

MISE AU POINT

## Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine

C. Venet, B. Tardy, F. Zéni\*

*Service d'urgence et de réanimation, hôpital Bellevue, CHU-Hôpitaux de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France*

(Reçu et accepté le 21 janvier 2002)

### Résumé

La procalcitonine, un précurseur de la calcitonine, fut initialement présentée comme un nouveau marqueur de la réponse inflammatoire spécifique de l'infection bactérienne. Bien que des incertitudes persistent sur cette molécule (lieu de synthèse, rôle physiologique), de nombreuses études ont évalué l'intérêt de ce marqueur chez les patients hospitalisés en réanimation dans diverses situations où il est difficile de différencier l'origine infectieuse ou non de la réponse inflammatoire systémique : infection, états de choc, pancréatite, brûlures étendues, période postopératoire, polytraumatisme. L'analyse de la littérature semble confirmer l'intérêt clinique de la procalcitonine par rapport aux autres marqueurs de l'inflammation (CRP, cytokines) en fournissant une aide diagnostique et pronostique. Les dosages répétés de procalcitonine semblent plus intéressants que les dosages isolés. Cependant, la procalcitonine ne peut être considérée actuellement comme le marqueur idéal en raison de sa mauvaise sensibilité pour les infections localisées. De plus, des taux élevés de procalcitonine peuvent être constatés en cas de réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**adulte / C-réactive protéine / cytokines / infection / procalcitonine / réanimation**

### Summary – Biological markers of infection in critically ill adult patients: role of procalcitonin.

Procalcitonin, a precursor of calcitonin, was initially proposed as a new marker of systemic inflammatory response to bacterial infection. While both procalcitonin site production and physiological role remain unclear, its interest has been evaluated in numerous studies including critically-ill patients with infection, shock, pancreatitis, major trauma, surgery and burns. Indeed, in all these situations, it is difficult to establish the possible infectious origin of inflammatory response. Literature data seem to confirm that procalcitonin is a better marker of inflammation than C-reactive protein or cytokines, both as prognosis and diagnosis aid. Repeated measurements are more useful than single values. Nevertheless, due to its poor sensitivity and low specificity in localised infection, procalcitonin is not the magical marker. Moreover, elevated procalcitonin levels can be observed in case of systemic inflammatory response associated with non infectious process. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**adult / C-reactive protein / critically ill / cytokines / infection / procalcitonin**

La prise en charge des patients adultes présentant ou suspects d'infection reste encore actuellement la préoc-

cupation majeure des réanimateurs, en raison de sa fréquence, ses difficultés d'évaluation diagnostique et

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : zeni@univ-st-etienne.fr (F. Zéni).

pronostique, et son risque évolutif. Les signes de SIRS qui accompagnent l'infection traduisent une réponse inflammatoire mais ne sont pas spécifiques de l'infection [1]. De nombreuses situations en réanimation s'accompagnent de la présence d'un SIRS sans qu'il soit secondaire à une infection (période postopératoire, pancréatite aiguë, polytraumatisme, brûlure, état de choc, SDRA, syndrome de défaillance multiviscérale, etc.). En l'absence de spécificité des signes cliniques, assurer le diagnostic rapide d'infection associée aux signes de réponse inflammatoire nécessite souvent d'autres arguments que les seules données cliniques. De plus, il convient d'évaluer la gravité et de fixer le pronostic de l'infection le plus rapidement possible.

Aucun marqueur biologique n'est apparu être le marqueur diagnostique et pronostique hautement sensible et spécifique. Depuis quelques années, l'attention s'est portée sur la procalcitonine (PCT). En 1993, Assicot et al. [2] ont, les premiers, publié des données en faveur d'une association entre élévation des taux de PCT et infection chez l'enfant. De fait, la PCT a pu être considérée comme un possible « marqueur spécifique de l'infection bactérienne ». De nombreuses études ont été publiées, essentiellement depuis 1998 sur la PCT.

L'objectif de cette revue est d'analyser l'intérêt et les limites de la PCT dans la prise en charge de l'infection chez des patients adultes admis en réanimation à la lumière de l'état actuel de nos connaissances.

## PROCALCITONINE ET INFECTION : PHYSIOPATHOLOGIE

La PCT, précurseur de la calcitonine, comprend 116 acides aminés. Elle est normalement produite par les cellules C de la thyroïde et totalement clivée par une protéase spécifique. De ce fait, les taux de PCT sont très faibles chez les volontaires sains (<0,1 ng/mL). Chez des patients présentant une infection avec réaction systémique inflammatoire, les taux peuvent être considérablement plus élevés sans élévation concomitante des taux sériques de calcitonine. Toutefois, il existe de nombreuses incertitudes concernant la PCT et son rôle dans l'infection.

### Spécificité de la procalcitonine pour l'infection bactérienne

L'endotoxine bactérienne et les bactéries sont capables d'induire la libération systémique de PCT [3, 4]. Chez des volontaires sains, il existe une franche élévation de la PCT quatre heures après l'injection d'endotoxine avec ensuite un plateau d'une durée de 8 à 24 h [3]. Cette cinétique a été reproduite lors d'un choc septique iatro-

gène à *Acinetobacter baumannii* [4]. La PCT pourrait donc constituer un « marqueur spécifique d'infection bactérienne ». Cependant, il existe une interaction entre les cytokines et la libération de PCT. La présence d'une endotoxémie ou d'une infection n'est pas indispensable pour induire la libération de PCT [5, 6]. En effet, chez des volontaires sains, le pic de PCT était précédé d'un pic de TNF et d'IL-6 [3]. La seule injection de cytokines pro-inflammatoires (notamment TNF et d'IL-6) peut induire une libération de PCT [6]. L'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire n'a pas cet effet [6]. Enfin, les taux de PCT ont été corrélés aux taux de TNF et d'IL-6 [7]. Donc, quel que soit le facteur déclenchant, les cytokines libérées peuvent induire la libération secondaire de la PCT. Cela pourrait expliquer les cas d'élévation de PCT notés lors de réaction inflammatoire systémique en l'absence d'infection.

Seule l'étude de la cinétique d'évolution de la PCT pourrait expliquer son intérêt potentiel à différencier infection et inflammation [8]. En effet, même si les cytokines peuvent induire la libération de PCT, les taux de PCT mesurés sont apparus plus faibles que lors d'une stimulation par l'endotoxine bactérienne [6].

### Lieu de synthèse de la procalcitonine

La PCT est normalement produite par les cellules C de la thyroïde. Le lieu de synthèse de la PCT en cas d'infection et/ou d'inflammation n'est pas complètement élucidé. Au cours d'une infection sévère, la PCT est probablement sécrétée par des cellules extrathyroïdiennes. En effet, les patients qui ont eu une thyroïdectomie peuvent synthétiser de la PCT en cas d'infection. Les monocytes mais aussi les cellules hépatiques pourraient être à l'origine de la synthèse de PCT en cas d'infection [9].

### Rôle de la procalcitonine dans l'infection

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 (d'origine infectieuse ou non) 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 PCT à un animal augmente la mortalité alors que sa neutralisation améliore la survie [10]. La PCT pourrait interférer avec les cytokines pro-inflammatoires sur la libération de NO par les NO synthétases inductibles [11].

## PROCALCITONINE ET DOSAGE

La PCT est une molécule stable avec une demi-vie de l'ordre de 24 h ce qui la rend plus facile à doser et à utiliser en pratique clinique que de nombreux autres marqueurs de l'inflammation, notamment les cytokines. Le laboratoire BRAHMS Diagnostica GmbH a développé et commercialisé deux techniques de dosage qui permettent une mesure fiable et rapide des taux de PCT. Il existe un dosage quantitatif basé sur une technique de luminométrie (LUMItest PCT) avec une sensibilité de 0,1 ng/mL et un résultat disponible en moins de 2 h. Ce dosage est basé sur l'utilisation d'une « technique sandwich » utilisant deux anticorps dont l'un porte un traceur luminescent [un dirigé contre le site de la calcitonine et l'autre celui de la calcitonine]. Un dosage semi-quantitatif a aussi été développé (BRAHMS PCT-Q) permettant une rapide évaluation des taux de PCT (résultat au lit du patient dans les 30 minutes environ). Les résultats sont rendus de façon semi quantitative : <0,5 ng/mL, 0,5 ng/mL, 2 ng/mL et 10 ng/mL. Ce dosage a été utilisé et validé dans deux études cliniques [12, 13]. Il est donc accessible à la pratique clinique quotidienne.

## PROCALCITONINE EN RÉANIMATION CHEZ L'ADULTE : DONNÉES CLINIQUES

### Procalcitonine et population générale

L'infection, quels que soient le site et la gravité est le motif d'admission le plus fréquent en réanimation. Il convient actuellement d'en poser le diagnostic et de fixer sa gravité et son pronostic le plus rapidement possible afin de faire bénéficier les patients d'une prise en charge la plus adaptée possible.

