux élevé de PCT et de CRP chez eux. Nos résultats sont en concordance avec ceux rapporté par **Massaro *et al.* (2007)**, Où La concentration de PCT était nettement associée au diagnostic d'infection sévère chez les patients présentant une neutropénie fébrile.

Un autre travail mené par **Koivula et al. (2011)** a rapporté qu'une augmentation de la PCT prédit une septicémie à Gram négatif chez les patients hématologiques présentant une neutropénie fébrile. Par ailleurs, l'étude menée par **Persson et al. (2004)** rapporte quelques épisodes de bactériémie sans élévation de la PCT, notamment lorsque la bactérie en cause est un staphylocoque coagulase négatif.

Par ailleurs, nous avons noté dans notre étude la présence de 15 cas dont le diagnostic était un syndrome infectieux ; la majorité des prélèvements sont déclarés positifs pour la PCT et la CRP (14 et 13 prélèvements respectivement).

Les taux positifs de PCT varient de 0,5ng/ml à 10 ng/ml ou plus. Selon la littérature, nous pouvons dire que ces patients semblent avoir des infections bactériennes systémiques de sévérités différentes, où les taux de PCT augmentent selon la sévérité de l'infection. Nos résultats corroborent avec ceux trouvés par **Heper et al. (2006)**. Dont leur étude montre que la PCT augmente à mesure que la sévérité de la septicémie augmente.

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité et de morbidité et ils peuvent engendrer les symptômes inflammatoires (**Baudin et al., 2009**). Dans ces maladies, la CRP n'est pas un indicateur d'infection uniquement mais aussi un indicateur des complications cardiovasculaires. Un taux élevé de CRP pourrait être un signal d'alerte du risque cardio-vasculaire (**Calabró et al., 2003**). A cet effet, un dosage supplémentaire de PCT dans ce cas est nécessaire pour le diagnostic différentiel entre complications cardiovasculaires et infection systémique.

Dans notre étude, le taux de PCT est trouvé négatif chez 51 patients sur un total de 57. Cette diminution peut être due à l'absence d'infection bactérienne systémique, tandis que chez 31 patients, le taux de CRP était positif. Cette élévation est liée à un risque accru de maladie cardiaque.

Un bilan préopératoire est prescrit pour tous les patients qui sont programmés à une intervention chirurgicale cardiovasculaire. Dans notre population, nous avons trouvé un taux négatif de PCT et de CRP chez les 21 patients.

Pour les patients concernés par un dosage de la PCT et de la CRP après une chirurgie cardiovasculaire (pontage aorto-coronarien (PAC) ou remplacement valvulaire (RV)), nous avons constaté que 29 patients (sur un total de 60) ont un taux de PCT positif et 56 patients ont un taux de CRP positif. Un total de 27 patients présente un taux élevé de CRP mais un taux normal de PCT ; cela peut signifier la présence d'une complication cardiovasculaire. La PCT dans ce cas semble être un marqueur précoce des infections après chirurgies cardiaques. Il a été montré qu'après chirurgies

cardiaques non compliquées, les concentrations de PCT augmentent pour atteindre un pic dans les 24 heures postopératoires et reviennent à la normale dans la première semaine postopératoire (**Sponholz et al., 2006 ; Aouni et al., 2006**). Pour cela un dosage de PCT et de CRP est réalisé plusieurs jours après la chirurgie pour suivre l'état des patients post-opérés.

Le mécanisme de l'élévation de PCT en post-opération immédiate de chirurgie cardiaque n'est pas encore bien élucidé. En général, l'infection est le stimulus majeur de la libération de PCT (**Dandona et al., 1994**).

D'après **Meisner et al. (2001)**, la synthèse de PCT est induite par d'autres stimuli tels que la chirurgie et les lésions tissulaires qui entraînent une stimulation non spécifique et non infectieuse de la PCT.

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) peut induire une inflammation aiguë généralisée non spécifique (**Delannoy et al., 2009**). Cette réponse inflammatoire systémique (SIRS) est secondaire à l'implication de plusieurs facteurs comme le traumatisme chirurgical, l'ischémie-reperfusion myocardique, l'exposition du sang à une surface non physiologique, la transfusion et les changements de la température corporelle (**Aoufi et al., 1999**).

Un pic de CRP en postopératoire avec taux de PCT normale est probablement dû à une inflammation non infectieuse (cas d'intervention chirurgicale) ; nos résultats confirment ceux rapportés par **Penel et al., (2001)**.

Un taux de CRP et de PCT élevé chez un post opéré est dû probablement à une réponse inflammatoire provoquée par l'un des facteurs cités précédemment ; dans ce cas, l'antibiothérapie est surveillée par le dosage de la PCT.

# Conclusion

# CONCLUSION

---

Les infections bactériennes sont associées à une forte morbidité et mortalité dans les établissements de santé. Ces derniers font ainsi largement appel aux antibiotiques, pierre angulaire du traitement de ces infections. Cependant, l'utilisation croissante de ces médicaments a entraîné l'émergence de bactéries multi-résistantes, rendant de plus en plus difficile la maîtrise des infections bactériennes. L'une des solutions à ce problème majeur est de limiter le plus possible la prescription d'antibiotiques non nécessaires (infection virale, inflammation d'origine non infectieuse). Toutefois, des marqueurs biologiques existent et peuvent aider le clinicien à diagnostiquer et à surveiller l'état infectieux des patients. Les plus utilisés sont le taux de globules blancs, la vitesse de sédimentation et le taux de protéine C réactive (CRP), mais ces marqueurs sont peu spécifiques de l'infection bactérienne.

La procalcitonine, le précurseur de la calcitonine synthétisé dans les conditions physiologiques par la thyroïde, a été identifiée comme un marqueur biochimique de haute spécificité pour les réactions inflammatoires infectieuses, en particulier bactériennes.

