

La procalcitonine, un marqueur (idéal?) des états septiques

Jean-Daniel Graf

Résumé

Le taux sanguin physiologique de la pro-hormone procalcitonine (PCT) est de 6 à 20 ng/l. En cas d'infection bactérienne invasive, la concentration de la PCT augmente dans les 4 à 8 heures pour atteindre une valeur 10^2 à 10^4 fois plus élevée. Suite à un traitement antibiotique efficace, cette concentration diminue au rythme de la demi-vie de la PCT, qui est de 20 à 24 heures. Des études sur les performances diagnostiques de la PCT pour le sepsis ont produit des résultats très variables, avec une sensibilité et une spécificité moyennes de 88% et 81%. En revanche, la PCT a montré d'excellentes performances pour le diagnostic de méningite bactérienne, chez des enfants et des adultes, avec une sensibilité et une spécificité de 94–100% et 93–100%. Chez des patients souffrant de pneumonie, le dosage de la PCT pour le diagnostic et le suivi thérapeutique a permis de réduire d'environ 50% la prescription d'antibiotiques et la durée du traitement. Chez des patients ayant subi un traumatisme grave ou une intervention chirurgicale, un taux élevé de PCT pronostique des complications infectieuses. L'utilité pratique du dosage de la PCT pour la prise en charge de patients avec risque infectieux est amplement démontrée. Il reste à trouver une référence incontestable, ou «gold standard», permettant de quantifier de manière exacte et comparable les performances de ce marqueur dans la diversité des pathologies infectieuses.

Introduction

La procalcitonine (PCT) est une protéine de 116 acides aminés, précurseur de la calcitonine, hormone à fonction physiologique incertaine sécrétée par les cellules C de la thyroïde. En situation physiologique, la procalcitonine

subit une maturation à l'intérieur de la cellule C pour être sécrétée sous forme de calcitonine. Elle n'est donc normalement pas sécrétée sous sa forme de pro-hormone, et la concentration sérique de la PCT est inférieure au seuil de quantification des trousses disponibles sur le marché. Cependant, dans diverses pathologies (cancer, sepsis, traumatismes sévères), le taux sanguin de PCT peut être augmenté d'un facteur 10^2 à 10^4 . Ainsi, dans une étude utilisant différents anticorps permettant de doser la calcitonine mature et/ou ses précurseurs, Assicot et al [1] ont détecté des taux élevés de précurseurs (dont la PCT) chez des patients souffrant d'infections bactériennes invasives ou de brûlures importantes, alors que les sujets souffrant d'infections virales présentaient des taux normaux ou faiblement augmentés. La calcitonine mature ne montrait aucune augmentation dans les deux groupes de patients. Enfin, le traitement par antibiotiques des patients septiques entraînait une diminution rapide de la concentration sérique de PCT. Ces observations ont logiquement suggéré que la PCT pourrait être un bon marqueur de l'infection bactérienne.

Biologie

La structure de la calcitonine, et par conséquent de la PCT, est codée dans le gène CALC-I situé sur le chromosome 11. Physiologiquement, la production de calcitonine mature se fait spécifiquement dans les cellules C de la thyroïde, et implique l'action d'enzymes protéolytiques qui tronquent la pro-hormone à ses deux pôles N- et C-terminaux. La molécule de PCT est ainsi scindée en trois fragments: un peptide N-terminal de 57 acides aminés (amino-procalcitonine), un peptide central de 32 acides aminés (calcitonine) et un peptide C-terminal de 21 acides aminés (katalcalcine). Dans certaines situations pathologiques, la production de PCT n'obéit

pas au modèle physiologique. Ainsi, lors d'infections bactériennes invasives, l'expression du gène CALC-I perd sa spécificité tissulaire et la PCT est synthétisée dans les organes et tissus les plus variés, en particulier le foie, le poumon, le rein, l'intestin, le tissu adipeux, mais pas dans les leucocytes [2, 3]. Cette expression atypique, dans des types cellulaires inhabituels, n'est pas suivie des étapes de maturation qui transforment normalement la pro-hormone en calcitonine active. C'est donc la PCT intacte qui est sécrétée dans la circulation sanguine.