#### *Procalcitonine et infection : valeur diagnostique*

De nombreuses études réalisées dans des services d'urgence ou de réanimation ont retrouvé une augmentation significative de la PCT chez les patients présentant une infection ou un choc septique (*tableau I*) [14-24]. Un dosage précoce de la PCT permettrait donc de différencier rapidement infection et SIRS, choc septique et insuffisance circulatoire aiguë d'origine non infectieuse. Ainsi dans plusieurs études, même si les valeurs seuil de PCT sont très variables (de 0,5 ng/mL à 11,6 ng/mL), la valeur prédictive d'une élévation de la PCT comme marqueur d'infection ou de choc septique semble très satisfaisante avec une sensibilité et spécificité qui approchent ou dépassent 80 % (*tableaux II et III*) [16-18, 23, 24]. La majorité des études montrent une valeur diagnostique de la PCT supérieure à celle de la CRP ou des autres marqueurs testés (*tableaux II et III*) [15, 17-19, 23, 24]. De plus, la libération de PCT

lors d'une infection apparaît être en relation avec la gravité de l'infection. En cas de bactériémie associée à l'épisode infectieux, les taux de PCT sont plus élevés dès l'admission [14, 15, 20] ou à partir de j1 [21]. La PCT apparaît surtout être un bon marqueur de la gravité du retentissement systémique de l'infection. Zéni et al. [25], les premiers, dès 1994, et d'autres ensuite [16-18] ont mis en évidence une augmentation significative des taux de PCT en fonction de la gravité clinique du sepsis évaluée par les critères de Bone. Ainsi, sepsis, sepsis sévère et choc septique se caractérisent par des taux croissants de PCT (*tableau I*). Il est actuellement établi que les patients en choc septique présentent les plus hauts taux de PCT (en général >10 ng/mL et pouvant atteindre des valeurs >100 ng/mL). Dès l'admission, les taux de PCT sont plus élevés en cas de présence d'une dysfonction d'organe associée au sepsis (*tableau IV*) [20] et corrélés aux scores de défaillance SOFA et APACHE II [26]. Le taux de CRP, à l'inverse, n'apparaît pas différent en fonction de la gravité [20, 26]. Ces éléments soulignent l'intérêt de la PCT dans la prise en charge de la maladie infectieuse en réanimation.

Cependant, la relation entre l'intensité de la réponse inflammatoire secondaire à l'infection et la libération de la PCT doit rendre prudent pour l'évaluation de la valeur diagnostique de la PCT. En effet, la présence d'une infection localisée n'entraîne pas toujours une libération significative de PCT. Ainsi, dans certaines études, les taux de PCT ne sont pas différents entre SIRS et sepsis [16, 20, 21] voire même, entre SIRS et sepsis sévère [20] (*tableau I*). Cela pourrait expliquer les résultats discordants mis en évidence par certaines études dans lesquelles la valeur prédictive de la PCT apparaît inférieure à celle de la CRP [20, 21] (*tableau II*). Le site d'infection pourrait aussi jouer un rôle sur l'intensité de la libération de la PCT lors d'une infection. Ainsi, lors de pneumopathies communautaires, sans bactériémie associée, l'élévation des taux de PCT semble inconstante (seulement 61 % des patients [27, 28]) ou faible (en moyenne 0,2 ng/mL) [29]. Cependant ces études comportent de nombreuses limitations qui les rendent difficilement transposables aux patients présentant une infection pulmonaire hospitalisés en réanimation [24, 27-29]. Enfin, le type de germe à l'origine de l'infection pourrait avoir un impact sur la libération de PCT. À ce jour, aucune étude n'a formellement mis en évidence de différence des taux de PCT entre infection à germes cocci à Gram+ ou cocci Gram- à Gram- [20, 23]. Certaines études ont toutefois fait apparaître l'absence ou la faible amplitude d'augmentation de la PCT en cas d'infections pulmonaires à Bacille de Koch

**Tableau I.** PCT et diagnostic d'infection dans la population générale admise en réanimation ou aux urgences.

Auteurs	Délai dosage	Population testée	n	Résultats PCT	Population témoins	n	Résultats PCT
<i>PCT et diagnostic d'infection</i>							
Al Nawas [14]	admission ou J1	infection sans bactériémie	53	6.6±22.5*	SIRS sans infection	215	<u>0.6±2.2</u>
		infection avec bactériémie	49	8.5±19*			
Bossink [15]	admission	infection documentée localisée	80	0.73*	SIRS sans infection	167	<u>0.3</u>
		infection avec bactériémie	53	1.8*			
	pic (J0 à J3)	infection documentée localisée	80	1.10*	SIRS sans infection	167	<u>0.56</u>
		infection avec bactériémie	53	4.10*			
Selberg [19]	≤ H8 début symptôme	infection	22	16.8*	SIRS sans infection	11	<u>3</u> (médiane)
Suprin [20]	admission	infection	75	25.2±54.2*	SIRS sans infection	20	<u>4.8±8.7</u>
Urgate [21]	J0 symptôme admission	infection	111	2.5*	sans infection	79	<u>0.5</u>
Cheval [23]	J1	infection (avec ou sans choc)	32	72±153*	sans infection	28	<u>2.9±10</u>
		sepsis sans choc	16	10.5±154*	ni sepsis ni choc	10	<u>0.01±0.03</u>
Brunkhorst [22]	ND (valeur initiale)	choc septique	26	83.03*	choc cardiogénique	29	<u>1.16</u>
	ND (valeur maximale)	choc septique	26	164.8*	choc cardiogénique	29	<u>33.3</u>
Cheval [23]	J1	choc septique	16	89±154*	choc non septique	18	<u>4.6±12</u>
De Werra [24]	J1	choc septique	15	96±181	choc cardiogénique	7	<u>1.4±1.9</u>
<i>PCT et sévérité de l'infection selon les critères de Bone</i>							
Brunkhorst [16]	J1 symptômes	sepsis	61	0.53±2.9	SIRS sans infection	17	<u>0.41±3.04</u>
		sepsis sévère	68	6.9±3.9*			
		choc septique	39	12.9±4.4* #			
Harbarth [17]	admission	sepsis	14	3.5 (0.4-6.7) *	SIRS sans infection	18	<u>0.6 (0-5.3)</u>
		sepsis sévère	21	6.2 (2.2-85) **◆			
		choc septique	25	21.3 (1.2-654) *#			
Suprin [20]	moy J0, J2 et J4	sepsis	24	1.3±2.7	SIRS sans infection	20	<u>3.8±6.9</u>
		sepsis sévère	27	9.1±18.2			
		choc septique	24	38.5±59.1*#			
Urgate [21]	médiane J0 à J4	sepsis	ND	0.8	ni SIRS ni infection	ND	<u>&lt;0.</u> (médiane)
		choc septique	ND	4.3*◆	SIRS sans infection	ND	<u>&lt;0.</u> (médiane)
Zeni [25]	admission	sepsis	106	3.1±6.5*	sans infection	18	<u>0.2 ±0.08</u>
		sepsis sévère	18	14.7±4.7*◆			
		choc septique	12	35.1±15.8*#			

Valeurs de PCT en ng/mL présentées sous forme de moyenne ± écart type ou médiane. ND : non précisé dans l'étude; \* significatif par rapport à la valeur soulignée issue de la même étude; # significatif par rapport à sepsis sévère et sepsis; ◆ significatif par rapport à sepsis.

ou à germe « atypique » (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* et *pneumoniae* et *Pneumocystis carinii*) [27, 28].

### Procalcitonine et infection : valeur pronostique

Dès l'admission ou au cours de l'évolution en réanimation, le dosage de la PCT semble avoir un intérêt pronostique. Plusieurs études ont montré une association entre décès et taux de PCT mesurés à l'admission ou dans les jours suivants (tableau IV) [15, 17, 18, 20, 21, 23, 30-33]. Dans une étude récente [32], notre équipe a montré que le score IGS II, les taux de PCT et de lactates dosés à l'admission chez des patients présentant un syndrome septique étaient trois facteurs indépendants capables de prédire le décès ultérieur. Même si la valeur prédictive de décès apparaît faible, la valeur pronostique de la PCT apparaît le plus souvent supérieure à celle des autres marqueurs (tableau III). La PCT permet aussi de suivre l'évolution des patients après

mise en route des thérapeutiques. Les patients qui s'améliorent et survivent ont une diminution de la PCT dans les 4 à 8 j suivant l'admission (tableau IV) [17, 21, 30, 31, 34]. À l'inverse, la PCT augmente ou persiste élevée chez les patients qui décèdent [17, 31]. En cela, le suivi de la PCT apparaît nettement plus intéressant que celui de la CRP dont l'évolution cinétique est beaucoup moins sensible (plafonnement et persistance prolongée sur plusieurs jours à des taux élevés, interférence des gestes opératoires).