L'objectif assigné à notre travail consistait à doser deux paramètres biologiques sériques (PCT et CRP) dans les prélèvements reçus au laboratoire et appartenant aux patients, hospitalisés ou consultés à titre externe, pour différentes pathologies ou encore pour des bilans pré et post opératoires (pour détecter les anomalies infectieuses bactériennes).

Notre étude a confirmé l'intérêt du dosage de la PCT dans un service d'urgence pour le diagnostic différentiel rapide entre :

- Complication cardiovasculaire et inflammation en cas de CRP élevé ; en effet la CRP seule contrairement à la PCT n'est pas un marqueur efficace des infections bactériennes systémiques et un taux élevé de CRP ne révèle pas toujours une inflammation d'origine infectieuse.
- Infection bactérienne systémique en cas de post opération cardiovasculaire où il y a une augmentation de la PCT 24 heures après la chirurgie en dehors des inflammations d'origine infectieuse.
- Infection bactérienne systémique, localisée ou non bactérienne chez les patients immunodéprimés (leucémiques ou aplasiques).

Aussi, le dosage de la PCT a montré son intérêt avant toute intervention chirurgicale et ce pour dépister les anomalies infectieuses d'origine bactérienne.

En outre, ce dosage a été d'une grande utilité chez les patients souffrant d'infection bactérienne afin de mener une bonne surveillance de l'antibiothérapie.

Il serait intéressant de mener d'autres travaux scientifiques plus approfondies pour cerner l'utilité du dosage de la procalcitonine, seule ou en association avec d'autres marqueurs, dans d'autres pathologies humaines, et de compléter cette étude par un diagnostic bactériologique qui va confirmer l'étiologie de l'infection.

# **Références bibliographiques**



# Références Bibliographiques

---

1. Aouifi, A., Piriou, V., Blanc, P., Bouvier, H., Bastien, O., Chiari, P., & Lehot, J. J. (1999). Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *British journal of anaesthesia*, 83(4), 602-607.
2. Aouni, Z., Jebali, A., Mazigh, C., Nsiri, B., Ferjani, M., & Machghoul, S. (2006). Place de la procalcitonine dans le diagnostic des complications post-opératoires en chirurgie cardiaque. *Feuillets de biologie*, 47(271), 25-28.
3. Aourdache, F. & Tebib, R. (2017). Intérêt du dosage de la procalcitonine dans le diagnostic des infections bactériennes chez les sujets cancéreux. Mémoire pour obtenir le diplôme de docteur en pharmacie, département de pharmacie, faculté de médecine d'Alger, université d'Alger centre, Algérie.
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341: 515-8.
5. Batard, E., Asseray, N., Kenzi, A., Gueffet, I., Orsonneau, J. L., & Potel, G. (2003). Intérêt de la protéine C-réactive et de la procalcitonine dans la prise en charge des sepsis: l'exemple de la méningite. *Médecine thérapeutique*, 9(1), 26-31.
6. Baudin, B., Cohen, A., Berthelot-Garcias, E., Meuleman, C., Dufaitre, G., Ederhy, S., & Boccara, F. (2009). Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue francophone des laboratoires*, 2009(409), 27-39.
7. Bohuon, C. (2000). A brief history of procalcitonin. *Intensive care medicine*, 26(2), S146-S147.
8. Borghini, T., Vernez, L., & Kessler, D. (2013). Fiche technique : Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS). Centre suisse de contrôle de qualité, suisse.
9. Bouadma, L., Luyt, C. E., Tubach, F., Cracco, C., Alvarez, A., Schwebel, C., & Bernard, M. (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 375(9713), 463-474.
10. Calabró, P., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 108(16), 1930-1932.
11. Calderon, A. J., & Wener, M. H. (2012). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Hospital Medicine Clinics*, 1(3), e313-e337.
12. Caquet, R. (2015). 250 examens de laboratoire. Elsevier Masson.

13. Chourrout, P. (2008). La procalcitonine: de la découverte à l'utilisation clinique. *Médecine Nucléaire*, 32(3), 132-137.
14. Claudel, C. (2001). Valeur diagnostique du dosage de la procalcitonine dans le choc septique en réanimation. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, faculté de médecine de Nancy, université d'Henri Poincaré, Nancy, France.
15. Colin, V. (2005). Intérêt du dosage semi-quantitatif de la procalcitonine dans un service d'accueil et de traitement des urgences. pour obtenir le grade de docteur en médecine, faculté de médecine de Nancy, université d'Henri Poincaré, Nancy, France.
16. Dahaba, A. A., & Metzler, H. (2009). Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator?. *Minerva anesthesiologica*, 75(7-8), 447-452.
17. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., & Bohuon, C. L. A. U. D. E. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1605-1608.
18. Delannoy, B., Guye, M. L., Slaiman, D. H., Lehot, J. J., & Cannesson, M. (2009). Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Critical Care*, 13(6), R180.
19. Devigne, B. (2016). Elévation de la procalcitonine en postopératoire de transplantation hépatique. Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Médecine, faculté de médecine, université Claude Bernard Lyon, France.
20. Du Clos, T. W., & Mold, C. (2004). C-reactive protein. *Immunologic research*, 30(3), 261-277.
21. Dupuy, A. M., Terrier, N., Sénécal, L., Morena, M., Leray, H., Canaud, B., & Cristol, J. P. (2003). La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation?. *Néphrologie*, 24(7), 337-342.
22. Engler, R. (1995). Protéines de la réaction inflammatoire. *Revue Française des Laboratoires*, 276(1995), 93-99.
23. Gaillard, O. (2003). La ferritine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 18(1), 23-24.
24. Gavazzi, G., Meyrignac, L., Drevet, S., Mitha, N., Zerhouni, N., Lopez, C., & François, P. (2018). Apports de la procalcitonine et de la CRP dans les bactériémies du sujet âgé: étude monocentrique sur 776 hémocultures. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 48(4), S75.
25. Gendrel, D., & Bohuon, C. (2000). Procalcitonine as a marker of bacterial infection: CME review article. *The pediatric infectious disease journal*, 19(8), 679-688.
26. Graf, J. D. (2007). La procalcitonine, un marqueur (idéal?) des états septiques. *Pipette*, 6, 12-15.
27. Hausfater, P. (2007). Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *La Revue de médecine interne*, 28(5), 296-305.

