



Université catholique de Louvain

Faculté de médecine et de médecine dentaire

***Quelle place pour le dosage de la
procalcitonine en médecine générale ?***

COMELIAU Guillaume

Travail de fin d'études réalisé en vue de l'obtention du diplôme de Master de
spécialisation en médecine générale

Année académique 2020-2021

Tuteur : Dr LETOCART Véronique

*Mes remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail
de fin d'études.*

*Tout d'abord, merci au Dr Letocart Véronique, mon tuteur, pour ses conseils et le temps
consacré à mon travail.*

*Je tiens aussi à remercier les Drs Houet J-L., Lallemand M-P., Huberty V., Zeevaert J-B. et
De Mos O. pour leur disponibilité et leur partage de connaissances.*

*Je tiens également remercier le Dr Feron J-M. pour l'aide apportée aux prémices de ce
travail.*

*Enfin, merci surtout à mes proches pour leur soutien indéfectible et leur aide précieuse dans
la relecture de mon travail.*

Résumé

Introduction En médecine ambulatoire, le diagnostic précoce de l'origine bactérienne d'une infection dans le cadre d'affections respiratoires ou d'arthrites reste un défi pour le soignant étant donné les implications thérapeutiques qui en découlent et le peu de moyens à disposition du médecin. La procalcitonine, biomarqueur sanguin relativement récent mis en avant dernièrement dans la prise en charge du Covid-19, peut-elle être un outil diagnostique utile en médecine générale afin d'aiguiller le praticien et l'aider à réduire la sur-prescription d'antibiotiques ?

Méthodologie Ce travail consiste en une revue de la littérature avec une recherche bibliographique sur les caractéristiques de la procalcitonine ainsi que ses performances diagnostiques dans le cadre des infections respiratoires et des arthrites.

Discussion La procalcitonine s'est révélée être un marqueur très précoce et spécifique d'infection systémique d'origine bactérienne dont les caractéristiques lui confèrent beaucoup d'avantages. Essentiellement étudiée dans les infections respiratoires où des protocoles d'initiation d'antibiotiques basés sur les valeurs de procalcitonine ont prouvé leur efficacité et surtout leur sécurité, la procalcitonine a également prouvé sa supériorité dans le cadre du diagnostic d'arthrite septique par rapport aux biomarqueurs couramment utilisés. La facilité du prélèvement, le délai d'ajout de cette analyse et la rapidité des résultats s'intègrent parfaitement à une utilisation de ce dosage. Malheureusement, en raison d'un coût élevé et non-remboursé, une généralisation de son utilisation n'est pas envisageable. De plus, son intérêt réside essentiellement dans les processus infectieux relativement sévères, qui ne sont pas majoritaires en médecine ambulatoire.

Conclusion La procalcitonine semble être un biomarqueur sanguin prometteur et utile dans le cadre du diagnostic d'arthrites et des affections respiratoires aiguës relativement sévères. En raison du coût et de ses caractéristiques, son intérêt en médecine générale se limite à une utilisation ponctuelle en complément et/ou supplément des examens et analyses habituellement effectués.

Mots-clés et indexation

Médecine générale – procalcitonine – infections respiratoires – arthrites – revue de littérature

QC14-

QS41-

QD24-

QD325-

QT3

Table des matières

Liste des abréviations	i
1. Introduction	1
2. Méthodologie	4
3. Résultats	7
3.1. Généralités	7
3.1.1. Physiopathologie (5–11)	7
3.1.2. Cinétique (5,7,11–13)	8
3.1.3. Méthodes d’analyses (14–16)	8
3.1.4. Prélèvement (11,13–15)	9
3.1.5. Coût (13,17–19)	9
3.1.6. Délai (13,17–19)	9
3.1.7. Interférences (10,14,15)	10
3.1.8. Comment interpréter les valeurs ? (11,14,15)	11
3.2. Quelle place dans les affections respiratoires aiguës ?	12
3.2.1. Est-elle spécifique de l’étiologie bactérienne ?	12
3.2.2. La procalcitonine a-t-elle été comparée à d’autres marqueurs biologiques ?	15
3.2.3. La procalcitonine peut-elle guider l’initiation d’une antibiothérapie ?	17
3.2.4. Dans le cadre du Covid-19	19
3.3. Quelle place dans les arthrites ?	20
4. Discussion	23
4.1. Généralités	23
4.2. Infections respiratoires	24
4.2.1. Est-elle spécifique de l’étiologie bactérienne ?	24
4.2.2. Qu’en est-il par rapport aux autres biomarqueurs sanguins ?	26
4.2.3. La procalcitonine peut-elle guider l’initiation d’une antibiothérapie ?	26
4.2.4. Dans le cadre du Covid-19	27
4.3. Arthrite	28
4.4. Synthèse	28
5. Conclusion	32

6. Bibliographie _____ **33**

7. Annexes _____ **37**

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PCT : Procalcitonine

PCR : Polymerase chain reaction

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

CRP : Protéine C réactive

GB : Globules blancs

KCE : Centre fédéral d'Expertise de Soins de Santé

TFE : Travail de fin d'études

UCL : Université Catholique de Louvain

IQR : Interquartile range

IC : Intervalle de confiance

OR : Odds ratio

RR : Risque relatif

AUC-ROC : Aire sous la courbe ROC

LR + : Rapport de vraisemblance positif

LR - : Rapport de vraisemblance négatif

1. Introduction

En médecine ambulatoire, le diagnostic précoce d'infection bactérienne reste un défi pour le soignant étant donné les implications thérapeutiques qui en découlent et le peu de moyens diagnostiques à disposition du médecin généraliste. Nous ne devons le plus souvent nous baser que sur notre examen clinique et la symptomatologie du patient pour décider du traitement adéquat ; pourtant, une antibiothérapie adaptée et débutée précocement est souvent primordiale afin d'éviter toute complication.

D'ailleurs, comme en témoigne un rapport du KCE de 2017, la Belgique fait face à une surconsommation d'antibiotiques. Le secteur ambulatoire est en grande partie responsable de ces prescriptions inappropriées. Nous faisons partie du top 9 européen des plus gros prescripteurs d'antibiotiques au niveau ambulatoire et les médecins généralistes sont à la base de plus de 75% de ces prescriptions (1). Les infections respiratoires en sont un exemple courant. Elles sont nombreuses dans nos cabinets et sont la première cause d'antibiothérapie en Belgique. Néanmoins, elles sont la plupart du temps virales. Pourtant, des antibiotiques sont très souvent prescrits en dehors de toute recommandation de bonne pratique (2).

Malheureusement, ce mésusage des antibiotiques favorise le développement et la croissance de souches résistantes aux antibiotiques. Cela devient un problème de santé publique entraînant à moyen et long terme des difficultés thérapeutiques ainsi qu'une augmentation des coûts des soins de santé pour la société (prolongation des hospitalisations, coûts des traitements, mortalité, etc...). Selon l'OMS, la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui une des plus grandes menaces pesant sur la santé mondiale (3).

Nous, acteurs de première ligne, sommes au centre de cet enjeu majeur de santé publique pour le 21^{ème} siècle : être capable d'utiliser les antibiotiques de manière adaptée et raisonnée tout en ne mettant pas en danger nos patients.

Dès lors, des outils simples et facilement utilisables permettant d'établir l'étiologie bactérienne de certaines affections pourraient optimiser la prise en charge par le médecin traitant tout en réduisant l'utilisation des antibiotiques.

A côté de ces considérations plus globales, un cas clinique vécu personnellement m'a également aiguillé vers la thématique de mon TFE.

Lors de ma seconde année en médecine générale, j'ai été interpellé par le cas d'un patient. Il s'agissait d'un patient âgé de 85 ans souffrant de polyarthrite rhumatoïde bien contrôlée par corticothérapie à faible dose se présentant en consultation pour un pic fébrile isolé à 39,5°C. L'examen clinique se révélant rassurant, j'ai temporisé et lui ai proposé de me recontacter en cas de récurrence des symptômes ou d'une évolution défavorable. Le patient me recontacta dès lors 48 heures plus tard pour une persistance de pics fébriles intermittents ainsi qu'une altération de l'état général avec asthénie et faiblesse. L'absence de plainte respiratoire, urinaire ou digestive ainsi qu'un examen clinique rassurant ne m'aiguillèrent pas vers une infection de ce type. Néanmoins, j'ai constaté un gonflement de son genou droit avec une certaine chaleur associée. J'ai, dès lors, suspecté une arthrite chez ce patient souffrant de maladie rhumatismale. Une question subsistait : l'étiologie était-elle inflammatoire ou bactérienne ? Les pics fébriles m'inquiétèrent tout de même. Je fis donc réaliser une biologie sanguine qui montra un syndrome inflammatoire majeur (CRP à 245,8 mg/L) avec une neutrophilie sans hyperleucocytose (toutefois peu spécifique vu la corticothérapie du patient). Devant la pyrexie et la possibilité d'arthrite bactérienne, j'ai décidé d'ajouter un dosage de la procalcitonine, dosage dont je savais qu'il était plus représentatif d'une infection bactérienne. Celle-ci s'avéra franchement positive (PCT à 5,02 ng/mL) par rapport aux normes du laboratoire. Néanmoins, entre-temps, la clinique s'était améliorée en ayant simplement augmenté la corticothérapie. Finalement hospitalisé afin de rechercher un foyer d'origine bactérienne sur les conseils de sa rhumatologue vu les valeurs de procalcitonine, aucune étiologie bactérienne ne fut mise en évidence et son évolution se fit sans la moindre complication malgré l'absence d'antibiothérapie. Ce cas m'a dès lors fortement interpellé sur l'intérêt d'un tel dosage ; en effet, ces résultats sur ce patient avaient l'air de contredire les connaissances limitées que j'avais à son sujet.

C'est à partir de ce moment que j'ai commencé à m'intéresser plus précisément à ce dosage biologique relativement récent et méconnu. Est-il validé scientifiquement ? Dans quelles situations a-t-il été étudié ? Quelles en sont les spécificités ?

Entre-temps est arrivée la pandémie mondiale de Covid-19 qui a mis un coup de projecteur sur ce dosage. En effet, les recommandations en médecine ambulatoire reçues du Collège de Médecine Générale pour les patients de plus de 75 ans ont été de doser ce marqueur afin d'évaluer plus facilement l'intérêt d'une antibiothérapie empirique (4).

J'ai été assistant aux urgences d'un service hospitalier lors de la deuxième vague ; j'ai dès lors pu objectiver la fréquence à laquelle ce dosage fut prescrit dans le cadre du Covid-19 ainsi que dans d'autres situations cliniques.

Dans un premier temps, j'ai parcouru la littérature afin de me faire une idée du sujet.

C'est en 1993 que les travaux d'Assicot et al. ont pour la première fois démontré l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic d'infection bactérienne chez des enfants suspects de sepsis. Depuis, de nombreuses études se sont penchées sur l'intérêt de ce dosage dans différentes situations cliniques afin d'évaluer son utilité, notamment pour distinguer une infection bactérienne d'un processus inflammatoire ou d'une infection non bactérienne.

