



Utilité du dosage plasmatique de la procalcitonine chez l'adulte et chez l'enfant

Rev Med Suisse 2005; 1: 872-7

A. Gervaix
J. Pugin

Dr Alain Gervaix, Service de pédiatrie
Département de pédiatrie
Dr Jérôme Pugin
Service de soins intensifs de médecine
Département de médecine interne
Hôpitaux universitaires de Genève
1211 Genève 14
alain.gervaix@hcuge.ch
jerome.pugin@medecine.unige.ch

Usefulness of procalcitonin in adults and children

In febrile children and adults, it is frequently difficult, based on the sole clinical examination, to differentiate a bacterial illness from systemic inflammatory syndromes or severe viral infections. However, the positive and rapid diagnosis of a severe bacterial infection or a sepsis is essential to initiate life-saving therapies. Among the numerous infectious biomarkers that have recently been investigated, procalcitonin has the best diagnostic yield. Plasma levels below 0,5 µg/l usually rule out a severe bacterial disease, whereas values above 2 µg/l are strongly indicative of a bacterial sepsis. The usefulness and the limitations of the measurement of procalcitonin as a diagnostic and a prognostic tool during severe bacterial infections are discussed in this paper.

Chez l'enfant et l'adulte fébriles, il est parfois difficile de différencier sur la base de l'examen clinique ceux qui souffrent d'un syndrome inflammatoire aigu ou d'une infection virale mineure de ceux qui présentent les premiers signes d'une infection bactérienne sévère. Pourtant, la pose d'un diagnostic conforme est essentielle pour initier rapidement un traitement adapté. De nombreux marqueurs associés à un état infectieux ont récemment été investigués. Parmi ceux-ci, la procalcitonine sérique a la meilleure sensibilité et spécificité lors de sepsis ou d'autres infections bactériennes sévères. Une valeur <0,5 µg/l exclut la plupart du temps une origine bactérienne sévère alors qu'à plus de 2 µg/l le diagnostic de sepsis est généralement posé. Cet article revoit l'utilité de la procalcitonine comme aide au diagnostic et comme marqueur pronostique lors d'infections bactériennes sévères, et rappelle ses limitations.

INTRODUCTION

Le diagnostic d'infection bactérienne grave et de sepsis en salle d'urgences et aux soins intensifs représente fréquemment un challenge pour le clinicien, que ce soit en face d'un patient pédiatrique ou adulte. Le diagnostic d'infection grave ou de sepsis repose actuellement sur une anamnèse, un examen clinique et des examens paracliniques, examens qui ont tous des limitations liées à leur spécificité ou leur sensibilité.

Le diagnostic rapide et avéré d'un état infectieux grave est toutefois essentiel car il génère une attitude bien particulière de la part du praticien. L'orientation du malade ainsi que sa thérapeutique vont souvent être modifiées significativement suite au diagnostic d'infection bactérienne sévère. C'est bien sûr le cas pour la prescription d'antibiotiques, mais aussi pour la prescription d'un certain nombre de nouvelles thérapies du sepsis (protéine C activée, corticothérapie substitutive, réanimation guidée par des buts).¹ Accessoirement, il serait également utile d'identifier un marqueur biologique permettant un monitoring de l'état septique d'un malade, marqueur qui aurait également une valeur pronostique.

Depuis plus d'une décennie, nous avons assisté à une recherche intense ayant pour but l'identification d'un marqueur biologique qui permette de diagnostiquer rapidement et de façon sûre ces états infectieux sévères. La protéine C-réactive (PCR), la néoptérine ou les cytokines inflammatoires circulantes ont montré une bonne sensibilité dans le diagnostic du sepsis, mais ont invariablement pêché par leur manque de spécificité.^{2,3} Un diagnostic de sepsis basé sur ces marqueurs conduit généralement à un nombre important de faux positifs, avec le risque de surtraitement de nombreux malades qui ne présentent pas d'infection bactérienne sévère. Le marqueur biologique qui semble aujourd'hui avoir le rendement diagnostique le plus favorable dans le sepsis, tant chez l'enfant que chez l'adulte, est la procalcitonine plasmatique.²

QU'EST-CE QUE LA PROCALCITONINE ?

