

UNIVERSITE DE LIMOGES

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089511 8

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2002

THESE N° 146/1

LA PROCALCITONINE RESTE-T-ELLE UN
MARQUEUR D'INFECTION AU COURS DES
ETATS DE CHOC EN REANIMATION ?

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2002

PAR

Anne-Laure LAFAYE épouse VACHER

Née le 20 février 1971 à Clermont Ferrand (Puy de Dôme)

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur P. FEISS	Président
Monsieur le Professeur H. GASTINNE	Juge
Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT	Juge
Monsieur le Professeur J.Y. SALLE	Juge
Monsieur le Professeur P. VIGNON	Juge
Monsieur le Docteur B. FRANCOIS	Membre invité
Monsieur le Docteur T. CHIANGA	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc (C.S)
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
BARTHE Dominique
BEDANE Christophe
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre (C.S)
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre (C.S)
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel
DUMONT Daniel (C.S)
DUPUY Jean-Paul ((C.S)
FEISS Pierre (C.S)
GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTE
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE - HYGIENE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

LEGER Jean-Marie
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Jean-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDALE Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 PEDIATRIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BICHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE - ECONOMIE DE LA SANTE
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI – TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERALE DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

A Philippe,

Nous avons pu accomplir un parcours dont les difficultés n'ont fait que renforcer nos liens. La thèse est finie, nous allons retrouver un rythme un peu plus serein qui nous autorisera je l'espère, à reprendre nos escapades transalpines. Ta présence avec sa douce complicité si précieuse a été mon plus grand soutien.

Sois assuré de tout mon amour.

A Lucie et Alix,

La lumière de mes yeux.

Ma plus grande fierté.

Je vous aime de tout mon cœur.

A mon Père,

Initiateur d'une grande passion pour l'Italie, tu as su me donner le goût des voyages, de la musique, de la littérature. Tes connaissances et ta culture imposent le respect. Médecin et chirurgien accompli, plein d'humanité, tu m'as fait découvrir ma voie. Mais plus que tout, tu m'as appris un art et une sagesse de vivre.

Tu m'as montré que les difficultés faisaient partie de l'existence mais qu'il ne faut pas redouter de les affronter car : « C'est la nuit qu'il est beau de croire à la lumière ».

A ma Mère,

Tu es et reste mon modèle.

Tu as toujours assumé le plus difficile pour ne nous laisser que le meilleur.

Tu m'as montré ce qu'étaient le courage, la volonté et l'importance vitale d'une famille unie par un véritable amour. J'espère ne pas démeriter de toi dans ma vie familiale et professionnelle.

A Vous Deux,

De parents extraordinaires, vous êtes devenus des grands-parents exemplaires.

Vous m'avez permis de travailler dans des conditions optimales.

Vous m'avez soutenu et aidé quels que soient mes choix.

Ce travail est l'aboutissement de tout ce que vous m'avez appris et donné.

Je ne peux qu'espérer que mes enfants m'aiment autant que je vous aime.

A Geneviève,

Je garde encore le souvenir ému du temps où j'allais à tes conseils de classe. Cela m'a fendu le cœur quand il a fallu vous quitter pour Limoges.

Les années se sont écoulées, tu passes bientôt l'Internat. Un ou deux enfants de plus et tu m'aurais rattrapée !!!

J'ai toute confiance en toi pour l'avenir.

A Jean-Michel,

Tu nous as donné quelque fil à retordre, mais heureusement maintenant ce n'est que plus que du fil dentaire...

Tu as à présent trouvé ta voie. Tu es brillant, tu l'as largement prouvé.

A Vous Deux,

Pour tout l'amour que vous prodiguez à Lucie et Alix ; recevez toute mon affection.

A Marie-Luce,

Les années ont passé depuis les soirées tonus à Paris. Tu as depuis réussi vie de famille et vie professionnelle.

Nous sommes à égalité de nombre ! Qui fera le troisième la première ?

A toi et Henri, Juliette et Margot, avec toute mon affection.

A Yvette et Gérard,

*Avec mon affection, toujours aussi vive, depuis que vous avez bercé
mon enfance et mon adolescence.*

A mes Beaux-Parents et à Yann,

Merci de votre affectueuse disponibilité et de votre gentillesse.

A Frédéric,

A toutes nos chaleureuses soirées durant notre externat.

Tu as été ma « locomotive » pour l'internat et je t'en serai éternellement reconnaissante. Tu as préféré le soleil Montpelliérain à la verdure Limousine (ce qui reste un mystère pour moi !).

Nous avons à présent construit nos vies ; et tu gardes dans la mienne une place essentielle, celle de l'ami de toujours.

A Katia,

Voici plus de douze ans que nous restons soudées bien que nous suivions des routes différentes.

A tous les coups de cœur, les coups durs, les coups de tête que nous avons partagé et surtout à l'aide et au soutien que tu m'as apportés.

Sois assuré de ma profonde amitié, dans le cercle de laquelle est entré Jean-Yves.

A Rachida,

*La rééducation fonctionnelle m'a donné la chance de te rencontrer.
J'ai suivi avec admiration ton parcours marqué par l'intelligence, la
lucidité et la volonté.
A cela, tu joins une gentillesse et une générosité spontanées et
profondes par lesquelles tu m'as aidé sans compter.
Ton amitié m'est précieuse.*

A Jean-Antoine,

*Ami de Philippe, tu es vite devenu le mien. Ton départ pour Paris a
créé un grand vide. Témoin de Philippe à notre mariage et parrain
d'Alix, tu as confirmé ton appartenance à la famille Vacher. Pour cela
et pour m'avoir écoutée et conseillée à diverses reprises, sois assuré
de ma profonde amitié.*

A Céline et Jean-Yves,

*En souvenir de nos soirées passées au Pays Basque.
A votre gentillesse pour nous et nos petites.
Vous êtes maintenant parisiens, mais l'éloignement n'altérera
aucunement notre amitié.*

A Monsieur Fervel et Monsieur Léotoing,

Votre aide m'a été précieuse et les contacts que nous avons su préserver au cours de ces années ont été un réel bonheur.

Soyez assurés de ma reconnaissance toujours aussi vive et de mon fidèle attachement.

A Monsieur Dufaud,

Vous ne m'avez jamais tenu rigueur de mon incompréhension, pourtant flagrante de la physique.

Votre gentillesse à mon égard a été d'un grand réconfort et d'un grand secours ; soyez assuré de mon respectueux attachement.

A Monsieur Camard,

Le lycée est une étape obligatoire. Mais avec vous celle-ci a transformé ma vie en me révélant la magie complexe que définit ce mot : Italie. Grâce à vous ce pays est devenu le second centre de mon âme. Je ne saurai trop vous remercier de votre enseignement qui a infléchi ma vie.

A Michel,

Dès le départ, tu m'as soutenu et aidé en anesthésie comme en réanimation.

Tu as toujours répondu à mes appels (fréquents) ; saches que la recherche active des patients ICOS n'était qu'un prétexte pour avoir ta présence rassurante à mes côtés lors des gardes.

Sois assuré de ma reconnaissante amitié.

A Sandrine,

J'ai aimé travailler avec toi pendant six mois.

Nous nous sommes découverts de nombreux points d'intérêt commun.

De longues discussions et quelques fous rires en garde nous ont rapprochés.

Sois assurée de mon attachement.

A Mohcine et Véronique, Cathy et Daniel, Isabelle et Christian, Marie-C, Vanessa, Yassin, Catherine,

A Agnès, Simon, David, Eric, Louison, Jean-Christophe, Sylvie, Nathalie, Isabelle et Emmanuelle,

Pour leur soutien.

Au Docteur Gobeaux,

*Vous m'avez toujours impressionné par votre profond sens clinique.
Mais vos entretiens sur l'Italie et l'Opéra sont aussi un perpétuel
enrichissement pour moi.*

Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma profonde admiration.

Au Docteur Voultoury,

*Cousin de l'anesthésie, la réanimation à vos côtés ne s'est pas révélée
aussi austère que je le craignais, encore moins les jours où vous
arboriez votre « bob ». Six mois avec vous ont été d'un intérêt réel et
croissant.*

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Catherine et Nadine,

Votre gentillesse, votre disponibilité sont un soutien solide pour tout interne de passage en réanimation.

Travailler avec vous est un réel plaisir.

Recevez toutes deux mes sincères remerciements.

Au personnel des services d'Anesthésie et de Réanimation Polyvalente,

J'ai été sensible à votre accueil.

Je vous remercie de vos conseils et du partage offert de votre expérience professionnelle.

Nous avons travaillé dans un climat d'amicale complicité.

Acceptez toutes et tous ma reconnaissance et ma fidèle amitié.

A notre Président de thèse

A Monsieur le Professeur P. Feiss

Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.
Anesthésiologiste des Hôpitaux.
Chef de Service.

Vous nous avez accueilli dans le service d'Anesthésie-Réanimation.

Vous avez constamment veillé à la qualité de notre formation.

*Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté la présidence
de notre jury de thèse.*

Soyez assuré de notre profond respect.

A nos juges

A Monsieur le Professeur H. Gastinne

Professeur des Universités de Réanimation Médicale.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Vous nous avez chaleureusement accueilli lors de nos stages dans le service de Réanimation polyvalente.

Vous nous avez fait pleinement profiter de votre enseignement.

Vous nous faites maintenant l'honneur de juger ce travail.

Nous vous en remercions profondément.

A Madame le Professeur N. Nathan-Denizot

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez suivie tout au long de notre internat avec une impartiale et constante attention, qui nous a exactement guidé dans la voie juste.

Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de juger ce travail. C'est l'occasion pour moi de vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. Vignon

Professeur des Universités de Réanimation Médicale.

Médecin des Hôpitaux

Après les « Chicago Bulls », tu as eu droit aux Vacher's" limougeaux.

C'est une chance pour nous de t'avoir comme enseignant.

Tes conseils, parfois longuement médités, m'ont toujours été précieux.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je te remercie de ton soutien.

Sois assuré de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.Y. Salles

Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation.
Médecin des Hôpitaux.

*Vous avez guidé nos premiers pas au Centre Hospitalier et
Universitaire de Limoges.*

*Votre disponibilité pour moi fut toujours aussi chaleureuse que totale
et vous l'affirmez encore en nous faisant l'honneur de siéger dans
notre jury.*

Je ne saurai trop vous en remercier.

A notre Directeur de thèse

A Monsieur le Docteur B. François
Médecin des Hôpitaux

Tu m'as initié à la réanimation.

Tu m'as montré ce que c'était que de travailler avec efficacité et sens des nuances, en me faisant comprendre que la médecine est un art.

En travaillant à tes côtés, j'ai pu apprécier ta profonde humanité.

Pour avoir su me conseiller et pour ta disponibilité, je te remercie.

Je n'oublie pas les soirées où ton dynamisme joyeux nous faisait oublier les difficultés du jour.

Sois assuré de toute ma reconnaissance et de toute mon amitié.

A Monsieur le Docteur T. Chianéa
Pharmacien des Hôpitaux

Je vous ai découvert à l'occasion de ma thèse ; la procalcitonine n'avait déjà plus de secrets pour vous.

En dépit de mes passage toujours « éclairs » en médecine nucléaire, votre disponibilité était constante.

Vous avez accepté de juger ce travail, ce dont je vous suis reconnaissante.

PLAN

Chapitre I : Introduction

Chapitre II : Généralités

- I - Etats de choc en réanimation
- II - Protéines de l'inflammation
- III - La procalcitonine

Chapitre III : But de l'étude

Chapitre IV : Matériel et méthodes

- I - Type d'étude
- II - Population de l'étude
- III - Dosage de la procalcitonine
- IV - Analyse statistique

Chapitre V : Résultats

- I - Caractéristique de la population
- II - La procalcitonine
- III - Validation des résultats

Chapitre VI : Discussion

Chapitre VII : Conclusion

Chapitre I :

INTRODUCTION

Les problèmes infectieux sont fréquents en réanimation. Leur diagnostic, bien que difficile, est généralement guidé par un faisceau d'arguments cliniques. Cependant une incertitude persiste souvent, du fait du manque de spécificité des différents marqueurs, qu'ils soient cliniques, biologiques ou bactériologiques. Le diagnostic d'infection s'avère alors difficile.

Or la morbidité et la mortalité des infections bactériennes grèvent lourdement le pronostic des patients de réanimation ; disposer d'un marqueur biologique fiable et rapide permettant un diagnostic précoce de ces états infectieux aiderait à une prise en charge thérapeutique plus adaptée et permettrait d'améliorer le pronostic.

En 1993, la procalcitonine est apparue comme pouvant être un marqueur important d'infection bactérienne. Son absence d'augmentation au cours des infections virales et des maladies inflammatoires, alors qu'elle s'élève brutalement dans les infections bactériennes, lui confère une grande originalité (47, 55). Les taux circulants de procalcitonine sont, en temps normal, indétectables dans le sérum. Ils augmentent précocement, proportionnellement à l'ampleur de l'infection et décroissent rapidement quand le processus infectieux est jugulé (48).

La procalcitonine a depuis fait l'objet de nombreuses études et a été évaluée dans diverses situations cliniques ; son augmentation dans les infections bactériennes semble présenter un grand intérêt. Son élévation est également rencontrée au cours de la réponse inflammatoire systémique, telle celle qui accompagne les états de choc, infectieux ou non. Ces états de chocs posent un problème diagnostique majeur, en particulier lorsqu'on en arrive au stade de défaillance polyviscérale. L'étiologie infectieuse est alors difficile à confirmer et un marqueur spécifique serait d'une aide diagnostique considérable. Peu d'études ont été réalisées dans ce contexte clinique, les auteurs proposent donc une évaluation de la valeur de la procalcitonine comme marqueur de l'infection bactérienne au cours des états de choc.