Historiquement, la procalcitonine a été étudiée initialement chez les patients en sepsis ou choc septique notamment aux soins intensifs, situations peu en adéquation avec les patients rencontrés en médecine générale. Plus récemment, c'est dans le cadre des affections respiratoires que les études se sont essentiellement concentrées.

En parallèle à mes lectures, j'ai donc réfléchi aux situations qui pouvaient m'intéresser plus spécifiquement en pratique de médecine générale. A mon sens, les affections respiratoires aiguës, largement plus fréquentes, et les arthrites sont les deux cliniques pour lesquelles un outil comme la procalcitonine peut être particulièrement utile pour faciliter notre diagnostic et guider nos décisions thérapeutiques.

A travers cette revue de littérature, j'aimerais faire le point sur nos connaissances actuelles concernant le dosage de la procalcitonine et évaluer la place qu'il pourrait avoir dans la prise en charge ambulatoire de patients souffrant d'affections respiratoires ou articulaires.

2. Méthodologie

Une fois l'objectif de mon TFE défini, s'est posé le choix de la méthodologie la plus adaptée pour répondre le plus efficacement à mes questions.

Après mûre réflexion, j'ai décidé d'opter pour une revue de littérature pour traiter mon sujet.

C'est, à mon sens, la meilleure manière d'évaluer l'intérêt réel d'un test biologique relativement récent. De plus, à force de discussions avec mes collègues, j'ai rapidement constaté que ce dosage était largement méconnu et très peu utilisé, ce qui réduisait l'intérêt de réaliser un questionnaire à leur attention.

J'ai, pour ce faire, utilisé différentes sources et outils afin d'être le plus exhaustif possible.

- **Recherche PubMed**

Dans un premier temps, j'ai essentiellement utilisé PubMed pour recenser des articles pertinents pouvant m'aider à répondre à mes questions.

Ma première recherche, intuitive, (Procalcitonin) and (infection) » dénombre plus de 5000 résultats !

J'ai dès lors décidé d'appliquer l'outil de recherche MeSH afin de sélectionner au mieux les articles. De plus, comme mentionné dans mon introduction, j'ai préféré axer mes recherches sur la population rencontrée en médecine générale et les situations cliniques susceptibles d'être fréquemment rencontrées.

Il m'a fallu de nombreuses tentatives afin d'optimiser mes mots-clés. La principale difficulté a été de répertorier les différents mots-clés pouvant être attachés aux articles m'intéressant afin de réaliser la revue de littérature la plus rigoureuse possible. Dans le même ordre d'idée, j'ai décidé d'associer à cette équation différents mots-clés excluant les populations moins pertinentes à une pratique ambulatoire.

Voici l'équation finale de ma recherche :

```
((("Calcitonin"[MeSH Terms] OR "procalcitonin"[MeSH Terms]) AND ("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR "Respiratory Tract Diseases"[MeSH Terms] OR "arthritis"[MeSH Terms] )) NOT ( "critical illness"[MeSH Terms] OR "intensive care units"[MeSH Terms] OR "infant, newborn"[MeSH Terms] OR "Critical Care"[Mesh] OR "Child"[Mesh] )
```

A cela, j'ai ajouté plusieurs filtres : je n'ai retenu que les articles publiés depuis 2005, écrits en français ou en anglais, disponibles en free full text ou full text.

Le 08/03/21 : 297 articles sont ressortis de ma recherche. Après une première lecture excluant les articles non disponibles entièrement grâce au serveur proxy de l'UCL Louvain et n'étant pas pertinents à ma recherche, j'ai pu sélectionner 36 articles.

Une lecture approfondie m'a permis d'exclure certains de ceux-ci pour plusieurs raisons :

- Résultats ininterprétables
- Population étudiée ou données peu pertinentes à ma recherche
- Etudes déjà incluses dans certaines méta-analyses

De ce fait, j'ai finalement utilisé 23 de ces articles pour réaliser mon travail.

- **Autres articles disponibles sur PubMed**

J'ai également au fur et à mesure de mes lectures découvert quelques articles ayant échappé à ma recherche primaire que j'ai trié selon les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion explicités précédemment.

- **Recherche Cochrane**

Dans la bibliothèque Cochrane, j'ai trouvé 5 articles avec le mot-clé « Procalcitonine » desquels un seul est ressorti comme pertinent. Celui-ci avait d'ailleurs déjà été sélectionné lors de ma recherche PubMed.

- **Documentation diverse**

Différents documents émanant de laboratoires, de sites internet scientifiques ou transmis par les différents spécialistes rencontrés se sont ajoutés à ma documentation.

- **UpToDate**

J'ai également consulté UpToDate duquel j'ai utilisé un guide de bonne pratique concernant l'utilisation de la procalcitonine dans les infections respiratoires.

- **Avis spécialisés**

J'ai pris contact avec 3 biologistes de laboratoires différents.

Le Dr Houet Jean-Louis des Laboratoires Réunis qui m'a transmis de la documentation ainsi que les réponses à quelques questions que je lui avais formulées le 12 février 2021. Ces réponses sont disponibles dans l'annexe 3.

Le Dr Lallemand Marie-Paule du Laboratoire Synlab que j'ai pu rencontrer le 04 mars 2021 à Liège et avec qui j'ai pu discuter de mon travail. La retranscription de cette entrevue est disponible dans l'annexe 4.

Le Dr Huberty Véronique et le Dr De Mos Olivia du laboratoire du CHR Verviers East Belgium qui m'ont aiguillé vers le Dr Zeevaert Jean-Baptiste tout en me renseignant diverses informations pratiques (annexe 2) sur les méthodes d'analyses au sein de leur laboratoire.

J'ai également échangé de manière informelle avec le Dr Zeevaert Jean-Baptiste, MACSS en gastro-entérologie, ayant réalisé un travail visant à l'implantation de ce dosage au sein du laboratoire du CHR Verviers en 2017. Ses recherches et son travail m'ont permis de mieux me familiariser avec le sujet.

3. Résultats

3.1. Généralités

3.1.1. Physiopathologie (5–11)

La procalcitonine est un polypeptide de 116 acides aminés précurseur de la calcitonine découvert pour la première fois en 1975. Toutes deux sont régulées par le gène Calcitonin-1 (CALC-1) situé sur le chromosome 11.

En dehors de toute inflammation, la synthèse de procalcitonine est limitée aux cellules C ou parafolliculaires de la glande thyroïdienne et elle ne se retrouve dans la circulation sanguine que sous sa forme mature, la calcitonine (figure 1). Le taux sanguin de procalcitonine reste donc sous le seuil de détection des tests standards chez les personnes en bonne santé (< 0,05 ng/mL). Cette production par des cellules neuro-endocrines de manière régulée est similaire au fonctionnement d'une hormone.

Toutefois, elle suit une toute autre voie de production (figure 1) en cas d'inflammation systémique d'origine bactérienne. En effet, sous l'influence d'endotoxines ou de cytokines liées habituellement aux infections bactériennes, comme l'IL-1b, le TNF- α et l'IL-6, le gène CALC-1 est surexprimé dans divers tissus comme les reins, le foie, les poumons, etc... Ces stimuli induisent donc une production accrue de procalcitonine par ces cellules parenchymateuses et un relargage de celle-ci dans la circulation sanguine. Cette seconde voie de production s'apparente plutôt au fonctionnement des cytokines. En réponse aux stimuli inflammatoires lors d'un sepsis, le gène CALC-1 est, en effet, surexprimé de manière ubiquitaire dans tous les tissus parenchymateux.

A contrario, les infections virales, elles, n'ont pas l'air d'induire cette voie de production. Une explication pourrait être trouvée dans le fait que le relargage de PCT est inhibé par l'Interferon-gamma (INF-g), une cytokine généralement libérée en réponse à une infection virale. Ceci pourrait expliquer la spécificité de ce test aux infections bactériennes.

Ce mode de fonctionnement lui vaut le terme d'« hormokine » contraction d'hormone et cytokine. D'autres peptides dérivés de la calcitonine comme CGRP-I et -II, l'adrénomédulline et l'amyline présentent les mêmes caractéristiques et voient leur concentration sanguine augmenter en cas d'infection et d'inflammation (sauf l'amyline) (6).

Le rôle physiopathologique de la procalcitonine est encore méconnu mais elle pourrait être un médiateur de l'inflammation comme d'autres cytokines telles que l'IL-6.

Comme mentionné préalablement, les valeurs limites de détection de tests sont très basses et sensiblement les mêmes. Elles varient entre 0,02 et 0,05 ng/mL. En revanche, le domaine de mesure peut aller de 50 à 2000 ng/mL en fonction de la technologie ; néanmoins à de telles valeurs, les différences n'ont aucun intérêt clinique.

Que ce soit pour Attelica ou VIDAS, comparés à une autre méthode de référence, les résultats sont concordants à plus de 95% quels que soient les seuils utilisés.

3.1.4. Prélèvement (11,13–15)

Quelle que soit la méthode, le dosage de la procalcitonine peut être effectué sur le sérum ; un tube sec peut donc être utilisé pour le prélèvement.

Néanmoins, en fonction de la technologie, l'analyse peut également s'effectuer sur du plasma prélevé dans un tube lithium hépariné chez VIDAS ou sur tout type de plasma (tube EDTA, lithium hépariné ou sodium hépariné) chez Attelica.

Concernant le volume de prélèvement nécessaire, il varie entre 50 et 200 µL. Une fois prélevés, les échantillons ne peuvent être gardés plus de 8 heures à l'air ambiant. Les échantillons doivent être maintenus entre 2 et 8 degrés s'ils ne sont pas analysés endéans les 8 heures. Ils doivent ensuite être congelés s'ils ne sont pas analysés endéans les 48 heures.

3.1.5. Coût (13,17–19)

Ce dosage n'est pas remboursé par la mutuelle et est donc entièrement à charge du patient. En fonction du laboratoire son coût peut varier. Aux laboratoires « Synlab », par exemple, un dosage de la procalcitonine est facturé 24,90 euros tandis que chez « Laboratoires réunis » ce dosage coûte 35 euros. Au laboratoire hospitalier du CHR Verviers East Belgium, le dosage revient à 25 euros pour le patient. D'après le Dr Lallemand, ce sont les réactifs nécessaires à la réalisation du test qui expliquent ce prix.

3.1.6. Délai (13,17–19)

Les analyses intrinsèques durent moins d'1 heure peu importe la technique utilisée et les laboratoires garantissent au médecin généraliste une réception des résultats endéans les 24 heures, 7 jours sur 7.

Aux Laboratoires Réunis, un délai de 24 heures pour ajouter ce dosage est possible. Chez Synlab, ce délai s'allonge à 4 jours ; néanmoins, pour des raisons de fiabilité et de stockage, il est déconseillé de l'ajouter après plus de 48 heures.

3.1.7. Interférences (10,14,15)

Les tests réalisés nous renseignent que le dosage de la procalcitonine n'est pas affecté par de nombreuses substances médicamenteuses fréquemment utilisées par les patients. De plus, il n'est pas influencé en cas de sérum lipémique, hémolysé ou ictérique.

