

Outils



Revue Médicale Suisse

Revue Médicale Suisse N°129 publiée le 17/10/2007

Du bon usage de la procalcitonine

Article de Y. Green P.-A. Petignat A. Perrier

Depuis quinze ans, la procalcitonine est évaluée en tant qu'instrument diagnostique pour détecter un processus infectieux. On assiste aujourd'hui à une augmentation exponentielle de son utilisation chez tout patient fébrile. La procalcitonine a prouvé son efficacité en soins intensifs, comme aide au diagnostic infectieux en cas de choc, comme facteur pronostique et comme indicateur à la durée du traitement antibiotique. Les études hors des services de réanimation concernent, d'une part, les patients se présentant aux urgences avec une infection respiratoire aiguë basse et, d'autre part, les patients présentant un état fébrile comme cause de consultation aux urgences. Les résultats sont encourageants mais préliminaires. Le dosage de la procalcitonine chez des patients sans critère d'infection sévère ne peut pas, pour l'instant, être généralisé.

introduction

Depuis plusieurs années, la médecine cherche un examen de référence qui permette de poser le diagnostic d'infection bactérienne avec rapidité, précision, sûreté et à un moindre coût. Ce d'autant que les récentes recommandations mettent en évidence l'importance d'une antibiothérapie précoce en cas d'infection sévère.^{1,2} En l'absence d'examen de référence, la présomption d'infection bactérienne se fonde sur l'association de l'appréciation clinique et d'examen complémentaires aux rendements différents. La sévérité de l'atteinte est évaluée sur une échelle allant du SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) jusqu'au choc septique.³

Le sepsis, qui comporte encore aujourd'hui une mortalité élevée, demeure un défi pour le praticien, car les symptômes et signes cliniques initiaux sont aspécifiques et peuvent être dus à toutes sortes de causes non infectieuses d'inflammation systémique telles que traumatismes, chirurgies, hypoxie tissulaire, maladies inflammatoires ou maladies infectieuses non bactériennes. Les cultures microbiologiques permettant de mettre un micro-organisme en évidence manquent de sensibilité et prennent un temps que les praticiens n'ont souvent pas à disposition afin de décider d'un traitement antibiotique. Afin de pallier ce manque de certitude diagnostique, plusieurs marqueurs biologiques, en plus de la C-réactive protéine (CRP) souvent utilisée, ont été étudiés depuis quinze ans dans le but de prouver une origine bactérienne aux symptômes. Le dosage semblant offrir le meilleur rendement diagnostique est la procalcitonine.

la procalcitonine

La procalcitonine est une hormokine, contraction d'hormones et de cytokines. En condition physiologique, la procalcitonine est sécrétée par les cellules C de la thyroïde, puis rapidement métabolisée en calcitonine pour être stockée. Sous l'effet direct d'endotoxines ou indirect de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1b) rencontrées lors d'infection bactérienne, la procalcitonine est également sécrétée par diverses cellules parenchymateuses telles que les hépatocytes, les myocytes, les adipocytes ou les cellules rénales. Son utilité clinique est évaluée depuis plus de quinze ans, suite à l'étude princeps d'Assicot chez des enfants avec infections documentées, publiée en 1993.⁴ Les indications actuelles au dosage de la procalcitonine et basées sur des preuves cliniques sont récapitulées dans le [tableau 1](#) et reposent sur une littérature étendue.⁵⁻⁹

Tableau 1. Indications au dosage de la procalcitonine aux soins intensifs adultes fondées sur des preuves robustes de la littérature⁵⁻⁹

- Aide au diagnostic d'une étiologie infectieuse à un état de choc
- Identification des patients pouvant bénéficier d'un traitement spécifique du sepsis sévère (protéine C activée)
- Individualisation de la durée du traitement antibiotique

Le taux de procalcitonine est habituellement très bas (l 0,06 mg/l), quasi indétectable par les tests couramment utilisés. Le taux plasmatique de procalcitonine augmente de façon parallèle à la gravité de l'inflammation systémique résultante de l'atteinte bactérienne. L'élévation est déjà perceptible après quatre heures et atteint un plateau entre six et 24 heures. Lorsque les quatre critères de SIRS sont remplis, le taux de procalcitonine se situe aux alentours de 0,25 mg/l, alors qu'en cas de sepsis sévère, le taux monte au-dessus de 2 mg/l et peut facilement dépasser plusieurs dizaines de mg/l en cas de choc septique. C'est donc la réaction inflammatoire systémique secondaire à l'infection bactérienne qui est responsable de l'augmentation du taux de procalcitonine.^{10,11}