Chapitre II :

GENERALITES

I - ETATS DE CHOC EN REANIMATION

I - 1 - GENERALITES

I - 1 - a - Définition

L'état de choc est caractérisé par une hypoperfusion tissulaire. Une conséquence directe majeure en est un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène des tissus. Il s'ensuit une altération globale de la fonction des différents organes.

L'état de choc est une urgence qui nécessite la mise en place de mesures thérapeutiques permettant d'assurer le pronostic vital immédiat. Il faut bien sûr rechercher l'étiologie du choc dont dépend le traitement ultérieur et le pronostic.

I - 1 - b - Critères cliniques et paracliniques de l'état de choc

I - 1 - b - 1 - L'hypotension :

Elle est définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, réfractaire au remplissage vasculaire et nécessitant l'administration de vasopresseurs.

I - 1 - b - 2 - Altération de perfusion viscérale et oxygénation tissulaire

Les signes évocateurs en sont des troubles de la conscience, une oligurie ($< 0,5$ ml/kg/h) et une altération de la perfusion des téguments. Cette dernière est particulièrement évidente au cours des états de choc associés à un bas débit cardiaque. La perfusion cutanée étant sacrifiée au profit des organes nobles, on constate des marbrures, une peau froide et moite, et un pouls capillaire ralenti (113).

Cette ischémie périphérique peut être évaluée par l'oxygénation tissulaire (caractérisée par la consommation d'oxygène ou VO_2 indexée). L'état de choc est un état où la VO_2 est insuffisante pour le métabolisme aérobie. Une VO_2 basse

signifie une capture d'oxygène insuffisante dans les tissus et va s'associer à une morbidité et une mortalité élevées. Toutefois, une VO_2 haute ou normale ne permet pas, à elle seule, d'affirmer que l'apport en oxygène aux tissus est suffisant. L'ischémie tissulaire est affirmée quand les besoins métaboliques dépassent l'apport en oxygène, quelle que soit la valeur absolue de VO_2 .

On constate ainsi, que dans les états d'hypermétabolismes (sepsis par exemple), la VO_2 n'est pas fiable. La lactatémie peut alors être utilisée comme marqueur du métabolisme anaérobie.

I - 1 - b - 3 - Métabolisme anaérobie

Le taux de lactates sanguins permet d'apprécier l'équilibre en apport d'oxygène aux tissus et son utilisation métabolique. Le métabolisme des lactates est hépatique. En dehors du métabolisme anaérobie, l'hyperlactatémie se rencontre dans les insuffisances hépatiques sévères. Les concentrations sériques chez le sujet sain sont inférieures à 2 mmol/l. L'hypoxie tissulaire se manifeste donc par le développement d'un métabolisme anaérobie avec production accrue de lactates, responsable d'une acidose métabolique.

I - 1 - b - 4 - Anomalies de la coagulation

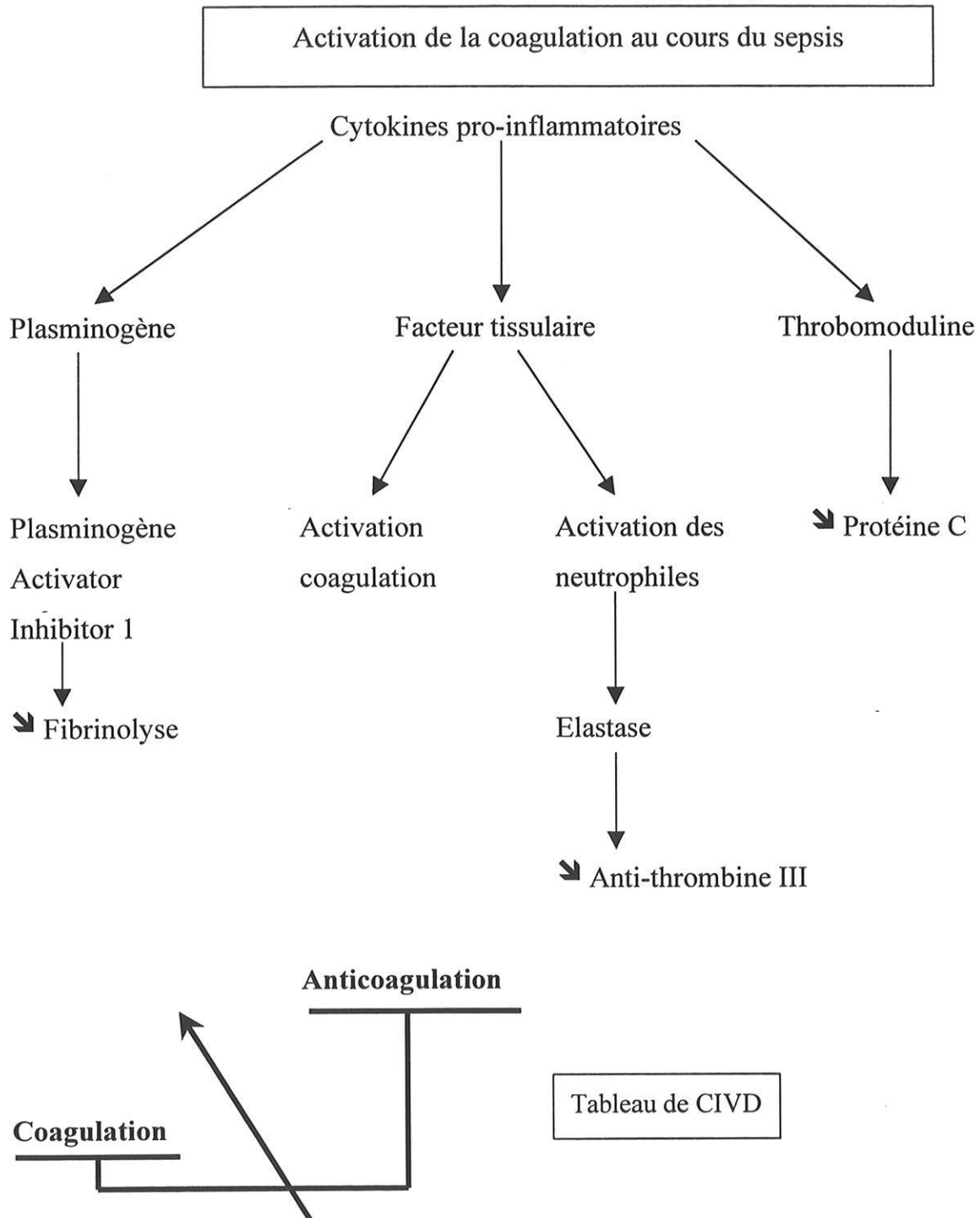
Parmi les signes biologiques précoces de la dysfonction des organes, il faut rechercher une altération de la coagulation.

On observe une activation de la coagulation locale sous l'action des médiateurs proinflammatoires. Elle risque d'être responsable d'un tableau de coagulation intravasculaire disséminée.

Ceci est lié à une activation du système procoagulant, au dépassement du système fibrinolytique et à l'agrégation plaquettaire associée à un dépôt de fibrine (79). Cette accumulation de fibrine aboutit à la formation de thrombi dans les microvaisseaux de divers organes (montrée lors d'examen anatomopathologique de patients décédés de choc septique), lesquels peuvent être impliqués dans la physiopathologie de la défaillance multiviscérale. Ceci explique que les coagulopathies contribuent à l'hypoxie tissulaire.

L'expression biologique précoce est objectivée par la présence de complexes solubles, de produits de dégradation de la fibrine et d'une diminution de l'antithrombine III plasmatique (Tableau I).

Tableau I : Activation de la coagulation au cours du sepsis (29).



I - 1 - b - 5 - Libération de médiateurs endogènes

Des anomalies mitochondriales ont été documentées dans des états de choc. Les anomalies de distribution du sang, associées à une altération du tonus vasculaire, conduisent à une hypovolémie relative pouvant réduire le retour veineux et donc le débit cardiaque. Ce type de choc circulatoire est aujourd'hui attribué principalement à la libération de nombreux médiateurs endogènes, tels que le Tumor Necrosis Factor [TNF], l'Interleukine I, le Platelet Activating Factor [PAF] et autres, sous l'effet de l'endotoxine ou d'autres produits bactériens ou toxiques.

I - 1 - b - 6 - Défaillance polyviscérale

Les autres signes de dysfonction d'organe apparaîtront avec un certain délai et s'inscriront dans ce qui va constituer le tableau de syndrome de défaillance multiviscérale [SDMV] qui témoigne de la gravité de l'état de choc.

La survenue de ce syndrome s'applique à tout type d'état de choc. Il résulte d'une hypoperfusion massive, d'une hypoxie tissulaire responsable d'un syndrome inflammatoire réactionnel sévère. Ces dysfonctions d'organes majeures mettent en jeu le pronostic vital immédiat du patient.

I - 1 - c - Les principaux types d'état de choc

On distingue schématiquement trois grands types d'état de choc.

I - 1 - c - 1 - Choc hypovolémique

C'est une situation fréquente, secondaire à une hémorragie massive, une déshydratation, une fuite plasmatique (grand brûlé) ou une hémolyse. La réponse hémodynamique et neurohormonale à une hypovolémie aiguë comporte deux phases :

La première phase est la mise en jeu du système baroréflexe artériel. La pression artérielle est alors maintenue proche de sa valeur basale grâce à une vasoconstriction adrénérgique périphérique compensant la chute du débit cardiaque.

La seconde phase, qualifiée de sympatho-inhibitrice, se développe brutalement lorsqu'un seuil critique d'hypovolémie est atteint sans traitement. Elle est caractérisée par une bradycardie et une hypotension artérielle profonde.

La simplicité apparente du traitement masque des difficultés stratégiques et des contraintes de rapidité de traitement. La prévention des complications secondaires repose sur la qualité et la rapidité de correction de l'hypovolémie.

La normalisation des circulations splanchnique, rénale, musculaire est un objectif thérapeutique majeur.

I - 1 - c - 2 - Choc cardiogénique

C'est un syndrome regroupant les manifestations d'une détérioration aiguë et durable de l'oxygénation tissulaire, en rapport avec une défaillance prépondérante de la pompe cardiaque. La survenue brutale de cette défaillance ne permet pas la mise en jeu des mécanismes compensateurs d'adaptation cardiaque et périphérique. Il survient un effondrement du débit cardiaque, compromettant l'activité métabolique des tissus et donc le fonctionnement de tous les organes.

Les étiologies sont multiples. La principale est l'infarctus du myocarde qui, malgré les techniques de reperfusion, garde un pronostic sombre.

I - 1 - c - 3 - Choc vasoplégique

L'exemple type en est le choc septique.

Admise communément dans la littérature, la définition du choc septique fait référence à celle donnée par la Conférence de Consensus sur le sepsis et le choc septique (16). Le schéma classique admet l'évolution d'un « choc chaud », expliqué par une hypovolémie, un état hyperkinétique caractérisé par une augmentation du débit cardiaque, une diminution de la pression artérielle moyenne avec pour conséquence une diminution des résistances artérielles périphériques ; le tout évoluant vers un « choc froid ». En effet, à un stade tardif, la dépression myocardique est telle que l'index cardiaque diminue ; le choc, alors hypokinétique, atteint un stade réfractaire à toute thérapeutique.

On classe dans cette catégorie les chocs anaphylactiques. L'anaphylaxie est la réaction la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate correspondant au type I de la classification de Gell et Coombs. C'est une réaction immunologique résultant d'un conflit antigène / anticorps et mettant en jeu le pronostic vital immédiat. Au plan physiopathologique, ce choc correspond à un choc hypovolémique associé à des altérations précoces de la perméabilité vasculaire.

I - 2 - CHOC SEPTIQUE

I - 2 - a - Généralités

La définition du choc septique fait référence à celle donnée par la Conférence de consensus sur le sepsis et le choc septique (16).

On appelle Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique [SIRS] la réponse de l'organisme à l'infection, se manifestant par deux ou plusieurs des signes suivants :

- ✓ Température \geq à 38°C ou \leq à 36°C,
- ✓ Fréquence cardiaque \geq à 90 battements par minute,
- ✓ Fréquence respiratoire \geq à 20 cycles par minute ou PaCO₂ \leq à 32 mmHg
- ✓ Leucocytose \geq à 12 000/mm³ ou \leq à 4 000/mm³ ou encore comprenant plus de 10 % de formes immatures.

Les définitions d'un sepsis sévère et choc septique sont décrites dans le tableau II.

Tableau II : Définition standard du sepsis et de la défaillance d'organe (12)

Terminologie	Définition
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique à une infection. En association avec l'infection, les manifestations du sepsis sont les mêmes que celles déjà définies pour le SIRS. Il faudra déterminer si elles font partie de la réponse systémique directe à la présence d'un processus infectieux et représentent une modification aiguë à partir d'un état basal en l'absence d'autres causes connues pouvant être à l'origine de ces manifestations.
Sepsis sévère	Sepsis associé à une dysfonction d'organe, une hypoperfusion, une hypotension. L'hypoperfusion et les anomalies de perfusion peuvent comporter, mais ne sont pas limitées à, l'acidose lactique, l'oligurie, une altération aiguë de l'état mental.
Choc septique	Dérivé du sepsis sévère et défini comme une hypotension induite par un sepsis malgré un remplissage liquidien adéquat, associé à des anomalies de perfusion qui peuvent inclure, mais qui ne sont pas limitées à, une acidose lactique, une oligurie, ou une altération aiguë de l'état mental. Les malades recevant des agents inotropes ou vasopresseurs pourront ne pas être hypotendus au moment où ils manifestent des anomalies d'hypoperfusion ou une dysfonction d'organe ; ils seront alors quand même considérés comme ayant un choc septique.