La question des inducteurs de l'expression atypique du gène CALC-I a été étudiée dans un modèle animal (hamster) [4] et dans des adipocytes humains [3]. A côté des toxines bactériennes, des cytokines inflammatoires comme IL-1 β et TNF- α se sont révélées des inducteurs efficaces de la synthèse de PCT. En revanche, l'interféron IFN γ est apparu comme un inhibiteur de l'action inductrice de l'IL-1 β [3].

La cinétique de la réponse à une stimulation par des inducteurs est un élément important pour l'évaluation de la PCT comme marqueur de l'infection ou de l'inflammation. Suite à l'injection d'une endotoxine bactérienne à des volontaires sains, la concentration sérique de PCT commence de s'élever dans les 4 heures, pour atteindre un pic entre 6 et 8 heures et rester à un plateau pendant plus de 24 heures [5]. Par comparaison, d'autres molécules de la réponse inflammatoire comme le TNF- α et l'IL-6 montrent une élévation plus rapide (pic entre 2 et 3 heures) et un retour à la normale dans les 8 heures [5]. Quant à la protéine C-réactive (CRP), sa réponse est plus tardive, avec un pic dans les 24 à 48 heures suivant la stimulation [6].

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

Dosage

Différentes trousse sont à disposition du laboratoire médical, mais toutes sont basées sur le principe d'un test immunométrique de type sandwich utilisant, d'une part, un anticorps anti-calcitonine et, d'autre part, un anticorps dirigé contre la katacalcine (peptide C-terminal de la PCT). L'utilisation de deux anticorps garantit la détection spécifique des précurseurs de la calcitonine, et non de l'hormone mature. Les trousse diffèrent entre elles par la technologie de détection des complexes anticorps1-PCT-anticorps2 formés, et par le type d'automate utilisé. Actuellement, la méthode de dosage automatisé la plus sensible est offerte par la trousse «PCT sensitive Kryptor» de Brahms (Hennigsdorf, Allemagne). Sa sensibilité fonctionnelle est de 0,06 µg/l. Il faut cependant noter que cette sensibilité est encore insuffisante s'il s'agit de définir avec précision les valeurs normales, qui sont nettement inférieures à 0,06 µg/l [7]. Il existe aussi une méthode semi-quantitative (PCT-Q Rapid, de Brahms) permettant d'évaluer la concentration en PCT au lit du malade, par comparaison d'une bandelette réactive avec une échelle discontinue allant de <0,5 à >10 µg/l.

PCT et sepsis

Le sepsis est défini comme la présence concomitante d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et d'une bactériémie. Pour le clinicien, il est important de pouvoir distinguer rapidement un sepsis d'un SIRS sans infection, et d'appliquer le plus tôt possible le traitement approprié (antibiotiques dans le premier cas, mais pas dans le second). Or les signes cliniques et biologiques des deux entités se confondent: fièvre, tachycardie et hyperleucocytose caractérisent le syndrome inflammatoire autant que l'infection bactérienne systémique. De même, un marqueur biochimique comme la CRP, souvent utilisé pour confirmer une suspicion d'infection, est peu spécifique dans la mesure où il est stimulé par les cytokines inflammatoires, même en absence d'infection [8].

Le travail pionnier d'Assicot et al. [1] a suscité l'espoir qu'un marqueur bio-

chimique puisse identifier spécifiquement les infections bactériennes invasives. Alors que 19 enfants souffrant de sepsis montraient des taux de PCT élevés (6 à 53 µg/l), 18 enfants (sur 21) souffrant d'infections virales et 11 (sur 11) d'infections bactériennes localisées avaient des taux de PCT faibles à modérés (0,3 à 1,5 µg/l). Ces résultats suggèrent que la stimulation massive de la PCT requiert une infection bactérienne systémique, alors que les infections localisées et les états inflammatoires d'origine virale ne provoquent qu'une augmentation marginale du taux de PCT. De nombreuses études subséquentes ont confirmé ces conclusions; quelques-unes ont fourni des résultats contradictoires. Deux revues basées sur des méta-analyses [9, 10] permettent d'identifier la tendance qui se dégage après comparaison de 12 [9] et 25 [10] études répondant à des critères préétablis. Les deux méta-analyses arrivent à des conclusions très semblables: d'une part, le dosage de la PCT permet de différencier le sepsis de l'inflammation systémique d'origine non bactérienne avec un degré d'exactitude relativement élevé, d'autre part, la sensibilité et la spécificité globales de la PCT pour le sepsis (88% et 81%) sont supérieures à celles de la CRP (75% et 67%) [9], alors que l'exactitude diagnostique de la PCT surpasse d'un facteur 2,7 celle de la CRP [10].