28. Hausfater, P. (2011). Procalcitonine et infection Procalcitonin and infection. *Annales françaises de médecine d'urgence*, 1(3), 206.
29. Heper, Y., Akalin, E. H., Mistik, R., Akgöz, S., Töre, O., Göral, G., & Helvacı, S. (2006). Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(8), 481-491.
30. Jeanne, L. (2011). Conduite à tenir devant une augmentation de la ferritine. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 7(26), 18-19.
31. Jemli, B., Aouni, Z., Lebben, I., Mazigh, C., Ferjani, M., Machgoul, M., & Gargouri, S. (2007, March). Procalcitonine et candidoses invasives en milieu de reanimation. In *Annales de biologie clinique*, 65(2), 169-173.
32. Koivula, I., Hämäläinen, S., Jantunen, E., Pulkki, K., Kuittinen, T., Nousiainen, T., & Juutilainen, A. (2011). Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 43(6-7), 471-478.
33. Maachi, M., Fellahi, S., Puy, H., & Bastard, J. P. (2005). Difficultés d'Interprétation D'un Résultat De Ferritine En 2004. *Revue Française des Laboratoires*, 2005(371), 21-24.
34. Massaro, K. S., Costa, S. F., Leone, C., & Chamone, D. A. (2007). Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases*, 7(1), 137.
35. Matera, G., Quirino, A., Giancotti, A., Pulicari, M. C., Rametti, L., Rodríguez, M. L., & Focà, A. (2012). Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC microbiology*, 12(1), 68.
36. Meisner, M., Tschakowsky, K., Hutzler, A., Schick, C., & Schmidt, J. (1998). Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. In *Critical Care*. BioMed Central, 2(1), 40.
37. Meisner, M., & Reinhart, K. (2001). Is procalcitonin really a marker of sepsis?. *International Journal of Intensive Care*, 8(1), 15-26.
38. Meisner, M. (2002). Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica chimica acta*, 323(1-2), 17-29.
39. Monneret, G., Arpin, M., Venet, F., Maghni, K., Debard, A. L., Pachot, A., & Bienvenu, J. (2003). Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive care medicine*, 29(6), 923-928.

40. Mortensen, R. F. (2001). C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunologic research*, 24(2), 163-176.
41. Nizeyimana, M. G. (2011). Place de la procalcitonine parmi les marqueurs biologiques d'infection bactérienne chez les patients hospitalisés en réanimation médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat: Etude rétrospective de 75 cas. Thèse pour obtenir du Doctorat en Pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc.
42. Penel, N., Fournier, C., Degardin, M., Kouto, H., & N'Guyen, M. (2001). Fièvre et tumeur solide: valeur diagnostique de la procalcitonine et de la protéine C réactive. *La Revue de médecine interne*, 22(8), 706-714.
43. Persson, L., Engervall, P., Magnuson, A., Vikerfors, T., Söderquist, B., Hansson, L. O., & Tidefelt, U. (2004). Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 36(5), 365-371.
44. Pouly, O. (2017). Intérêt de la procalcitonine dans la prise en charge des infections sévères des tissus mous en réanimation. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en médecine, Faculté de médecine Henri Warembourg, université du droit et de la santé, Lille, France.
45. Sebök, D. (2006). Hormokines: A novel concept of plasticity in Neuro-Endo-Immunology. These pour obtenir de la dignité d'un docteur en philosophie, Faculté des sciences philosophiques et naturelles, Université de Bâle, suisse.
46. Sponholz, C., Sakr, Y., Reinhart, K., & Brunkhorst, F. (2006). Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Critical Care*, 10(5), R145.
47. Taidi Louahabi, H. (2013). La procalcitonine: outil diagnostique, pronostique et guide thérapeutique dans les infections bactériennes (Doctoral dissertation).
48. Thill, P., Legrain, A., Ullmer, A., Karam, J. D., Lacroix, M., Boulu, X., & Duhaut, P. (2016). La procalcitonine comme marqueur diagnostique et pronostique d'infection bactérienne chez les patients admis pour fièvre et/ou syndrome inflammatoire dans les services de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*, 37, A106-A107.
49. Tran, L., Ferland, C., & Ang, A. (2016). Usage de la procalcitonine pour guider l'utilisation des antibiotiques en cas de sepsis. *Pharmactuel*, 49(2).
50. Tran, L., Ferland, C., & Ang, A. (2016). Utilisation de la procalcitonine pour le diagnostic et le suivi du traitement des infections respiratoires et du sepsis au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *Pharmactuel*, 49(2).
51. Venet, C., Tardy, B., & Zéni, F. (2002). Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte: place de la procalcitonine. *Réanimation*, 11(3), 156-171.