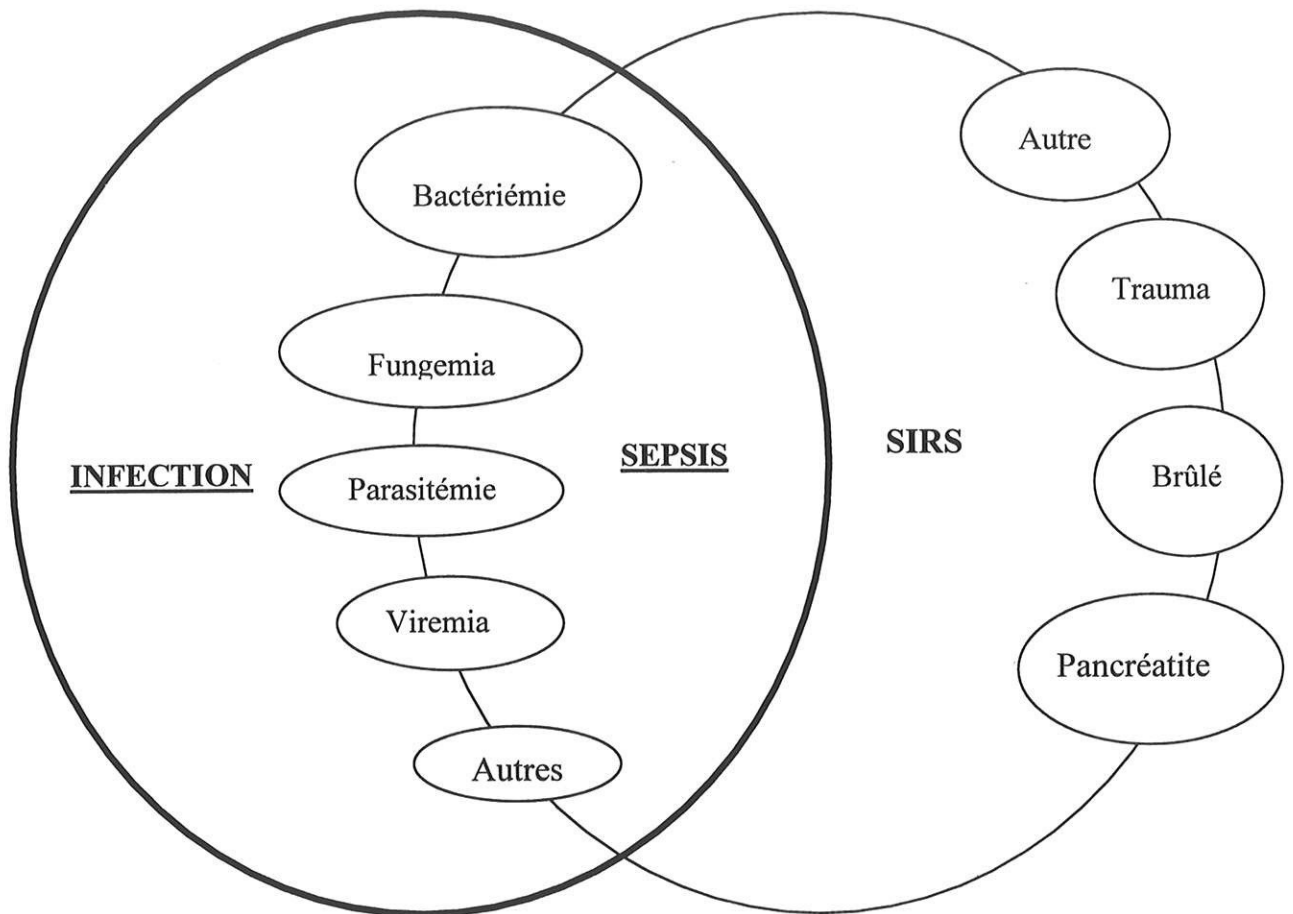


Schéma 1 : Infections hématogènes (16)

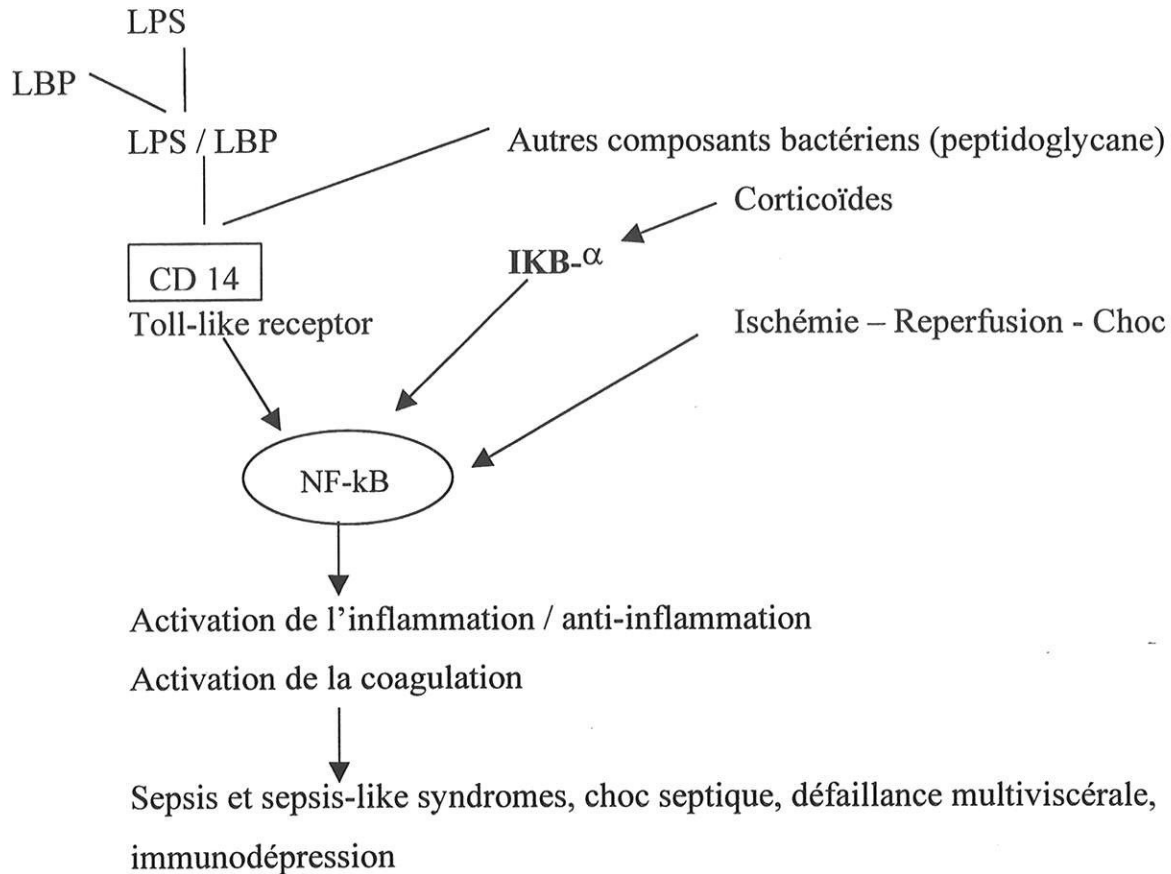
Le choc septique représente environ 4 % des admissions en réanimation adulte. Aux Etats Unis, la mortalité moyenne demeure aux alentours de 45 % selon les séries. Cette mortalité reste donc élevée malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années.

La prédisposition génétique individuelle à être victime d'un choc septique sévère est aujourd'hui supposée ou évoquée. Le gène codant pour le Tumor Necrosis Factor [TNF] expose le sujet à une mortalité plus ou moins élevée et à une expression clinique plus ou moins sévère lors du choc septique. Les déficits d'adhésion et de la migration des leucocytes, les déficits partiels du complément, les déficits en récepteurs aux immunoglobulines G, le rôle des cytokines telles que le TNF et l'IL 1 ont été rapportés lors d'états gravissimes dans des états infectieux.

Ces éléments, plus exactement appréciés, pourraient permettre de mieux cibler les thérapeutiques telles que les anti-endotoxines et anticytokines (2).

I - 2 - b - « Cascade inflammatoire »

Le choc septique doit être considéré comme une succession biologique d'événements survenant après l'introduction d'un micro-organisme dans l'organisme. Ces événements mettent en cause l'ensemble du système de défense immunitaire de l'organisme, les médiateurs cellulaires et leurs actions sur les différents organes (Cf. schéma 2).



LPS : Lipopolysaccharide

LPB : Lipopolysaccharide binding protein

CD 14 : Site de fixation du LBP

NF-kB : Protéine signal

IKB : Inhibiteur de la NF-kB

Schéma 2 : Schéma des mécanismes d'activation de l'inflammation (29)

L'endotoxine se fixe sur une protéine circulante, la LBP. Ce complexe LPS-LBP, qui agit comme un transporteur, se fixe sur un récepteur, le CD 14, soit sous forme soluble, soit dans les tissus, sur la membrane des monocytes, macrophages et polynucléaires. La fixation de ce complexe au CD 14 fait intervenir un récepteur transmembranaire, le Toll Receptor. Le CD 14 est activé par les bacilles gram \ominus , mais aussi par les éléments de la paroi des cocci gram \oplus , peptidoglycane en particulier, levures et mycobactéries. Les mécanismes permettant le signal aux macrophages, monocytes, leucocytes et l'activation de l'inflammation font intervenir une protéine, la NF-kB (régulée par un inhibiteur IKB). La NF-kB peut être activée par les toxines bactériennes mais aussi par les cytokines.

Une réponse immunologique complexe immédiatement mise en œuvre tente d'assurer chez l'homme une protection rapide contre l'invasion microbienne. Les déficiences immunologiques favorisent le développement de l'infection. Cependant, une réponse excessive ou mal contrôlée peut entraîner des lésions chez l'hôte en raison d'une libération inadaptée de substances endogènes secondaires à l'inflammation (144). Les antigènes microbiens activent le système immunitaire. Ce sont l'acide lipotéichoïque pour les bactéries gram positif, les endotoxines et les lipopolysaccharides pour les bactéries gram négatif et les glycopeptides pour les mycobactéries. Cette activation touche soit les lymphocytes (sécrétion d'interféron α) soit les macrophages (sécrétion de cytokines).

Les cytokines sont des éléments clefs de la cascade inflammatoire. Ce sont des peptides pléiomorphes immunorégulateurs. Les plus connues sont les TNF, IL-1, IL-6 et IL-8, cytokines proinflammatoires et IL-4 et 10, cytokines anti-inflammatoires.

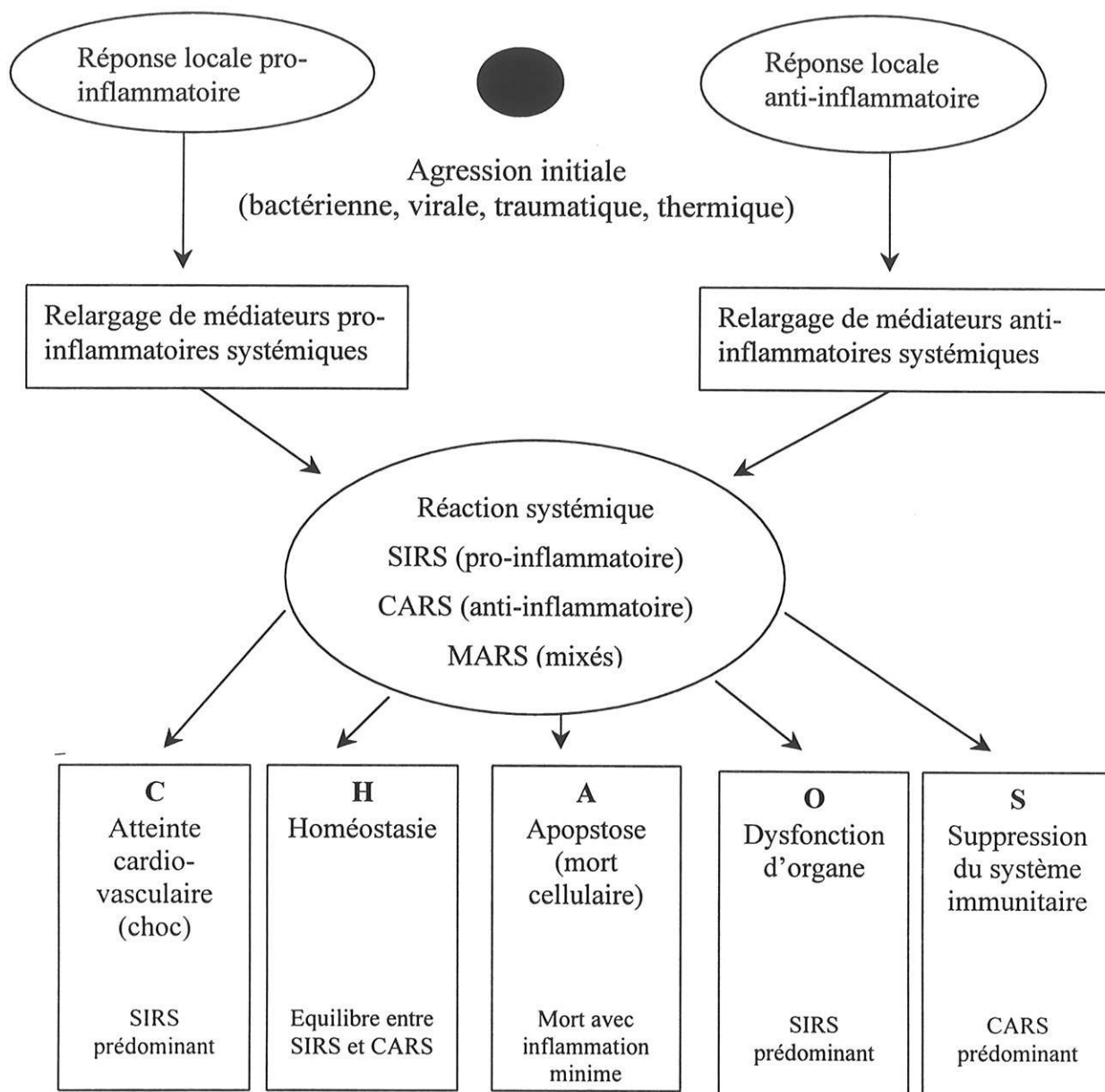
Tableau III : Liste partielle des molécules proinflammatoires et antiinflammatoires (17)

Molécules proinflammatoires		Molécules Anti-inflammatoires
TNF- α	Thromboxane	IL-1 ra
IL-1 β	Platelet activating factor	IL-4
IL-2	Soluble adhesion molecules	IL-10
IL-6	Vasoactive neuropeptides	IL-13
IL-8	Phospholipase A2	Type II IL-1 receptor
IL-15	Tyrosine kinase	Transforming growth factor β
Neutrophil elastase	Plasminogen activator inhibitor-1	Epinephrine
IFN- γ	Free radical generation	Soluble TNF- α receptors
Protein kinase	Neopterin	Leukotriene B4-ra
MCP-1*	CD14	Soluble recombinant CD-14
MCP-2	Prostacyclin	LPS binding protein
Leukemia inhibitor factor (D-factor)	Prostaglandins	

- MCP : monocyte chemoattractant protein
- LPS : lipopolysaccharide
- ra : receptor antagonism

Une toxine microbienne stimule la production de TNF et d'IL-1. Celles-ci stimulent alors l'adhésion endothéliale des leucocytes, la libération de protéases, des métabolites de l'anticorps arachidonique et l'activation de la coagulation.

