

## PROCALCITONINE

### DEFINITION

La procalcitonine (PCT) est un polypeptide de 116 acides aminés, dérivant d'un précurseur de 141 acides aminés, la préprocalcitonine. Seules les cellules C de la thyroïde peuvent cliver la PCT en calcitonine.

Bien que son rôle biologique ne soit pas clairement établi, la PCT présente un grand intérêt clinique comme marqueur précoce, sensible, spécifique et stable des infections bactériennes, parasitaires et fongiques sévères. La PCT permet notamment d'effectuer un diagnostic différentiel entre :

- infection bactérienne ou virale ;
- infection généralisée ou locale.

Sa concentration est corrélée à la gravité de l'infection et est une aide à la prescription d'antibiotiques.

### BIOPATHOLOGIE

Dans toutes les cellules de l'organisme, la PCT est stockée après sa synthèse dans des granules de sécrétion ; au cours des syndromes infectieux, de nombreux organes (le foie, les poumons, les reins, le pancréas, l'intestin...) sous l'influence d'endotoxines bactériennes ou de cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF  $\alpha$ ) sont capables de stimuler la production de PCT. Son rôle physiopathologique est encore mal connu : marqueur ou médiateur de l'inflammation.

Chez l'adulte sain, la PCT (sécrétée par des cellules neuroendocriniennes du poumon) est à des concentrations très faibles dans le plasma ( $< 0,1 \mu\text{g/l}$ ) ; elle est absente du LCR. Chez le nouveau-né, elle est élevée au cours des 48 premières heures, avec un pic vers les 24 à 30 heures, et rejoint les valeurs adultes à partir du 3<sup>e</sup> jour. Dans un contexte de sepsis, la PCT peut être détectée au niveau sanguin 3 à 4 heures après le début de l'infection, le pic de sécrétion étant situé entre 6 et 12 heures. Sa demi-vie est de 25 à 30 heures chez le sujet sain et de 30 à 45 heures chez l'insuffisant rénal sévère.

### INDICATIONS DU DOSAGE

- Marqueur différentiel entre inflammation et infection.
- Marqueur d'infection bactérienne sévère, corrélé à la gravité de l'infection (infections nosocomiales, septicémies, défaillances multiviscérales...).
- Marqueur pronostique et d'efficacité thérapeutique au cours d'infections sévères.

Plus précisément :

#### ■ En néonatalogie et en pédiatrie

La PCT permet le diagnostic précoce d'une infection bactérienne chez le nouveau-né (prendre en compte le pic physiologique de la naissance) et l'identification d'une infection maternofoetale anténatale (nouveau-né  $< 3 \text{ j}$ ).

En pédiatrie, la PCT permet de distinguer une méningite bactérienne vs virale, avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 89 % au seuil de 0,5 ng/ml ; elle permet aussi de prédire, dans le contexte d'un épisode d'infection urinaire fébrile chez l'enfant de plus de 3 mois, la survenue de lésions rénales (pyélonéphrite) si elle est  $> 0,5 \text{ ng/ml}$ .

#### ■ Aux urgences et en réanimation

La PCT permet le diagnostic positif ou surtout, d'exclusion de l'origine bactérienne d'une infection lorsqu'elle est  $< 0,20 \text{ ng/ml}$  ; en cas de discordance clinicobiologique, il est recommandé de faire un contrôle après 6 à 24 h.

Elle est en outre un marqueur pronostique, permettant de prédire le risque de complications : une valeur de PCT  $> 2 \text{ ng/ml}$  aide le clinicien à choisir de maintenir le patient en observation ; elle est aussi associée aux scores cliniques visant à distinguer les patients à faible risque de mortalité de ceux nécessitant le plus de soins ; enfin, elle est une aide à l'arrêt de l'antibiothérapie.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

NB : la conservation pendant 24 heures entraîne une baisse de concentration à température ambiante de 12 % et à  $+ 4 \text{ }^\circ\text{C}$ , de 6 % ; il est recommandé de congeler rapidement le sérum à  $- 20 \text{ }^\circ\text{C}$  si le dosage est différé au-delà de 4 heures. Les cycles de congélations / décongélations n'entraînent quasiment pas de diminution de la PCT ( $< 2 \%$  après 3 cycles).