### Procalcitonine et infection en présence de pathologies génératrices de SIRS d'origine inflammatoire

Suite à une brûlure, à un polytraumatisme, à une pancréatite aiguë, à un SDRA, ou à une chirurgie, il existe une libération précoce de médiateurs pro-inflammatoires.

**Tableau II.** PCT et diagnostic d'infection dans la population générale admise en réanimation ou aux urgences. Valeur prédictive et comparaison avec les autres marqueurs.

Auteurs	Prédiction testée	Délai dosage	Marqueurs	Valeurs seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
<i>PCT et infection</i>									
Al Nawas [14]	infection	J0 ou J1	PCT	0.5 ng/mL	60	79	61	78	
Bossink [15]	infection	admission	PCT	0.5 ng/mL	65	58	56	66	
Bossink [15]	infection	pic J0 à J2	PCT	0.5 ng/mL	72	48	75	36	0.7
Harbart [17]	infection	admission	PCT	1.1 ng/mL	97	78	94	78	0.92
Muller [18]	infection	##	PCT	1 ng/mL	89	94	94	90	
Selberg [19]	infection	J1	PCT	3.3 ng/mL	86	54			0.82
Suprin [20]	infection	admission	PCT	2 ng/mL	65	70			
Urgat [21]	infection	admission	PCT	0.6 ng/mL	67.6	61.3	71	57.5	0.66
Brunkhorst [16]	sepsis sévère	J1 symptômes	PCT	2 ng/mL	96	86	81	97	
<i>CRP et infection</i>									
Harbarth [17]	infection	admission	CRP	150mg/L	68	73			0.76
Muller [18]	infection	##	CRP	100 mg/L	71	78	75	74	
Selberg [19]	infection	J1	CRP	60 µg/mL	86	18			
Suprin [20]	infection	admission	CRP	100 mg/mL	74	74			
Urgate [21]	infection	admission	CRP	7.9 mg/dl	71.8	66.6	75.2	62.9	0.78
Urgate [21]	infection	admission	PCT et CRP		60	82.3	82.5	59.6	
Urgate [21]	infection	admission	PCT ou CRP		81.8	48.1	68.7	65.5	
<i>Autres marqueurs et infection</i>									
Harbarth [17]	infection	admission	IL-6	200 ng/mL	67	72	89	39	0.75
Muller [18]	infection	##	IL-6	50 pg/mL	65	79	74	71	
Selberg [19]	infection	J1	IL-6	110 pg/mL	86	54			
Harbarth [17]	infection	admission	IL-8	30 ng/mL	63	78	90	39	0.71
Bossink [15]	infection	admission	Lactoferrine	400 ng/mL	26	81	53	56	
Bossink [15]	infection	pic J0 à J2	Lactoferrine	400 ng/mL	35	76	54	60	0.71
Bossink [15]	infection	pic J0 à J2	Elastase	100 ng/mL	67	53	53	67	0.73
Selberg [19]	infection	J1	Elastase	91 µg/mL	86	9			
Selberg [19]	infection	J1	fract C3a cpt	540 ng/mL	86	80			0.9
Selberg [19]	infection	J1	Score incluant C3a cpt et PCT		90	80			0.93
Bossink [15]	infection	admission	Signes de SIRS		96	6	50	69	

## mélange de 272 dosages obtenus chez 101 patients à l'admission, J2 et lors de la sortie ou du décès ; cpt : complément ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; AUC : aire sous la courbe.

res capables de générer un SIRS réactionnel et de gêner le diagnostic précoce d'infection. Les complications infectieuses, sources de SDMV et de décès, viennent aggraver le pronostic déjà lié à l'intensité de la pathologie initiale. Le diagnostic d'infection apparaît donc crucial mais particulièrement difficile dans ce contexte. La PCT du fait de son caractère « spécifique de l'inflammation d'origine bactérienne », permet-elle de simplifier l'intrication entre l'inflammation et l'infection ?

### Procalcitonine et brûlure

Le seul traumatisme thermique en l'absence de surinfection ou de relation avec une éventuelle endotoxémie ou translocation bactérienne [35] est capable de générer une augmentation des taux de PCT [35-37]. Celle-ci fait suite au pic de TNF et d'IL-6 [35]. Dans les 24 h suivant une brûlure, les taux moyens de PCT

varient entre 0,2 à 4 ng/mL (tableau V). Le pic de PCT se situe dans les trois premiers jours suivant la brûlure avec une normalisation différée souvent supérieure à 10 j. Les taux de PCT mesurés de la 24<sup>e</sup> h au 7<sup>e</sup> jour après l'admission, apparaissent corrélés à la gravité de la brûlure [35-37]. Les taux de PCT sont plus élevés au moment de la survenue d'une surinfection bactérienne mais le dosage de la PCT à l'admission ne permet pas de prédire la survenue ultérieure d'une infection (tableau V) [36, 37]. Le suivi de la PCT au cours du temps semble donc primordial. Un taux de PCT >1,5 ng/mL sur deux dosages successifs permet de prédire une infection avec une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 88 %, 90 %, 88 % et 90 % respectivement [36]. La procédure de plastie cutanée ne semble pas augmenter la PCT et n'interférerait donc pas lors du suivi [37]. La PCT apparaît associée à la gravité de l'infection [37].

**Tableau III.** PCT et pronostic dans la population générale admise en réanimation ou aux urgences. Valeur prédictive et comparaison avec les autres marqueurs.

Auteurs	Prédiction testée	Délai dosage	Marqueurs	Valeurs seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
<i>PCT et choc septique</i>									
Brunkhorst [22]	choc septique	J1 symptômes	PCT	11.6 ng/mL	53	72	52	67	
Cheval [23]	choc septique	J1	PCT	5 ng/mL	88±11	67±16			0.9
De Werra [24]	choc septique	Admission ou J1	PCT	1.5 ng/mL	100	72	86	92	
<i>Autres marqueurs et choc septique</i>									
Cheval [23]	choc septique	J1	CRP	100 mg/mL	93±10	40±18			0.85
Cheval [23]	choc septique	J1	IL-6						0.64
De Werra [24]	choc septique	Admission ou J1	IL-6	11pg/mL	93	44	75	82	
De Werra [24]	choc septique	Admission ou J1	TNF $\alpha$	10 pg/mL	93	50	75	82	
De Werra [24]	choc septique	Admission ou J1	Rs TNF	55 ng/mL	97	52	79	91	
De Werra [24]	choc septique	Admission ou J1	Rs TNF	75 ng/mL	100	68	81	100	
De Werra [24]	choc septique	Admission ou J1	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	57mM	68	95	96	67	
<i>PCT et décès</i>									
Bossink [15]	décès	admission	PCT	0.5 ng/mL	68	49	11	94	
Bossink [15]	décès	pic J0 à J2	PCT	0.5 ng/mL	81	44	12	96	0.6
Cheval [23]	décès J28	J1	PCT	corrélée mais chiffres non rapportés					
Oberhoffer [33]	décès	J1	PCT	1.6 ng/mL	88	80	57	95	0.88
<i>CRP et décès</i>									
Cheval [23]	décès J28	J1	CRP	non corrélée					
Oberhoffer [33]	décès	J1	CRP	198 mg/mL	66	80	51	88	0.81
<i>Autres marqueurs et décès</i>									
Cheval [23]	décès J28	J1	IL-6	non corrélée					
Oberhoffer [33]	décès	J1	IL-6	280 pg/mL		80			0.84
Bossink [15]	décès	admission	Elastase	100 ng/mL	70	58	15	95	
Bossink [15]	décès	pic J0 à J2	Elastase	100 ng/mL	81	44	12	96	0.65
Bossink [15]	décès	admission	Lactoferrine	400 ng/mL	35	79	14	92	
Bossink [15]	décès	pic J0 à J2	Lactoferrine	400 ng/mL	44	73	14	93	ns
Bossink [15]	décès	admission	Signes cliniques		70	29	9	91	
Oberhoffer [33]	décès	J1	HLA-DR	78	59	80			0.76
Oberhoffer [33]	décès	J1	TNF	24 pg/mL		80			0.835
Oberhoffer [33]	décès	J1	IL-8	10 pg/mL		80			0.8
Oberhoffer [33]	décès	J1	IL-10	54 pg/mL		80			0.71

De plus, la PCT à une valeur pronostique. En cas d'infection, la valeur maximale de PCT enregistrée pendant l'évolution de l'infection est plus élevée chez les patients qui décèdent (*tableau V*) [36, 37]. Même en l'absence d'infection prouvée, le taux de PCT dosé à la 24<sup>e</sup> h est corrélé à la survie (*tableau V*) [35]. Dans un modèle prédictif de la survenue de décès incluant valeur maximale de PCT, valeur maximale de IL-6 et score de gravité de brûlure, les auteurs identifient 93,1 % des survivants et 63,64 % des patients décédés. La PCT a été évaluée comme marqueur précoce d'atteinte pulmonaire par inhalation de fumée. Deux études anciennes avaient retrouvé des taux de PCT significativement plus élevés à la phase précoce en cas de lésions pulmonaires d'inhalation [38, 39]. Ce résultat a été remis en question par deux études récentes dans lesquelles les taux de PCT mesurés à la 24<sup>e</sup> h ne sont pas apparus différents en fonction de la présence ou non d'une inhalation [35,

37]. Il existe en effet des interactions entre inhalation, infection et gravité des lésions cutanées.