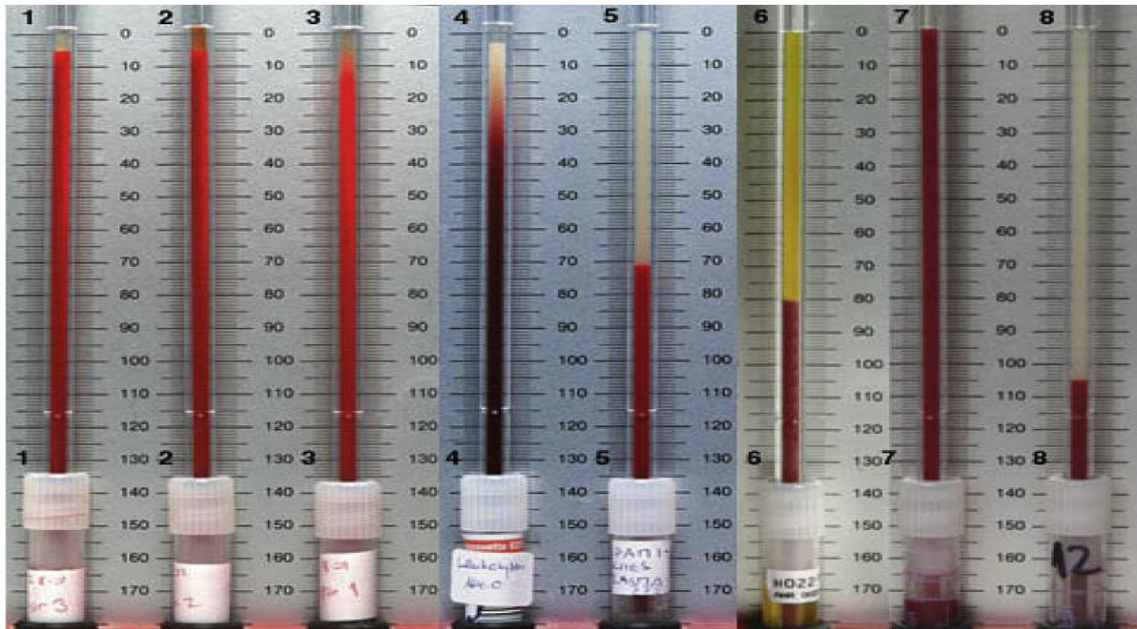
52. Weill, B., & Batteux, F. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.
53. Wiedermann, F. J., Kaneider, N., Egger, P., Tiefenthaler, W., Wiedermann, C. J., Lindner, K. H., & Schobersberger, W. (2002). Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Critical care medicine*, 30(5), 1112-1117.
54. Wolff, M., & Joly-Guillou, M. L. (2011). La procalcitonine (PCT): Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(434), 39-43.
55. Yanda, A. A., Kobela, M., Nansseu, J. R., Taguebue, J., Boula, A., Eposse, C., & Ndombo, P. K. (2015). Intérêt du dosage de la procalcitonine sérique dans le diagnostic et le suivi des infections néonatales d'origine bactérienne à Yaoundé, Cameroun. *Archives de Pédiatrie*, 22(10), 1015-1020.

#### **Sites web consultés**

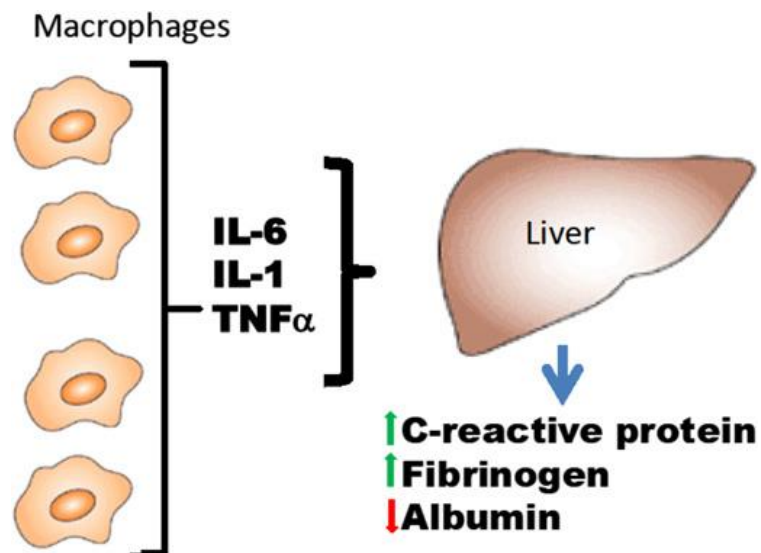
1. site web : [http://svt-oehmichen.over-blog.fr/tag/ts\\_schemas/](http://svt-oehmichen.over-blog.fr/tag/ts_schemas/) consulté le 31/05/2018).
2. site web : <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr-solutions> ; consulté le 20/06/2018.
3. site web : <https://www.procalcitonin.com/clinical-utilities/> consulté le 21/04/2018.
4. site web : <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr-solutions> consulté le 20/06/2018.

# **Annexes**

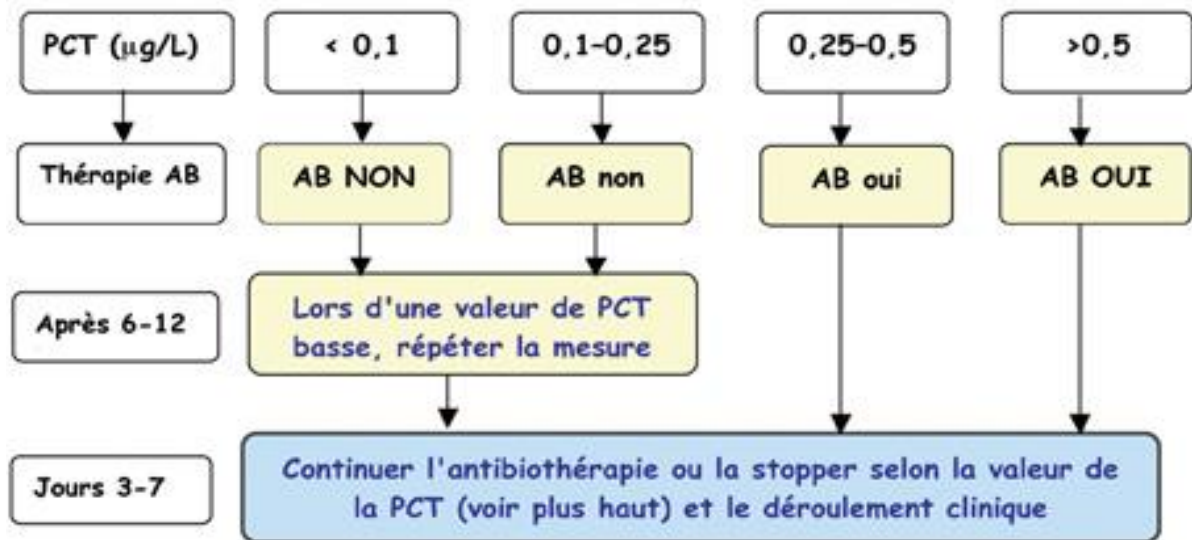
# Annexes 01, 02 et 03



Position du tube dans la méthode de Westergren (Calderon et Wener, 2012).