#### ■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Age du patient ? Chez les nouveau-nés (0 à 48 heures), il existe un pic physiologique (jusqu'à 20 ng/ml).

Pathologie suspectée ? Antibiothérapie instaurée ? Traitement par cytokines (risque de faux positif) ?

### METHODES DE DOSAGE

Fin 2010, sept types de dosage de la PCT étaient disponibles :

- 1 test unitaire semi-quantitatif (dès 0,5 ng/ml) : Brahms PCT™ ;
- 1 méthode manuelle : BRAHMS PCT sensitive LIA™ (référence) : sensibilité fonctionnelle = 0,03 ng/ml ;

- 5 méthodes automatisées : sur Kryptor™ (technologie TRACE), Liaison™ (immunoluminométrie), Vidas™ (fluorescence), Elecsys™ (chimiluminescence), Advia Centaur™ (fluorescence). Toutes ces méthodes ont une limite de détection et une sensibilité fonctionnelle très basses (respectivement de 0,02 - 0,05 ng/ml et 0,05-0,09 ng/ml), légèrement moins basses pour le Liaison™ (respectivement 0,1 et 0,30 ng/ml).

Un contrôle de qualité externe a été mis en place par Probioqual : les coefficients de variation (CV), toutes techniques confondues, sont < 8 % et, par technique, < 5 %.

## VALEURS DE REFERENCE

**Sujet sain adulte** PCT < 0,5 (µg/l)

Nouveau-né : âge (heures)	PCT (µg/l) <
0 - 6	2
6 - 12	8
12 - 18	15
18 - 30	21
30 - 36	15
36 - 42	8
42 - 48	2

## INTERPRETATION

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

- < 0,5 ng/ml : sepsis improbable ; une infection bactérienne locale est toutefois possible.
- 0,5 à 2,0 ng/ml : infection bactérienne possible ; à interpréter en fonction du contexte clinique. En cas de suspicion d'infection, il est conseillé de renouveler ce dosage dans les 24 h.
- 2,0 à 10,0 ng/ml : infection bactérienne systémique probable.
- > 10,0 ng/ml : sepsis bactérien sévère ou choc septique.

Toutefois, il convient de moduler ces seuils cliniques : par exemple, le seuil habituellement utilisé dans un service d'urgences ou en réanimation est plutôt de 0,2 ou 0,25 ng/ml pour distinguer une infection bactérienne possible (antibiothérapie conseillée), d'une infection bactérienne peu probable. Et, récemment, a été établi un algorithme diagnostique pour les infections respiratoires basses, prenant en compte un seuil de PCT < 0,1 ng/ml pour étiqueter une situation d'étiologie bactérienne très peu probable.

Les seuils de décision clinique dépendent donc du contexte clinique et de la méthode de dosage utilisée.

### Autres causes d'élévation de la PCT :

Les autres situations au cours desquelles la PCT s'élève sont :

- infections parasitaires et fongiques,
- défaillance multiviscérale,
- chirurgie, brûlures, polytraumatisés,
- choc thermique, arrêt cardiaque,
- cancers (poumon, thyroïde),
- atteintes hépatiques aiguës,
- nouveau-né dans les 48 premières heures (pic physiologique jusqu'à 20 ng/ml),
- traitement immunosuppresseur (augmentation artificielle de la PCT).

### A l'inverse, une valeur de PCT normale n'exclut pas automatiquement une infection bactérienne, car elle peut s'observer dans les situations suivantes :

- antibiothérapie préalable (si efficace : la PCT chute de 30 à 50 % par 24 heures) ;
- infections localisées (médiastinite, endocardite, abcès profonds, etc.),
- maladies inflammatoires,
- seuil non adapté au contexte clinique,
- phase très précoce de l'infection (< 6 h).