#### **Procalcitonine et polytraumatisme**

Il existe une augmentation rapide et transitoire de la PCT après un traumatisme même en l'absence d'infection (*tableau V*) [40-42]. Dans un modèle expérimental animal de traumatisme avec choc hémorragique et réexpansion volémique, les taux de PCT augmentaient 2 h après le début de la reperfusion (soit environ 6 h après le début du choc hémorragique) et restaient élevés jusqu'à la 32<sup>e</sup> h. L'augmentation de la PCT était précédée d'une élévation de l'IL-6 [43]. Chez l'homme, le pic de PCT survient dans les 24 premières heures suivant le traumatisme (*tableau V*) [40-42]. Il existe ensuite une diminution dès le troisième jour mais des taux moyens >1 ng/mL peuvent persister jusqu'au cinquième [41, 42] ou 14<sup>e</sup> j [41]. Le pic de PCT survenant dans les suites immédiates du traumatisme, apparaît

**Tableau IV.** PCT et pronostic dans la population générale admise en réanimation ou aux urgences.

Auteurs	Délai dosage	Population testée	n	Résultats PCT	Population témoins	n	Résultats PCT
<i>PCT et décès</i>							
Bossink [15]	admission	décès	27	1.1	survie	273	0.53
	pic (J0 à J3)	décès	27	2.65*	survie	273	<u>0.81</u>
Selberg [19]	≤ H8 début symptôme	décès	16	14.1	survie	17	4. (médiane)
Suprin [20]	admission	décès	ND	30.1±38*	survie	ND	<u>16.6±52.9</u>
Urgate [21]	médiane PCT sur 4 js	décès	53	3.4*	survie	137	<u>0.9</u>
Cheval [23]	J1	décès à J28	21	71.3±143*	survie à J28	39	<u>24±98</u>
<i>PCT et décès en cas d'infection</i>							
Muller [18]	ND	décès en cas d'infection	ND	33.5±55.1*	survie en cas d'infection	ND	<u>17.4±41.4</u>
Selberg [19]	≤ H8 début symptôme	décès	10	17.1	survie	14	16. (médiane)
Urgate [21]	J0 symptôme	infection et décès	33	~ 0.4	infection et survie	78	~ 0.7
	J1	infection et décès	33	~ 1.4	infection et survie	78	~ 4.6*
Schroder [34]	J1	choc septique décès	8	~ 37.8*	choc septique survie	16	8.2
Reith [31]	préopératoire	péritonites compliquées de décès	59	4.2±1.3	péritonite avec survie	187	2.1±0.7
	J1 post opératoire	péritonites compliquées de décès	ND	13.8±8.9*	péritonite avec survie	ND	<u>4.9±2.8</u>
	J4 post opératoire	péritonites compliquées de décès	ND	13±7.5*	péritonite avec survie	ND	<u>4.8±3.1</u>
	j décès ou sortie	péritonites compliquées de décès	ND	13.2±58*	péritonite avec survie	ND	<u>0.4±0.1</u>
Hermann [30]	J0 diagnostic infection	infection et décès	10	4.77	infection et survie	10	7.71
	J2 diagnostic infection	infection et décès	13	4.73	infection et survie	22	4.14
	J7 diagnostic infection	infection et décès	11	6.4*	infection et survie	20	<u>1.2</u>
	J14 diagnostic infection	infection et décès	7	2.1*	infection et survie	15	<u>0.5</u>
<i>PCT et dysfonction d'organe associée à l'infection</i>							
Suprin [20]	admission	dysfonction d'organe ODIN ≥4	ND	48.9±80.9*	dysfonction ODIN 1	ND	<u>10.8±27.6</u>
					dysfonction ODIN 2	ND	<u>13.2±34.5</u>
					dysfonction ODIN 3	ND	<u>11.6±5.7</u>
	admission	présence d'une dysfonction hépatique	ND	32.8±42.8*	sans dysfonct hépatique	ND	<u>17.7±50.2</u>
	admission	présence d'une dysfonction rénale	ND	46.1±76.5*	sans dysfonction rénale	ND	<u>11.3±28.3</u>

Valeurs de PCT en ng/mL présentées sous forme de moyenne ± écart type ou médiane. ND : non précisé dans l'étude; \* significatif par rapport à la valeur soulignée issue de la même étude; # significatif par rapport à sepsis sévère et sepsis; † significatif par rapport à sepsis.

Les valeurs présentées en italique et précédées de ~ sont des valeurs déterminées à partir de graphes et non spécifiquement rapportées dans l'article.

bien corrélé à la gravité initiale du traumatisme évaluée par l'ISS (*tableau V*) [40, 42], à l'intensité du choc hypovolémique et des lésions tissulaires [40]. De plus, l'élévation de la PCT est plus durable en cas de traumatisme coté ISS 25 (taux de PCT > 1 ng/mL jusqu'au 14<sup>e</sup> j) qu'en cas de traumatisme coté ISS < 25 (PCT < 1 ng/mL au troisième jour chez 90 % patients) [42]. Aucune étude n'a évalué l'impact du site du traumatisme sur la sécrétion de PCT. Le dosage de la PCT dans le LBA ne semble pas être un marqueur de contusion pulmonaire associée au polytraumatisme [44].

Durant l'évolution du polytraumatisé, la surveillance des taux de PCT permet de détecter la survenue d'une infection. En effet, les patients qui présentent une infection ont les taux de PCT les plus élevés (*tableau V*) [40-42]. Un taux de PCT de 1.5 ng/mL permettrait de distinguer sepsis et SIRS avec une sensibilité, une spé-

cificité, une VPP et une VPN de 75,6 %, 77,3 %, 63 % et 86,1 % respectivement et serait l'élément le plus prédictif de la survenue d'un sepsis [42]. Dès la phase précoce, le taux de PCT est associé à la gravité associée au polytraumatisme. Les valeurs maximales de PCT obtenues dès j1 ou j3 sont significativement plus élevées en cas de survenue d'un syndrome de défaillance d'organe (*tableau V*) [41, 42] et le taux de PCT est associé à la sévérité du SDMV [41, 42]. Toutefois les taux de PCT mesurés à la phase précoce ne sont pas prédictifs de mortalité (dans les 3 jours suivant le traumatisme ou au-delà) [42].

#### **Procalcitonine et autres marqueurs dans le contexte de traumatisme ou brûlure**

Dans le contexte de brûlure ou de polytraumatisme, les patients infectés ont des taux de CRP plus élevés, mais