Quand l'équilibre entre phénomènes pro et anti-inflammatoire est perturbé et que l'homeostasie n'est pas restaurée, les conséquences cliniques vont s'avérer très importantes. Bone les décrit en 5 stades : « CHAOS » qui aboutissent à la défaillance polyviscérale (Cf schéma 4).



CARS : Réaction Compensatrice anti-inflammatoire

SIRS : Réponse Inflammatoire Systémique

MARS : Syndrome de réponse mixte (anomalies du SIRS chez un patient présentant un CARS)

Schéma 4 : CHAOS (17)

L'IL-1 et le TNF ont une action synergique. Leur inhibition expérimentale améliore le fonctionnement des organes et la survie (63, 141). L'IL-8 est une chimiotoxine neutrophile qui joue un rôle dans la persistance de l'inflammation tissulaire.

L'IL-4 et IL-10, contre-régulatrices, inhibent la formation de TNF, la fonction des lymphocytes T et des macrophages ; mais elles potentialisent l'action de substances réactives de la phase aiguë et des immunoglobulines.

De la même façon, une activation des phagocytes, mastocytes et polynucléaires neutrophiles survient sous l'action des fractions C3a C5a du complément. Ces cellules sécrètent alors elles-mêmes des médiateurs (IL-8, LTB₄, ECF) responsables de l'activation des polynucléaires, de l'histamine, des bradykinines modifiant la perméabilité vasculaire (Cf. schéma 3).

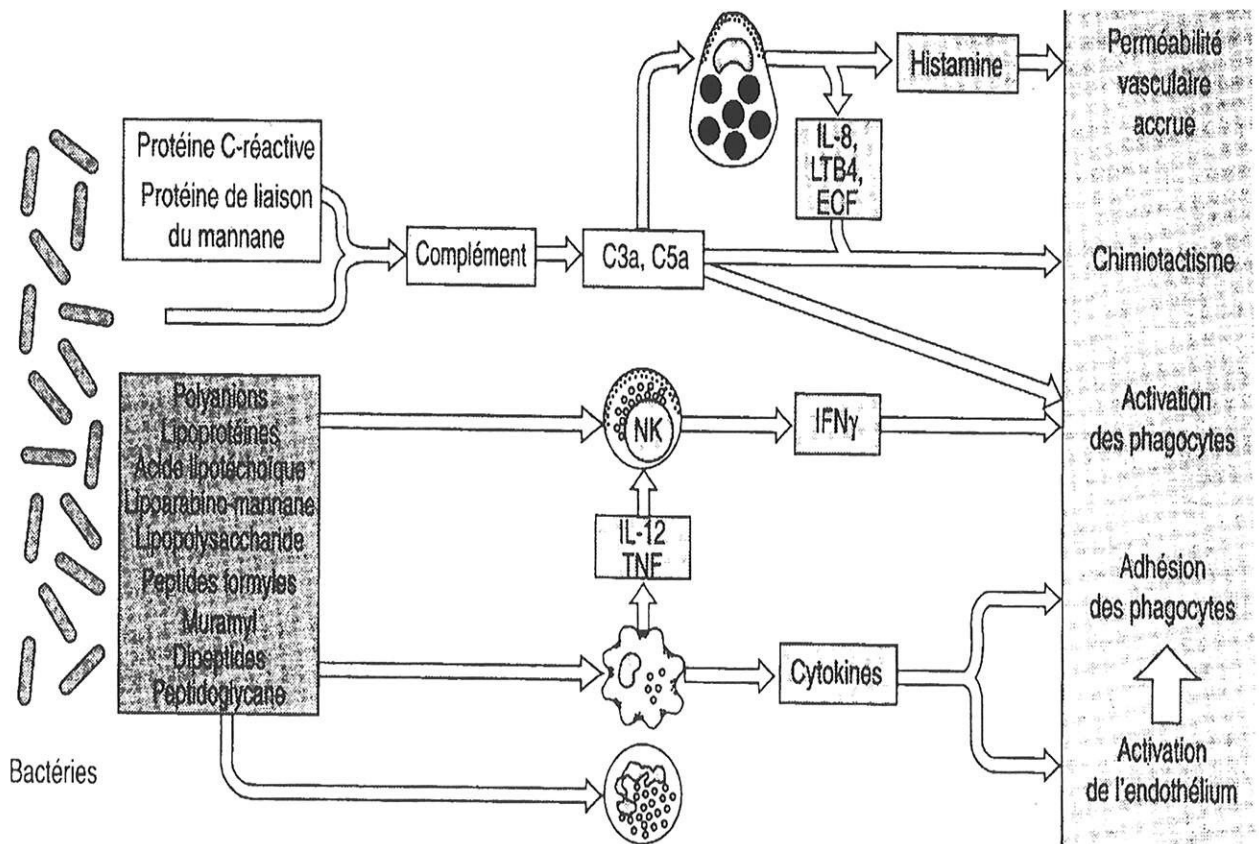


Schéma 3 : Déterminants cliniques de l'activation du système immunitaire (31).

I - 2 - c - Conséquences des phénomènes inflammatoires

I - 2 - c - 1 - Syndrome de fuite capillaire

L'activation des cellules endothéliales sous l'influence des cytokines, bradykinine, histamine, entraîne une modification des jonctions cellulaires. Cela se traduit par un syndrome de fuite capillaire avec une augmentation du volume interstitiel (Cf. schéma 5).

La traduction clinique sera la survenue d'un œdème lésionnel pulmonaire pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et un œdème interstitiel rénal.

Cette séquestration liquidienne est responsable de l'hypovolémie, à la phase initiale du choc septique.

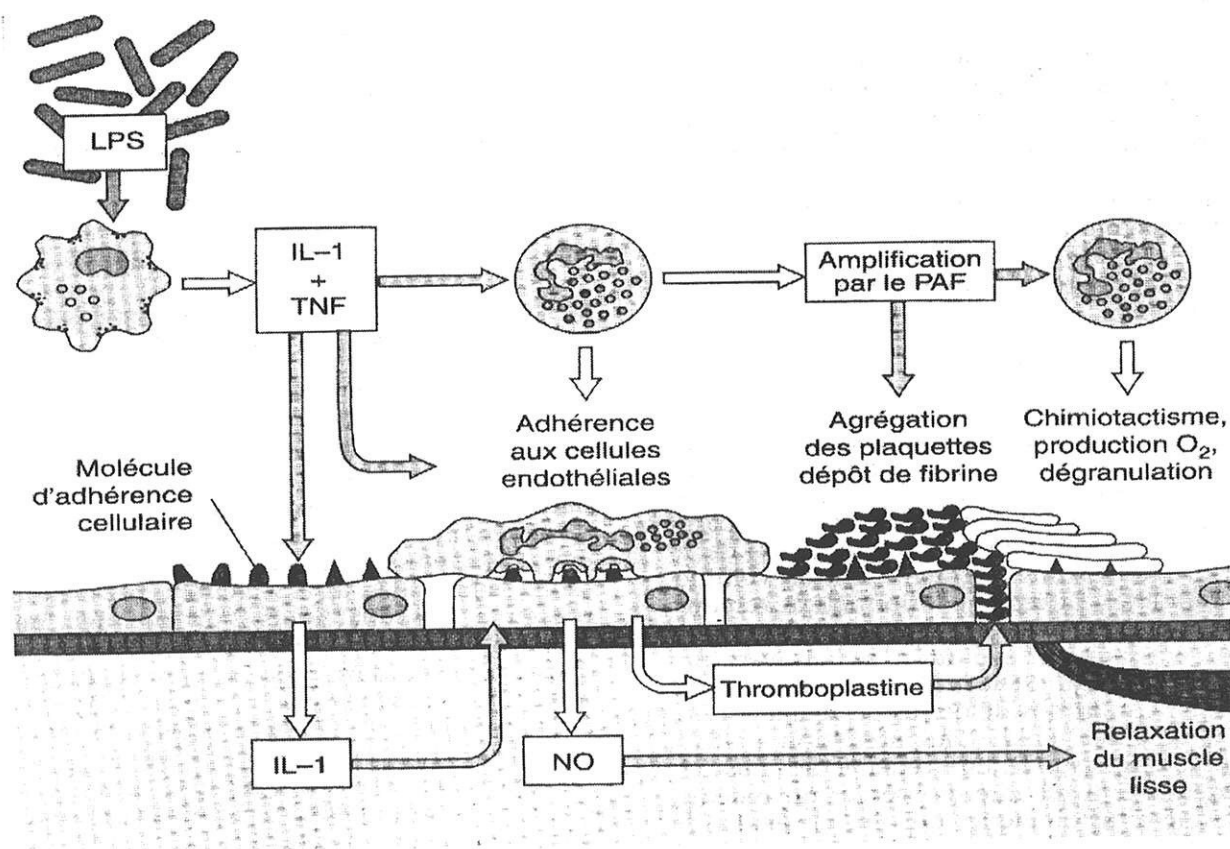


Schéma 5 : Représentation schématique des événements cellulaires à l'échelon d'un vaisseau, en cas d'activation de la cascade inflammatoire lors du choc septique (31).

I - 2 - c - 2 - Vasoplégie et hyporéactivité vasculaire

Les différents médiateurs entraînent une vasoplégie et une hyporéactivité vasculaire aux catécholamines, variable selon les territoires.

Les anomalies de perfusion ont pour conséquence une altération des capacités des tissus à extraire et/ou utiliser l'oxygène délivré.

Ceci peut être évalué par des dosages itératifs d'acide lactique, représentatifs du métabolisme anaérobie.

I - 2 - c - 3 - Hémodynamique

Ces anomalies circulatoires ont déjà été décrites. Une phase hyperkinétique précède la phase hypokinétique caractérisée par un bas débit.

I - 2 - d - Dépression myocardique

Au cours du choc septique, on observe une insuffisance circulatoire expliquée par la diminution des fonctions ventriculaires gauche et droite. La dysfonction ventriculaire gauche, présente dès le début du choc septique, doit donc être prise en compte dans la thérapeutique.

La mortalité due au choc septique demeure élevée malgré les avancées scientifiques de ces dernières années. Une voie porteuse d'espoir est celle qui permettrait en obtenant un diagnostic plus précoce d'un sepsis de mieux maîtriser, voire d'enrayer l'évolution vers des défaillances multiviscérales en délivrant plus rapidement, à point nommé, les thérapeutiques adaptées.

I - 3 - CHOC HEMORRAGIQUE

I - 3 - a - Généralités

Le choc hémorragique est une urgence fréquemment rencontrée. La traumatologie en est un important pourvoyeur. Le diagnostic peut sembler évident mais un danger majeur réside dans la sous estimation de l'hypovolémie. Or ce n'est que lorsque l'hypovolémie affecte 50 % de la masse sanguine que la clinique va devenir évidente.

I - 3 - b - Phénomènes inflammatoires induits par les lésions ischémiques

Tout traumatisme sévère est responsable d'une réaction inflammatoire majeure (SIRS) due à la reperfusion des tissus ischémiés et aux lésions tissulaires.

Les lésions microcirculatoires sont la conséquence directe des phénomènes d'ischémie-reperfusion. Elles conduisent à une réduction du flux microcirculatoire, par la survenue d'un œdème des cellules endothéliales réduisant le calibre des capillaires et par l'adhésion des polynucléaires neutrophiles sur cet endothélium vasculaire.

Le tube digestif est au centre de ces phénomènes. En effet, la circulation splanchnique est sacrifiée rapidement au cours du choc. Les conséquences de cette hypoperfusion sont : une libération de facteurs dépresseurs myocardiques, une translocation bactérienne, une facilitation de l'endotoxémie. Ceci favorise la sécrétion de cytokines par les macrophages et induit un syndrome inflammatoire. Une augmentation de la demande en oxygène périphérique résulte de ce syndrome inflammatoire réactionnel sévère. L'incapacité des patients à s'adapter à ces altérations secondaires semble avoir une signification péjorative. Cette incapacité se traduit par des valeurs de débit cardiaque et de transport en oxygène plus basses chez les patients qui ne survivront pas.

Les dégâts tissulaires sont largement responsables de modification des facteurs tissulaires de la coagulation et du complément.