La procalcitonine (PCT) est la forme prohormonale de la calcitonine, une hormone polypeptidique impliquée dans le métabolisme phosphocalcique. Alors que la calcitonine n'est produite qu'au niveau des cellules C de la thyroïde, il est maintenant clairement établi que la prohormone (PCT) est synthétisée par de nombreux tissus de l'organisme en réponse à des stimuli inflammatoires et notamment à des produits bactériens. Elle se comporte comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation.⁴ C'est en 1993 que pour la première fois, Assicot et ses collaborateurs ont mis en relation une élévation des taux sériques de PCT et la présence d'infections graves dans un collectif de patients pédiatriques.⁵ Depuis lors, un peu plus de 500 travaux ont été publiés traitant de l'utilité du dosage de la PCT dans la situation d'état infectieux grave, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Des dosages de PCT plasmatique ont été introduits dans de nombreux hôpitaux, surtout en Europe de l'Ouest, où ce marqueur est le plus connu. La célèbre «Food and Drug Administration» étudie actuellement son introduction sur le sol américain. Le dosage de PCT se fait sur des petites quantités de plasma ou de sérum, à l'aide d'un «immuno-assay» automatisé (Brahms Diagnostic, Berlin, Allemagne). Le coût «OFAS» de ce dosage est de CHF 80.–. Le résultat peut être obtenu en moins de 20 minutes. Pour indication, la PCT a été dosée environ 2000 fois aux Hôpitaux universitaires de Genève en 2004, principalement dans les unités de soins intensifs et aux urgences adultes et pédiatriques. Au cours d'un sepsis bactérien, les taux de PCT sont généralement élevés, et ceci précocement après la survenue de symptômes. Un dosage de type *bedside* existe qui permet de différencier entre des taux de <0,5, >0,5, >2 et >10 µg/l, avec une bonne fiabilité. Ce test en «chimie sèche» nécessite 200 µl de plasma ou de sérum et donne un résultat en 30 minutes (PCT-Q, Brahms).

Dans des situations expérimentales, il a été montré que les taux augmentaient entre 6 et 12 heures après l'agression bactérienne. Chez le sujet sain, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,05 µg/l. Ces mêmes concentrations peuvent s'élever à plusieurs centaines de µg/l chez le malade septique. Les taux moyens de PCT sont invariablement plus élevés lors de sepsis sévère avec défaillance d'organes que dans la situation d'un sepsis «simple». Les taux les plus importants sont mesurés chez le patient en choc septique.³ Les patients avec inflammation systémique d'origine non bactérienne ont une tendance à augmenter leurs taux plasmatiques de PCT par rapport au sujet sain, mais dépassent rarement 0,5 µg/l.³

SITUATION CHEZ L'ADULTE

Spécificité du dosage de la procalcitonine

Comme d'autres marqueurs de l'inflammation systémique, il existe des situations où les taux augmentés de PCT ne reflètent pas une pathologie bactérienne. Un certain nombre de «faux-positifs» ont été identifiés, qu'il est bon de connaître pour ne pas se laisser piéger par ce marqueur. Il s'agit, par exemple, du patient polytraumatisé, du grand brû-

lé et après une intervention chirurgicale majeure ou un coup de chaleur (*heat stroke*). Dans toutes ces situations, les taux peuvent être modérément élevés (entre 1 et 10 µg/l), mais redescendent rapidement à des valeurs inférieures à 1 µg/l, généralement en moins de 48 heures, ceci en l'absence d'une infection bactérienne sévère. Une élévation secondaire de PCT chez ces malades doit faire évoquer une situation septique. Il a été aussi décrit des élévations modérées, plus prolongées, des taux de PCT chez les malades en état de choc circulatoire d'origine non bactérienne a priori. Des infections à micro-organismes autres que des bactéries peuvent également, dans des pathologies sévères, augmenter significativement les taux plasmatiques de PCT. C'est le cas d'infections systémiques fongiques et de parasitoses sévères, comme un accès de paludisme, par exemple. Dans ces situations, les taux de PCT n'excèdent toutefois que rarement les 5 µg/l. Par contre, les infections virales, même graves, n'entraînent pas d'élévation de la PCT au-dessus de 0,5 µg/l. Pour qu'une infection bactérienne cause une élévation significative des taux plasmatiques de PCT (>1 à 2 µg/l), il faut qu'elle soit associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (*SIRS, systemic inflammatory response syndrome*). En l'absence de SIRS (infections circonscrites ou localisées), les taux de PCT sont généralement plus bas (0,25-1 µg/ml).⁶ Toutefois, il a été récemment démontré qu'en ciblant une population donnée (infections respiratoires aiguës se présentant aux urgences), il était possible d'identifier les malades à haute probabilité d'infection bactérienne, et donc nécessitant une antibiothérapie sur la base du taux plasmatique de PCT >0,25 µg/l.⁷

Chez qui et quand doser la procalcitonine ?