Le dosage de la procalcitonine peut s'élever dans diverses autres situations entraînant des faux-positifs. Ces situations sont :

- Les infections fongiques et parasitaires sévères (candidoses, aspergilloses invasives, malaria par exemple)
- Les défaillances multiviscérales
- Les patients polytraumatisés ou présentant des brûlures graves
- Une intervention chirurgicale récente
- Les chocs thermiques
- Dans le décours d'un arrêt cardiaque
- Les nouveau-nés dans les 48 premières heures de vie présentent un pic plasmatique de PCT pouvant aller jusqu'à 20 ng/ml
- Certains cancers comme les carcinomes pulmonaires à petites cellules et les cancers médullaires de la thyroïde
- Traitements immunosuppresseurs (augmentation artificielle de la PCT)
- Atteinte hépatique aigüe, cirrhose, pancréatite biliaire
- Les patients bénéficiant de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse.
- Pneumopathie chimique

A l'inverse, dans certaines situations décrites ci-après, les valeurs de procalcitonine peuvent se révéler normales malgré la présence d'une infection bactérienne :

- Antibiothérapie préalable (si efficace ; diminution de 30 à 50% de la valeur/ 24H)
- Infections localisées (endocardites, abcès profonds, empyème, ...)
- Phase très précoce de l'infection (< 6H)

En revanche, son taux n'est pas modifié par les affections d'origine inflammatoire, les maladies rhumatismales et les infections virales au contraire d'autres molécules de l'inflammation comme la CRP.

Un autre avantage de la procalcitonine réside dans le fait que diverses études ont montré que les valeurs de procalcitonine ne sont pas faussées en cas d'utilisation de corticostéroïdes, contrairement à d'autres biomarqueurs inflammatoires couramment utilisés tels que la CRP ou les GB (12).

A noter que les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique ont, selon plusieurs études, des taux basiques de procalcitonine plus élevés. Certains experts suggèrent dès lors d'utiliser des seuils majorés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale par rapport aux seuils utilisés chez les personnes saines. Des études spécifiques à cette problématique sont encore nécessaires pour déterminer exactement comment utiliser la procalcitonine dans cette population (10).

3.1.8. Comment interpréter les valeurs ? (11,14,15)

Les concentrations de procalcitonine sont corrélées à l'étendue de l'infection et à la sévérité de celle-ci. De manière générale, il est généralement admis que :

- Procalcitonine < 0,5 ng/mL : Sepsis improbable – faible risque de sepsis sévère et/ou choc septique. Ce seuil ne permet néanmoins pas d'exclure des infections localisées sans signe systémique (par exemple : angine, cystites, etc...).
- Procalcitonine entre 0,5 à 2 ng/mL : Infection bactérienne possible
- Procalcitonine allant de 2 à 10 ng/mL : Infection bactérienne systémique probable – risque élevé de sepsis sévère et/ ou choc septique
- Procalcitonine > 10 ng/mL : Sepsis bactérien sévère ou choc septique

Toutefois, ces seuils théoriques sont à moduler en fonction du contexte clinique.

En effet, d'autres seuils ont été établis et validés scientifiquement afin de guider l'initiation d'antibiotiques chez les patients atteints d'affection respiratoire aiguë. Ainsi pour des valeurs :

- < 0,1 ng/mL : Les antibiotiques sont fortement déconseillés
- 0,1 - 0,25 ng/mL : Les antibiotiques sont déconseillés
- 0,25 - 0,5 ng/mL : Les antibiotiques sont conseillés
- > 0,5 ng/mL : Les antibiotiques sont fortement conseillés

C'est d'ailleurs sur ces seuils que se sont basées les études évoquées plus loin dans le travail.

3.2. Quelle place dans les affections respiratoires aiguës ?

Je vais progressivement et méthodiquement analyser les résultats de mes recherches afin de répondre plus spécifiquement à l'intérêt clinique de la procalcitonine dans le cadre bien précis de mon travail de fin d'études.

3.2.1. Est-elle spécifique de l'étiologie bactérienne ?

Je vais tout d'abord vous présenter ci-dessous différentes études qui ont tenté de valider la spécificité de la procalcitonine à l'étiologie bactérienne.

Commençons par trois de ces études qui ont été réalisées chez des patients souffrant de pneumonie communautaire dont les étiologies diverses furent documentées.

1) En 2017, Self et al. ont tenté de démontrer l'intérêt de la procalcitonine comme marqueur diagnostique étiologique dans le cadre des pneumonies communautaires lors d'une étude prospective multicentrique aux Etats-Unis (20). Chez 1735 patients adultes hospitalisés, ils ont tenté de mettre en évidence les germes incriminés et analysé les différentes valeurs sanguines de procalcitonine retrouvées.

Un pathogène ne fut identifié que dans 645 (37%) cas :

- 169 (10%) cas de bactéries typiques
- 67 (4%) cas de bactéries atypiques
- 409 (24%) cas de virus

Il en est ressorti qu'il n'est pas possible d'établir un seuil permettant de discriminer parfaitement les infections bactériennes d'une étiologie virale ou atypique. Néanmoins, il a été clairement établi une PCT médiane significativement plus basse ($p < 0,01$) dans les étiologies virales (0.09 ng/mL ; IQR, <0.05–0.54 ng/mL) comparativement aux étiologies bactériennes (2.5 ng/mL ; IQR, 0.29–12.2 ng/mL) ou atypiques (0.20 ng/mL; IQR, <0.05–0.87 ng/mL; $p = 0.05$).

En utilisant un cut-off à 0,25 ng/ml, la procalcitonine a alors présenté une sensibilité de 76,9%, une spécificité de 64,9%, une VPN de 88,7%, une VPP de 43,8% pour discriminer les germes typiques des autres étiologies ce qui résulte en une AUC ROC à 0.79 (95% IC, 0.75–0.82).

2) Dans le même ordre d'idée et dans une population similaire, Neeser et al. en 2019 ont analysé les taux de procalcitonine chez 568 patients hospitalisés au sein desquels on a retrouvé (21):

- 8% de *Mycoplasme pneumoniae*
- 27% de *Streptocoque pneumoniae*
- 65% de virus

A noter que les surinfections bactériennes de primo-infections virales ont été exclues afin de faciliter la lecture des résultats.

Les valeurs médianes de procalcitonine ont été respectivement de 0,19 ng/mL (IQR 0.11- 0.31) dans le groupe *Mycoplasme pneumoniae* / 0,21 ng/mL (IQR 0.14- 0.41) dans le groupe virus et 3,47 ng/mL (IQR 0.4- 11) dans le groupe *Streptocoque pneumoniae* marquant une différence significative ($p < 0,001$) en cas d'étiologie bactérienne typique.

3) Enfin, Gelfer et al. en 2015 ont regroupé les patients en 3 groupes en fonction des résultats microbiologiques (22) :

- les infections bactériennes
- les infections virales
- les infections mixtes (bactéries et virus retrouvés dans les échantillons)

Les moyennes de concentration de procalcitonine furent de 0,2 ng/ml (+- 0,2 ng/mL) lorsqu'un pathogène viral fut mis en évidence, 5,9 ng/mL (+- 12,5ng/mL) lorsqu'un pathogène bactérien fut mis en évidence et de 9,6 ng/mL (+- 19,6 ng/mL) lorsque les deux furent détectés. La différence entre le groupe viral et les deux autres est hautement significative ($p < 0,001$).

- Ces 3 études ont toutes démontré des taux de procalcitonine significativement augmentés dans les pneumonies dans lesquelles une étiologie bactérienne typique fut mise en évidence comparativement aux étiologies virales ou atypiques. Néanmoins, les performances imparfaites de la procalcitonine dans ces 3 études sont à analyser avec un regard critique pour différentes raisons dont je discuterai plus loin.

Continuons notre revue avec l'étude d'Havelka et al. qui a analysé, en 2020, les variations de taux sanguins de différents biomarqueurs dont la procalcitonine parmi 279 sujets répartis comme suit (23) :

- 144 patients asymptomatiques (également groupe contrôle)
PCT médiane : 0.042 ng/mL (IC 95% 0.034–0.057)
- 34 avec une pneumonie bactérienne
PCT médiane : 0.443 ng/mL (IC 95% 0.117–2.64)
- 24 avec une pneumonie à mycoplasme
PCT médiane : 0.112 ng/mL (IC 95% 0.067–0.207)
- 40 avec une infection virale des voies respiratoires
PCT médiane : 0.109 ng/mL (IC 95% 0.065–0.213)
- 37 avec une angine à streptocoques
PCT médiane : 0.085 ng/mL (IC 95% 0.041–0.131)

Il faut tout d'abord noter que la concentration de procalcitonine est augmentée de manière significative dans chaque groupe par rapport au groupe contrôle ($p < 0,001$). Ensuite, il est pertinent de remarquer que seule la concentration de procalcitonine dans les pneumonies bactériennes a été significativement plus haute ($p < 0,001$) que dans le groupe des infections virales au contraire des deux autres groupes pathologiques.

Ces résultats rejoignent ceux cités ci-dessus tout en mettant en évidence l'absence d'élévation des taux de procalcitonine dans les infections bactériennes de moindre sévérité comme les angines.

Pour étayer encore plus cette spécificité aux étiologies bactériennes typiques, Henriquez et al. ont suivi 99 patients d'août 2012 à mai 2013 chez lesquels ils ont dosé la procalcitonine à plusieurs reprises lors d'épisodes d'infections respiratoires à priori virales et en dehors de ces épisodes (24). Il en résulte qu'à aucune reprise le taux de procalcitonine ne fut supérieur à 0,25 ng/mL. Plus précisément, parmi les 77 dosages réalisés lors d'une infection respiratoire, la procalcitonine s'est révélée inférieure à 0,05 ng/ml dans 74 cas et inférieure à 0,25 ng/mL dans seulement 3 cas. Ceci démontre une fois de plus, l'absence d'intérêt d'un tel dosage dans les infections respiratoires banales d'allure virale.

Une étude a néanmoins présenté des résultats plus contrastés (25). Elle a analysé 240 cas (adultes) d'exacerbations de BPCO répartis en deux groupes : « pneumonie » ou « exacerbation simple ». Une analyse microbiologique complète fut réalisée chez 134 de ces patients. La procalcitonine fut significativement augmentée dans le groupe pneumonie comparativement au groupe exacerbation ($p < 0.0001$). Néanmoins, au sein du groupe « exacerbations » la différence entre le taux de procalcitonine moyen décelé en fonction de la présence ou non d'un pathogène bactérien n'est pas significative ($0.32 \text{ ng/mL} \pm 0.57$ vs $0.20 \text{ ng/mL} \pm 0.66$; $p = 0,06$). De plus, les médianes au sein de ces deux mêmes groupes sont presque identiques ($0,010$ vs $0,08 \text{ ng/mL}$). Les résultats peu probants de cette étude sont à mettre en relief avec la façon dont a été réalisée cette étude. En effet, l'analyse étiologique n'a été poussée que dans le groupe « exacerbation simple » or les étiologies virales et non-infectieuses y sont fréquentes. De plus, la colonisation bactérienne des voies aériennes peut également faussement influencer les résultats.