I - 3 - c - Physiopathologie

I - 3 - c - 1 - Vasoconstriction sympathique

La réduction du volume sanguin entraîne une diminution du retour veineux et donc du débit cardiaque. La réponse hémodynamique et neurohormonale à une hypovolémie comporte deux phases. Au cours de la première, le système baroréflexe est mis en jeu. La pression artérielle est maintenue grâce à la vasoconstriction adrénergique. La vasoconstriction sympathique s'accompagne d'une redistribution vasculaire qui privilégie les circulations cérébrales, coronaires et rénales, puis uniquement cérébrales et coronaires. La vasoconstriction touche préférentiellement les territoires musculocutanés et splanchniques.

I - 3 - c - 2 - Inhibition de l'activité sympathique

Lorsqu'un seuil critique est atteint, la seconde phase se développe brutalement. Elle est caractérisée par une bradycardie (boucle réflexe vagovagale due à la stimulation des mécanorécepteurs intracardiaques) et une hypotension artérielle profonde avec effondrement des résistances vasculaires. Contrairement à ce qui se passe dans la phase initiale, le système rénine/angiotensine est particulièrement activé. Mais le phénomène le plus important est une inhibition centrale de l'activation sympathique.

I - 3 - c - 3 - Altération des membranes cellulaires et fuite plasmatique

D'importants mouvements liquidiens surviennent au cours du choc hémorragique, visant à reconstituer le volume plasmatique. Les réponses hormonales (système rénine/angiotensine et hormone antidiurétique) participent activement à cette phase, mais ne sont pas efficaces à court terme. La

vasoconstriction sympathique diminue la pression hydrostatique capillaire et facilite le passage du liquide interstitiel vers le secteur plasmatique. Ce mécanisme, important pendant les six premières heures du choc, explique l'hémodilution avec chute de l'hématocrite, aggravée par le remplissage effectué pour le traitement du choc. Secondairement, les altérations des membranes cellulaires entraînent une fuite plasmatique vers le secteur interstitiel, avec création d'un troisième secteur, et vers le milieu intracellulaire.

I - 4 - CHOC CARDIOGENIQUE

I - 4 - a - Généralités

Le syndrome dit « état de choc cardiogénique » regroupe les manifestations d'une détérioration aiguë et durable de l'oxygénation tissulaire, en rapport avec une défaillance de la pompe cardiaque.

La mortalité associée au choc cardiogénique survenant à la phase initiale de l'infarctus du myocarde est de l'ordre de 70 %.

Le traitement étiologique est parfois long à mettre en œuvre. Les mesures initiales symptomatiques ont pour but une diminution de la précharge et postcharge et une réduction de la consommation d'oxygène globale et myocardique ce qui impose de mettre au repos les muscles respiratoires en s'aidant, le plus souvent, d'une sédation et d'une analgésie.

Si les causes à l'origine d'un choc cardiogénique sont nombreuses, l'infarctus du myocarde et ses complications mécaniques sont cependant les plus fréquentes.

Les principaux facteurs favorisant la survenue du choc cardiogénique sont :

- ✓ Troubles du rythme auriculaire
- ✓ Troubles du rythme ventriculaire
- ✓ Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

- ✓ Utilisation de médicaments dépresseurs myocardiques et bardycardisants (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques...)
- ✓ Arrêt d'un traitement à visée cardiologique
- ✓ Hypoxémie
- ✓ Hypovolémie, anémie aiguë
- ✓ Ischémie myocardique (en dehors de l'infarctus)
- ✓ Acidose

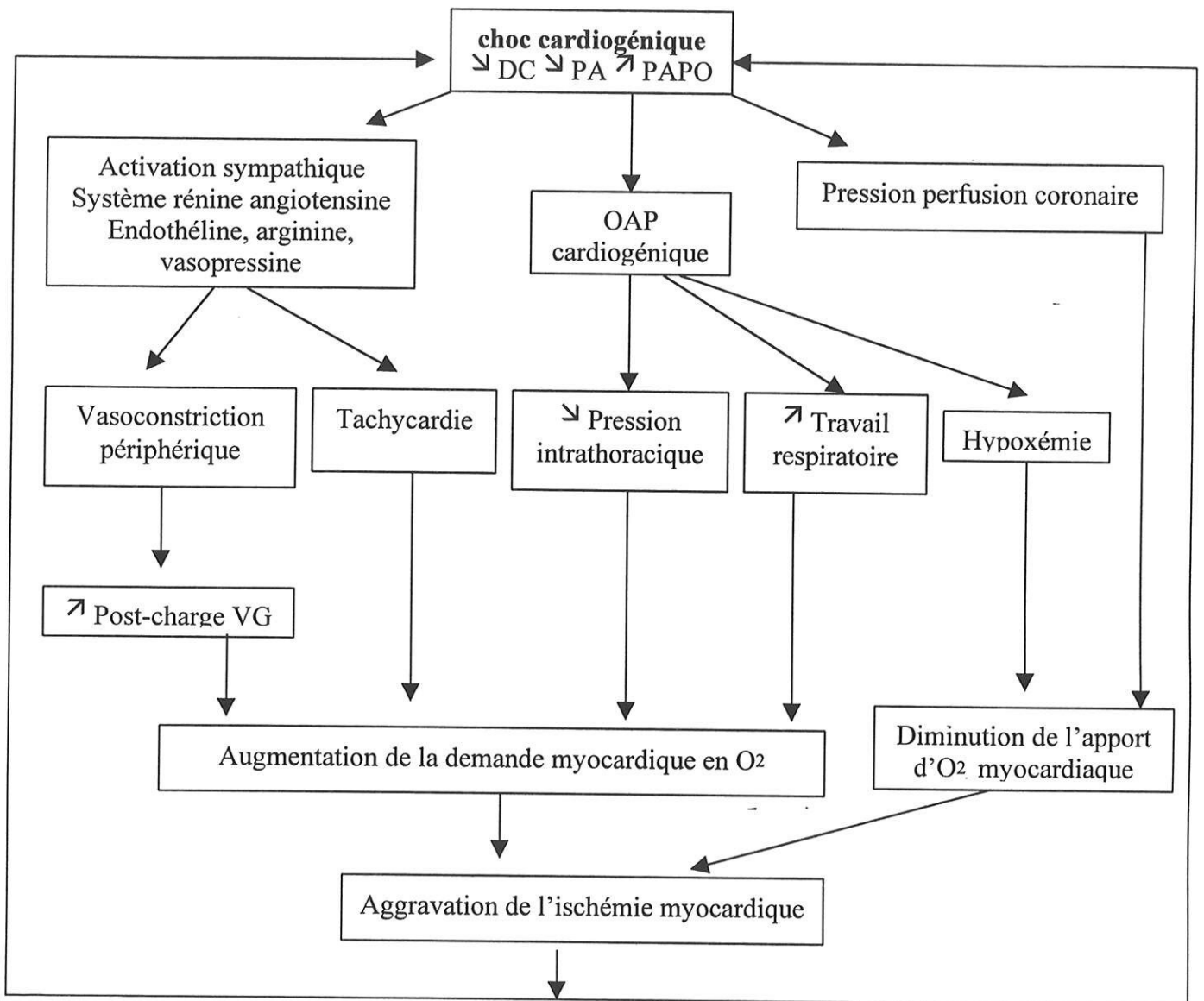
I - 4 - b - Physiopathologie

En l'absence de traitement efficace du choc cardiogénique, quelle que soit la cause de celui-ci, un cercle vicieux neurohormonal et respiratoire s'installe par le biais de l'hypoperfusion périphérique. Il s'ensuit une augmentation de la demande en oxygène globale. Au niveau myocardique, cela aggrave l'ischémie myocardique au cours de l'infarctus du myocarde ou provoque sa survenue, lorsque le choc cardiogénique relève d'un autre mécanisme.

La chute du débit cardiaque, associée à celle de la pression artérielle systémique, est à l'origine d'une stimulation sympathique et du système rénine/angiotensine. Ces phénomènes augmentent la demande en oxygène au niveau myocardique, par le biais de la tachycardie et de la vasoconstriction artérielle périphérique.

L'effondrement de la pression de perfusion coronaire (favorisée par l'élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche) diminue l'apport myocardique en oxygène et entretient la demande en oxygène du myocarde. La survenue d'un œdème pulmonaire cardiogénique, responsable d'un effet shunt, aggrave les phénomènes hypoxémiques. Dans ce contexte, le travail respiratoire est augmenté par la négativation de la pression intrathoracique (nécessaire pour maintenir des échanges gazeux efficaces) et augmente donc la demande myocardique en oxygène (Cf. tableau IV).

Tableau IV : Cercle vicieux auto-entretenant le choc cardiogénique au cours de l'infarctus du myocarde (120).



DC : débit cardiaque

PA : pression artérielle – *PAPO* : pression artérielle pulmonaire d'occlusion –

VG : ventricule gauche

OAP : œdème aigu pulmonaire

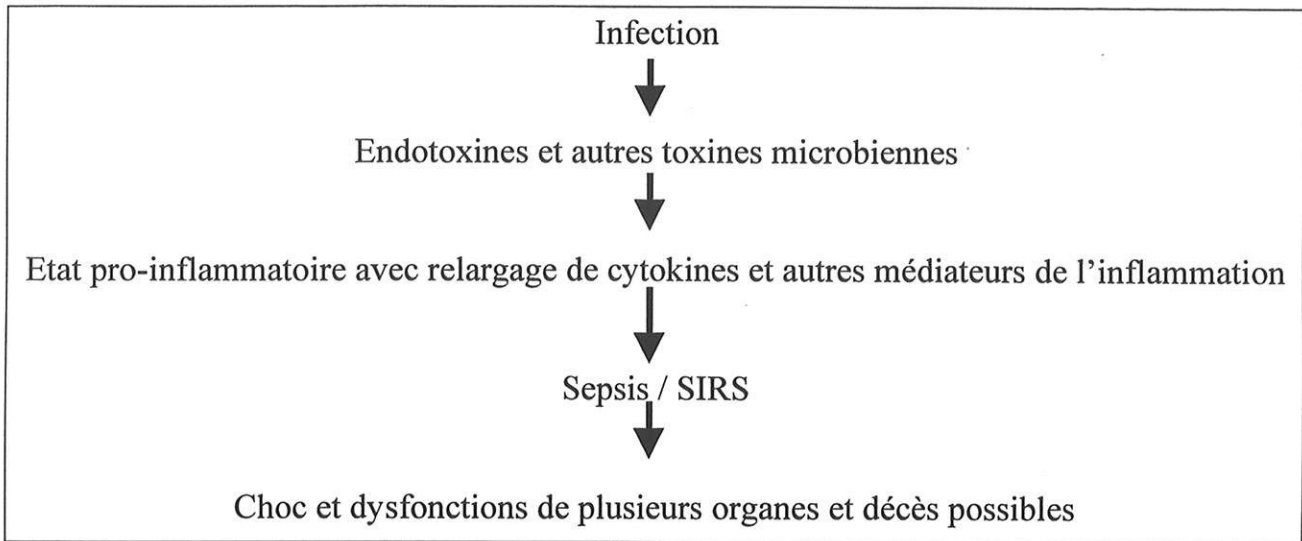
I - 4 - c - Phénomènes inflammatoires

Le rôle des médiateurs de l'inflammation est signalé et rapporté dans de nombreuses situations, telles que les périodes post-opératoires et les traumatismes violents. Ce rôle est également incriminé dans la physiopathologie du choc cardiogénique (60). Le profil physiopathologique est alors calqué sur celui du choc hypovolémique. L'insuffisance circulatoire aiguë entraîne une modification de la redistribution vasculaire qui se fait aux dépens de la circulation splanchnique. Cette hypoperfusion est à l'origine de translocations bactériennes et d'endotoxinémies qui engendrent une production accrue de cytokines (22). Un syndrome inflammatoire réactionnel sévère se développe alors, pouvant aboutir aux stades ultimes à un tableau de défaillance polyviscérale.

I - 5 - SYNDROME DE DEFAILLANCES MULTIVISCERALES

[SDMV]

Lorsqu'une insuffisance circulatoire aiguë se prolonge, des anomalies potentiellement irréversibles se produisent, favorisant l'apparition secondaire d'un SDMV. L'atteinte des organes vitaux témoigne de souffrances ou de dysfonctionnements graves, mettant en jeu le pronostic vital immédiat du patient. Décrit par Bone dans le cadre du sepsis, la survenue de ce syndrome s'applique à tout type de choc. Elle résulte d'une hypoperfusion massive, d'une hypoxie cellulaire responsable d'un syndrome inflammatoire réactionnel sévère. Lorsque l'équilibre entre médiateurs pro et anti-inflammatoires est rompu, des phénomènes d'apoptoses apparaissent, aboutissant à des dysfonctions majeures d'organes. Toute insuffisance circulatoire aiguë, quelle que soit son origine, septique, cardiogénique ou hémorragique, peut aboutir à ce tableau de défaillance multiviscérale.

Tableau V : Mécanisme du sepsis (17)

On observe ainsi :

- ✓ Une atteinte pulmonaire correspondant à un œdème interstitiel, puis alvéolaire, pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.
- ✓ Une atteinte rénale, témoin et traduction d'une hypoperfusion glomérulaire et d'une atteinte tubulo-interstitielle.
- ✓ Une atteinte hépatique, reflet de l'agression hépatocytaire.
- ✓ Une atteinte intestinale et splanchnique, souvent muette cliniquement, mais jugée responsable par certains de translocations bactériennes entretenant l'activation de la cascade inflammatoire.
- ✓ Une atteinte cérébrale dont les signes cliniques sont variés, allant d'une simple agitation au coma. Les anomalies des fonctions supérieures sont provoquées par des modifications de perméabilité de la barrière hématoencéphalique, et de la perte de l'auto-régulation de la circulation cérébrale.