Le dosage de la PCT plasmatique à l'admission aux urgences ou au cours de l'hospitalisation permet d'étayer le diagnostic de sepsis en cas de suspicion clinique (syndrome de réponse inflammatoire systémique). C'est l'indication la plus fréquente du dosage de ce marqueur biologique. Quand le dosage redevient inférieur à 0,5 µg/l, une origine bactérienne peut raisonnablement être écartée. En cas de forte suspicion clinique, il peut être nécessaire de redoser le taux de PCT plasmatique à 12 ou 24 heures en raison de la cinétique de ce marqueur. Au-dessus de 2 µg/l et en l'absence de situations particulières (chirurgie majeure ou polytraumatisme récent, par exemple), le diagnostic de sepsis bactérien est très probable. A plus de 10 µg/l, le diagnostic de sepsis (généralement sévère ou choc septique) est quasi certain. Entre 0,5 et 2 µg/l existe une zone grise, avec incertitude diagnostique. Dans ce cas, il est aussi recommandé de doser à nouveau la PCT le lendemain. Un diagramme décisionnel est proposé dans la [figure 1](#).

Le dosage plasmatique de la PCT a été démontré comme particulièrement utile dans les situations où il est difficile de différencier un syndrome d'inflammation systémique et un sepsis bactérien. C'est le cas du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, de la pancréatite aiguë nécrosante, du rejet d'organe transplanté, de la méningite aiguë, de l'endocardite aiguë et de l'arthrite aiguë avec signes systémiques et des syndromes fébriles chez les patients neutropéniques. A noter que le dosage de PCT

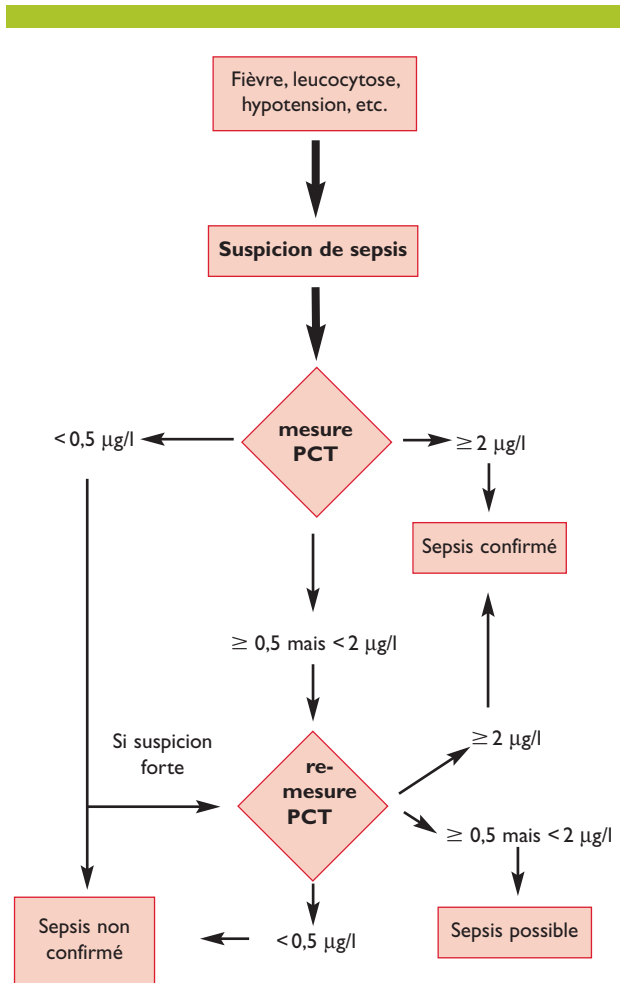


Figure 1. Arbre décisionnel du dosage de la procalcitonine (PCT) plasmatique en cas de suspicion de syndrome septique

est parfaitement interprétable chez le patient en insuffisance rénale ou hépatique, les taux plasmatiques n'étant que marginalement affectés dans ces situations cliniques.