En salle d'urgences ou dans l'unité de soins aigus de médecine, il serait utile de pouvoir disposer d'une aide au diagnostic d'infection bactérienne sans critère de sévérité nécessitant une prise en charge adéquate. Ceci suppose l'utilisation d'un test ayant un seuil de détection très bas afin de pouvoir détecter les patients présentant une infection bactérienne sans critère de sepsis sévère ou de choc septique. Les tests les plus utilisés dans les études jusqu'en 2004 avaient un seuil inférieur de normalité fixé en moyenne à 0,5 mg/l, ce qui ne posait pas de problèmes chez des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique. Néanmoins, dans la majorité des études effectuées chez des patients moins sévèrement atteints, les résultats étaient nettement moins concluants que chez les patients de réanimation, en raison du manque de sensibilité de ces tests. En effet, l'élévation de la procalcitonine étant moins importante en présence d'une infection moins sévère, la valeur-seuil de 0,5 mg/l donnait lieu à de trop nombreux faux négatifs.

Depuis 2004, un nouveau test (Kryptor) est actuellement disponible avec un seuil de détection à 0,06 mg/l. Les résultats obtenus avec ce nouveau test sont très encourageants pour l'utilisation de la procalcitonine en salle d'urgences dans des indications ciblées pour l'instant vers les infections respiratoires basses ([figure 1](#)).



procalcitonine et infections respiratoires aux urgences

La première étude analysant ce nouveau test a été publiée en 2004 et s'intéresse à des patients admis aux urgences avec une infection respiratoire basse aiguë.¹² Dans cette étude prospective interventionnelle randomisée en simple aveugle, 243 patients se présentant aux urgences avec une suspicion d'infection respiratoire aiguë basse ont été inclus et assignés de façon aléatoire à une prise en charge standard ou à une prise en charge incluant le dosage de la procalcitonine. Sur la base du taux de procalcitonine, l'antibiothérapie était soit découragée ($< 0,25$ mg/l), soit encouragée ($> 0,25$ mg/l). Les critères d'exclusion comprenaient les patients sévèrement immunocompromis (VIH, CD4 < 200), les patients neutropéniques, les patients transplantés et les patients avec mucoviscidose, tuberculose active ou pneumonie nosocomiale. Sur les 243 patients, 87 (36%) présentaient une pneumonie, 60 (25%) une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), 59 (24%) une bronchite aiguë, 13 (5%) un asthme et 24 (10%) une autre affection respiratoire. Dans le groupe dont la prise en charge était guidée par le taux de procalcitonine, l'exposition aux antibiotiques était diminuée de moitié (risque relatif ajusté 0,49, $p < 0,0001$) en comparaison avec le groupe standard. La baisse de la prescription antibiotique était particulièrement marquée chez les patients présentant une bronchite aiguë ou une exacerbation de BPCO. Cette nette diminution de la prescription antibiotique ne s'accompagnait pas de résultats défavorables à quatorze jours en termes de rechutes, d'aggravations cliniques, de nécessité de recourir aux soins intensifs ou de décès. Les résultats en termes d'échelles de qualité de vie étaient identiques dans les groupes comparés.

Sur la base de ces résultats, la procalcitonine a été étudiée dans la prise en charge de l'exacerbation aiguë de la BPCO dans un essai randomisé contrôlé comparant une prise en charge standard et une prise en charge guidée par le taux de procalcitonine.¹³ Deux cent huit patients nécessitant une hospitalisation pour une exacerbation aiguë de BPCO ont été randomisés dans un groupe de prise en charge standard ou dans un groupe dont le taux de procalcitonine guidait la prise en charge ($< 0,1$ mg/l : antibiothérapie découragée ; $0,1$ mg- $0,25$ mg/l : antibiothérapie découragée ou encouragée selon la stabilité clinique ; $> 0,25$ mg/l : antibiothérapie encouragée) (figure 1). Ceci a permis de diminuer la prescription antibiotique au moment de l'exacerbation aiguë dans le groupe procalcitonine par rapport au groupe standard (40% vs 72% respectivement, $p < 0,0001$) et également la prescription d'antibiotiques secondairement durant l'hospitalisation (RR 0,56, $p < 0,0001$). Cette diminution de l'exposition aux antibiotiques était maintenue à six mois (RR 0,76, $p = 0,004$) et le succès clinique de la prise en charge de l'exacerbation aiguë ainsi que le taux de réadmission ou de nouvelles exacerbations, dans les deux groupes étudiés, étaient identiques. La généralisation de l'emploi de la procalcitonine dans cette situation clinique est malheureusement rendue difficile par l'emploi de valeurs-seuils différentes dans ces deux études.