Mécanisme de la phase aiguë (Calderon et Wener, 2012).



Organigramme de l'algorithme d'une antibiothérapie pilotée par PCT lors d'infections des voies respiratoires (Muller, 2008).

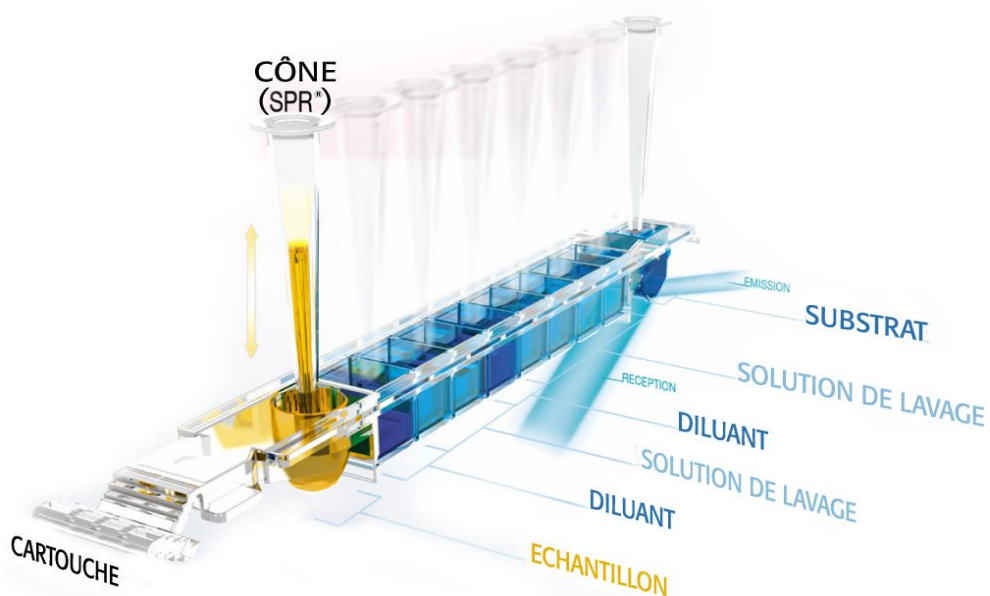


## Annexes 04, 05 et 06



### Cône PCT VIDAS®

(site web : <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr-solutions> ; consulté le 20/06/2018).



SPR® : Solid Phase Receptacle

- (1) MTBF = Mean Time Between Failure (temps moyen entre deux pannes)
- (2) se rapporter aux protocoles compatibles
- (3) un seul conditionnement par paramètre de 30 ou 60 tests

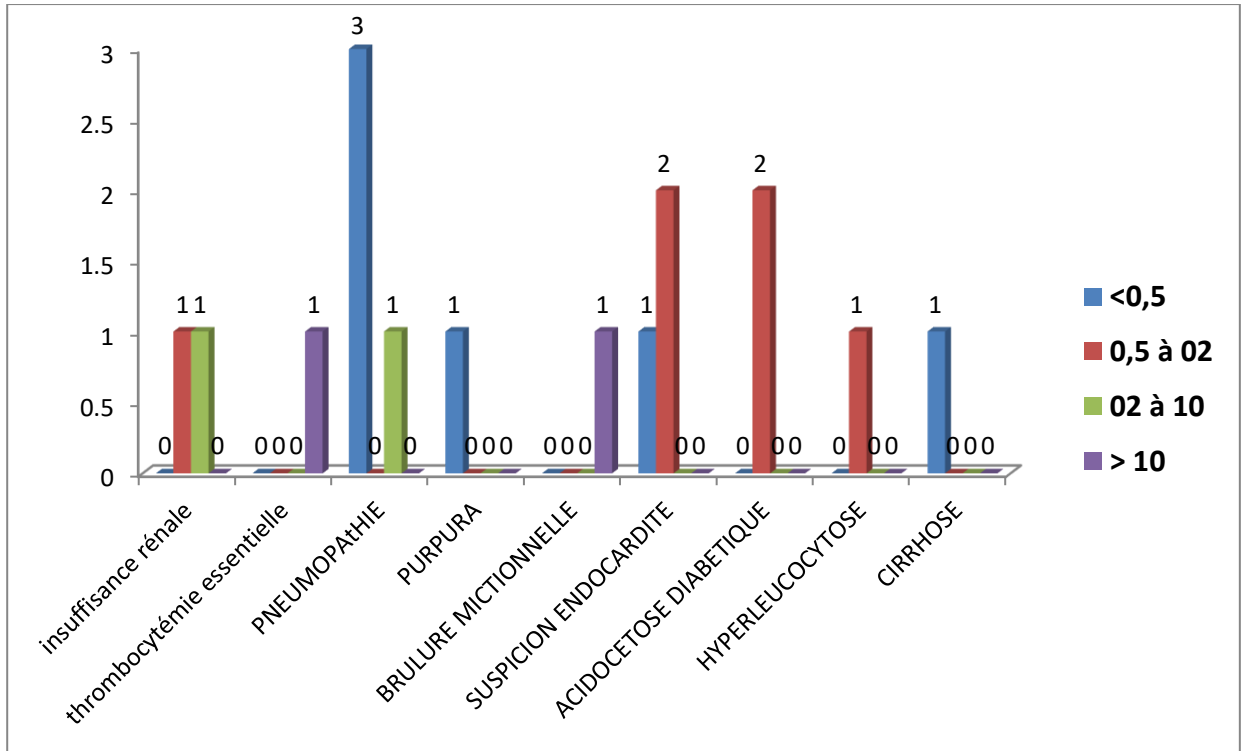
### Cartouche PCT VIDAS®

(site web: <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr-solutions> consulté le 20/06/2018).