**Tableau V.** PCT dans la population des patients présentant une brûlure ou un polytraumatisme

Auteurs	délag dosage	population testée	n	résultats PCT	population témoins	n	résultats PCT
<b>PCT et brûlures</b>							
<i>PCT et diagnostic d'infection</i>							
Carsin [35]	H24				brûlure sans infection	40	~ 4
Sachse [36]	à l'admission	brûlure avec infection	9	0.4	brûlure sans infection	10	0.2
	à J7	brûlure avec infection	9	5.5*	brûlure sans infection	10	<u>0.3</u>
VonHeimburg [37]	à l'admission	brûlure avec infection	18	5±7	brûlure sans infection	9	1.4±4
	J0 infection/durant S1	brûlure avec infection	18	49.9±77*	brûlure sans infection	9	<u>2.3±3.8</u>
<i>PCT et décès</i>							
Carsin [35]	pic H0 à H24	brûlure avec décès	11	7*	brûlure avec survie	29	<u>3.4</u>
Von Heimburg [37]	à l'admission	brûlure avec infection et décès	9	4.6±7.9	B avec infection et survie	9	4.6±6.9
	max pendant l'évolution	brûlure avec infection et décès	9	86.8±97*	B avec infection et survie	9	<u>12.8±9.7</u>
<b>PCT et polytraumatisme</b>							
<i>PCT et polytraumatisme</i>							
Minoz [40]	J1	polyT ISS 16 à 50 sans infection	21	~ 2			
Oberholzer [41]	J1	polyT homme ISS ≥ 25	76	~ 4.4±1.4*	polyT femme ISS ≥ 25	42	~ 1.6±0.4
	pic J1ou J3	polyT homme avec SIRS	37	~ 2.4±0.9	polyT homme sans SIRS	11	~ 1.5±0.3
	pic J1ou J3	polyT femme avec SIRS	29	~ 1.8±0.6*	polyT femme sans SIRS	8	~ 0.6±0.3
Wanner [42]	J1	polyT ISS ≥ 9	405	~ 2±0.4			
	J1	polyT ISS ≥ 25	233	~ 3.4±0.8*	polyT ISS < 25	172	~ 1.2±0.2
	pic J1ou J3	polyT avec SIRS	161	1.6±0.3*	polyT sans SIRS	133	<u>0.7±0.1</u>
<i>PCT et infection</i>							
Minoz [40]	J7	polyT avec infection (bactériémique)	4	de 150 à 2180	polyT sans infection	16	PCT < 1.8
Oberholzer [41]	pic J1ou J3	polyT homme avec sepsis	28	~ 9.9±3*	polyT homme sans SIRS	11	~ 1.5±0.3
	pic J1ou J3	polyT femme avec sepsis	5	~ 4.5±1.8*	polyT femme sans SIRS	8	~ 0.6±0.3
Wanner [42]	pic J1ou J3	polyT avec sepsis	45	6.9±2.5*	polyT sans infection	294	<u>1.1±0.2</u>
	J1	polyT ISS ≥ 25 avec sepsis	35	~ 8±3*	polyT sans infection	98	~ 1.7±0.3
	J1	polyT ISS < 25 avec sepsis	10	~ 3±1*	polyT sans infection	196	~ 0.7±0.3
<i>PCT et gravité</i>							
Oberholzer [41]	pic J1ou J3	polyT homme avec défaillance MODSIII	27	~ 9.9±4.2*	polyT H sans MOD-SIII	6	~ 0.9±0.1
	pic J1ou J3	polyT femme avec défaillance MODSIII	10	~ 3±1.2*	polyT F sans MOD-SIII	11	~ 0.6±0.1
Wanner [42]	pic J1ou J3	polyT défaillance MODSIII	53	5.7±2.2*	polyT sans MODSIII	286	<u>1.1±0.2</u>

Valeurs de PCT en ng/mL présentées sous forme de moyenne ± écart type ou médiane. \* significatif par rapport à la valeur soulignée issue de la même étude.

Les valeurs présentées en italique et précédées de ~ sont des valeurs déterminées à partir de graphes et non spécifiquement rapportées dans l'article.

B : brûlure. PolyT : polytraumatisme. S1 : première semaine (pour les patients qui ne présentent pas d'infection).

il existe de vastes plages de chevauchement et la différence n'est pas significative [36, 37, 40]. Chez le polytraumatisé, l'IL-6 est plus élevée dans les 24 h suivant le traumatisme, ou en cas de survenue d'un sepsis ou d'un SDMV sévère (analyse parallèle mais sans comparaison avec la PCT) [41].

### **Procalcitonine et période postopératoire de chirurgie**

#### *Chirurgie cardiaque*

En l'absence de toute infection et de toute complication, la seule procédure de chirurgie cardiaque (avec ou

sans circulation extracorporelle (CEC) ), est susceptible d'induire une augmentation postopératoire de la PCT (*tableau VI*) [45-55]. Le pic de PCT apparaissant à j1 ou j2 en postopératoire, est modéré (en moyenne <2 ng/mL) et diminue rapidement ensuite avec un retour aux valeurs normales entre 2 et 5 jours après l'intervention [46-48, 52, 53, 55].

En présence d'un SIRS postopératoire sans infection ou dysfonction d'organe associées, les taux de PCT sont peu augmentés (en moyenne inférieurs à 1 ng/mL) (*tableau VI*) [46, 47, 49-51]. En cas d'infection bactérienne postopératoire, la PCT augmente de façon significative dans la plupart des études (*tableau VI*) [45-50]. La PCT a une bonne valeur prédictive d'infection postopératoire lorsqu'elle est dosée au delà des 48 premières h postopératoires. Pour une valeur seuil de 1 ng/mL, sa sensibilité, spécificité, VPP et VPN sont respectivement : 85 %, 95 %, 96 % et 84 % [47].

Cependant, les taux de PCT restent à interpréter avec prudence. Outre le problème du délai de dosage par rapport à l'intervention, rendant compte de la nécessité d'un suivi quotidien des taux de PCT, une élévation de la PCT n'est pas spécifique d'une infection postopératoire. Des élévations postopératoires importantes de la PCT ont été notées, en l'absence de toute infection documentée, en cas d'IDM [53], d'ALI [51], de dysfonction d'organe (notamment insuffisance circulatoire et/ou insuffisance respiratoire avec ventilation prolongée) [45, 46, 52, 55] ou de choc cardiogénique (*tableau D*) [22-24, 47]. Cette difficulté d'interprétation des taux de PCT hors du contexte clinique apparaît dans les résultats de l'étude multicentrique et prospective Pro-Hearts [54]. Dans cette étude [54], l'augmentation des taux de PCT n'est pas significative en cas de survenue d'une infection postopératoire (*tableau VI*). Toutefois il s'agit d'un dosage systématique de la PCT réalisé à j1 et non dicté par la survenue de signes cliniques (problème du délai et de l'interférence avec la procédure chirurgicale). De plus, les taux moyens de PCT sont particulièrement élevés en cas de suites postopératoires sans complications infectieuses ( $5,4 \pm 14,3$  ng/mL) rendant compte de la survenue de possibles complications non infectieuses non détaillées dans l'étude (problème de l'intrication entre élévation de la PCT et complications non infectieuses). Enfin, il persiste le problème des infections localisées qui restent source de faux négatif [47].

Du point de vue pronostique, deux études ont montré l'association entre l'élévation précoce des taux de PCT et le décès postopératoire [45, 54].

#### *Chirurgie non cardiaque*

Une élévation postopératoire de la PCT induite par la seule procédure chirurgicale apparaît peu fréquente et de faible amplitude (en général <1 ng/mL) (*tableau VI*)

[31, 55, 56]. Toutefois, l'incidence et l'amplitude de l'augmentation postopératoire de la PCT pourraient être liées au type de procédure [55]. La chirurgie abdominale avec ouverture et suture du tube digestif et la chirurgie avec abord médiastinal ou retro-péritonéal seraient plus particulièrement génératrices d'une élévation importante de la PCT (*tableau VI*) [55]. La PCT reste aussi associée à la survenue de complications postopératoires (*tableau VI*) [55, 56]. Comme pour la chirurgie cardiaque, cette élévation de PCT peut traduire la survenue d'une infection mais aussi d'une complication sans étiologie infectieuse [55].

#### *Procalcitonine et autres marqueurs de l'inflammation dans le contexte postopératoire*

En postopératoire précoce l'analyse de la température, du nombre de globules blancs ou de la CRP sont de peu d'intérêt pour diagnostiquer une complication infectieuse ou autre. Ces trois paramètres augmentent chez tous les patients et avec une amplitude similaire. La CRP augmente de façon retardée (h48) et reste durablement élevée (environ une semaine). Dans la plupart des études la CRP apparaît soit non contributive [31, 46, 47, 50, 55], soit trop tardivement significative [48] pour le diagnostic d'une infection. La PCT permettrait un diagnostic plus spécifique et plus précoce.

#### *Procalcitonine et pancréatite aiguë (PA)*

Dans le contexte actuel d'une prise en charge conservatrice des pancréatites à la phase aiguë, trois éléments sont primordiaux : évaluer rapidement la gravité de la PA, reconnaître rapidement l'étiologie biliaire de la PA, et diagnostiquer la surinfection de la nécrose pancréatique, seule situation actuellement reconnue comme devant conduire à une intervention chirurgicale à la phase aiguë des PA. La PCT a été étudiée sur ces trois versants.

#### *Procalcitonine et gravité initiale de la pancréatite aiguë*

Même en l'absence d'infection, la PA est capable d'induire une élévation de la PCT et le dosage précoce de la PCT a été proposé comme un marqueur « simple et immédiat » de la gravité des PA. Dans trois études les taux de PCT dosés dès l'admission permettaient de différencier les pancréatites sévères et modérées selon les critères d'Atlanta (*tableaux VI et VII*) [12, 57, 58]. En l'absence d'infection, cette donnée a toutefois été remise en cause (*tableau VI*) [59].

#### *Procalcitonine et étiologie de la PA*

Une étude avait conclu que tout patient qui présentait dans un contexte de PA, un taux de PCT dosé le jour de l'admission >1 ng/mL devait être considéré comme ayant une obstruction des voies biliaires et devait bénéficier d'une antibiothérapie et d'un CPRE précoces [60]. Toutefois, deux études n'ont pas confirmé la

**Tableau VI.** PCT et pancréatite aiguë ou pendant la période postopératoire d'une chirurgie cardiaque ou non cardiaque.