Enfin, la procalcitonine a aussi été évaluée dans la pneumonie acquise en communauté. Sur 302 patients se présentant aux urgences avec une pneumonie acquise en communauté et randomisés en deux groupes distincts (151 dans un groupe de prise en charge standard et 151 dans un groupe où la procalcitonine guidait l'antibiothérapie), l'intégration de la procalcitonine dans l'algorithme décisionnel de la prise en charge (antibiothérapie découragée si $< 0,25$ mg/l ; encouragée si $> 0,25$ mg/l) a permis de diminuer de 15% la prescription antibiotique en début de prise en charge. De plus, le suivi régulier des taux de procalcitonine a rendu possible l'individualisation de la durée du traitement antibiotique. En effet, dans le groupe de patients avec pneumonie dont l'antibiothérapie est guidée par le taux de procalcitonine, la durée moyenne de traitement était de 5,8 jours, en comparaison aux 12,9 jours chez les patients traités sans suivi de la procalcitonine. Le succès de la prise en charge a été identique dans les deux groupes (84% dans le groupe procalcitonine, 82% dans le groupe contrôle).¹⁴

procalcitonine et autres infections

Les études citées jusqu'à présent se sont focalisées sur des pathologies infectieuses spécifiques des voies respiratoires basses. Toutefois, l'intérêt d'effectuer ce test à tout patient fébrile est bien réel et suscite de plus en plus d'études cliniques. Hausfater et coll. ont dosé la procalcitonine de façon prospective chez tous les patients se présentant au service des urgences pour une suspicion de problème infectieux ou inflammatoire, indiquée par le fait que le médecin responsable de la prise en charge ordonnait le dosage de la CRP.¹⁵ Le test de procalcitonine utilisé a un seuil inférieur de normalité à $0,5$ mg/l. A cette valeur, la sensibilité pour une infection systémique n'était que de 35% avec une spécificité de 99% chez les 195 patients testés. Au vu de ces résultats, les performances de la procalcitonine ont été recalculées en abaissant la valeur-seuil à $0,2$ mg/l. Ceci a permis sans surprise d'améliorer la sensibilité (62%) mais au détriment de la spécificité (88%).¹⁵

Dans une étude observationnelle disponible en ligne, les mêmes auteurs utilisent le test Kryptor avec un seuil à $0,2$ µg/l dans un collectif de patients tout-venant se présentant dans leur service d'urgences avec un état fébrile supérieur à $38,5^{\circ}$, sans critère d'exclusion. La sensibilité pour une infection bactérienne ou parasitaire est nettement meilleure (77%) mais la spécificité chute à 59%. Cette faible spécificité s'explique par le seuil bas de procalcitonine utilisé, mais aussi par le nombre important de patients présentant des pathologies non bactériennes mais connues pour élever le taux

de procalcitonine (pancréatite aiguë, coup de chaleur, syndrome hémophagocytaire) dans cette série. Un seuil à 2 µg/l permet d'obtenir une très bonne spécificité (93%) pour une infection bactérienne, mais avec une sensibilité de 36%, débouchant sur de nombreux faux négatifs. En revanche, dans cette étude menée en salle d'urgences, la valeur pronostique du seul dosage de la procalcitonine se confirme, puisque plus de 50% des patients présentant un taux de procalcitonine supérieur à 5 µg/l ont été transférés aux soins intensifs ou sont décédés dans les 30 jours.¹⁶

D'autres études observationnelles concernant des infections plus spécifiques sont également disponibles. Connert et coll. retrouvent une corrélation entre le taux de procalcitonine et une infection dans un collectif de 127 patients cirrhotiques : le taux moyen de procalcitonine est de 2,8 µg/l en cas de cirrhose décompensée avec infection versus 0,6 µg/l en l'absence d'infection et 0,4 µg/l en cas de cirrhose non décompensée et en l'absence d'infection.¹⁷ Une série mentionne une élévation significative de la procalcitonine dans les traumatismes thoraciques secondairement infectés,¹⁸ une autre dans le contexte d'infection de pancréatite aiguë nécrosante.¹⁹ Enfin, Delevaux et coll. décrivent 173 patients admis consécutivement dans un département de médecine pour fièvre ou syndrome inflammatoire. Les patients sont rétrospectivement divisés en deux groupes, l'un avec infection bactérienne ou fongique documentée et l'autre avec maladie inflammatoire abactérienne. Pour une valeur-seuil de procalcitonine de 0,5 µg/l, la sensibilité est de 65% et la spécificité de 96% ; pour un taux supérieur à 1,2 µg/l, la spécificité monte à 100%.²⁰ Il n'y a pas encore d'étude interventionnelle dans les infections non respiratoires ou tout-venant.