Dans un registre différent, je terminerai par une dernière étude rétrospective de 2018 (Yoon et al.) qui a comparé différents paramètres cliniques et biologiques chez 231 patients adultes hospitalisés se présentant pour des infiltrats pulmonaires à la radiographie thoracique dont le diagnostic de pneumonie ou d'œdème pulmonaire fut posé (26). Il en ressort des différences significatives entre les deux groupes. En effet, la médiane de PCT a été de $0,40 \text{ ng/ml}$ (IQR $0,14- 1,91$) dans le groupe pneumonie pour $0,15 \text{ ng/ml}$ (IQR $0,07- 0,49$) dans le groupe œdème pulmonaire ($p < 0,001$). Pour un seuil de PCT $>$ ou $=$ à $0,25 \text{ ng/mL}$, l'odds ratio calculé s'est révélé être de 3.96 (95% CI $1.66-9.45$ $p = 0, 002$).

3.2.2. La procalcitonine a-t-elle été comparée à d'autres marqueurs biologiques ?

Dans la suite logique de mon raisonnement, j'ai voulu analyser les résultats comparant ce biomarqueur récent qu'est la procalcitonine à d'autres dosages biologiques utilisés fréquemment en médecine générale.

Premièrement, intéressons-nous à nouveau à deux études citées ci-dessus. Dans la première, Yoon et al. de 2018, d'autres paramètres comme le taux de globules blancs ainsi que la CRP ont été évalués. Concernant les GB, il n'y a pas eu de différence significative ($p = 0,501$) entre les valeurs médianes dans les deux groupes. Une CRP à une valeur supérieure à 18 mg/dL fut quant à elle retrouvée chez 52,4% des patients atteints de pneumonie en comparaison à seulement 34,1% dans le groupe œdème pulmonaire ($p = 0,007$) ce qui équivaut à un OR de 2.68 (95% CI 1.07– 6.67 $p = 0,035$). Ces biomarqueurs sont donc moins performants que la procalcitonine (26).

Deuxièmement, dans l'étude réalisée par Neeser et al., il a été mis en évidence que les taux de CRP n'étaient, eux, pas significativement différents ($p = 0,057$) entre le groupe *Streptococcus pneumoniae* (médiane à 190 mg/dL) et le groupe *Mycoplasma pneumoniae* (médiane à 160 mg /dL). Cependant, le groupe virus, lui, a présenté une valeur médiane de CRP à 56 mg/dL ($p < 0,001$). La CRP n'a donc pas permis de faire une différence entre les pneumonies à germes typiques et celles à germes atypiques au contraire de la procalcitonine (21).

Pour autant, d'autres études ont eu des résultats plus contrastés.

Notamment, une étude prospective a étudié les valeurs de GB, PCT et CRP chez 72 patients se présentant aux urgences pour exacerbations de BPCO chez lesquels une recherche MRT-PCR virale et une culture bactérienne furent réalisés à partir de prélèvements oropharyngés et d'expectorations (Chang et al., 2015 (27)). Un virus fut isolé chez 16 patients (22,6%) tandis qu'une croissance bactérienne fut détectée chez 30 patients (41,7%). A noter que virus et bactérie furent détectés chez 5 patients. Les conclusions de cette étude montrent qu'il n'y a pas de différences significatives entre le groupe « bactérie-positif » et le groupe « bactérie-négatif » que ce soit pour la CRP ($p = 0,961$), les GB ($p = 0,773$) ou la PCT ($p = 0,253$).

Pour finir, une étude prospective menée en Allemagne auprès de 1337 patients adultes atteints de pneumonie communautaire a démontré que, chez les patients présentant une pneumonie bactérienne à germes typiques, les taux de PCT, CRP et GB étaient tous significativement augmentés comparés aux patients dont l'étiologie était virale ou une bactérie atypique ($p < 0,01$) (28).

Quel que soit le biomarqueur, il ne fut pas mis en évidence de différence entre les infections virales ou à germes atypiques. Cette étude n'a donc pas permis d'objectiver la supériorité de la procalcitonine à d'autres biomarqueurs.

La procalcitonine est cependant nettement mieux corrélée à la sévérité de la pneumonie (établie en fonction du score CURB-65) que les GB ou la CRP : l'AUC pour prédire une pneumonie de score > 1 était de 0,69 (95% CI 0.66 to 0.71) pour la PCT tandis qu'elle n'était que de 0,57 (95% IC 0,54 à 0,60) pour la CRP et de 0,56 (95% IC 0,53 à 0,59) pour les GB ($p < 0,0001$).

3.2.3. La procalcitonine peut-elle guider l'initiation d'une antibiothérapie ?

Pour débiter, précisons que pour l'ensemble des études et méta-analyses qui vont être citées ci-dessous, les seuils utilisés pour guider l'antibiothérapie furent sensiblement les mêmes. En effet, elles suivirent les recommandations internationales citées plus haut dans le travail, à savoir que les antibiotiques sont recommandés lorsque la procalcitonine est dosée à une valeur supérieure à 0,25 ng/ml et déconseillés dans le cas contraire.

Une méta-analyse majeure a tenté d'objectiver la sécurité d'un tel protocole tout en analysant les répercussions sur l'utilisation des antibiotiques (8).

Cette vaste méta-analyse a repris l'ensemble des essais randomisés contrôlés ayant étudié l'initiation d'antibiotiques selon un algorithme basé sur les taux de procalcitonine chez des patients adultes souffrant d'infections respiratoires hautes et basses. 26 études réalisées dans 12 pays (et 4 continents) reprenant 6708 patients ont été analysées et étudiées. L'utilisation de ces protocoles guidant l'antibiothérapie fut comparée aux soins standards habituellement pratiqués par les soignants selon différents points de vue :

- Mortalité à 30 jours (critère primaire)
- Echec du traitement endéans les 30 jours (critère primaire)
- Utilisation d'antibiotiques (critère secondaire)
- Effets secondaires des antibiotiques (critère secondaire)

Je me suis exclusivement focalisé sur les résultats dans les sous-groupes pertinents pour mon TFE (les soins de première ligne et les urgences).

En ce qui concerne la première ligne, aucune différence significative ne fut établie en termes de mortalité (non calculable) et d'échec du traitement (32,7% vs 31,4%, Adjusted OR 0.96 (0.73 to 1.25) $p = 0,751$) même si leur fréquence fut moindre dans le groupe « PCT ». On a pu, en revanche, constater une baisse significative des effets secondaires liés à l'antibiothérapie (Adjusted OR 0.65 (0.46 to 0.91) $p = 0,012$) dans ce même groupe.

Au sein des services d'urgences, les résultats furent sensiblement les mêmes que constatés en première ligne : diminution non significative de la mortalité et des échecs au traitement associée à une diminution significative des effets secondaires.

Concernant l'initiation des antibiotiques et l'exposition totale aux antibiotiques, les différences furent significatives dans les deux sous-groupe ($p < 0,001$).

Différentes études exclusivement basées sur les exacerbations de BPCO furent également réalisées. Une majeure partie fut intégrée à la méta-analyse ci-dessus.

Néanmoins, je vais m'attarder sur une méta-analyse de Mathioudakis et al. de 2017 reprenant 8 de ces études investiguant l'intérêt d'un protocole basé sur les taux sanguins de procalcitonine pour initier ou arrêter une antibiothérapie (29). Elle inclut 1062 patients souffrant d'exacerbations de BPCO (unités de soins intensifs exclues).

Les auteurs ont remarqué une diminution significative des échecs aux traitements dans le groupe « PCT » versus le groupe « soins standards » (RR 0,81 (0,32 – 1,06) $p = 0,013$). La mortalité fut similaire dans les deux groupes avec un risque relatif à 0,99 (0,58 – 1,69).

Une diminution significative fut mise en évidence concernant l'exposition aux antibiotiques dans le groupe « PCT » ($p < 0.0001$). A noter que deux études ont administré d'emblée des antibiotiques à chaque patient du groupe contrôle ce qui induit la forte hétérogénéité concernant ce paramètre. Néanmoins, en excluant ces deux études, les résultats totaux ne furent pas influencés.

Récemment, une large étude randomisée menée dans 14 hôpitaux américains a tenté d'objectiver les effets de ces mêmes protocoles (Huang et al., 2018 (30)). Cette étude enrôla les patients adultes se présentant dans un service d'urgences atteints d'infections respiratoires basses pour lesquels un doute concernant l'administration d'une antibiothérapie subsistait encore. 1656 patients furent assignés de manière aléatoire dans un groupe « contrôle » et un groupe « PCT ».

Il ne fut démontré aucune différence significative quant au pourcentage de patients recevant une antibiothérapie aux urgences (34,1% vs 38,7% ; 99.86% IC -4.6 (-12.2 to 3.0) mais notons une diminution en faveur du groupe ayant suivi le protocole basé sur les taux sanguins de procalcitonine.

Néanmoins, cette étude a prouvé la sécurité d'un tel protocole ($p < 0,001$ pour la non-infériorité). En effet, il y eu moins d'évènements défavorables (morts, réhospitalisations, survenue d'une pneumonie, etc...) dans le groupe PCT que dans le groupe contrôle (11,7 vs 13,1% ; différence de risque en % = -1.5% (IC 95% -4.6% à 1.7%)).

3.2.4. Dans le cadre du Covid-19

De nombreuses études ont été publiées en 2020 et 2021 au sujet de ce biomarqueur dans le cadre d'infections au Covid-19. Lors de ma revue de littérature, j'avais épinglé une étude et une méta-analyse intéressantes à ce sujet.

Une étude rétrospective (Hu et al., 2020) analysa les valeurs de procalcitonine chez 95 patients atteints par le Covid-19 (31). Ils furent classés en 3 groupes en fonction de la sévérité : modéré/sévère/critique.

Les valeurs moyennes de procalcitonine furent de 0.05 ± 0.05 ng/mL dans le groupe « atteinte modérée » ($n = 62$), 0.23 ± 0.26 ng/mL dans le groupe « atteinte sévère » ($n = 21$) et 0.44 ± 0.55 ng/mL dans le groupe « critique » ($n = 12$). Les différences entre chaque groupe furent significatives avec des taux corrélés à la sévérité des atteintes.

Une méta-analyse (Lippi et al., 2020) a repris les études ayant analysé les valeurs de procalcitonine chez des patients atteints par le Covid-19. Ils ont inclu 4 études répondant à leurs critères d'inclusion (32).

Il en est ressorti que des valeurs de procalcitonine supérieure à 0,50 ng/mL sont associées à un risque presque cinq fois plus élevé d'atteinte sévère (OR 4,76 ; 95% IC : 2,74–8,29).

3.3. Quelle place dans les arthrites ?

Commençons par 3 études prospectives ayant tenté d'évaluer les capacités de la procalcitonine à discriminer les arthrites septiques d'arthrites inflammatoires.