Auteurs	Délai dosage	Population testée	n	Résultats PCT	Population témoins	n	Résultats PCT
<b>Postopératoire d'une chirurgie cardiaque</b>							
<i>PCT et phase post opératoire de chirurgie cardiaque sans infection ni complications</i>							
Aouifi [46]	H 24 post op	PAC ou RV avec CEC	20	1.08±1.36			
Aouifi [47]	H 24 post op	PAC ou RV avec ou sans CEC et SIRS	19	1.79±1.64*	sans complication	17	0.34±0.32
<i>PCT et infection post opératoire</i>							
Aouifi [46]	H6 début choc	PAC ou RV avec CEC avec choc septique	12	97±119.6*	choc cardiogénique	12	<u>11.3±12.3</u>
	au début symptômes	PAC ou RV avec CEC avec pneumonie	17	4.9±3.3*	avec SIRS sans infection	43	<u>0.41±0.36</u>
		PAC ou RV avec CEC avec médiastinite	9	0.8±0.6*			
Baykut [48]	J1 post op	PAC ou RV avec CEC avec infection	27	4.7±1.4*	sans infection post op	364	<u>2.4±0.48</u>
Boeken [49, 50]	J2 post op	PAC avec CEC avec infection	25	19±6*	avec SIRS sans infection	25	<u>0.8±0.5</u>
Loebe [54]	J1 post op	PAC ou RV avec CEC avec infection	ND	14.7±50.2	sans infection post op	ND	5.4±14.3
<b>Postopératoire de chirurgie non cardiaque</b>							
Reith [31]	J1 à J10 post op				Cholecystectomie	23	178/180 dosages <1
					Résection digestive	32	196/199 dosages <1
					Résection métastase	10	39/52 dosages <0.1
Meisner [55]	J1 à J5 post op	chir avec complications	13	6.5*	chir « non digestive »***	37	<u>0.38</u> (max 2.5)
					chir « extra TD »****	25	<u>0.49</u> à <u>0.58</u> (max 5.76)
					chir « TD »*****	20	<u>1.5</u> (max 5.13)
Reith [56]	J1 à J2 post op	chir colorectale ou aortique compliquées	14	7*	sans complication	56	<u>1</u>
<b>Pancréatite aiguë</b>							
<i>PCT et gravité initiale des PA</i>							
Ammori [57]	admission	PA sévère **	14	0.8 (0.06-50.6)*	PA modérée**	55	<u>0.15</u> (0.04-0.9)
Kylanpaa-Back [58]	admission	PA sévère** sans dysfonction d'organe	11	0.4 (0.2-2.3) *	PA modérée**	30	<u>0.3</u> (0.1-3)
	admission	PA sévère** avec dysfonction d'organe	16	0.8 (0.2-73.5) *	PA sévère** sans dysfonction d'organe	11	<u>0.4</u> (0.2-2.3)
Rau [59]	pic 2 js successifs	PA avec NS et dysfonction d'organe	5	1 (0.6-1.7)	PA oedémateuse	18	0.8±1.5
<i>PCT et infection de la nécrose</i>							
Rau [59]	pic 2 js successifs	PA avec nécrose infectée (NI)	18	17±47.7*	PA avec nécrose stérile	14	<u>0.8±1.5</u>
Mandi [61]	lors infection	PA avec nécrose infectée (NI)	10	8.5±4.8*	PA avec nécrose stérile	10	tous les taux <1.2
<i>PCT et décès en cas d'infection de la nécrose</i>							
Rau [59]	pic préopératoire	PA et décès	11	24.9*	PA et survie	7	3.1
	pic J1 à J3 post op	PA et décès	11	17.4*	PA et survie	7	1.2

Valeurs de PCT en ng/mL présentées sous forme de moyenne ± écart type ou médiane. ND : non précisé dans l'étude. \* significatif par rapport à la valeur soulignée issue de la même étude; \*\* gravité des PA établie selon critères d'Atlanta; \*\*\* chir « non digestive » : thyroïdectomie, pontage vasculaire périphérique, PTH, cure de hernie sans complication; \*\*\*\* chir « extra TD » : cholecystectomie, chirurgie thoracique, médiastinale ou rétro-péritonéale sans complication; \*\*\*\*\* chir « TD » : chirurgie avec ouverture du tube digestif sans complication. PA : pancréatite aiguë. NI : nécrose infectée. NS : nécrose stérile. CEC : circulation extracorporelle. PAC : pontage aortocoronaire. RV : remplacement valvulaire. Chir : chirurgie.

valeur prédictive de la PCT comme marqueur de l'étiologie biliaire d'une PA [58, 59]. Il existe en fait probablement une interaction entre PA d'origine biliaire et

infection (angiocholite, cholécystite). L'intérêt de la PCT comme marqueur, dès l'admission, d'une origine biliaire de la PA n'est donc actuellement pas confirmé.

**Tableau VII.** PCT dans le contexte de pancréatite aiguë et autres situations particulières. Valeur prédictive et comparaison avec les autres marqueurs

Auteurs	Population et prédiction testée	Délai dosage	Marqueurs	Valeurs seuil	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %	AUC %
<b>PCT et pancréatite aiguë</b>									
Amori [57]	sévérité (score Atlanta)	admission	PCT	0.3 ng/mL	64	89	84		
Kylanpaa-Back [58]	dysfonction d'organe survenant entre J1 à J5	H24	CRP	150 mg/mL	69	54	37	88	
			R soluble IL-2	1000 U/mL	81	68	50	90	
Rau [59]	surinfection de nécrose	#	PCT	0.4 ng/mL	94	73	58	97	
			PCT	1.8 ng/mL	80	93	87		
Mandi [61]		lors infection	PCT	1 ng/mL	90	100	100		
Rau [59]		#	Ponction		90	79	84		
			CRP	300 mg/mL	80	71	83		
			IL-8	112 pg/mL	20	100	68		
Mandi [61]		lors infection	ICAMs		90	10	50		
		lors infection	IL-6		100	20	55		
Rau [59]	décès si infection	#	CRP	325 mg/mL	64	72			
			IL-8	140 pg/mL	91	79			
			PCT	5.7 ng/mL	100	92			
<b>PCT et infection chez le patient neutropénique fébrile</b>									
Bernard [71]	infection	H24 symptômes	PCT	0.51 ng/mL	60	100	100	70	
Engel [73]	infection	H24 symptômes	PCT	0.5 ng/mL	51	89	87	57	
<b>PCT et transplantation rénale</b>									
Eberhard [77]	distinction rejet / infection	lors suspicion	CRP	6 mg/m	70	43			
		lors suspicion	PCT	0.5 ng/mL	87	70			
<b>PCT et contextes particuliers</b>									
Méningite bactérienne/virale									
Viallon [80]		admission	PCT	0.2 ng/mL/100	100				
Schwarz [81]		admission	PCT	0.5 ng/mL	69	100	100	74	
Jereb [82]		admission	PCT	0.5 ng/mL			100	93	
Viallon [80]		admission	proteinorachie	1g/L	95.6	80.4			
			proteinorachie	2g/L	91	96.3			
			glucose LCR/sg	40	78	98.7			
Schwarz [81]		admission	Lactates LCR	2.1 mmol/L	94	42			
			CRP	8mg/L	94	57			
Viallon [84]	infection spontanée d'ascite (patients cirrhotiques)	admission	TNF	63 pg/mL	76	88	76	88	0.81
			IL-6	1800 ng/mL	45	98	90	78	0.72
			Leucocytes	14000 /mm <sup>3</sup>	52	95	84	79	0.66
			CRP	80 mg/L	62	92	81	82	0.79
			PCT	0.76 ng/mL	95	98	95	98	0.98

### Procalcitonine et diagnostic de surinfection de la nécrose pancréatique

Les patients qui ont une surinfection de la nécrose ont des taux de PCT significativement plus élevés que les patients dont la nécrose reste stérile (*tableau VI*) [59, 61]. La PCT a une bonne valeur prédictive de survenue d'une infection de la nécrose (*tableau VII*) [59, 61]. Le standard de référence actuel pour le diagnostic de surinfection de nécrose pancréatique est la ponction dirigée

sous échographie. Toutefois il s'agit d'un geste difficile, opérateur dépendant et à risque de complications. Un taux de PCT > 1,8 ng/mL sur deux dosages successifs à 24 h d'intervalle a le même pouvoir de détection d'une infection que la ponction (*tableau VII*) [59]. En cas d'élévation de la PCT avec plusieurs points d'appel infectieux, la ponction reste nécessaire pour établir le diagnostic d'infection d'origine pancréatique ou extra-pancréatique [59]. Outre le pouvoir de détection de

l'infection, le taux de PCT est corrélé à la gravité de l'infection [59]. Le taux préopératoire de PCT en cas de nécrose surinfectée et son suivi postopératoire, permettent d'évaluer la réponse au traitement et de prédire l'évolution vers le décès (*tableaux VI et VII*) [59].