II - PROTEINES DE L'INFLAMMATION

II - 1 - GENERALITES

La réaction inflammatoire est un processus non spécifique de défense contre des agressions diverses : infections, traumatismes, nécroses tissulaires, vasculaires et processus tumoraux. Elle comporte des phénomènes locaux (cellulaires, humoraux, vasculaires) et généraux (protéiques, hormonaux, hématologiques) complexes. Les perturbations biologiques sont regroupées sous le terme de syndrome inflammatoire, qui désigne couramment l'élévation de la vitesse de sédimentation [VS], les modifications des protéines sériques et éventuellement celles de l'hémogramme (anémie, thrombocytose).

II - 2 - PROTEINE DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

Jusqu'à une période récente, seule la VS était utilisée comme marqueur de l'inflammation, en raison de la simplicité et du faible coût de sa mesure (Sox 86). Cependant, cet examen n'a qu'une sensibilité médiocre et son élévation peut être liée par exemple à une hypergammaglobulinémie, en l'absence de réaction inflammatoire. Aussi, l'attention des cliniciens s'est progressivement orientée vers les protéines de l'inflammation dont la concentration plasmatique s'élève au cours de la réaction inflammatoire (14, 46).

Une « protéine de l'inflammation » est définie par une augmentation de ses concentrations plasmatiques (pour les protéines proinflammatoires) ou une diminution (pour les protéines anti-inflammatoires) d'au moins 25 % au long des désordres inflammatoires.

On cite parmi les protéines anti-inflammatoires ou « negative acute phase proteins » chez les Anglo-saxons, l'albumine, la transferrine, la préalbumine. Parmi

les protéines proinflammatoires, trois groupes peuvent être distingués, selon les variations de concentration plasmatique et de cinétique au cours de la réaction inflammatoire :

- ⇒ Groupe I : protéines dont la concentration s'élève de 50 % avec un pic entre 5 et 10 jours : ceruloplasmine.
- ⇒ Groupe II : protéines dont la concentration est multipliée de 2 à 4 fois, avec un pic entre 2 et 5 jours : orosomucoïde, $\alpha 1$ antitrypsine, haptoglobine, fibrinogène.
- ⇒ Groupe III : protéines dont la concentration est multipliée par 10 ou 100 fois avec un pic entre 24 et 48 heures : C réactive protéine (CRP), sérum amyloïde A (SAA).

Principales protéines de l'inflammation

Protéines	Demi-vie (jours)	Concentration plasmatique (g/l)
Orosomucoïde	2,3	0,5 – 1
$\alpha 1$ antitrypsine	4	1,5 – 3
$\alpha 1$ antichymotrypsine	?	0,2 – 0,5
Sérum amyloïde A	1	$10 - 10^{-3}$
Haptoglobine	4	0,8 – 2
Céruleplasme	2,5	0,3 – 0,6
Fibrinogène	4 – 6	2 – 4
C réactive protéine	1	$10 - 10^{-3}$

II - 3 - REGULATION DES PROTEINES DE L'INFLAMMATION

A la phase initiale de la réaction inflammatoire, les cytokines sont les médiateurs principaux de la production par le foie des protéines de l'inflammation (46).

Ce sont des facteurs solubles libérés par les monocytes, macrophages mais également par les lymphocytes T. L'interleukine 1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 8 (IL-8) et l'interleukine 11 (IL-11) sont les cytokines les plus actives dans la défense de l'hôte et la régulation de l'organisme au cours de la réaction inflammatoire ; elles entraînent à distance des modifications globales des processus d'anabolisme et de catabolisme (46,110).

L'interleukine 6 est l'inducteur principal de nombreuses protéines de l'inflammation.

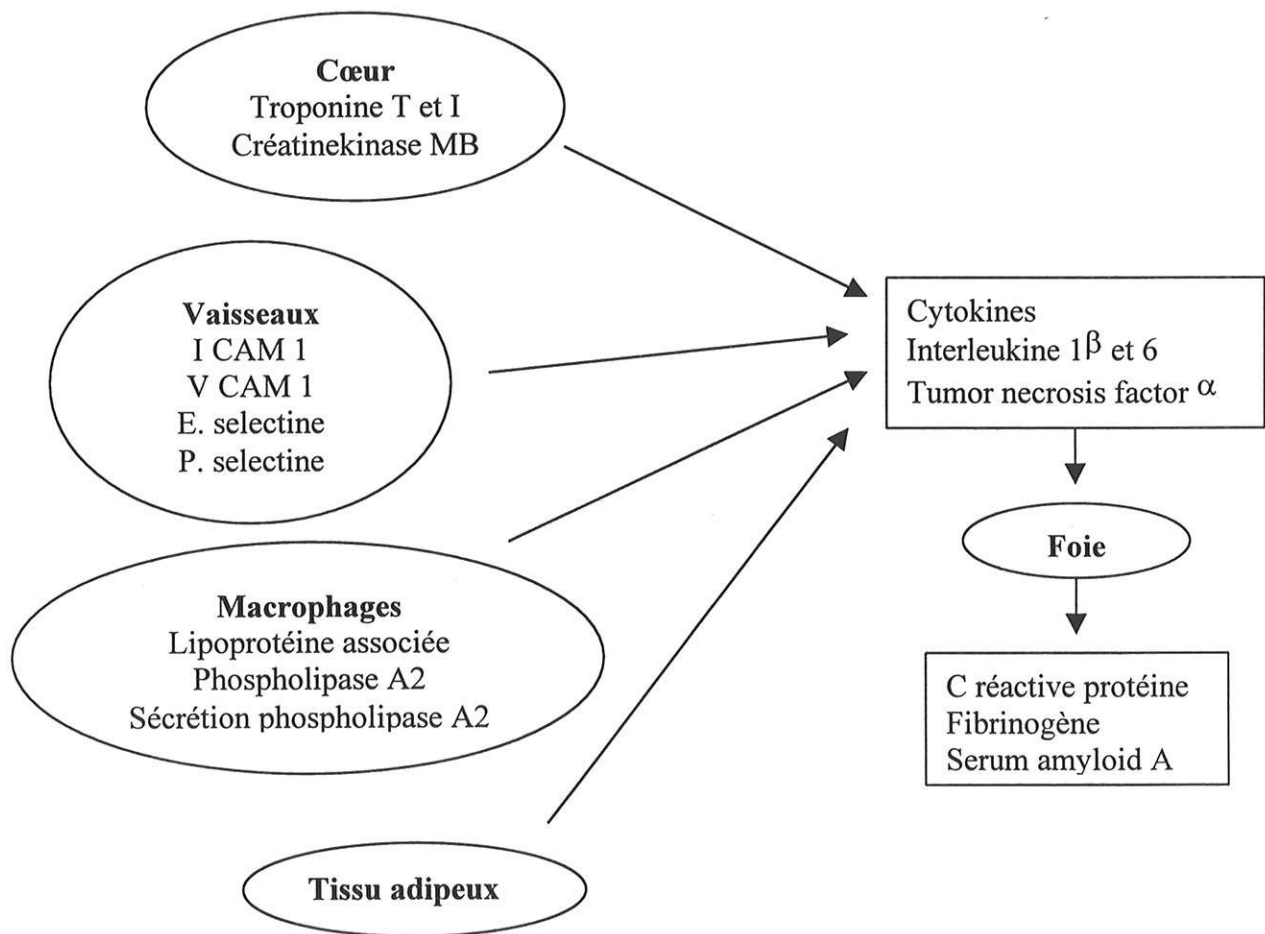


Schéma 6 : Origine des marqueurs inflammatoires et cytokines

La C-réactive protéine, le fibrinogène, le sérum amyloïde A sont produits par le foie sous l'influence de cytokines telles que IL-1 β , IL-6 et TNF α . Les cytokines sont produites dans des sites extrahépatiques comme le cœur, les vaisseaux, les macrophages et le tissu adipeux.

En réponse à l'inflammation et au traumatisme, le cœur produit de la troponine T et I et de la créatine kinase MB. Les vaisseaux produisent des molécules d'adhésion : molécule d'adhésion intercellulaire [ICAM1] et molécule d'adhésion cellulaire vasculaire [VCAM1], E et P sélectine. Les macrophages sécrètent des phospholipases (46). Une sécrétion accrue de cortisol, de prostaglandines et de facteurs neurohormonaux influence également cette sécrétion.

Les effets des cytokines sur les cellules cibles peuvent être stimulés ou inhibés par d'autres cytokines, hormones ou antagonistes des récepteurs de cytokines. L'association de certaines cytokines peut avoir des effets synergiques ou inhibiteurs. Ainsi, la production de C réactive protéine et de sérum amyloïde A nécessite une action synergique entre interleukine 6 et interleukine 1, ou TNF α . L'induction du fibrinogène par l'IL-6 est inhibée par l'IL-1, le TNF α et le Transforming Growth Factor β .

II - 4 - ROLE DES PROTEINES DE L'INFLAMMATION

Les protéines de l'inflammation participent à de nombreux mécanismes de défense de l'organisme (72).

II - 4 - a - Activation du complément

La C réactive protéine, complexée avec des ligands (liposomes, polyanions, polycations) peut activer la voie classique de complément de manière analogue aux complexes antigènes anticorps.

II - 4 - b - Activité phagocytaire

Le CRP, en présence du complément, stimule l'ingestion par les monocytes d'érythrocytes recouverts par du polysaccharide C du pneumocoque.

II - 4 - c - Rôle épurateur de substances toxiques

L'haptoglobine se combine avec l'hémoglobine libre en formant un complexe rapidement épuré par le foie. Cette fonction contribue à l'épargne du fer dans l'organisme ainsi qu'à la protection du rein contre la toxicité de l'hémoglobine.

Le sérum-amyloïde A est considéré comme épurateur des endotoxines bactériennes.

La CRP contribue à la solubilisation du DNA et à son élimination des foyers inflammatoires.

II - 4 - d - Activités inhibitrices

Les protéines de l'inflammation peuvent neutraliser l'activité protéasique des enzymes lysosomiales (élastase, collagénase, cathepsine) libérées par les nécroses tissulaires.

La céruloplasmine assure la désintoxication d'ions superoxydés impliqués dans les lésions tissulaires.

L'haptoglobine est inhibitrice de la prostaglandine-synthétase qui lui confère une activité anti-inflammatoire naturelle.

II - 4 - e - Rôle du transport

L'orosomucoïde participe au transport d'hormones (progestérone) et de médicaments basiques dont la forme libre peut être réduite, et la demi-vie modifiée, au cours de l'inflammation.

II - 5 - REGULATION DES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE L'INFLAMMATION

La fièvre est directement représentative des modifications neuroendocrines qui caractérisent la réponse inflammatoire.

Certaines cytokines, comme IL-6, sont à l'origine de la fièvre, mais n'en sont pas les seuls inducteurs. D'autres modifications neuroendocrines reflètent les interactions complexes entre cytokines, axe hypothalamo-hypophysaire et autres composants de ce système.

A titre d'exemple, l'inflammation, associée à la production de cytokines, stimule le relargage d'hormone corticotrope avec des conséquences sur la stimulation de l'axe corticotrope, production de cortisol et stimulation directe de la surrénale.

La production d'arginine vasopressine par IL-6 peut expliquer l'hyponatrémie lors des désordres inflammatoires.

Des phénomènes tels que l'anorexie ou la somnolence sont induits par les cytokines.

L'augmentation de la concentration de leptine est observée dans le syndrome inflammatoire, en réponse à la stimulation des adipocytes par les cytokines. Ceci contribue à l'anorexie.

Les cytokines proinflammatoires sont également impliquées dans la pathogénie de l'anémie. L'inflammation altère aussi la fonction des hépatocytes, IL-1 et TNF, diminue l'expression de l'hormone de croissance. Ceci peut expliquer le retard de croissance des enfants présentant une maladie inflammatoire chronique (38).

En résumé, on cite parmi les phénomènes inflammatoire :

- Les phénomènes neuroendocrines :
 - Fièvre, somnolence, anorexie,
 - Augmentation du cortisol,
 - Augmentation de sécrétion d'arginine vasopressine,
 - Diminution du facteur de croissance,
 - Augmentation de la sécrétion de catécholamines.
- Les phénomènes hématopoïétiques :
 - Anémie dans les pathologies chroniques,
 - Thrombocytose,
 - Leucocytose.
- Les modifications métaboliques :
 - Ostéoporose,
 - Augmentation de la lipogénèse hépatique,
 - Diminution de la néoglucogénèse,
 - Cachexie,
- Les modifications hépatiques.
- Les modifications des constituants plasmatiques non protéiques :
 - Hypozincémie,
 - Hypoferritinémie,
 - Hypercuprémie.

II - 6 - INTERET DES DIFFERENTS DOSAGES

La CRP : son ascension à la sixième heure et sa diminution après la quarante-huitième heure, sa demie vie de vingt-quatre heures en font le témoin le plus synchrone de la réaction inflammatoire aiguë.

L'haptoglobine présente une cinétique retardée (pic entre cinq et dix jours) avec une demi-vie de quatre jours. Elle apparaît comme témoin sensible des pathologies inflammatoires chroniques.

L'orosomucoïde n'est pas dosée dans la pratique courante.

Le dosage du fibrinogène n'apporte pas plus d'intérêt que la vitesse de sédimentation, avec laquelle il est étroitement corrélé.

L'alpha 1 antichymotrypsine, couplée à la vitesse de sédimentation, peut être un marqueur d'évolutivité (129).

La protéine SAA a une cinétique rapide, mais son dosage n'est pas réalisé en pratique courante.

L'alpha 2 globuline est un témoin classique de l'inflammation, mais son dosage manque de sensibilité.

La vitesse de sédimentation à elle seule n'est plus considérée comme un test fiable, mais l'association de son dosage à celui d'une protéine de l'inflammation semble plus performant.

L'amélioration du dépistage d'une réaction inflammatoire grâce aux protéines de l'inflammation doit être pondérée par les difficultés rencontrées pour

fixer le seuil physiologique de chacune d'entre elles, par les difficultés d'interprétation d'élévations discordantes, et par l'augmentation du coût.