La PCT apparaît donc, en laboratoire de routine, comme le meilleur marqueur biochimique des complications infectieuses chez le patient en état inflammatoire sévère. Est-ce un marqueur idéal, c'est-à-dire un marqueur qui permette de résoudre, avec un risque d'erreur infime, tous les cas qui ne peuvent être résolus par l'examen clinique? De toute évidence, avec une sensibilité globale de 88%, la PCT est encore éloignée de la qualité de marqueur idéal, en particulier pour des décisions portant sur des patients en état critique [10]. Pourtant, sachant que le diagnostic d'infection systémique n'a pas d'étalon or incontesté (l'hémoculture demande du temps et sa sensibilité n'est pas absolue), il serait logique que la PCT, et non la CRP, soit utilisée en première intention pour toute suspicion de sepsis [10].

PCT et méningite

La distinction entre méningite bactérienne aiguë et méningite virale est un problème pour le clinicien, la forme bactérienne nécessitant une prise en charge en urgence. Dans une étude réalisée en pédiatrie, incluant 59 enfants, Gendrel et al. [11] ont trouvé une différence hautement significative entre les taux sériques de PCT dans les méningites bactériennes (étendue: 4,8–110 µg/l) et les taux dans les méningites virales (0–1,7 µg/l). Une autre étude [12], impliquant 105 patients adultes, rapporte que le dosage de la PCT sérique permet de diagnostiquer la méningite bactérienne avec une sensibilité et une spécificité de 100%, si le seuil décisionnel est placé à 0,2 µg/l. Dans ces deux études, les marqueurs traditionnels du LCR (protéines et polymorphonucléaires), ainsi que la CRP, montrent un recouvrement important entre les valeurs trouvées dans les méningites virales et bactériennes.



La PCT apparaît comme le meilleur marqueur biochimique des complications infectieuses chez le patient en état inflammatoire sévère.



Les performances diagnostiques remarquables de la PCT dans ces études doivent cependant être relativisées en raison de la divergence des seuils décisionnels impliqués: 2–4 µg/l dans la première [11] et 0,2 µg/l dans la seconde [12]. De plus, une troisième étude a mis en évidence des valeurs basses de PCT chez 7% de patients présentant une septicémie à méningocoques [13], montrant que le test de la PCT n'avait pas une valeur prédictive négative suffisante pour motiver à lui seul une décision de traiter ou de ne pas traiter. Il reste cependant que, avec une sensibilité de 94 à 100% et une spécificité de 93 à 100%, la PCT est un très bon marqueur de la méningite bactérienne.

PCT et infections respiratoires

Le poumon constitue, pour les infections, la principale porte d'entrée de

l'organisme. Là aussi, l'examen clinique et les tests de laboratoire courants n'ont pas une exactitude diagnostique suffisante pour différencier les pneumopathies bactériennes de celles d'origine virale. La conséquence la plus problématique de cette lacune est la prescription massive et souvent inappropriée d'antibiotiques, avec le risque d'effets secondaires et, à plus long terme, d'apparition de souches bactériennes résistantes.

Le travail de Christ-Crain et al. [14] est certainement l'exemple le plus convaincant, à ce jour, de l'utilisation de la PCT comme outil de décision thérapeutique. L'étude citée montre en effet que le dosage de la PCT dans un groupe de patients hospitalisés pour infection pulmonaire permet de réduire de 50% l'usage d'antibiotiques, en comparaison d'un groupe semblable pris en charge de manière classique, sans dosage de PCT. L'originalité de cette étude prospective réside principalement dans l'utilisation du résultat du traitement (avec ou sans antibiotique) comme référence pour l'évaluation de l'exactitude diagnostique du test de la PCT. Habituellement, la PCT est évaluée en prenant comme référence d'autres tests de laboratoire, comme les cultures bactériennes ou virales. Le second point fort de l'étude citée est la mise au point d'un algorithme d'interprétation permettant au clinicien de prendre une décision en conscience du poids relatif de l'argument PCT dans la balance des différents critères. L'algorithme proposé est formulé de la ma-

Tableau 1

PCT et diagnostic de l'infection bactérienne: liste des cas publiés de faux positifs et de faux négatifs, d'après Christ-Crain et Müller [7].