Ces 3 études, résumées dans le tableau 1, ont mis en évidence la supériorité de la procalcitonine par rapport à d'autres biomarqueurs sanguins courant comme la CRP ou les GB.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différentes études évaluant la procalcitonine dans le cadre des arthrites septiques

AUTEUR	POPULATION	OBJECTIF	RÉSULTATS PRINCIPAUX	CONCLUSION
Pasaong et al., 2015 (33)	78 patients souffrant d'arthrite septique ou d'arthrite inflammatoire	Evaluer les capacités de la procalcitonine sanguine à diagnostiquer les arthrites septiques	AUC- ROC curve: PCT = 0,789 CRP = 0,672 A 0,5 ng/mL de procalcitonine : Sensibilité : 59% Spécificité : 84% VPP : 66,7% VPN : 79,2%	Supériorité de la procalcitonine
Talebi-thaer et al., 2013 (34)	75 patients souffrant d'arthrite septique ou d'arthrite inflammatoire	Evaluer les capacités de la procalcitonine sanguine à diagnostiquer les arthrites septiques	AUC- ROC curve: PCT = 0,820 CRP = 0,787 A 0,5 ng/mL de procalcitonine : Sensibilité : 68% Spécificité : 80% VPP : 62,96% VPN : 83,33%	Supériorité de la procalcitonine
Chouk et al., 2019 (35)	98 patients souffrant d'arthrite septique ou d'arthrite inflammatoire	Evaluer les capacités de la procalcitonine sanguine à diagnostiquer les arthrites septiques	AUC- ROC curve: PCT = 0,870 CRP = 0,820 GB = 0,690 A 0,5 ng/mL de procalcitonine : Sensibilité : 65% Spécificité : 91% VPP : 65% VPN : 91%	Supériorité de la procalcitonine

Pour être complet, ajoutons que, bien que plus sensible (92%) au seuil de 18 mg/L, la CRP n'est pas du tout spécifique (30%) aux arthrites septiques ce qui explique ses moins bonnes capacités pour différencier les arthrites d'origine septique de celles d'origine inflammatoire (34).

Notons tout de même que dans l'étude de Chouk et al. de 2019, il ne fut pas mis en évidence de différence significative entre les valeurs sanguines de procalcitonine dans les arthrites goutteuses et septiques (35).

D'ailleurs, une étude réalisée par Liu et al. en 2015 a été dans le sens de cette remarque (36). Elle a analysé les valeurs de procalcitonine chez des patients souffrant de maladies rhumatismales inflammatoires comme l'arthrite goutteuse (GA), la polyarthrite rhumatoïde (AR) et la spondylarthrite ankylosante (AS). Toute suspicion d'infection fut un critère d'exclusion dans cette étude afin de ne pas fausser les résultats.

Les valeurs moyennes de PCT dans le groupe GA (0.41 ± 1.23 , $n = 51$) ont été significativement plus élevées que dans le groupe RA (0.09 ± 0.12 , $n = 37$) ($p = 0.002$), AS (0.09 ± 0.10 , $n = 41$) ($p = 0.0007$) et que dans le groupe contrôle composé de patients sains (0.04 ± 0.02 , $n = 46$) ($p < 0.0001$). Notons, qu'il ne fut pas mis en évidence de différence significative entre les groupes RA et AS ($p = 0.84$) ni entre ces deux groupes et les patients sains (respectivement $p = 0.06$ et $p = 0.062$).

Cette étude tend donc à confirmer que les taux de procalcitonine s'élèvent en cas de crise d'arthrite goutteuse.

Pour conclure, je vais détailler les résultats obtenus par Shen et al. en 2013 (37). Ils ont réalisé une revue de littérature suivie d'une méta-analyse de 7 études (583 patients au total) étudiant les performances de la procalcitonine dans le diagnostic d'ostéomyélite ou d'arthrite septique. Les résultats furent analysés dans différents sous-groupes étant donné une certaine hétérogénéité dans les études. Le tableau 2 ci-dessous permet d'objectiver la supériorité de la procalcitonine vis-à-vis de la CRP lorsqu'il s'agit de diagnostiquer les arthrites septiques et ostéomyélites.

A noter que ses performances ont été améliorées lorsque des valeurs seuils inférieures à celles utilisées dans les études ci-dessus ont été suivies. La sensibilité a été fortement améliorée.

Les études ayant également étudié la CRP ont démontré de moins bonnes performances diagnostiques comparé à la procalcitonine même si sa sensibilité fut globalement meilleure.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des performances de la procalcitonine dans la méta-analyse de Shen et al. (2013) (37).

	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	LR+	LR-	ODDS-RATIO
PCT cut-off 0,2-0,3 ng/ml	90%	87%	6,66	0,15	57,4
PCT cut off 0,5 ng/ml	46%	91%	4,84	0,60	6,53
CRP	85%	37%	1,37	0,40	3,56

Malgré les faiblesses de ces études (échantillons de petites tailles, seuils utilisés différents, méthodes de dosage parfois moins sensibles que les actuelles) entraînant une certaine hétérogénéité dans les résultats, cette méta-analyse a démontré la supériorité diagnostique de la procalcitonine et semble donc plus utile que la CRP à cette fin. Une valeur de seuil de 0,5 ng/mL peut être utilisée pour affirmer le diagnostic d'arthrite septique/ostéomyélite tandis qu'une valeur seuil de 0,3 ng/mL peut vraisemblablement l'exclure (37).

4. Discussion

Dans cette partie, je vais analyser progressivement les informations recueillies et discuter des résultats ressortant des différentes études résumées ci-dessus. Cette démarche aura pour but d'en dégager les messages-clés et de les intégrer à un possible intérêt en pratique ambulatoire.

4.1. Généralités

La procalcitonine s'est révélée être un marqueur très précoce et spécifique d'infection systémique d'origine bactérienne. Dans le cadre du diagnostic différentiel d'infection bactérienne d'autres causes d'inflammation, la procalcitonine présente un avantage certain par rapport à la CRP, un marqueur précoce mais non-spécifique d'inflammation, ou aux GB. En effet, ses caractéristiques cinétiques permettent notamment une détection plus précoce du processus infectieux. Comme mentionné, certaines situations cliniques peuvent malgré tout interférer dans les taux sanguins de la procalcitonine. Il est dès lors fondamental de les connaître afin de pouvoir interpréter habilement les résultats. L'absence d'influence des corticoïdes sur les taux plasmatiques de procalcitonine est un atout majeur par rapport aux deux autres biomarqueurs fréquemment utilisés dans le cadre des infections bactériennes, la CRP et les GB. D'autant plus que leur usage est fréquent dans le cadre de certaines affections respiratoires et inflammatoires. Le tableau repris dans l'annexe 1 résume les différents facteurs pouvant influencer sur les taux sanguins de procalcitonine.

La facilité du prélèvement et de l'analyse nous permet d'utiliser ce dosage en ambulatoire et de pouvoir adapter notre prise en charge en fonction des résultats comme on le ferait pour un autre dosage sanguin. La limitation majeure à une généralisation de son utilisation et son principal désavantage par rapport à d'autres biomarqueurs, est le coût élevé non-remboursé du dosage. Néanmoins, comme l'a mentionné le Dr Lallemand, une utilisation plus répandue de ce test pourrait en faire diminuer le coût à terme (17).

Le tableau 3 réalisé par Kruger et al. en 2012 résume très bien les avantages et inconvénients de la procalcitonine par rapport à deux autres biomarqueurs couramment utilisés dans le diagnostic d'infection bactérienne (12).

Tableau 3 : Tableau comparatif des différents biomarqueurs utilisés dans le cadre d'infections respiratoires (12).

Parameter	Leukocytes	C-reactive protein	Procalcitonin
Sensitivity	++	+++	++
Specificity	+	+	+++
Elevation in viral infections	+	++	-
Correlation with severity of infection	+	+	++
Rapid initial increase	+	++	+++
Rapid decrease under effective therapy	+	+	++
Biostability	+++	+++	+++
Cost	+++	++	+
Intervention studies for guidance of antibiotic therapy	-	-	+++
Qualitative and subjective biomarker value: +: Low; ++: Moderate; +++: High.			

4.2. Infections respiratoires

Un des premiers enseignements de cette revue de littérature est que l'utilisation de la procalcitonine a été essentiellement étudiée dans le cadre des infections respiratoires. C'est d'ailleurs l'unique contexte clinique pour lequel un protocole basé sur ce biomarqueur a été étudié et validé pour guider une antibiothérapie.

4.2.1. Est-elle spécifique de l'étiologie bactérienne ?

Une limitation commune aux différentes études menées ci-dessus réside dans le fait de la difficulté de réaliser un diagnostic étiologique fiable lors d'une infection respiratoire, en témoigne le nombre de sujets pour lesquels aucun germe ne fut détecté. De plus, il est important de notifier qu'une colonisation des voies respiratoires peut être présente chez certains patients sans pour autant être le signe d'une infection par ces mêmes germes. Ces deux points peuvent expliquer les résultats peu concluants de certaines études comme chez Falsey et al. en 2012 (25).

Une différence notable entre certaines de ces études réside également dans le type d'infections respiratoires sélectionnées. Henriquez et al. en 2016 ont démontré que la procalcitonine n'avait d'ailleurs aucun intérêt à être dosée chez des patients dont la clinique ne laissait pas suspecter une infection bactérienne (24). La procalcitonine n'y a jamais été dosée supérieure à 0,25 ng/mL (seuil de référence fréquemment utilisé pour encourager une antibiothérapie). Il est donc logique de ne pas déceler de grandes variations dans les taux de procalcitonine si les infections respiratoires étudiées sont d'allure virale. Il est d'ailleurs maintenant bien établi (certaines des études ci-dessus l'ont à nouveau démontré) que l'étiologie virale est de loin la plus fréquente dans les infections respiratoires toutes catégories confondues.

Différentes études ont par contre démontré que les taux de procalcitonine sont significativement majorés lorsqu'un germe bactérien typique est détecté par rapport à la présence de virus ou de germes atypiques chez des patients souffrant de pneumonie (20–23). Ces résultats tendent à prouver la spécificité de la procalcitonine aux germes bactériens typiques dans le cadre des infections respiratoires et l'intérêt du dosage afin de faire le diagnostic différentiel entre ces différentes étiologies infectieuses. Il est intéressant de noter que la plupart de ces résultats ont été recueillis chez des patients diagnostiqués comme souffrant de pneumonies ce qui permet déjà d'éliminer les infections respiratoires hautes presque exclusivement virales.

Yoon et al. en 2018, quant à eux, ont démontré l'intérêt de la procalcitonine pour différencier les infiltrats pulmonaires d'origine cardiaque ou infectieuse (26). Ses résultats sont probants et montrent un intérêt de la procalcitonine ; néanmoins il n'a pas mentionné l'étiologie infectieuse des pneumonies ainsi que ses critères d'inclusion pour ce groupe. De plus, d'autres critères cliniques et biologiques peuvent également aiguiller notre diagnostic différentiel ce qui réduit, à mon sens, l'intérêt clinique de la procalcitonine dans ce cadre (en tenant compte du coût).

4.2.2. Qu'en est-il par rapport aux autres biomarqueurs sanguins ?

Les résultats furent ici plus contrastés quand il s'agit de démontrer un intérêt significatif vis-à-vis d'autres marqueurs sanguins. En effet, peu d'études ont tenté de comparer les biomarqueurs directement et l'interprétation des résultats reste difficile étant donné les multiples raisons citées ci-dessus.