La mesure de la vitesse de sédimentation est souvent associée à celle de la CRP et de l'haptoglobine en utilisant les seuils pathologiques suivants :

- VS > âge / 2 chez l'homme , VS > (âge + 10) / 2 chez la femme.
- CRP > 15 mg/l
- Haptoglobine > 2 ,5 g/l.

L'élévation concomitante de deux paramètres est considérée comme assez spécifique d'un syndrome inflammatoire (139).

III - LA PROCALCITONINE

III - 1 - GENERALITES

III - 1 - a - Historique

L'augmentation de la concentration plasmatique de procalcitonine lors des infections est une découverte due au seul hasard. L'augmentation de la calcitonine et de la procalcitonine avait été démontrée dans certains cancers thyroïdiens et carcinomes pulmonaires dès 1980 (15).

En 1992, la procalcitonine est dosée à titre systématique chez les grands brûlés. Les auteurs rapportent son élévation non négligeable chez les patients présentant une septicémie, sans augmentation concomitante de la calcitonine (107).

A la suite de cette découverte, l'équipe de l'hôpital de St Vincent de Paul (Paris) entreprit différentes études chez l'enfant qui montrèrent rapidement une élévation des valeurs de la procalcitonine au cours d'infections bactériennes, sans augmentation associée de la calcitonine. Les taux de procalcitonine s'abaissaient chez les patients traités par antibiotiques et ils restaient bas dans les maladies virales et inflammatoires (11).

L'idée de mesurer la procalcitonine venait du fait qu'une hypocalcémie était parfois rencontrée lors de chocs septiques. Cette hypocalcémie, en réalité liée à la réponse inflammatoire du choc, n'est aucunement liée à l'augmentation de la procalcitonine (81).

III - 1 - b - La molécule

La procalcitonine est un polypeptide de 116 acides aminés, d'un poids moléculaire de 13 kDa environ, sécrétée chez le sujet sain dans les cellules C de la thyroïde, le tissu pulmonaire et pancréatique. Les sites de production sont incertains en cas d'inflammation ou d'infection.

Par clivage successif, elle est dégradée en trois molécules :

- Calcitonine : 32 acides aminés (CT)
- Katalcine : 21 acides aminés (KC)
- Partie N terminale : 57 acides aminés (PAS 57).

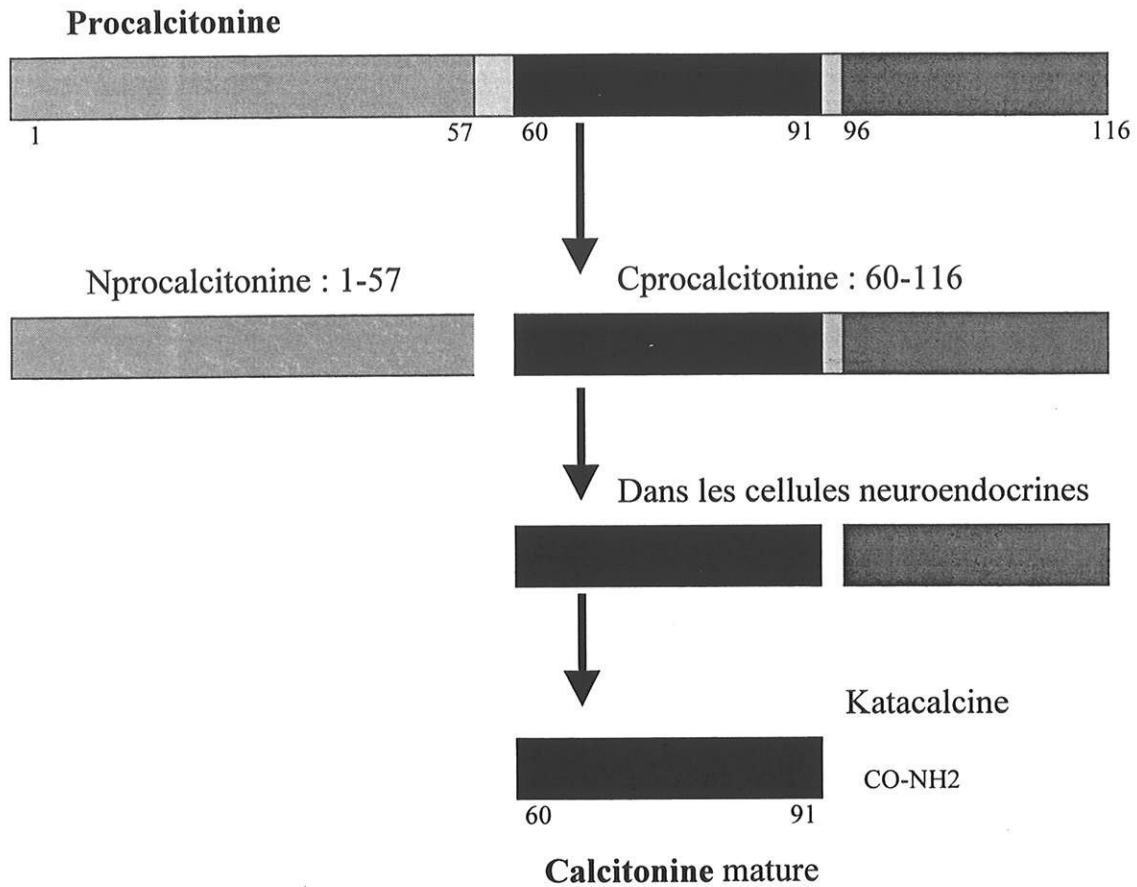


Schéma 7 : Maturation simplifiée de la calcitonine (52)

La forme circulante de la procalcitonine est une forme 3-116 (raccourcie de deux acides aminés N terminaux Ala Pro). Ce clivage enzymatique est réalisé par la dipeptidopeptidase IV. La structure tridimensionnelle de la procalcitonine n'est pas connue.

III - 1 - c - Production

La procalcitonine est normalement produite par les cellules C de la thyroïde. Mais son lieu de synthèse en cas d'infection et/ou d'inflammation n'est pas complètement élucidé. L'origine probable serait extrathyroïdienne. En effet, les

patients thyroïdectomisés produisent de grande quantité de procalcitonine en cas de sepsis (11, 37).

En raison de la difficulté de trouver des modèles expérimentaux (la souris, le rat, le lapin, ne produisent pas de procalcitonine après injection d'endotoxines), les sites de production n'ont pu être que difficilement identifiés au cours des phénomènes infectieux. Certaines études ont mis en évidence une sécrétion monocytaire et hépatocytaire (19, 67, 99, 102). Les auteurs démontrent ainsi une élévation de la procalcitonine après stimulation hépatocytaire par le TNF ou l'IL-6 (81).

Il est également établi que la procalcitonine n'est pas produite dans les liquides biologiques, tels que le liquide céphalorachidien (132), le liquide péritonéal (134) et le liquide broncho-alvéolaire (41). Une étude réalisée par Stiletto et al (125) montre une très faible augmentation de procalcitonine dans le liquide broncho-alvéolaire chez les patients victimes d'un traumatisme thoracique. L'hypothèse retenue n'est pas celle d'une sécrétion endogène, mais plutôt d'un passage de procalcitonine grâce à l'action de médiateurs endogènes. Ce dosage n'est en aucun cas corrélé à la gravité du traumatisme et ne permet pas de prédire le pronostic.

En ce qui concerne l'élévation des protéines de l'inflammation, la procalcitonine semble plus intéressante que la CRP. En effet, son élévation est précoce dès la 3^{ème} heure, alors que la CRP s'élève entre la 12^{ème} et la 18^{ème} heure, après injection d'endotoxine. Le TNF α et l'IL-6, plus précoces que la procalcitonine, elles s'élèvent 1 h à 1 h 30 après l'injection d'endotoxine. Mais leurs demi-vies sont de courte durée alors que celle de la procalcitonine persiste 24 à 36 heures dans le sérum (Cf. schéma 8). Le pic de procalcitonine survient à 14 heures (23, 37, 52).

L'élévation précoce et la demi-vie longue de la procalcitonine présentent un intérêt indiscutable pour la prise en charge des patients en urgence.

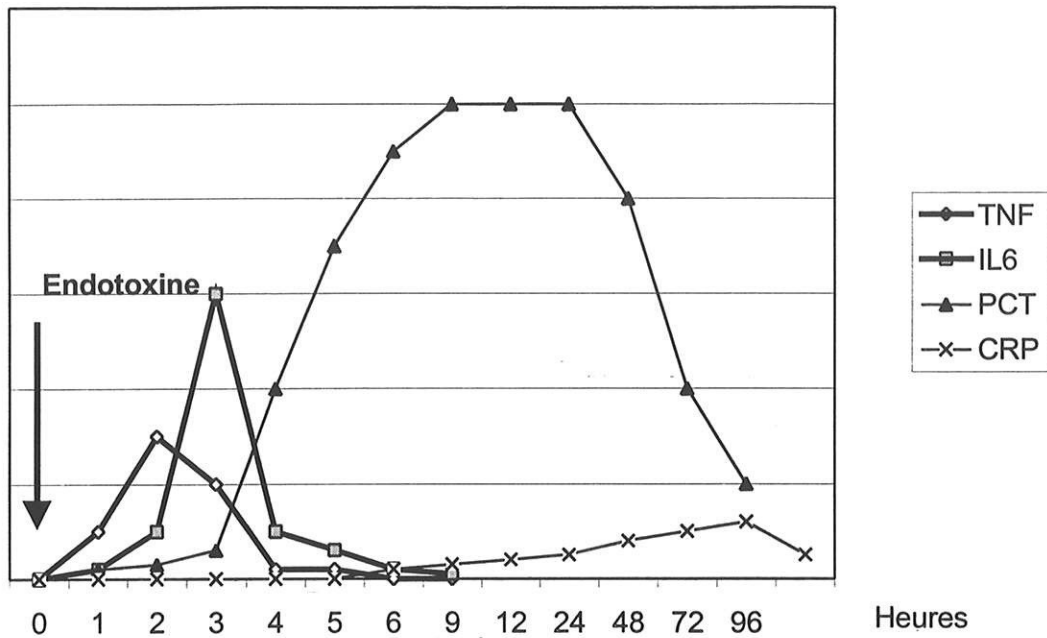


Schéma 8 : Cinétique de la procalcitonine, TNF, CRP, IL-6 après injection d'endotoxine (52)

III - 1 - d - Dosage

La procalcitonine est une molécule stable. Sa demi-vie est de l'ordre de 24 heures. Son dosage, ainsi facile et sûr, est de ce fait utile en pratique clinique.

L'analyse des concentrations se réalise dans les liquides biologiques au moyen d'une méthode quantitative dite « sandwich », immunoluminométrique. Elle utilise deux anticorps monoclonaux dont un porte un traceur luminescent (celui dirigé contre la partie C terminale, la katacalcine), l'autre marqué par un ester d'acridinim (dirigé contre la calcitonine).

Cette méthode, commercialisée par Brahms Diagnostica (Berlin), a une sensibilité de 0.1 ng/mL. La gamme de dosage s'étend de 0,1 à 500 ng/mL. La limite de détection est de 0,05 ng/mL. La mesure est réalisée sur 20 µl de plasma, le résultat peut être obtenu en deux heures. Les concentrations normales sont inférieures à 0,1 ng/mL.

Une autre méthode semi-quantitative de dosage rapide, réalisée au lit du malade, est fondée sur la technique immunochromatographique. La sensibilité est de 0,5 ng/mL. Les résultats sont rendus de façon semi-quantitative (0,5 ng/ml, 2 ng/ml, 10 ng/ml). Ce dosage a été validé et utilisé dans deux études cliniques (74, 91). Il est donc désormais accessible à la pratique quotidienne.

III - 1 - e - Fonctions de la procalcitonine

Son seul rôle physiologique connu est le métabolisme du calcium, où elle est précurseur de la calcitonine, qui stimule la résorption osseuse ostéoclastique.

En physiopathologie, certains auteurs rapportent une action sur le développement de l'infection bactérienne (100). Des anticorps anti-procalcitonines injectés à des hamsters infectés par E. Coli sont protecteurs, comme l'atteste un nombre accru de survivants à la 72^{ème} heure chez les animaux traités.

III - 2 - PROCALCITONINE ET INFLAMMATION

Toute agression contre l'organisme entraîne des mécanismes de défense de type inflammatoire, via la synthèse des cytokines. Lors des états d'agressions sévères, en particulier infectieux, on assiste à des modifications du métabolisme. Ainsi, la variation du métabolisme protidique peut être utilisée comme marqueur de l'inflammation et de l'infection.

III - 2 - a - Maladies inflammatoires

La procalcitonine s'élève de façon importante au cours des infections bactériennes et très légèrement au cours des réactions inflammatoires, contrairement

aux protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme la CRP ou le fibrinogène (origine principale des variations de la vitesse de sédimentation).

La CRP, le fibrinogène sont des protéines aiguës de l'inflammation sécrétées par le foie sous l'influence de l'IL-6. Leurs taux sont élevés dans les connectivites, le lupus ou les rhumatismes inflammatoires, là où la procalcitonine, même au moment des poussées fébriles, reste basse. Mais la procalcitonine s'élève dans les infections bactériennes et permet ainsi de faire la différence entre poussée inflammatoire et surinfection, ce que ne permettaient pas la CRP ou l'IL-6 (11).

Des services d'urgences pédiatriques ont signalé que les concentrations de procalcitonine demeurent basses chez les malades fébriles hospitalisés pour une arthrite juvénile chronique ou une maladie de Crohn en poussée aiguë (51).

III - 2 - b - Greffes

Les phénomènes inflammatoires sont majeurs dans les agressions immunologiques, en particulier chez les patients greffés en phase de rejet.

Les critères usuels, c'est-à-dire la C-réactive protéine et les globules blancs sont augmentés au cours des phases de rejet. Certains auteurs ont utilisé la procalcitonine pour tenter, à la phase aiguë, de différencier rejet et survenue d'une infection (56, 70, 71, 88, 121).