enjeux futurs

Les enjeux futurs concernant le dosage de la procalcitonine sont majeurs. Néanmoins, sa place dans la prise en charge de patients présentant une infection sans critère de gravité reste à définir. Si l'on veut poser un diagnostic positif d'infection, comme cela se fait en soins intensifs, il faut privilégier la spécificité du test (en utilisant une valeur-seuil élevée). Si au contraire, on veut exclure une infection (comme cela se pratique avec l'embolie pulmonaire et les D-dimères), il est nécessaire de privilégier la sensibilité du test en fixant une valeur-seuil basse. Il sera donc peut-être nécessaire de prendre en compte deux valeurs-seuils différentes.

conclusion

Contrairement à ce qui se passe en milieu de soins intensifs, nous ne disposons pas, à ce jour, de preuves suffisantes pour généraliser le dosage de la procalcitonine à la prise en charge du patient tout-venant, présentant une suspicion d'infection bactérienne sans critère de gravité. Néanmoins, les études se multiplient et de nouveaux algorithmes prenant en compte la procalcitonine pourraient voir le jour et modifier cette recommandation. Les études dans ce domaine devront répondre aux questions encore en suspens, à savoir le seuil de procalcitonine à utiliser, le meilleur moment pour pratiquer le test et la nécessité éventuelle de le répéter. De plus, il est évident que la procalcitonine doit être intégrée dans des algorithmes décisionnels incluant une évaluation clinique et d'autres examens paracliniques, et non pas être utilisée seule. Il restera bien entendu des situations où la procalcitonine ne sera d'aucune aide diagnostique étant donné son élévation sans rapport avec un processus infectieux (faussetment positive), comme dans les polytraumatismes, le coup de chaleur, les thyroïdites, le carcinome médullaire de la thyroïde, le carcinome bronchique ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) par exemple. A l'inverse, le taux de procalcitonine ne s'élève pas dans les cas d'abcès des parties molles, de pyélonéphrite aiguë simple, ou d'appendicite aiguë non compliquée par exemple.²¹ Néanmoins, il est probable que les études en cours permettront de préciser mais aussi d'élargir l'indication à ce test en médecine aiguë, que ce soit au cabinet, dans les salles d'urgences ou les unités de médecine.

Auteur(s) : **Y. Green P.-A. Petignat A. Perrier**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Dr Yvan Green et Pierre-Auguste Petignat Pr Arnaud Perrier Service de médecine interne générale Département de médecine interne HUG, 1211 Genève 14**

Bibliographie : 1 Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4. 2 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30: 536-55. 3 Muckart DJ, Bhagwanjee S. American college of chest physicians/Society of critical care medicine consensus conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25:1789-95. 4 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8. 5 * 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. 6 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. 7 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma : A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34: 1996-2003. 8 Gervais A, Pugin J. Usefulness of procalcitonin in adults and children. *Rev Med Suisse* 2005;1:872-4, 877. 9 Pugin J. Biomarkers of sepsis : Is procalcitonin ready for prime time ? *Intensive Care Med* 2002;28:1203-4. 10 Nylen E, Muller B, Becker KL, Snider R. The future diagnostic role of procalcitonin levels : The need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis* 2003;36:823-4; author reply 826-7. 11 Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8. 12 ** 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. 13 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD : A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19. 14 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia : A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93. 15 Hausfater P, Garric S, Ayed SB, et al. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients : A prospective study. *Clin Infect Dis* 2002;34: 895-901. 16 * Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11:R60. 17 Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2003;41:165-70. 18 Vadachkoria V, Gogishvili S, Hapatava K. Diagnostic value of the procalcitonine test in purulent-septic complications of chest traumas. *Georgian Med News* 2007; 145:33-6. 19 Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133:257-62. 20 Delevaux I, Andre M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes ? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40. 21 Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less ? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451-60. * à lire ** à lire absolument

Mots-clé :

Numéro de revue : **129**
Numéro d'article : **32608**

[>Retour en haut de page<](#)