### Aide de la PCT à l'initiation et à l'arrêt de l'antibiothérapie en réanimation

Plusieurs algorithmes ont été proposés incluant la PCT, notamment dans les pneumonies aiguës communautaires (Christ-Crain M *et al*, *AJRCCM* 2006) : en-deça d'une valeur de PCT de **0,25** ng/ml, l'antibiothérapie peut être arrêtée, permettant ainsi de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques, sans impact délétère sur leur devenir, en milieu médical. Des résultats similaires ont été obtenus en réanimation (valeur seuil de PCT plus élevée) et, récemment, l'étude PRoRATA (Bouadma *et al*, *Lancet* 2010) a consacré ce concept d'aide à l'initiation, mais aussi à l'arrêt du traitement antibiotique, de la PCT. Dans cette étude, à l'exclusion des cas nécessitant une antibiothérapie immédiate (choc septique ou méningite purulente par exemple), les valeurs de PCT retenues pour initier ou interrompre un traitement (sous réserve d'un contrôle éventuel de la PCT dans les 6 à 12 premières heures) sont les suivantes :

#### - Initiation :

PCT < 0,25 ng/ml : antibiotiques (ATB) fortement déconseillés

0,25 ≤ PCT < 0,50 ng/ml : ATB plutôt déconseillés

0,50 ≤ PCT < 1 ng/ml : ATB conseillés

PCT ≥ 1 ng/ml : ATB fortement conseillés.

#### - Suivi :

PCT < 0,25 ng/ml : arrêt des ATB fortement conseillé

Diminution de la PCT  $\geq 80$  % de la valeur maximale ou  $0,25 \leq \text{PCT} < 0,50$  ng/ml : arrêt des ATB envisageable

Diminution de la PCT  $< 80$  % de la valeur maximale et  $\text{PCT} \geq 0,50$  ng/ml : poursuite des ATB conseillée

Élévation de la PCT et  $\text{PCT} \geq 0,50$  ng/ml : changement d'ATB fortement recommandé.

### Chez l'enfant fébrile

Une métaanalyse de 14 études, publiée en 2011, a recherché quels étaient les examens biologiques les plus pertinents à réaliser chez un enfant fébrile pour aider à sa prise en charge. Les résultats montrent que ce sont la CRP et la procalcitonine. Les auteurs établissent une valeur seuil pour la CRP à 80 mg/l au-delà de laquelle le risque relatif de présenter une infection grave est élevé : 8,4 (IC 95 % : 5,1 à 14,1). À l'inverse, une concentration sérique de CRP inférieure à 20 mg/l permet d'écarter ce diagnostic (retenu dans moins de 5 % des cas) et d'autoriser le retour au domicile de l'enfant, sous la surveillance des parents. Concernant la PCT, le seuil retenu pour évoquer une infection sévère est de 2 g/l (ou ng/ml), tandis qu'une valeur  $< 0,5$  g/l permet, a priori, d'écarter ce diagnostic.

Les auteurs concluent que l'attitude la plus performante serait d'associer les dosages de la CRP et la procalcitonine à un examen des urines, permettant d'obtenir un ratio de probabilité diagnostique positive de 4,92 (3,26 à 7,43) et surtout de probabilité diagnostique négative de 0,07 (0,02 à 0,27). Toutefois, ces études ayant été menées en Services d'Urgences hospitaliers, les résultats ne sont pas nécessairement applicables à la pratique de ville.

biomnis – biomnis

### POUR EN SAVOIR PLUS

- Bienvenu J., Procalcitonine, Encyclopédie médico-biologique, Elsevier Paris 2003.
- Bienvenu J., Procalcitonine, Encyclopédie médico-biologique, Elsevier Paris 2003.
- 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 Jul 1;174(1):84-93.
- Assicot M., Gendrel D., et al. *High serum PCT concentration in patients with sepsis and infection*. Lancet, 1993 ;341:515-518.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2010 ;375 :463-474.
- Van den Bruel A, et al. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review*. BMJ 2011 ;342:d3082.
- Wolff M., Joly-Guillou M.-L. *La procalcitonine (PCT) : un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique*, RFL 2011 ;434 :39-43.