Une autre utilité du dosage de la PCT plasmatique qui semble actuellement émerger de la littérature est sa valeur pronostique. Bien que le taux d'admission ne comporte que peu ou pas de valeur pronostique, l'évolution de ce marqueur dans les premiers jours après le début des symptômes est un indicateur de réponse clinique et de pronostic vital. En effet, les patients qui vont bien évoluer sur le plan clinique voient leurs taux diminuer rapidement, généralement $> 50\%$ en 48 heures.³ La stagnation des taux de PCT ou leur augmentation au cours des premiers jours est fréquemment synonyme de mauvais contrôle du syndrome septique et est associée à un pronostic sombre. Dans une étude sur des malades en réanimation médicale et chirurgicale avec sepsis, Harbarth et coll. ont démontré qu'aucun malade n'aurait survécu si leurs taux de PCT au 4^e jour n'avaient pas baissé d'au moins 80%. Par contre, 89% des patients survivaient si leurs taux de PCT avaient baissé de plus de 80%.³ D'ailleurs, il pourrait être proposé que, chez ces patients dont le taux de PCT ne baisse pas drastique-

ment, un nouveau bilan infectieux soit exécuté à la recherche d'une source infectieuse bactérienne non contrôlée, voire induire une modification du traitement anti-infectieux. Des données similaires ont récemment été publiées pour les patients développant une pneumonie associée à la ventilation mécanique.⁸

SITUATION CHEZ L'ENFANT

La période néonatale

Les études sur les infections bactériennes qui surviennent en période néonatale ont été largement compliquées par le fait qu'on observe chez le nouveau-né sain une augmentation naturelle de la procalcitonine pendant les premiers jours de vie, avec des valeurs à 24 heures comparables à celles retrouvées lors d'infections bactériennes.⁹ De plus, certaines conditions comme une détresse respiratoire précoce, une hémorragie intracrânienne, une asphyxie périnatale, un pneumothorax ou des manœuvres de réanimation induisent une augmentation de la procalcitonine chez des enfants qui ne sont, par ailleurs, pas infectés. Finalement, l'administration d'antibiotiques chez la mère en prépartum ou en intrapartum semble également modifier les valeurs de procalcitonine chez le nouveau-né. Il n'est donc pas surprenant que les résultats de ces études (revus dans réf. 10) soient en partie contradictoires, puisque difficilement comparables, en raison de groupes d'enfants assez hétérogènes et d'une définition variable des «valeurs-seuil» de procalcitonine. Cependant, la majorité des études conclut que parmi les marqueurs biologiques actuellement à disposition, la procalcitonine est supérieure à la protéine C-réactive, tant sur sa sensibilité que sur sa spécificité dans le diagnostic des infections bactériennes néonatales. Néanmoins, en l'état actuel de la recherche, il semble raisonnable de penser que face à un nouveau-né instable, la décision du traitement sera basée prioritairement sur les manifestations cliniques de l'enfant et pas sur sa valeur de procalcitonine, en raison de la mortalité élevée si l'antibiothérapie est retardée.

Etat fébrile sans foyer chez l'enfant âgé de moins de trois ans

Dans cette population, qui présente un état fébrile et aucun foyer d'infection apparent, la clinique n'est pas suffisamment fiable pour prédire une infection sévère. Bien que la majorité d'entre eux souffre d'une infection bénigne, certains sont à risque de développer une infection bactérienne sérieuse. Nous avons étudié dans deux études successives la valeur de certains marqueurs inflammatoires dans cette condition.^{11,12} Nos résultats ont montré que la PCT avait une meilleure sensibilité et spécificité que d'autres marqueurs comme la leucocytose, la CRP, l'interleukine (IL)-6, l'IL-8 ou l'IL-1ra. Si avant tout examen biologique, le risque d'une infection bactérienne sévère était de 29% dans la population étudiée, une valeur de PCT $< 0,5 \mu\text{g/l}$ permettait de réduire ce risque à 3,7%. A l'opposé, une valeur de PCT $> 2 \mu\text{g/l}$ augmentait le risque à 68%, permettant ainsi d'affiner la prise en charge de ces enfants.¹³ Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études.¹⁴



Infections urinaires

La distinction clinique entre une infection urinaire basse et une pyélonéphrite est également difficile, particulièrement chez le très jeune enfant, alors que l'approche thérapeutique et le risque de lésions rénales sont très différents entre ces deux entités. Dès lors, l'aide au diagnostic et au pronostic de lésions rénales permanentes a été corrélée avec les valeurs initiales de PCT et CRP dans plusieurs études.^{10,13} A nouveau, la PCT a révélé une sensibilité et une spécificité nettement supérieures à la CRP pour la distinction d'une infection urinaire basse ou haute. Une valeur de PCT > 2 µg/l a permis de prédire une pyélonéphrite dans 92% des cas alors qu'une valeur de CRP entre 40 et 80 mg/l n'a prédit une atteinte rénale que dans 44% des cas.¹⁴ De plus, la PCT s'est révélée un marqueur pronostique de la sévérité des lésions rénales.¹⁵