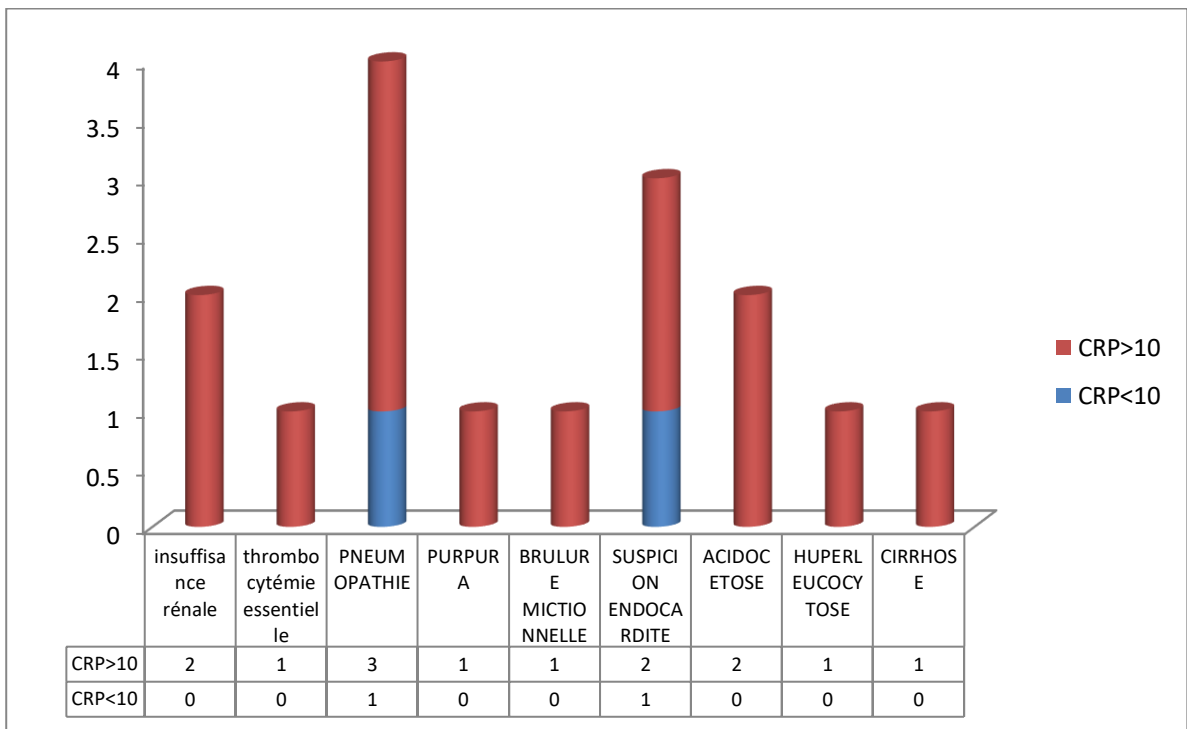
### Composition de la cartouche Procalcitonine

<b>puits</b>	<b>Réactifs</b>
1	Puits échantillon
2-3-4	Puits vides
5	Conjugué : immunoglobulines monoclonales de souris anti-PCT humaine conjuguées à de la phosphatase alcaline + conservateur (400 µL)
6-7-8	TRIS NaCl Tween (pH 7,3) + conservateur (600 µL)
9	Puits vide
10	Cuvette de lecture avec substrat : 4-Methyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/L) + di-éthanolamine* (DEA*) (0,62 mol/L soit 6,6%, pH 9,2) + azoture de sodium 1 g/L (300 µL).

# Annexes 07 et 08



Répartition des taux de PCT selon le diagnostic dont l'effectif est faible.



Répartition des taux de CRP selon le diagnostic dont l'effectif est faible.

## Annexes 09 et 10

Répartition des taux de PCT selon le diagnostic.

Diagnostic/taux de PCT (ng/ml)	<0,5	0,5 à 02	02 à 10	> 10
MCV	51	7	1	0
MC	18	15	9	7
SI	1	8	5	1
Aplasia	8	8	3	5
BPO	21	0	0	0
POST OP	31	15	9	5
insuffisance rénale	0	1	1	0
Thrombocytémie essentielle	0	0	0	1
Pneumopathie	3	0	1	0
Purpura	1	0	0	0
Brulure Mictionnelle	0	0	0	1
Suspicion Endocardite	1	2	0	0
Acidocétose Diabétique	0	2	0	0
Hyperleucocytose	0	1	0	0
Cirrhose	1	0	0	0
Total	136	59	29	20

Répartition des taux de CRP selon le diagnostic.

Diagnostic/taux de CRP	< 10	> 10
MCV	27	32
MC	6	43
SI	2	13
Aplasia	3	21
BPO	13	8
POST OP	4	56
Insuffisance rénale	0	2
Thrombocytémie essentielle	0	1
Pneumopathie	1	3
Purpura	0	1
Brulure Mictionnelle	0	1
Suspicion Endocardite	1	2
Acidocétose	0	2
Huperleucocytose	0	1
Cirrhose	0	1
Total	57	187

## Annexes 11 et 12

### Cinétique des taux PCT/CRP et l'antibiothérapie pour le patient 01.

jours	PCT (ng/ml)	CRP (mg/l)	antibiothérapie
1 (BPO)	0,05	4,64	/
5 (BPO)	0,05	9,39	/
8 (BPO)	0,05	5	/
11(j1 post op)	2,64	162,12	VANCOMYCINE, AMIKACINE.
12 (j2 post op)	1,86	159,64	VANCOMYCINE, AMIKACINE.
17 (j7 post op)	0,14	21,08	VANCOMYCINE
19 (j9 post op)	0,06	28,01	VANCOMYCINE
22 (j12 post op)	0,05	11,98	Arrêt de l'antibiothérapie.