#### *Procalcitonine et autres marqueurs dans le contexte de pancréatite aiguë*

La PCT dosée dès l'admission, comparée au récepteur soluble à l'IL-2, à l'E-selectine soluble, à la CRP, au score APACHE II obtenu à la 24<sup>e</sup> h ou au score de Ranson calculé à la 48<sup>e</sup> h, apparaît comme l'élément le plus prédictif et le plus précoce de la gravité des PA [12, 58]. Pour la surveillance de la survenue d'une infection de la nécrose et de sa gravité, c'est la PCT qui apparaît le marqueur le plus intéressant dans la prise en charge des PA (*tableau VII*) [59, 61]. De plus, la PCT n'est pas augmentée par le seul geste opératoire en cas de nécrosectomie alors que les taux de CRP et d'IL-8 s'élèvent et restent élevés après la chirurgie en présence ou non d'une infection [59]. Donc seule la PCT permettrait de juger de l'évolution après traitement chirurgical [59]. Dans le contexte de remise en cause de l'impact pratique de l'évaluation des multiples marqueurs biologiques dans la PA [62], la PCT pourrait être un marqueur intéressant et adapté à la prise en charge des patients.

#### *Procalcitonine et SDRA*

Le dosage de la PCT dans les 72 h suivant la survenue d'un SDRA permettait de faire la distinction entre les SDRA d'origine infectieuse et non infectieuse [63]. Les taux de PCT étaient significativement plus élevés en cas de SDRA d'origine infectieuse. Les auteurs concluaient qu'un taux de PCT >5 ng/mL devait faire suspecter une étiologie infectieuse au SDRA. Toutefois il convient de souligner que chez les patients présentant un SDRA d'origine non infectieuse, les taux étaient supérieurs aux valeurs habituelles des volontaires sains. De plus, 16 des 17 patients avec un SDRA infectieux présentaient un choc septique associé et une documentation bactériologique en faveur d'un germe « classique ». Qu'en est-il de la PCT en cas de SDRA infectieux sans choc associé ou des SDRA en rapport avec une infection à germes atypiques ?

## EN PRATIQUE

Toutes les circonstances capables d'induire un SIRS d'origine inflammatoire peuvent générer une élévation précoce de la PCT même en l'absence d'infection. Dans ces situations, il semble qu'une élévation transitoire de la PCT soit un phénomène « normal » et d'amplitude très variable liée à l'intensité du phénomène initial déclenchant la réponse inflammatoire. Même s'il est difficile d'établir des valeurs précises « de normalité », la

PCT permettrait de prédire la survenue de complications infectieuses. Toutefois il convient d'analyser les taux de PCT avec prudence. Il semble impératif dans ce contexte de n'analyser qu'une cinétique de la PCT (intégrant le type de facteur déclenchant et son délai de survenue par rapport au dosage de PCT) et de ne tenir compte que de valeurs élevées de PCT (>2 voire >5 ng/mL). Sous réserve de ces précautions, le dosage répété de la PCT chez des patients présentant une pathologie initiale génératrice d'une inflammation avec retentissement systémique apparaîtrait, à la lecture des données actuellement disponibles, le meilleur élément prédictif d'infection. Outre son intérêt diagnostique, la PCT garderait une valeur pronostique dans ces situations de « SIRS d'origine inflammatoire » avec ou sans infection surajoutée.

## Procalcitonine et situations particulières

### *Procalcitonine et infection pulmonaire acquise sous ventilation mécanique en réanimation*

Le taux de PCT, dosé lors de la suspicion clinique, apparaît significativement plus élevé en cas de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) qu'en cas de « SIRS non infectieux » [64-66]. Un taux seuil de PCT de 3,9 ng/mL permettrait de suspecter la survenue d'une PAVM avec une sensibilité faible de 60 % mais une spécificité de l'ordre de 80 % [65]. À l'inverse la CRP ne permet pas de déterminer la présence d'une infection [64, 66]. Les taux de PCT sont plus élevés en cas d'état septique grave associé à la PAVM [64] ou de décès ultérieur [65, 66].

### *Procalcitonine et insuffisance rénale*

Même s'il existe une sécrétion rénale de PCT, celle-ci n'apparaît pas être son principal mécanisme d'élimination [67, 68]. La fonction rénale influence peu les taux de PCT. L'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF) n'induit pas de libération significative de PCT 12 à 18 h après la mise en route de la technique [69]. La clairance de filtration est de l'ordre de 3 à 4 mL/min après 12 à 24 h de CVVHDF, mais les taux de PCT ne sont pas significativement modifiés à la 24<sup>e</sup> h. L'insuffisance rénale et/ou la CVVHDF ne gênent donc pas l'interprétation des dosages et du suivi de la PCT. Il n'existe à l'inverse pas de donnée spécifique à l'insuffisance hépatique.

### *Procalcitonine et déficit immunitaire*

Il existe une libération de PCT induite par l'infection même en cas de déficit immunitaire ou de leucopénie [70-73]. Les taux de PCT sont apparus comparables à ceux des patients immunocompétents pendant les deux premiers jours suivant le début de l'infection mais significativement plus faibles lorsque la PCT était dosée entre le troisième et le cinquième jours [70]. Comme

chez les patients immunocompétents, les taux de PCT étaient plus élevés en cas de sepsis sévère ou de bactériémie [72]. Lorsque la PCT est dosée le premier jour de la fièvre, un taux de PCT de 0,5 ng/mL a une bonne valeur prédictive d'infection dans certaines études (*tableau VII*) [71, 73]. Toutefois, dans le contexte spécifique de patients fébriles avec une leucopénie spécifiquement secondaire à une chimiothérapie, le dosage de la CRP dès le début de la fièvre, et non celui la PCT, permettait de différencier l'origine infectieuse [74]. L'intérêt du dosage de la PCT, face à un tableau fébrile survenant chez un patient neutropénique, se dessine mais devrait être confirmé par d'autres études.

### ***Procalcitonine et transplantation***

La seule procédure chirurgicale de greffe peut entraîner une augmentation de la PCT durant la phase postopératoire [75, 76]. En cas d'infection non virale, les taux de PCT sont significativement plus élevés qu'en cas de rejet isolé (aigu ou chronique) [50, 75, 76]. Dans le contexte de greffe rénale, la valeur prédictive de la PCT pour distinguer un rejet d'une infection non virale apparaît satisfaisante et supérieure à la valeur prédictive de la CRP (*tableau VII*) [77]. Par contre, la PCT ne permet pas de différencier infection virale et rejet [50, 75, 76]. L'interprétation des taux de PCT dans les suites d'une greffe doit cependant tenir compte du type d'immunosuppresseur utilisé. Si la majorité des immunosuppresseurs (azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, corticoïdes, anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-2) ne modifient pas la sécrétion de PCT, les anticorps monoclonaux antiCD3 d'origine murine, les anticorps monoclonaux OKT3 et les gammaglobulines anti-lymphocyte T d'origine humaine induisent une élévation massive des taux de PCT par le biais d'une libération de TNF [78, 79]. Cette élévation est maximale dans les 24 h suivant l'administration et diminue ensuite en 3 ou 5 jours. Cette interférence médicamenteuse rend difficile l'analyse diagnostique des taux de PCT dans ce contexte.

En transplantation aucun marqueur n'apparaît parfait. La néoptérine augmente en cas de rejet mais aussi d'infection virale. Les récepteurs solubles à l'IL-2, la CRP, l'IL-6, l'IL-8, le TNF, l' $\alpha$ -2 macroglobuline augmentent en cas de rejet ou d'infection bactérienne et virale. La PCT permet de différencier rejet et infection bactérienne, toutefois elle ne différencie pas rejet et infection virale. La PCT ne peut pas, à elle seule, se substituer à l'étude histologique du greffon et donc à la biopsie.

### ***Procalcitonine et pathologies spécifiques***

Dans le contexte de suspicion de méningite, la PCT apparaît être le meilleur élément prédictif de l'origine bactérienne (*tableau VII*) [80-82]. Ces études réalisées

sur des méningites communautaires ne permettent aucune extrapolation de la valeur diagnostique de la PCT dans le contexte de méningite postopératoire en neurochirurgie [83].

La PCT semble être le meilleur marqueur prédictif d'infection spontanée du liquide d'ascite chez des patients présentant une cirrhose décompensée (*tableau VII*) [84]. Toutefois là encore, les taux de PCT sont corrélés à la gravité clinique. En cas d'infection d'ascite localisée, sans réponse systémique, la valeur diagnostique de la PCT a été remise en cause [85].