Neeser et al. en 2019 ont pu démontrer que seule la procalcitonine permettait de discriminer l'étiologie bactérienne des étiologies virales et atypiques tandis que l'étude de Kruger et al. en 2009 a permis de conforter l'idée que l'intérêt de la procalcitonine se trouve essentiellement dans les infections présentant un certain degré de sévérité (établie ici par le score CURB-65) (21,28). Elle présente dans ce contexte de meilleures capacités à prédire le diagnostic que la CRP et les GB.

Une étude n'a, quant à elle, pas permis de montrer une supériorité de la procalcitonine par rapport à la CRP ou au GB (27). Néanmoins, elle souffre des mêmes remarques faites dans la section ci-dessus. L'étiologie virale fréquente des exacerbations ainsi que la colonisation des voies aériennes peuvent interférer avec l'analyse des résultats.

Étant donné sa cinétique avantageuse et sa spécificité démontrée ci-dessus, il ne laisse peu de doutes que ces qualités en font un marqueur sanguin plus intéressant que la CRP même si les études à cet effet manquent quelque peu.

4.2.3. La procalcitonine peut-elle guider l'initiation d'une antibiothérapie ?

Premièrement, l'ensemble des résultats tend à prouver la sécurité de tels protocoles pour guider l'initiation des antibiotiques dans le cadre d'infections respiratoires. Ils ont prouvé leur non-infériorité par rapport aux soins habituellement fournis par les praticiens. Au contraire, on a eu tendance à remarquer moins d'échecs au traitement et une mortalité moindre en suivant les valeurs de procalcitonine (8,29,30). Ces résultats sont cruciaux pour une possible généralisation de ce dosage en médecine ambulatoire.

En matière d'antibiothérapie, les deux méta-analyses ont objectivé une diminution significative de leur utilisation ce qui fait penser qu'en généralisant l'utilisation de ce dosage, nous pourrions, sans faire prendre de risques aux patients, diminuer les prescriptions inadaptées d'antibiotiques (8,29).

L'étude randomisée multicentrique de 2018 réalisée par Huang et al. présente des résultats allant à l'encontre de ceux cités ci-dessus (30). Cela peut s'expliquer notamment par le fait qu'une majeure partie de la population étudiée a été suivie en ambulatoire et présentait des symptômes légers ne nécessitant dès lors pas d'antibiotiques. En effet, de nombreuses exacerbations asthmatiques ont été incluses et la probabilité pré-test d'infection bactérienne était relativement faible. De plus, de nombreux patients dans le bras « procalcitonine » ont reçu des antibiotiques alors que l'algorithme ne le recommandait pas. Ces différents points rendent les résultats de cette étude en matière d'antibiothérapie difficilement interprétables. Cette étude confirme néanmoins une évidence : lorsque la probabilité d'infection est très faible (comme lorsqu'elle est très élevée), la procalcitonine n'a aucun intérêt par rapport à une prise en charge standard.

Il est important de noter que l'adhérence au protocole est restée libre dans toutes les études utilisées. Elle a varié de 44 à 100% dans les différentes études reprises par Schuetz et al. en 2017, par exemple (8). Cela interfère évidemment dans les résultats mais reste néanmoins logique dans l'optique d'utilisation de ce biomarqueur qui n'est pas à utiliser seul mais à intégrer dans un contexte clinique global.

4.2.4. Dans le cadre du Covid-19

L'utilité de la procalcitonine chez les patients atteints par le Covid-19 reste incertaine. En effet, bien que les valeurs de procalcitonine augmentent en fonction de la sévérité de l'atteinte, cette élévation pourrait être due à l'inflammation systémique et non spécifique à une co-infection bactérienne. Pour se faire, des études plus poussées doivent être réalisées (10,13).

Comme le précise le protocole de Collège de Médecine générale, la décision thérapeutique n'est pas uniquement fondée sur les valeurs de procalcitonine et permet essentiellement de stopper l'antibiothérapie plus rapidement en cas de valeurs rassurantes associées à une amélioration clinique (4).

Cette épidémie aura malgré tout permis de mettre un coup de projecteur sur ce marqueur méconnu et provoqué une augmentation des prescriptions de ce dosage dans les laboratoires (17,18).

4.3. Arthrite

Bien que moins étudiée dans ce cadre, la procalcitonine a démontré être un biomarqueur sanguin dont l'efficacité pour discriminer une arthrite septique d'une atteinte inflammatoire non infectieuse est supérieure à la CRP ou aux GB, marqueurs couramment utilisés (33,34,35). Néanmoins, comme tout biomarqueur, il n'est pas fiable à 100%. Notons que lors des crises de goutte, les valeurs de procalcitonine ont tendance à se majorer plus fortement que dans le cadre des autres atteintes rhumatismales (35,36). Des doutes persistent sur les valeurs seuils optimales afin de bénéficier du meilleur rapport sensibilité/spécificité. La norme de 0,5 ng/mL a été la plus usitée ; néanmoins, selon une revue de littérature de 2015, le seuil de 0,25 ng/mL semble montrer les meilleures performances diagnostiques (38).

Cette même revue de littérature a conclu également que la procalcitonine est un dosage utile lors de la prise en charge initiale d'une suspicion d'arthrite clinique mais qu'elle peut également être utilisée dans le diagnostic d'infections bactériennes au sens large chez des patients atteints de maladies rhumatismales (38).

4.4. Synthèse

Cette revue de littérature, essentiellement axée sur les situations cliniques pertinentes à la médecine générale, a permis de mettre en valeur les nombreux avantages de la procalcitonine et les spécificités de ce dosage. Ces informations sont essentielles à son utilisation appropriée et à une bonne interprétation des résultats.

En raison de la facilité du prélèvement et de la rapidité des résultats, il est tout à fait envisageable de l'intégrer à une démarche diagnostique et thérapeutique dans un cabinet de médecine ambulatoire.

Les différentes études concordent pour démontrer les meilleures capacités de la procalcitonine pour discriminer les étiologies bactériennes typiques d'autres étiologies (atypiques, virales, inflammatoires, ...) dans le cadre d'affections respiratoires mais aussi d'arthrites.

Sa cinétique plus précoce que la CRP et sa meilleure spécificité aux infections bactériennes typiques lui confèrent donc un net intérêt dans le diagnostic étiologique d'infections bactériennes. C'est, de ce fait, l'unique biomarqueur sanguin ayant été étudié comme guide pour initier une antibiothérapie dans le cadre d'infections respiratoires ; ces protocoles se sont d'ailleurs révélés sûrs et permettent de diminuer le recours à une antibiothérapie.

La procalcitonine est un biomarqueur sanguin d'infection bactérienne systémique ; cette caractéristique explique que son dosage n'a d'intérêt que lors de processus infectieux relativement sévères. De plus, son dosage n'apporte un bénéfice qu'en cas de doute franc quant à l'intérêt d'une antibiothérapie. En cas de faible probabilité d'infection bactérienne, les études ont prouvé qu'elle n'apportait que peu d'avantages comme pour les infections respiratoires hautes ou les bronchites par exemple (23,24,30).

Malgré toutes ses qualités et sa supériorité aux biomarqueurs habituels, la procalcitonine n'est pas le biomarqueur « parfait ». Peu importe les seuils utilisés, elle ne présente évidemment pas une sensibilité et une spécificité de 100%. Elle n'est d'ailleurs qu'un outil au diagnostic et, dans ce cadre, ne doit jamais guider à elle seule une décision clinique ou thérapeutique. Elle est à intégrer au contexte clinique ainsi qu'aux autres résultats biologiques à notre disposition (15).

Toutes ses qualités théoriques sont malheureusement grevées par le coût du dosage qui en limite fortement l'utilisation.

Certaines nuances sont cependant à apporter en fonction du type d'infection. Les arthrites ont été nettement moins étudiées que les infections respiratoires. De plus, aucun protocole guidant l'antibiothérapie n'a été validé scientifiquement dans ce cadre. Il persiste des discussions sur le seuil optimisant au mieux les performances diagnostiques du dosage. Néanmoins, la valeur de 0,25 ng/mL semble être un bon compromis. Notons tout de même que quelques études ont mis en avant que les arthrites goutteuses auraient tendance à élever modérément la procalcitonine.

Les seuils utilisés pour guider l'antibiothérapie dans le cadre d'infections respiratoires ont été mieux étudiés et ont démontré une certaine efficacité. L'utilisation de ceux-ci restent néanmoins controversée notamment dans le cadre ambulatoire où les études manquent. Dans ce cadre, les pneumonies et les exacerbations de BPCO sont essentiellement les affections respiratoires dans lesquelles des valeurs de procalcitonine peuvent nous aiguiller quant à la décision thérapeutique à prendre. Toute décision de s'abstenir d'antibiotiques est évidemment à mettre en regard avec la clinique du patient et ses comorbidités tout en étant ré-évaluée régulièrement en fonction de l'évolution. L'utilisation de tels protocoles ne devrait jamais outrepasser notre jugement clinique.

Ces considérations résultent en des protocoles d'antibiothérapie adaptés en fonction du type de soins (figure 2) (39). La figure ci-dessous est à contextualiser avec les limitations relatives à la médecine générale et au coût ; la répétition des tests ainsi que l'arrêt prématuré des antibiotiques sont difficilement applicables.

A. Low and moderate risk setting (Emergency room, hospital ward)

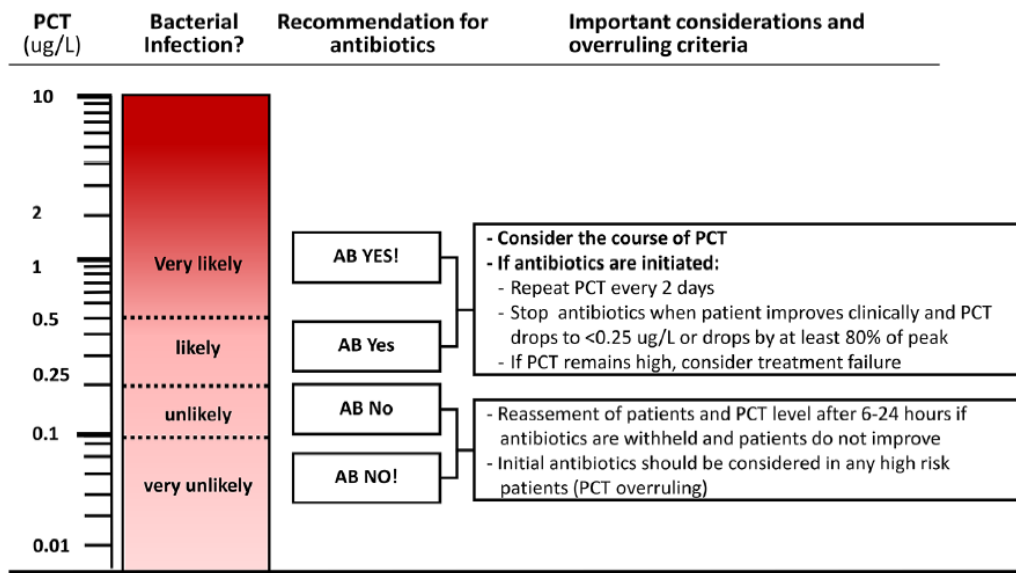


Figure 2 : Protocole d'antibiothérapie basé sur la procalcitonine en cas d'infection respiratoire en service d'urgences (39).