### Cinétique des taux PCT/CRP et l'antibiothérapie pour le patient 02.

jours	PCT (ng/ml)	CRP (mg/l)	Antibiothérapie
1 (BPO)	0,05	3,25	/
12 (BPO)	0,05	6,41	/
15 (BPO)	0,06	22,98	/
23 (j1 post op)	7,56	151,24	CEFACIDAL
26 (j4 post op)	1,95	99,32	/
28 (j6 post op)	0,93	162,81	CLAFORAN, AMIKACINE, TIENAM
29 (j7 post op)	0,84	156,23	/
33 (j11 post op)	0,26	89,17	CLAFORAN, AMIKACINE, TIENAM.
36 (j14 post op)	0,1	68	CLAFORAN, TIENAM.
40 (j18 post op)	0,05	53,95	Arrêt de l'antibiothérapie.

# **Glossaire**

# GLOSSAIRE

---

**Aplasia :** L'aplasie désigne un dysfonctionnement des cellules ou des tissus qui aboutit à l'arrêt de leur développement. Il existe de nombreux types d'aplasies. Parmi elles, on peut citer:

- l'aplasie médullaire, correspond à l'arrêt de la production des cellules sanguines fabriquées normalement par la moëlle osseuse.

-l'aplasie fébrile ou neutropénie fébrile, qui correspond à une diminution d'un type de globules blancs accompagnée de fièvre chez les patients qui suivent une chimiothérapie pour traiter un cancer.

**Cardiopathie ischémique :** Est une pathologie qui affecte les artères coronaires, correspond à une insuffisance d'oxygénation du myocarde.

**Insuffisance mitrale :** Il s'agit d'une dysfonction de la valve mitrale consistant en un défaut de coaptation des deux feuillets de cette dernière, entraînant un reflux de sang du ventricule gauche dans l'atrium gauche pendant la phase d'expulsion du sang (systole), au lieu d'aller dans l'aorte.

**Maladie de hodgkin :** Est une forme de cancer du système lymphatique. Lors de cette maladie, on observe une prolifération anormale d'un certain type de globules blancs (les lymphocytes) entraînant une augmentation de volume des ganglions lymphatiques. Les lymphocytes ne fonctionnent plus correctement. L'organisme perd donc une partie de son système de défense contre les virus et les bactéries et, par conséquent, des infections surviennent plus aisément.

**Patient fébrile :** Est l'adjectif médical qui signifie présentant de la fièvre ou relatif à la fièvre.

**Pontage aorto-coronarien :** est une intervention chirurgicale avec greffon au cours de laquelle une artère ou une veine est prélevée sur une jambe, fixée à l'aorte, et utilisée pour créer un nouveau passage vers le cœur, en contournant l'obstruction présente dans la section malade de l'artère.

**Remplacement valvulaire mitrale :** Parmi les quatre valves du cœur, on trouve la valve mitrale, reliant l'oreillette gauche au ventricule gauche. Celle-ci peut être incompétente : soit rétrécie, soit perméable. Dans ces cas, la pose d'une valve de synthèse biologique ou mécanique s'impose.

**SIRS :** regroupe l'ensemble des syndromes inflammatoires généralisés, quelle qu'en soit l'étiologie.

**Thyroïdectomie :** Consiste à retirer chirurgicalement la glande thyroïde lorsque celle-ci fonctionne de façon pathologique ou lorsqu'elle est le siège de nodule(s) et /ou de cancers.

# Table des Matière

---

Résumé

Abstract

Liste des Tableaux

Liste des Figures

Liste des Abréviations

Introduction

## Chapitre 1 : synthèse bibliographique.

<b>1.</b>	<b>Sepsis</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Sepsis sévère</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Choc septique</b>	<b>4</b>
<b>4.</b>	<b>Rappel sur l'inflammation</b>	<b>4</b>
<b>5.</b>	<b>Biomarqueurs de l'inflammation</b>	<b>5</b>
<b>5.1.</b>	<b>Biomarqueurs classiques</b>	<b>5</b>
5.1.1.	Taux de sédimentation des érythrocytes ou vitesse de sédimentation	5
5.1.1.1.	Définition	5
5.1.1.2.	Mécanisme de sédimentation des érythrocytes	6
5.1.1.3.	Limites de la technique	6
5.1.2.	Ferritine	6
5.1.2.1.	Synthèse et structure	7
5.1.2.2.	Interpréter une hyperferritinémie	7
5.1.3.	Protéine C réactive	8
5.1.3.1.	Synthèse et structure	8
5.1.3.2.	Fonction	8
5.1.3.3.	Caractéristiques de la CRP	9
5.1.3.4.	Dosage	9
5.1.3.5.	Intéret Clinique	9
<b>5.2</b>	<b>Biomarqueurs récemment utilisés</b>	<b>10</b>



5.2.1. Procalcitonine	10
5.2.1.1. Historique	10
5.2.1.2. Structure	11
5.2.1.3. Synthèse	11
5.2.1.4. Cinétique de la Procalcitonine	13
5.2.1.5. Rôle physiopathologique de la Procalcitonine	14
5.2.1.6. Méthodes de dosage	15
5.2.1.7. Valeurs de référence et interprétation	16
5.2.1.8. Limites de dosage	16
a. Faux positifs	16
b. Faux négatifs	16
5.2.1.9. Intérêt clinique de la PCT	17
A. Intérêt diagnostic	17
A.1. Infection versus inflammation	18
A.1.a. PCT dans les maladies systémiques	18
A.1.b. PCT en post opération	18
A.1.c. PCT en post transplantation	18
A.2. Infection bactérienne/parasitaire versus infection virale	18
B. Intérêt pronostique	18
C. Intérêt de surveillance de l'antibiothérapie	19