Nous ne citons là que quelques exemples de pathologies où l'apport de marqueurs précoces de l'inflammation, et notamment de la procalcitonine, s'est avéré très utile dans l'aide au diagnostic de certaines pathologies dont la sévérité ne peut pas être appréciée correctement par un examen clinique soigneux. La procalcitonine a été investiguée dans d'autres situations comme la neutropénie fébrile, la méningite, la pancréatite, la fièvre postopératoire et dans d'autres situations rapportées dans deux excellentes revues récentes.^{2,10}

AUTRES APPLICATIONS CLINIQUES DE LA PCT

Peu d'études cliniques se sont intéressées à démontrer un réel impact du dosage d'un marqueur biologique – et de la PCT en particulier – sur la prise en charge clinique. Il faut relever dans ce domaine l'étude de nos collègues bâlois qui ont démontré que le dosage de la PCT aux urgences chez des malades se présentant avec une infection pulmonaire permettait de se retenir de donner des antibiotiques en cas de PCT basse (<0,25 µg/l). Ces malades auraient, sans ce dosage, été traités. Cette étude a permis une économie d'antibiotiques notable, sans pour autant grever le pronostic des patients.⁷ Il est imaginable

que dans le futur, le dosage de la PCT puisse influencer la prise en charge du malade septique de différentes manières. Il est par exemple envisageable de développer une stratégie d'investigations complémentaires sur la base de ce marqueur. Alternativement, on peut aussi imaginer utiliser le dosage quotidien de la PCT chez des malades graves comme un indicateur précoce d'un état septique nosocomial. Finalement, le dosage de la PCT pourrait s'avérer utile dans l'identification de malades pouvant bénéficier de thérapeutiques spécifiques ou pouvant être enrôlés dans des études cliniques dans le domaine des infections bactériennes et du sepsis.¹⁶

Pour conclure, il reste indispensable de rappeler que le dosage d'un marqueur biologique n'est utile que s'il est intégré dans un contexte clinique. C'est particulièrement vrai pour la PCT. En aucun cas, le dosage de la PCT ne peut soustraire le clinicien à effectuer un bilan infectieux complet, avec les cultures microbiologiques *ad hoc*. De plus, pour que son rendement diagnostique soit le meilleur, il est important de sélectionner une population de malades dans laquelle la prévalence du sepsis est importante. Comme tout marqueur biologique, sa performance baisse nettement en cas de prévalence basse et la PCT ne devrait pas être utilisée comme outil de dépistage d'une infection bactérienne sévère chez les malades «tout-venant» d'une Unité de soins intensifs ou d'urgences.¹⁷ ■

Implications pratiques

- Sélectionner strictement la population qui présente des signes de sepsis ou un état fébrile sans foyer clinique
- Doser la procalcitonine et effectuer les cultures nécessaires pour établir définitivement l'origine bactérienne
- Si la PCT est inférieure à 0,5 µg/l une infection bactérienne grave est pratiquement exclue
- Si la PCT est ≥ 2 µg/l débiter une antibiothérapie en attendant le résultat des cultures

Bibliographie

1 Oddo M, Schaller MD, Calandra T, Liaudet L. New therapeutic strategies in severe sepsis and septic shock. *Rev Med Suisse Romande* 2004;124:329-32.
 2 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
 3 * Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
 4 Muller B, Becker KL. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:595-602.
 5 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
 6 Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;48:502-5.
 7 ** Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et

al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: Cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
 8 Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
 9 Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
 10 ** VanRossum AMC, Wulkan RV, Oudesluyt-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:620-30.
 11 Galetto-Lacour A, Gervais A, Zamora SA, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infection in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.
 12 ** Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localising signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.

13 Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:507-11.
 14 Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency center for early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: Results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:895-903.
 15 Benador D, Siegrist CA, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102:1422-5.
 16 Pugin J. Biomarkers of sepsis: Is procalcitonin ready for prime time? *Intensive Care Med* 2002;28:1203-4.
 17 Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.

* à lire
 ** à lire absolument