## **CONCLUSION**

En réanimation, la PCT n'apparaît pas être le marqueur diagnostique absolu d'infection bactérienne mais ce marqueur n'existe probablement pas. La libération de PCT s'intègre dans la réponse de l'hôte à l'agression. Toute situation générant une inflammation avec retentissement systémique semble source d'élévation de la PCT. Malgré tout, sur la base des données actuelles, la PCT apparaît actuellement être parmi les meilleurs marqueurs biologiques disponibles. De plus, son dosage est l'un des plus simples et des plus rapidement disponibles. Son intérêt pronostique dès l'admission et au cours du traitement, en présence ou non d'une infection, semble ressortir de l'ensemble des études. Sa valeur diagnostique pour la détection d'une infection bactérienne paraît être l'une des plus spécifiques. Toutefois, l'interprétation diagnostique de la PCT est difficile et nécessite de prendre en compte le retentissement systémique de l'infection et/ou la présence d'un état inflammatoire sous-jacent. Ainsi, face à une hyperthermie isolée des taux de PCT <0,5 ng/mL n'excluent pas une infection localisée débutante. Face à une réponse systémique généralisée, des taux de PCT compris entre 0,5 et 2 ng/mL (voir entre 0,5 et 5 ng/mL), peuvent être le témoin de la seule réponse inflammatoire. À l'inverse, en l'absence de pathologie sous-jacente à l'origine d'une inflammation, il convient de considérer ces taux comme évocateurs d'infection. Quel que soit le contexte inflammatoire sous-jacent, des taux de PCT >5 ng/mL orientent vers une infection bactérienne génératrice ou associée aux manifestations systémiques. L'utilisation du dosage de la PCT en réanimation comme marqueur d'orientation vers une infection, comme marqueur de gravité initiale et d'évolution sous traitement et comme élément pronostique paraît intéressante en pratique courante. Il convient toutefois d'utiliser des dosages répétés et de ne pas dissocier les résultats de PCT du contexte clinique et des autres paramètres biologiques. Son rôle en tant que marqueur de survenue d'une infection nosocomiale en réanimation, reste à évaluer. De nombreuses études sont encore nécessaires du point

de vue expérimental et clinique afin d'utiliser au mieux cette nouvelle molécule.

## RÉFÉRENCES

- Bone RCB, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992 ; 101 : 1644-55.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993 ; 341 : 515-8.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1605-8.
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 888-9.
- Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, Kilpert B, Schlag PM. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1040-6.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogel-sang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999 ; 134 : 49-55.
- Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1814-8.
- Nijsten MW, Olinga P, De Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 458-61.
- Whicher JBJ, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001 ; 38 : 483-93.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1001-6.
- Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 112-6.
- Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 222-7.
- Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000 ; 38 : 989-95.
- Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996 ; 1 : 331-3.
- Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever : plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 398-407.
- Brunkhorst FMWK, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 (suppl) : S148-S52.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, 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.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 977-83.
- Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 2793-8.
- Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU ? *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1232-8.
- 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.
- Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock : the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999 ; 72 : 3-10.
- Cheval CTJ, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 (suppl) : S153-S8.
- De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioloro R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations : comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 607-13.
- Zeni F, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y, Lafond P, et al. C. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Int Care* 1994 ; 5 (suppl 2) : 89.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999 ; 3 : 45-50.
- Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia : correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000 ; 28 : 68-73.
- Zarka V, Valat C, Lemarie E, Boissinot E, Carre P, Besnard JC, et al. Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev Pneumol Clin* 1999 ; 55 : 365-9.
- Nylen ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996 ; 312 : 12-8.
- Herrmann W, Ecker D, Quast S, Kliesen M, Rose S, Marzi I. Comparison of procalcitonin, sCD14 and interleukin-6 values in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000 ; 38 : 41-6.
- Reith HBMU, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 (suppl) : S165-S9.
- Viallon A, Zeni F, Laporte-Simitsidis S, Lambert C, Lafond P, Tardy B, et al. Procalcitonine sérique : intérêt pronostique chez les patients présentant un syndrome septique ? *Réanim Urg* 1998 ; 7 (suppl 1) : SP103 (abst).
- Oberhoffer M, Vogel-sang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999 ; 37 : 363-8.
- Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999 ; 384 : 33-8.
- Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997 ; 23 : 218-24.
- Sachse C, Machens HG, Felmerer G, Berger A, Henkel E. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 1999 ; 20 : 354-60.

- 37 Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin : a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998 ; 24 : 745-50.
- 38 Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992 ; 24 : 439-43.
- 39 O'Neill WJ, Lewis MS, Snider MS, Moore CF, Becker KL. Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. *J Burn Care Rehabil* 1992 ; 13 : 605-16.
- 40 Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 185-8.
- 41 Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trentz O, Ertel W. Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma* 2000 ; 48 : 932-7.
- 42 Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 950-7.
- 43 Redl H, Schlag G, Togel E, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis : relationship to cytokines and neopterin. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 3659-63.
- 44 Stiletto RJ, Baacke M, Gotzen L, Lefering R, Renz H. Procalcitonin versus interleukin-6 levels in bronchoalveolar lavage fluids of trauma victims with severe lung contusion. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1690-3.
- 45 Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin : correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1259-67.
- 46 Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 602-7.
- 47 Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 3171-6.
- 48 Baykut D, Schulte-Herbruggen J, Krian A. The value of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2000 ; 5 : 530-6.
- 49 Boeken U, Feindt P, Petzold T, Klein M, Micek M, Seyfert UT, et al. Diagnostic value of procalcitonin : the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 46 : 348-51.
- 50 Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery : diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg* 2000 ; 8 : 550-4.
- 51 Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 93-104.
- 52 Kilger E, Pichler B, Goetz AE, Rank N, Welte M, Morstedt K, et al. Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 46 : 130-3.
- 53 Lecharyn JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmonts JM, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 323-5.
- 54 Loebe MLS, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery : first results of the Procalcitonin in Heart Surgery study. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 (suppl) : S193-S8.
- 55 Meisner M, Tschalkowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 680-4.
- 56 Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998 ; 15 : 260-5.
- 57 Ammori BJBK, Kite P, McMahon MJ, Snider RH, Nylen ES, White JC. Aminoprocalcitonin : a new prognostic marker in acute pancreatitis. 38<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy 1998 : D-113 [abstract].
- 58 Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppaniemi AK, Karonen SL, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 63-9.
- 59 Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997 ; 41 : 832-40.
- 60 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 1191-2.
- 61 Mandi Y, Farkas G, Takala T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000 ; 28 : 41-9.
- 62 Lipsett PA. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis : mediators, markers, or more of the same ? *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1642-4.
- 63 Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2172-6.
- 64 Dubois ENM, Ledoux D, Canivet JL, Chapelle JP, Damas P. Interêt de la procalcitonine dans le diagnostic des bronchopneumonies liées au respirateur. *Réanim Urgences* 2000 ; 9 (suppl 2) : SP299 [résumé].
- 65 Dufflo FAB, Monneret G, Michallet V, Nakamura V, Mathon L, Bienvenu J, et al. Evaluation de la procalcitonine sérique et alvéolaire comme marqueur diagnostique et pronostique des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. *Réanim Urg* 1999 ; 8 (suppl 2) : SP51 [résumé].
- 66 Vezant C, Thevenin D, Tronchon L. Dosage sérique de la procalcitonine pour l'évaluation de la gravité du sepsis lié à une pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique. *Reanim Urg* 2000 ; 9 (suppl 2) : SP297 [résumé].
- 67 Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001 ; 18 : 79-87.
- 68 Meisner MSJ, Huttner H, Tschalkowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 (suppl) : S212-S6.
- 69 Meisner M, Huettemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients. *Shock* 2001 ; 15 : 171-5.
- 70 Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996 ; 24 : 434-6.
- 71 Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillevin L, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 914-5.
- 72 Giamarellou-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1718-25.
- 73 Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever : comparison with IL-8. *Scand J Infect Dis* 1999 ; 31 : 185-9.
- 74 De Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalci

- tonin : a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever ? *Infection* 2000 ; 28 : 398-400.
- 75 Hammer SMF, Dirschedl P, Fraunberger P, Meiser B, Reichart B, Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 (suppl) : S182-S6.
- 76 Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Kulpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation : a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 555-9.
- 77 Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schlitt HJ, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation : will it add to diagnostic accuracy ? *Clin Transplant* 1998 ; 12 : 206-11.
- 78 Kuse ER, Jaeger K. Procalcitonin increase after anti-CD3 monoclonal antibody therapy does not indicate infectious disease. *Transpl Int* 2001 ; 14 : 55.
- 79 Sabat R, Hoflich C, Docke WD, Oppert M, Kern F, Windrich B, et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 987-91.
- 80 Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1313-6.
- 81 Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1828-32.
- 82 Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001 ; 29 : 209-12.
- 83 Hoffmann O, Reuter U, Masuhr F, Holtkamp M, Kassim N, Weber JR. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 215-8.
- 84 Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis : diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1082-8.
- 85 Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001 ; 48 : 502-5.