## **Chapitre 2 : Matériel et méthodes.**

<b>2.1. Présentation de l'étude</b>	<b>22</b>
<b>2.2. Matériel</b>	<b>22</b>
2.2.1. Patients	22
2.2.2. Appareillage et réactifs pour le dosage de la Procalcitonine	22
2.2.3. Appareillage et réactifs pour le dosage de la Protéine C Réactive	24
<b>2.3. Méthodes</b>	<b>25</b>
2.3.1. Dosage de la Procalcitonine par technique ELFA	25
2.3.2. Dosage de la Protéine C Réactive	26

## **Chapitre 3 : résultats et discussion**

<b>3.1. Répartition des prélèvements selon les caractéristiques épidémiologiques des patients</b>	<b>29</b>
3.1.1. Répartition des prélèvements selon le sexe	29
3.1.2. Répartition des prélèvements selon la tranche d'âge	29
3.1.3. Répartition des prélèvements selon sexe et âge	30
3.1.4. Répartition des prélèvements selon les services	31
<b>3.2. Répartition des prélèvements selon les données biologiques</b>	<b>31</b>
3.2.1. Répartition des prélèvements selon le taux de PCT	32
3.2.2. Répartition des prélèvements selon le taux de CRP	32
<b>3.3. Répartition des prélèvements selon les données cliniques</b>	<b>33</b>
3.3.1. Dosage de la Procalcitonine	33
3.3.2. Dosage de la Protéine C Réactive	34
<b>3.3.3. Cinétique du dosage Procalcitonine et CRP des patients hospitalisés</b>	<b>34</b>
<b>Discussion</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion</b>	<b>42</b>
<b>Références Bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

---

# Liste des figures

---

<b>Figures</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
<b>Figure 01</b>	Différentes étapes de l'inflammation.	5
<b>Figure 02</b>	Structure pentamère de la Protéine C Réactive.	8
<b>Figure 03</b>	structure peptidique de la PCT.	11
<b>Figure 04</b>	Synthèse de la procalcitonine .	12
<b>Figure 05</b>	Synthèse de la PCT dans les conditions normales et au cours d'une infection bactérienne.	13
<b>Figure 06</b>	Cinétique de la PCT comparée à d'autres marqueurs inflammatoires lors d'une infection.	14
<b>Figure 07</b>	MINI VIDAS B.R.A.H.M.S PCT de BIOMERIEUX.	23
<b>Figure 08</b>	INDIKO de Thermo Fisher Scientifics.	24
<b>Figure 09</b>	Répartition des patients selon sexe.	29
<b>Figure 10</b>	Répartition des patients selon l'âge.	30
<b>Figure 11</b>	Répartition des patients selon âge et sexe.	30
<b>Figure 12</b>	Répartition des échantillons sériques selon les services.	31
<b>Figure 13</b>	Répartition des taux de PCT selon le diagnostic médical.	33
<b>Figure 14</b>	Répartition des taux de CRP selon les diagnostics.	34
<b>Figure 15</b>	Cinétique des taux de PCT/CRP pour le patient 01.	35
<b>Figure 16</b>	Cinétique des taux de PCT/CRP pour le patient 02.	36
<b>Figure 17</b>	Cinétique des taux de PCT/CRP en fonction du temps pour le patient 03.	37

# Liste des tableaux

---

<b>tableaux</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
<b>Tableau I</b>	Situations pathologiques associées à des faux-négatifs et faux-positifs du dosage de Procalcitonine.	17
<b>Tableau II</b>	Valeurs de suivi de la PCT dans l'étude ProRATA.	20
<b>Tableau III</b>	Répartition de la population selon le taux de PCT.	32
<b>Tableau IV</b>	Répartition des prélèvements selon le taux de CRP.	32

## **Je dédie ce travail :**

*A la mémoire de mon père « BELABES »*

*Bien que les fleurs se fanent, meurent et disparaissent leurs précieux parfums demeurent toujours. Tout comme ces parfums, ceux qui nous aimions ne meurent jamais. Ils demeurent avec nous, empreints dans nos cœurs et pour l'éternité. Le destin n'a pas voulu qu'on partage ces moments de joie ensemble, mais la seule chose qui reste est de prier sans cesse pour toi afin que tu repose en paix tout en espérant de nous retrouver un jour au paradis*

*A ma mère « TELDJOUNE FADHILA »*

*Je ne saurais vous exprimer en quelques lignes toute ma reconnaissance pour les sacrifices consentis à mon égard, pour vos prières, pour les encouragements que vous n'avez cessés de me prodiguer. Ce travail est le fruit de votre soutien permanent. J'espère ne jamais vous décevoir et d'être toujours à la hauteur de ce que vous attendez de moi. Que Dieu vous préserve et vous accorde santé, bonheur et longue vie.*

*A mon frère et mes sœurs « TAMER, NASSIMA ET SAMAH »*

*Nous avons traversé des moments difficiles et nous nous sommes toujours battus pour y arriver. Merci pour vos prières toujours bénéfiques. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon amour pour vous.*

*Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu vous protège.*

*A mon cher binôme « FERHAT OUIDAD »*

*Pour tout ce qu'il a fait pour la réussite de ce travail.*

*A tous mes proches*

**OMARI MANEL.**

## *Dédicace*

*Je dédie cet humble travail avec sincérité, fierté et joie :*

***A mon cher père Djillali FERHAT***

*Aucune dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien-être.  
Que dieu te protège.*

***A ma très chère maman Hakima ;***

*Ma perle précieuse qui ne cesse de prier pour moi et qui m'a été toujours source de volonté dans mon parcours d'études, chez qui j'ai toujours trouvé un cœur plein de tendresse. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

***A mes chères sœurs Farida et Rania***

***Ames chers frères Mansour, Adel et Mohamed***

*Les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous.*

***A tous les membres de ma famille, petits et grands***

***A mon adorable binôme « OMARI MANEL » et toute sa famille.***

*A celle qui a partagé avec moi ce travail, je te souhaite une bonne continuation.*

***A mes chères ami (e)s***

***FERHAT OUIDAD***