Pour toutes ces raisons, une utilisation isolée de ce dosage n'a que peu d'intérêt. La CRP < 20 mg/L présente d'ailleurs de meilleures capacités que la procalcitonine pour exclure à moindre coût toute infection respiratoire majeure comme une pneumonie (sans discernement étiologique et en tenant compte de sa cinétique) (40). On pourrait donc imaginer doser la CRP dans un premier temps et ajouter la procalcitonine ensuite si cette première s'avère augmentée significativement. Une revue de littérature ayant étudié les interventions permettant de réduire l'antibiothérapie en médecine générale dans le cadre d'infections respiratoires a d'ailleurs établi que la CRP était une de celles-ci au même titre que les protocoles basés sur la procalcitonine (41).

Très peu prescrit à l'heure actuelle, ce dosage, utilisé à bon escient, est prometteur et très intéressant. Néanmoins, à moins d'une diminution drastique de son coût, il ne peut être généralisé comme le sont la CRP ou les GB. Les biologistes rencontrés abondent également dans ce sens ; l'intérêt d'une utilisation en médecine générale est moindre étant donné la fréquence réduite des infections respiratoires basses associées à une certaine sévérité ou des arthrites traitées au domicile. Néanmoins, il peut s'avérer très utile dans certains cas ciblés (17,18).

Des études plus poussées, notamment en première ligne, sont nécessaires afin d'évaluer la réelle plus-value (balance coût/ bénéfice) d'un tel dosage par rapport à cette population. S'il venait à se développer dans les années à venir, on pourrait peut-être imaginer alors l'intérêt d'un remboursement de ce dosage pour des indications ciblées et une diminution concomitante du coût dans les laboratoires.

5. Conclusion

Les qualités intrinsèques de la procalcitonine en font un biomarqueur sanguin théoriquement intéressant dans le cadre du sepsis et des infections bactériennes associées à une composante systémique. Que cela soit pour les infections respiratoires ou les arthrites, les études ont tendance à démontrer son intérêt et sa supériorité aux autres dosages sanguins habituellement utilisés afin de discriminer les infections bactériennes des autres étiologies. De plus, elle peut même permettre au praticien de guider sans risque son antibiothérapie et constituer un outil fiable pour exclure une infection bactérienne sévère dans le cadre des affections respiratoires aiguës.

En pratique, l'utilisation généralisée de la procalcitonine n'est malheureusement ni envisageable en ambulatoire vu les coûts engendrés par son dosage (actuellement non remboursé) et ni appropriée vu les indications de celui-ci.

En revanche, ce dosage semble plus pertinent dans un service d'urgences ou en milieu hospitalier étant donné que l'utilité de la procalcitonine porte sur les infections associées à un certain degré de sévérité, nettement plus fréquentes qu'en médecine ambulatoire.

Néanmoins, dans des cas bien précis et bien délimités, son utilisation peut avoir un intérêt et un impact sur notre prise charge en ambulatoire.

Voici quelques exemples de situations où, à mon sens, ce dosage pourrait s'avérer utile :

- Atteinte respiratoire basse de sévérité modérée à haute (pneumonie, exacerbations de BPCO, ...) en cas de doute concernant une antibiothérapie
- Suspicion d'arthrite d'étiologie indéterminée
- AEG chez une personne âgée sans foyer franc pour laquelle on désire éviter une hospitalisation
- Syndrome inflammatoire majeur sans foyer franc chez un patient à l'état général conservé
- Evaluation de la sévérité d'un sepsis dans le cadre d'infections bactériennes

Des études ciblées sur notre pratique sont nécessaires afin d'évaluer la plus-value réelle de ce dosage tout en délimitant mieux sa possible utilisation.

6. Bibliographie

1. Leroy R. Proposals for a more effective antibiotic policy in Belgium [Internet]. 2019 [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_311R_Antibiotics_politics_Report_2.pdf
2. Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, et al. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scand J Prim Health Care*. 3 mars 2017;35(1):10-8. doi: 10.1080/02813432.2017.1288680
3. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
4. Belche J-L, Giet D, Gillain S. Protocole thérapeutique des résidents d'institutions âgés de > 75 ans atteints de COVID-19 [Internet]. 2020 [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <http://docs.toubipbip.be/docs/d574edb2e8fce1a0.pdf>
5. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*. 18 janv 2020;17(3):332-7.doi: 10.7150/ijms.39367
6. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 1 sept 2007;30(3):556-73. doi: 10.1183/09031936.00166106
7. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci*. 24 avr 2019;20(8). doi: 10.3390/ijms20082004
8. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 12 oct 2017 [cité 18 mars 2021];2017(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485408/>
doi :10.1002/14651858.CD007498.pub3
9. File TM. New Diagnostic Tests for Pneumonia: What is Their Role in Clinical Practice? *Clin Chest Med*. sept 2011;32(3):417-30. doi: 10.1016/j.ccm.2011.05.011
10. Rhee C, Mansour M. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections - UpToDate [Internet]. 2021 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections?search=procalcitonine&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=default&display_rank=1
11. Biomnis. PROCALCITONINE [Internet]. 2012 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROCALCITONINE.pdf>
12. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012;203-14. doi: 10.1586/ers.12.6

13. Synlab.Procalcitonine [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://mysynlab.synlab.be/fr/analyses/i-meds/detail/1738>
14. bioMérieux. Notice d'utilisation VIDAS B·R·A·H·M·S PCT. 2019.
15. Siemens Healthineers. Notice d'utilisation ATELLICA IM B·R·A·H·M·S PCT. 2019.
16. B·R·A·H·M·S PCT (Procalcitonin) Assays – Meeting the Highest International Quality Standard [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.procalcitonin.com/pct-assays/>
17. Lallemand M-P. Echange concernant le dosage de la procalcitonine. 2021.
18. Houet J-L. Partage d'informations concernant la procalcitonine. 2021.
19. De Mos O. Informations pratiques concernant les dosages de procalcitonine au sein du CHR Verviers East Belgium. 2021.
20. Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2017;65(2):183-90. doi: 10.1093/cid/cix317
21. Neeser OL, Vukajlovic T, Felder L, Haubitz S, Hammerer-Lercher A, Ottiger C, et al. A high C-reactive protein/procalcitonin ratio predicts *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 oct 2019;57(10):1638-46. doi: 10.1515/cclm-2019-0194
22. Gelfer G, Leggett J, Myers J, Wang L, Gilbert DN. The clinical impact of the detection of potential etiologic pathogens of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. déc 2015;83(4):400-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.001
23. Havelka A, Sejersen K, Venge P, Pauksens K, Larsson A. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. *Sci Rep* [Internet]. 6 mars 2020 [cité 17 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060262/> doi : 10.1038/s41598-020-61094-z
24. Henriquez KM, Hayney MS, Rakel DP, Barrett B. Procalcitonin Levels in Acute Respiratory Infection. *Viral Immunol*. 1 mars 2016;29(2):128-31. doi : 10.1089/vim.2015.0106
25. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylen ES, Snider RH, Formica MA, et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:127-35. doi: 10.2147/COPD.S29149
26. Yoon YK, Kim MJ, Yang KS, Ham S-Y. The role of serum procalcitonin in the differential diagnosis of pneumonia from pulmonary edema among the patients with pulmonary infiltrates on chest radiography. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 21 nov 2018 [cité 16 mars 2021];97(47). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393097/>.doi :10.1097/MD.00000000000013348

27. Chang C-H, Tsao K-C, Hu H-C, Huang C-C, Kao K-C, Chen N-H, et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 13 avr 2015;10:767-74. doi: 10.2147/COPD.S76740
28. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res*. 2009;10(1):65. doi: 10.1186/1465-9921-10-65
29. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 31 mars 2017 [cité 21 mars 2021];26(143). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/26/143/160073>. doi : 10.1183/16000617.0073-2016
30. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang C-CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med*. 19 juill 2018;379(3):236-49. doi: 10.1056/NEJMoa1802670
31. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. août 2020;56(2):106051. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051
32. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. juin 2020;505:190-1. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
33. Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, Asavatanabodee P, Chaiamnuay S. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):352-9. doi: 10.1111/1756-185X.12496
34. Talebi-Taher M, Shirani F, Nikanjam N, Shekarabi M. Septic versus inflammatory arthritis: discriminating the ability of serum inflammatory markers. *Rheumatol Int*. 1 févr 2013;33(2):319-24. doi: 10.1007/s00296-012-2363-y
35. Chouk M, Verhoeven F, Sondag M, Guillot X, Prati C, Wendling D. Value of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial septic arthritis in daily practice in rheumatology. *Clin Rheumatol*. 1 août 2019;38(8):2265-73. doi : 10.1007/s10067-019-04542-0
36. Liu W, Sigdel KR, Wang Y, Su Q, Huang Y, Zhang YL, et al. High Level Serum Procalcitonin Associated Gouty Arthritis Susceptibility: From a Southern Chinese Han Population. *PloS One*. 2015;10(7):e0132855. doi: 10.1371/journal.pone.0132855
37. Shen C-J, Wu M-S, Lin K-H, Lin W-L, Chen H-C, Wu J-Y, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 juin 2013;32(6):807-14. doi : 10.1007/s10096-012-1812-6
38. Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology*. 1 févr 2015;54(2):231-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu416

39. Wirz Y, Branche A, Wolff M, Welte T, Nobre V, Reinhart K, et al. Management of Respiratory Infections with Use of Procalcitonin: Moving toward More Personalized Antibiotic Treatment Decisions. *ACS Infect Dis.* 8 déc 2017;3(12):875-9. doi : 10.1021/acsinfecdis.7b00199
40. Le diagnostic de pneumonie [Internet]. Minerva Website. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/578>
41. Tonkin-Crine SK, Tan PS, van Hecke O, Wang K, Roberts NW, McCullough A, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 sept 2017 [cité 13 avr 2021];2017(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483738/>. doi :10.1002/14651858.CD012252.pub2

7. Annexes

Annexe 1 : Tableau reprenant les diverses situations influençant les valeurs de procalcitonine.