Faux positifs (taux de PCT supérieur à la norme, en absence d'infection bactérienne)

Nouveau-nés dans les premiers jours suivant la naissance
 Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (ARDS)
 Accès de paludisme à *Plasmodium falciparum*
 Infections fongiques systémiques (candidose, aspergillose, etc.)
 Traumatisme mécanique grave, intervention chirurgicale
 Traitement anti-rejet par des globulines anti-thymocytes (patients greffés)
 Brûlures importantes, coup de chaleur
 Pneumonie chimique
 Cancer médullaire de la thyroïde, cancer à petites cellules du poumon, carcinoïde

Faux négatifs (taux de PCT dans la norme, en cas d'infection bactérienne)

Premières heures de l'infection (dosage trop précoce)
 Infection localisée
 Endocardite sub-aiguë

Dans une deuxième étude portant sur des patients avec diagnostic de pneumonie communautaire, Christ-Crain et al. [15] ont appliqué le même algorithme, d'une part pour influencer la prescription d'antibiotiques au moment de l'admission, d'autre part pour interrompre le traitement antibiotique si le taux de PCT avait été ramené à une valeur $<0,25 \mu\text{g/l}$ ou $<10\%$ de la valeur initiale. Le groupe contrôle était traité en fonction de l'examen clinique et des tests sanguins classiques, et la durée du traitement était conforme aux recommandations. A nouveau, le dosage de la PCT a permis de réduire d'environ 50% le taux de prescription d'antibiotiques et la durée du traitement.

La PCT a-t-elle une fonction biologique?

De nombreuses études (revue dans [7]) ont mis en évidence l'utilité possible de la PCT sérique comme marqueur de l'infection bactérienne de divers organes et tissus (rein, pancréas, cœur, poumon, péritoine). Mais la qualité de marqueur n'est pas une fonction biologique, et on peut légitimement s'interroger sur le rôle de cette molécule dans l'organisme.

Des travaux sur des modèles animaux suggèrent que la PCT participe à la réponse inflammatoire. Ainsi, l'injection de PCT à des hamsters septiques (péritonite) provoque un doublement de la mortalité, alors que la neutralisation de la PCT endogène par des anticorps injectés augmente leur taux de survie [16]. Des résultats analogues

ont été obtenus par l'injection d'anticorps anti-PCT à des porcs en état de sepsis [17].

Dans ce contexte, on peut mentionner l'intérêt pronostique de la PCT. Plusieurs études ont montré que, même en absence de toute complication infectieuse, le taux sanguin de PCT augmentait après un traumatisme grave ou une intervention chirurgicale, pour atteindre une valeur de 1 à 2 $\mu\text{g/l}$, puis retournait à la normale dans l'espace de 4 à 5 jours. Une augmentation plus importante (5–20 $\mu\text{g/l}$) annonçait invariablement le maintien d'une concentration de PCT élevée, avec un risque important de complication infectieuse ou de déficience d'organes, et une augmentation de la mortalité [18, 19]. Il est intéressant de noter que les concentrations élevées de PCT apparaissaient avant même que l'infection bactérienne puisse être détectée.

Valeurs de référence, faux positifs, faux négatifs

La question des valeurs de référence est relativement complexe. Chez le sujet sain, la concentration sanguine de PCT est de 6 à 20 ng/l , ce qui est inférieur à la sensibilité des tests utilisables en routine. On doit donc admettre que des augmentations minimales de la concentration de PCT échappent à l'analyse. Toutefois, en pratique courante, le dosage de la PCT est utilisé essentiellement pour détecter l'infection bactérienne invasive, et la distinguer d'un état inflammatoire d'origine non bactérienne. Mais la spécificité du test de la PCT pour l'infection n'est

Le dosage de la PCT a permis de réduire d'environ 50% le taux de prescription d'antibiotiques et la durée du traitement.

nière suivante: traitement antibiotique déconseillé si le taux sanguin de PCT est compris entre 0,1 et 0,25 $\mu\text{g/l}$, fortement déconseillé s'il est inférieur à 0,1 $\mu\text{g/l}$; traitement conseillé si le taux est compris entre 0,25 et 0,5 $\mu\text{g/l}$, et fortement conseillé s'il est supérieur à 0,5 $\mu\text{g/l}$.