The effect of microbiologic and clinical factors on procalcitonin levels*

	Rise >0.25 ng/mL	No rise or rise <0.25 ng/mL
Infections[†]		
Bacterial		
Typical respiratory bacteria	<ul style="list-style-type: none"> Most reported thus far 	
Atypical respiratory bacteria	<ul style="list-style-type: none"> <i>Legionella</i> spp 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Mycobacteria	<ul style="list-style-type: none"> Mycobacteria spp^Δ 	<ul style="list-style-type: none"> Mycobacteria spp^Δ
Other bacteria	<ul style="list-style-type: none"> <i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus) 	<ul style="list-style-type: none"> European <i>Borrelia</i> spp (Lyme borreliosis)
Viral		
	<ul style="list-style-type: none"> None reported thus far 	<ul style="list-style-type: none"> All reported thus far
Fungal		
	<ul style="list-style-type: none"> <i>Candida</i> spp 	<ul style="list-style-type: none"> Aspergillosis Coccidioidomycosis Mucormycosis
Parasitic		
	<ul style="list-style-type: none"> <i>Plasmodium</i> spp (malaria) 	
Toxin-mediated illnesses		
	<ul style="list-style-type: none"> Severe <i>Clostridioides</i> (formerly <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i>-associated disease[◊] Mushroom poisoning 	<ul style="list-style-type: none"> <i>C. difficile</i> colonization
Severe physiologic stress		
	<ul style="list-style-type: none"> Burns Trauma Surgery Bowel ischemia Pancreatitis Intracerebral hemorrhage Ischemic stroke Shock of any kind (septic, anaphylactic, hemorrhagic, or cardiogenic) 	
Immune disorders and rheumatologic conditions		
	<ul style="list-style-type: none"> Kawasaki disease 	<ul style="list-style-type: none"> Gout and pseudogout Inflammatory bowel disease Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis Granulomatosis with polyangiitis Still's disease Temporal arteritis Behçet syndrome Polyarteritis nodosa
Malignancies		
	<ul style="list-style-type: none"> Medullary thyroid cancer Lung cancers with neuroendocrine components 	<ul style="list-style-type: none"> Lymphoma Sarcoma Pancreatic cancer Renal cell carcinoma
Other comorbidities		
	<ul style="list-style-type: none"> Renal insufficiency 	
Drugs		
	<ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab (CD52 antibody) Granulocyte transfusions Interleukin 2 Rituximab (anti-CD20 antibody) T-cell antibodies 	<ul style="list-style-type: none"> Glucocorticoids

* Conditions listed in this table are derived from case series and reports in the medical literature.

[†] Contained infections such as abscesses or empyema may not cause procalcitonin to rise.

^Δ Both rise and lack of rise of procalcitonin have been reported with mycobacterial infections.

[◊] Effect of *C. difficile* infection on procalcitonin levels not fully defined.

Data from:

- Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 4:S346.
- Scheinflug K, Schalk E, Grabert E, Achenbach HJ. Procalcitonin is not useful to discriminate between infectious and noninfectious CRP elevation in patients with non-small cell lung cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36:1117.
- Rao K, Walk ST, Micic D, et al. Procalcitonin levels associate with severity of *Clostridium difficile* infection. *PLoS One* 2013; 8:e58265.
- Li G, Zhu C, Li J, et al. Increased level of procalcitonin is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke. *Neurosci Lett* 2018; 662:242.
- He D, Zhang Y, Zhang B, et al. Serum procalcitonin levels are associated with clinical outcome in intracerebral hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol* 2017.
- Reinink AR, Limsrivilai J, Reutemann BA, et al. Differentiating *Clostridium difficile* colitis from *Clostridium difficile* colonization in ulcerative colitis: A role for procalcitonin. *Digestion* 2017; 96:207.
- Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1761.

UpToDate®

Source: Procalcitonin use in lower respiratory tract infections - UpToDate [Internet]. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: https://www.uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections?search=procalcitonine&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=default&display_rank=1

Annexe 2 : Retranscription d'un échange de mail avec le Dr De Mos O. (MACCS en biologie clinique)

- Quel est le délai pour le dosage actuellement ?

Moins d'1h pour le test en lui-même et 24h pour recevoir les résultats en externe comme d'autres laboratoires ; ça dépend de l'édition des protocoles. Si le protocole est complet, les protocoles sont édités et envoyés le jour même. S'il ne l'est pas cela peut prendre plus de temps. Les médecins externes peuvent également recevoir les protocoles électroniques via Mexi (même s'ils ne sont pas complets).

- Concernant le coût, j'ai remarqué une variabilité entre les laboratoires ? Combien coûte-il au CHR Verviers ?

Nous facturons 25€ à charge du patient.

- Et dernier point, j'imagine qu'avec le Covid, le nombre de dosage a explosé avec les urgences ? Cela a-t-il eu une répercussion sur le coût ?

Non, nous continuons à facturer 25€.

- Avez-vous su chiffrer l'augmentation par rapport à la période pré-Covid ?

Non, malheureusement, notre système informatique ne nous permet pas de sortir de telles statistiques....

Annexe 3 : Retranscription de questions/réponses au Dr Houet Jean-Louis (Laboratoires Réunis)

- Quel est le coût du dosage de la procalcitonine ?

Le coût actuel est de 35€

- Combien de temps faut-il pour recevoir les résultats ?

1 jour ouvrable

- Quel est le délai d'ajout d'analyse ?

24h

- Particularité pour le prélèvement, conservation des tubes ?

Voir notice ci-jointe

- Méthodes d'analyse ?

a 2-site sandwich immunoassay using directchemiluminescent technology, voir notice ci-jointe

- Ce dosage est-il validé mondialement ? Si oui, dans quelles situations cliniques ? Est-il plus utilisé à votre connaissance dans d'autres pays ?

Voir notice ci-jointe

- A-t-il un intérêt par rapport à d'autres dosages déjà utilisés ? (CRP, ...)

Intérêt principal dans le cadre de septicémie en soins intensifs ou pour les enfants afin de distinguer les infections virales des infections bactériennes. Je pense cependant que vu le coût, l'intérêt est limité en médecine ambulatoire ; la CRP suffit. En général les infections bactériennes provoquent une augmentation de CRP au-delà de 40, ce seuil est rarement dépassé lors d'infection virale.

- A-t-on des valeurs de sensibilité/spécificité/valeur prédictive positive/valeur prédictive négative ?

Voir notice ci-jointe

- Y-a-t-il des interférences qui peuvent perturber l'interprétations des résultats ? Conditions entraînant des faux positifs/négatifs ?

Voir notice

- Avez-vous une idée du nombre d'analyses effectuées ? Est-il fort utilisé par les médecins généralistes ? Cela a-t-il explosé avec l'apparition du Covid-19 ?

118 tests demandés en 2020, 16 en 2019, 14 depuis le 1/1/2021 : donc augmentation du nombre de test suite à la crise COVID

Annexe 4 : Retranscription d'un échange avec le Dr Lallemand Marie-Paule des laboratoires Synlab au sujet de la procalcitonine.

- Avez-vous remarqué une augmentation des demandes de dosage de la procalcitonine ?

Au moment de la deuxième vague, donc octobre- novembre 2020, on a eu plus de demandes mais qui ont été finalement très très peu contributives car lorsqu'on y regarde le pourcentage de procalcitonine pathologique est vraiment très très faible. D'ailleurs, il faut noter que les deux dosages ayant montré des valeurs très élevées de procalcitonine ont été associés à de gros syndrome inflammatoire également. Un patient Covid + a eu une procalcitonine dosée à 80 ce qui est énorme. En général, les résultats sont pratiquement normaux.

Il existe des techniques de dosage différentes. Nous utilisons la méthode d'analyse VIDAS qui est fort superposable aux différentes méthodes d'analyse sur le marché. Pour un laboratoire comme le nôtre, vu la demande très peu importante, la machine qui fait les dosages de procalcitonine n'est pas sur la chaîne ; dès lors il faut rappeler aux techniciens qu'il y a un dosage de procalcitonine à réaliser afin de l'obtenir le plus rapidement possible. Le résultat est obtenu le jour-même dans tous les cas. Si ce paramètre était fréquemment demandé, il pourrait être inclus dans la chaîne pour l'avoir encore plus rapidement.

Le programme ne permet pas de remonter pour examiner les chiffres de prescriptions de procalcitonine avant le Covid-19. En janvier/février 2021 : 170 demandes sur la Belgique. Cela reste relativement peu étant donné qu'on analyse toutes les demandes pour Synlab Belgique.

- Pourquoi ne pas l'intégrer ?

C'est peu demandé en premier lieu. Ensuite ça coûte 24,90 euros au patient car ce n'est pas remboursé ce qui est un frein à la prescription.

- Peut-on imaginer que le prix puisse diminuer un jour ?

Ce sont des analyses qui sont coûteuses en réactifs ; notamment, car la demande n'est pas importante. Plus les analyses sont nombreuses, moins les réactifs sont coûteux car les firmes s'y retrouvent avec la quantité. Si le prix diminue, on pourrait peut-être d'ailleurs espérer à ce moment-là un remboursement de l'INAMI. On peut peut-être imaginer que ce dosage n'est pas remboursé actuellement pour qu'il ne soit pas prescrit de manière non-contrôlée vu le prix. On réfléchit actuellement également en stratégie financière globale au niveau des soins de santé.

- C'est malgré tout intéressant dans certains cas précis comme l'ont démontré les études dans le cadre des infections respiratoires. Qu'en pensez-vous ?

Les études scientifiques sont surtout axées sur l'hospitalier et les soins intensifs.

- Pour des raisons d'intérêt pratique, j'ai décidé de m'axer sur les situations cliniques où ce dosage me paraît le plus pertinent à savoir les affections respiratoires et les arthrites. En effet, ces deux situations sont fréquentes et le diagnostic étiologique n'est pas aisé au niveau clinico-biologique en médecine ambulatoire. J'ai remarqué que les études étaient surtout réalisées dans le cadre d'affections respiratoires et beaucoup moins dans les arthrites.

Oui tout à fait, très peu dans les arthrites.

Même dans la grippe on peut avoir des syndromes inflammatoires importants ; la même remarque vaut pour les maladies inflammatoires d'ailleurs. Cependant, avec une grippe on a rarement une altération des tests hépatiques, une hausse importante de la ferritine par rapport au Covid-19. On peut également regarder sur le programme du laboratoire si les valeurs de procalcitonine sont corrélées à la CRP.

Prenons quelques exemples dans le programme :

CRP à 104 / PCT normale

CRP 42 / PCT à 2

CRP 116 / PCT à 0,22

CRP 330 / PCT 17

CRP 236 / PCT à 43

CRP 337 / PCT à 0,17

On remarque donc que les marqueurs ne sont pas spécialement corrélés.

La cinétique est aussi plus intéressante qu'un marqueur comme la CRP qui n'est, de plus, pas spécifique du tout.

- Est-ce plus utilisé dans d'autres pays ou autres régions du monde ?

Je n'ai pas l'impression. On en parlait déjà un peu avant le COVID-19 car elle avait été mise en avant dans le cadre des infections respiratoires et pouvait faire une aide au diagnostic aux soins intensifs en 2018 et 2019.

- Quel en serait pour vous l'usage en médecine générale ?

Je pense assez limité. Cela peut être intéressant mais dans des cas vraiment bien ciblés. On voit quand même qu'ici les résultats reviennent souvent normaux. Il faut bien connaître les coûts et les inconvénients de ce dosage. En premier lieu, le coût. Il ne faut pas généraliser la prescription de ce dosage.

- Qu'est-il du prélèvement ?

C'est un sérum. Ça se conserve. Ce n'est pas spécialement fragile ; on peut rajouter des analyses avec un délai de 24-48H. Il vaut mieux ajouter la procalcitonine assez rapidement. En effet idéalement, au-delà de 48H il faut congeler le sérum or on ne congèle pas systématiquement les sérums dans nos laboratoires mais on les conserve au moins 5 jours au frigo.

- Si on compare à d'autres dosages non-remboursés plus fréquemment utilisés ?

Les Nt-ProBNP coûtent 17,30 euros, le PSA 12 euros