pas parfaite, tout état inflammatoire provoquant une augmentation de la concentration sanguine de cette analyte. L'interprétation du test consiste à appliquer un ou plusieurs seuils décisionnels, établis de manière à obtenir une séparation optimale entre les valeurs modérées produites par l'inflammation et celles, plus élevées, qui caractérisent l'infection bactérienne. Le problème est que les seuils proposés varient beaucoup d'une étude à l'autre, en fonction de la pathologie, des groupes de patients examinés, et des valeurs de sensibilité ou de spécificité recherchées. Dans notre service, les rapports de dosage de PCT sont accompagnés de l'indication d'une valeur limite de 0,25 µg/l et du commentaire: «Un taux sérique de PCT <0,25 µg/l n'exclut pas une infection bactérienne locale. Une valeur >2 µg/l est fortement suggestive d'un état septique.»

Les cas connus de faux positifs et de faux négatifs sont répertoriés dans le tableau 1. Parmi les faux positifs remarquables, on peut citer les nouveau-nés dans les premiers jours suivant la naissance, chez qui le taux sanguin de PCT peut dépasser 20 µg/l en absence de toute infection [20], ou les patients transplantés montrant des taux de PCT supérieurs à 100 µg/l suite à un traitement par des globulines anti-thymocytes [21].

Conclusions

Il n'existe pas de marqueur biochimique qui puisse se substituer à l'évaluation globale du patient. Un bon marqueur est un test qui, en conjonction avec l'examen clinique et l'ensemble des tests de laboratoire utilisés, peut apporter l'argument susceptible de modifier la décision thérapeutique. Il devient un marqueur idéal si ses performances diagnostiques sont optimales, c'est-à-dire si sa sensibilité et sa spécificité pour la pathologie recherchée sont proches de 100%.

Si l'on considère les études de Christ-Crain et al. [14, 15] sur la prise en charge des pneumopathies infectieuses, il est incontestable que le test de la PCT est un bon marqueur, puisqu'il a permis de diminuer de 50% la prescription d'antibiotiques, avec une efficacité thérapeutique intégralement

conservée. En revanche, les deux revues [9, 10] regroupant les nombreuses études sur la PCT et le sepsis révèlent des valeurs de sensibilité et de spécificité très inégales, et des courbes ROC non optimales, suggérant que la PCT n'est pas un marqueur idéal de l'infection bactérienne.

Cependant, comme le relèvent Christ-Crain et Müller [7], l'évaluation des performances diagnostiques d'un test de laboratoire est dépendante d'un «gold standard» ayant valeur de référence absolue. Or, en matière d'infection bactérienne, ce «gold standard» n'existe pas, les examens disponibles étant affectés de risques d'erreur plus ou moins importants. Cette lacune peut expliquer une part de la grande disparité des performances de la PCT rapportées par les nombreuses études réalisées jusqu'à ce jour [9, 10]. L'utili-

sation de la durée du traitement antibiotique comme standard [15] permet de pallier cette insuffisance en fournissant une référence opérationnelle. Mais il n'est pas démontré que cette référence a valeur de standard absolu. Par ses qualités de stabilité, de réponse relativement rapide au début de l'infection, puis à son éradication, la PCT reste une molécule très prometteuse pour le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique des infections bactériennes. Ses performances diagnostiques réelles restent à évaluer de manière plus exacte, à l'aide d'une technique de dosage plus sensible et à la lumière de critères d'évaluation adéquats.

Dr Jean-Daniel Graf
Service de médecine de laboratoire
HUG
CH-1211 Genève 14
E-mail jean-daniel.graf@hcuge.ch

Références

- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
- Russwurm S, Stonans I, Stonane E, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock*. 2001;16:109-12.
- Lindscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo Calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003;144:5578-84.
- Müller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:396-404.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1605-8.
- Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory syndrome. *Intensive Care Med*. 1998;24:185-8.
- Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135:451-60.
- Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, et al. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem*. 1998;44:1778-9.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. 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.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. 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.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1240-2.
- Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1313-6.
- Carroll ED, Newland P, Riordan FA, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and rash. *Arch Dis Child*. 2002;86:282-5.
- 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.
- 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.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998;26:1001-6.
- Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, et al. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit Care Med*. 2002;30:2313-21.
- Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000;28:950-6.
- Rau B, Krüger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389:134-44.
- Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem*. 1998;44:1343-4.
- Sabat R, Höflich C, Döcke WD, 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*. 2001;27:987-91.