Kuse (70) et ses collaborateurs étudient la procalcitonine chez des patients ayant bénéficié d'une greffe hépatique. 16 patients ne présentent pas de complications, 11 patients présentent une complication infectieuse avec une procalcitonine moyenne à $2,2 \pm 41,7$ ng/ml et 11 rejets de greffe sont recensés avec des concentrations de procalcitonine $< 0,05$ ng/ml.

Hammer (57) réalise une étude prospective sur 57 greffes cardiaques, 18 greffes pulmonaires et 3 greffes cœur-poumon. La valeur seuil de procalcitonine est à 0,5 ng/ml et les résultats sont là encore significatifs. La procalcitonine s'élève lors d'une infection, mais pas lors d'un rejet de greffe.

Les constatations sont les mêmes pour les greffes rénales (121) mais il faut préciser que la valeur seuil semble être légèrement augmentée chez les patients hémodialysés chroniques par rapport aux non dialysés (42).

III - 2 - c - Traumatismes et période postopératoire

La réaction inflammatoire est importante dans les situations de détresse vitale. Les phénomènes en jeu ici imposent une lecture spécifique.

Les périodes postopératoires ont été très étudiées. En chirurgie cardiaque avec CEC, on constate une élévation de procalcitonine les trois jours suivants la chirurgie (9, 76, 83). L'équipe d'Aouifi retrouve des concentrations allant jusqu'à 5 ng/ml (9, 10) qui se normalisent progressivement. L'apparition d'un pic secondaire au cours de la période postopératoire fait suspecter une complication infectieuse d'autant plus si les concentrations sont supérieures à 5 ng/ml.

Les mêmes constatations ont été faites dans d'autres types de chirurgie, en particulier la chirurgie aortique et la chirurgie digestive (89, 106, 118, 119).

Meisner et ses collaborateurs montrent que les concentrations de procalcitonine en postopératoire de chirurgie mineure (telle une cholecystectomie) sont inférieures à 1 ng/ml. Celles constatées lors de chirurgie lourde s'élèvent au-delà de 2 ng/ml. En l'absence de toute complication, les taux de procalcitonine reviennent spontanément à la normale. Des concentrations supérieures à 10 ng/ml survenant dans un contexte postopératoire (même lors de chirurgie lourde) sont très évocatrices d'une complication infectieuse (89).

Les polytraumatisés présentent également, à la phase précoce, des concentrations élevées de procalcitonine. On note une régression à partir du 5^{ème} jour suivant le traumatisme.

Mimoz constate des valeurs supérieures à 2 ng/ml mais la survenue d'un pic secondaire fait fortement suspecter une infection bactérienne (89, 94, 106).

Au cours des périodes postopératoires, ou lors d'un polytraumatisme, cette augmentation de la procalcitonine a été rapportée à une agression tissulaire responsable d'un syndrome inflammatoire réactionnel majeur (89, 94, 106).

III - 3 - PROCALCITONINE ET INFECTIONS

III - 3 - a - Méningites

La procalcitonine semble pouvoir intervenir dans le diagnostic différentiel entre affection virale et bactérienne. Ceci a été particulièrement étudié dans les méningites (50, 51, 132, 133).

La procalcitonine apparaît aujourd'hui comme le marqueur sérique le plus sensible pour différencier méningites virales et bactériennes chez l'enfant (49, 50, 51, 132, 133).

Les auteurs mettent en évidence des concentrations élevées de procalcitonine dans les méningites bactériennes et des concentrations très faibles, voire indosables, dans les méningites virales. Viallon (132) établit une valeur seuil à 0,2 ng/ml avec une spécificité et une sensibilité à 100 %. Les résultats de Gendrel (52) concordent, avec cependant une valeur seuil plus élevée à 1 ng/ml.

Les études comparatives réalisées n'ont fait que confirmer l'intérêt de la procalcitonine. Il existe en effet un large chevauchement des marqueurs habituellement mesurés (glucose, protéines, cellules du LCR et la CRP). Après antibiothérapie, on constate une diminution notable des dosages sériques de procalcitonine. On relèvera que, en dépit de l'absence de production de la procalcitonine dans le LCR, son dosage dans le LCR est possible mais demeure peu spécifique (133).

Enfin, des dosages itératifs de procalcitonine ont permis de juger de la réponse au traitement (133). Chez les adultes, une étude sur 30 cas de méningites a été réalisée par l'équipe de Schwartz (123). Les conclusions sont les mêmes que dans les études pédiatriques : une concentration de procalcitonine est en faveur

d'une méningite bactérienne, une valeur seuil de 1 ng/ml semble significative et des concentrations ≥ 2 ng/ml sont corrélées à un pronostic défavorable. Les auteurs insistent sur l'existence de 5 faux négatifs parmi les 16 méningites bactériennes diagnostiquées. Les étiologies retrouvées chez ces patients étaient la tuberculose et la maladie de Lyme. Ceci évoque l'étude d'Hedlung (62) sur des pneumopathies communautaires. Dans cette dernière, les pneumopathies à germes atypiques, à bacille de Koch, avaient des concentrations de procalcitonine $< 0,5$ ng/ml. Quelle est la raison exacte de ces faux négatifs ? infection localisée ou influence du germe.

Le dosage de procalcitonine semble avoir un intérêt indiscutable dans la gestion des affections virales aux urgences et peut éviter une antibiothérapie abusive. Pour une infection virale, le dosage d'Interféron est certes lui aussi fiable, mais il est difficilement adaptable à l'urgence et surtout à la pratique courante.

III - 3 - b - Septicémies et bactériémies

La procalcitonine a fait l'objet de nombreuses études au cours d'états septiques de gravité variable (allant du sepsis au choc septique) (4, 23, 27, 32, 39, 59, 97, 124, 127, 130)

Un dosage précoce de procalcitonine permettrait de différencier rapidement infection et SIRS, choc septique et insuffisance circulatoire aiguë d'origine non infectieuse.

Si les valeurs seuils, observées lors des études, sont extrêmement variables (0,5 ng/ml à 11,6 ng/ml), la valeur prédictive d'une élévation de procalcitonine comme marqueur d'infection ou de choc septique semble satisfaisante, avec une sensibilité et une spécificité qui approchent 80 % selon les auteurs (28, 33, 39, 59, 97).

Certains résultats sont proposées dans le tableau suivant :

Auteurs	Valeur seuil de procalcitonine (ng/ml)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Brunkhorst	2	96	86
Harbarth	1,1	97	78
Muller	1	89	94
DeWerra	1,5	100	72
Cheval	5	8,8 ± 1,1	67 ± 16

La majorité des études montre une valeur diagnostique de la procalcitonine supérieure à celle de la C-réactive protéine ou des autres marqueurs testés (32, 39, 59, 97, 124).

De plus, la libération de procalcitonine lors d'une infection apparaît être en relation avec la gravité de l'infection.

En cas de bactériémie associée à l'épisode infectieux, les taux de procalcitonine sont plus élevés dès l'admission (4, 125) ou à partir de J1 (130).

La procalcitonine apparaît comme un bon marqueur systémique de l'infection. Zéni et al. (147), dès 1994, et d'autres auteurs ensuite (28, 59, 97) ont mis en évidence une augmentation significative de procalcitonine en fonction de la gravité clinique du sepsis évalué selon les critères de Bone. Ainsi, au vu des différentes études, sepsis, sepsis sévère et choc septique se caractérisent par des taux croissants comme le montre le tableau suivant.

Auteurs	n =	Procalcitonine (ng/ml)
Brunkhorst (28)		
Sepsis	61	0,53 ± 2,9
Sepsis sévère	68	6,9 ± 3,9
Choc septique	39	12,9 ± 4,4
Harbath (59)		
SIRS	18	0,6 (0 – 5,3)
Sepsis	14	3,5 (0,4 – 6,7)
Sepsis sévère	21	6,2 (2,2 – 85)
Choc septique	25	21,3 (1,2 – 654)
Suprin (127)		
SIRS	20	3,8 ± 6,9
Sepsis	24	1,3 ± 2,7
Sepsis sévère	27	9,1 ± 18,2
Choc septique	24	38,5 ± 59,1
Ugarte (129)		
Sepsis	ND	0,8
Choc septique	ND	4,3
Zeni (147)		
SIRS	18	3,1 ± 6,5
Sepsis	106	14,7 ± 4,7
Sepsis sévère	18	35,1 ± 15,8
Choc septique	12	0,2 ± 0,08

(ND : non communiqué)

Il est actuellement établi que les patients en état de choc septique présentent les taux les plus hauts de procalcitonine. Lors d'une dysfonction d'organe, associée à un sepsis, les concentrations de procalcitonine sont plus élevées que dans un

sepsis simple. Suprin (127) constate ainsi des valeurs moyennes de procalcitonine à $48,9 + 80,9$ ng/ml lors de défaillance polyviscérale et $10,8 + 27,7$ lors des sepsis sévère sans défaillance. Ces concentrations élevées sont également corrélées aux scores de défaillance SOFA et APACHE II (90).

Mais il faut se méfier de la valeur diagnostique de certaines études (28, 127, 130). On constate en effet que les concentrations de procalcitonine ne diffèrent pas énormément entre SIRS et sepsis et entre SIRS et sepsis grave (Cf. tableau VI). Cela pourrait expliquer pourquoi, dans certains travaux, la procalcitonine a une valeur prédictive moindre. Ainsi, dans l'étude de Suprin, pour une valeur seuil de 2 ng/ml on observe une sensibilité et spécificité de l'ordre de 65 à 70 % ; Ugarte pour une valeur seuil à 0,6 ng/ml propose une sensibilité et spécificité respectivement de 67,6 et 61,3 %.

Enfin, une infection localisée n'entraîne pas toujours d'augmentation de procalcitonine (62, 146) ; et le site de l'infection pourrait avoir une importance potentielle et influencer les résultats.

En plus de sa valeur diagnostique, la procalcitonine semble apporter une valeur pronostique. Plusieurs études ont montré une association entre décès et taux de procalcitonine (33, 59, 97, 102, 119, 127, 130, 132).

Tableau VI :

Auteurs	Décédés		Survivants	
	n =	Procalcitonine (ng/ml)	n =	Procalcitonine (ng/ml)
Suprin	ND	$30,1 \pm 38$	ND	$16,6 \pm 52,9$
Cheval	21	$71,3 \pm 143$	39	24 ± 98
Ugarte	53	3,4	137	0,9
Selberg	16	14,1	17	4

La procalcitonine apparaît le plus souvent supérieure aux autres marqueurs. Elle permet de suivre l'évolution des patients et la mise en route des thérapeutiques. Les patients qui s'améliorent et survivent voient leur concentration de procalcitonine diminuer (59, 119, 122, 130). A l'inverse, la procalcitonine augmente et persiste chez les patients qui décèdent (59, 119). En cela, le suivi de procalcitonine semble plus intéressant que la C-réactive protéine dont l'évolution cinétique est beaucoup moins sensible (plafonnement et persistance prolongée sur plusieurs jours).

III - 3 - c - Paludisme

Le taux de procalcitonine peut s'élever au cours du paludisme (6). La concentration initiale de la procalcitonine semble corrélée à la parasitémie et au caractère péjoratif du pronostic.

Dans l'étude d'Al Nawas, la valeur seuil de la procalcitonine est à 2 ng/ml, sa sensibilité à 52 % et sa spécificité à 86 %.

III - 3 - d - Cas du nouveau-né

Le diagnostic différentiel entre pathologies virale et bactérienne demeure toujours problématique chez le nouveau-né. Le dosage de la procalcitonine sera particulièrement utile alors.

La procalcitonine est considérée comme un marqueur plus spécifique que la CRP et l'IL-6 dans le diagnostic des infections bactériennes (33, 50).

Le principal problème de l'interprétation des dosages chez l'enfant est une modification physiologique considérable des taux de procalcitonine dans les premiers jours de vie (33). La procalcitonine s'élève physiologiquement jusqu'à 10 ng/ml, pour redescendre à des valeurs normales entre le premier et le cinquième

jour. Cette élévation n'est pas encore expliquée. Le passage d'endotoxines bactériennes à partir du tube digestif pourrait en être la cause.

III - 3 - e - Infections localisées

Des études pédiatriques récentes, portant sur les infections localisées, révèlent des concentrations circulantes de procalcitonine moins élevées que dans les infections généralisées avec hémocultures positives (51). Ceci s'est confirmé grâce aux études sur les pneumopathies. En effet, Hedlung (62), sur 96 patients présentant une pneumopathie communautaire acquise, montre que lors d'infection localisée sans manifestation systémique, la procalcitonine est peu fiable et reste basse. Mais son intérêt devient majeur lors de manifestations systémiques, sa concentration augmente et sa cinétique permet alors d'apprécier la sévérité de l'affection. Sur ces 96 patients, 54 % avaient une procalcitonine augmentée. Il est intéressant de voir que les pneumopathies à germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Pneumocystis carinii*) et à bacille de Koch présentent des concentrations de procalcitonine $< 0,5$ ng/ml. Ces résultats sont confirmés par Zarka (146) qui étudie de façon prospective 49 patients ayant une infection respiratoire, 20 patients ont des valeurs de procalcitonine $< 0,5$ ng/ml. 29 patients ont une procalcitonine indétectable (parmi ceux-ci on relève les pneumopathies à germes atypiques, à bacille de Koch et les pneumocystoses). Ces limitations rendent l'analyse difficilement transposable aux patients présentant une infection pulmonaire et hospitalisés en Réanimation. Pourtant, l'étude de Duflo (41) portant sur 96 patients présentant une pneumopathie sous ventilation mécanique, établit une valeur seuil à 3,9 ng/ml avec une spécificité et une sensibilité respectivement de 100 % et 41 %.

III - 3 - f - Influence du germe

Comme nous l'avons dit précédemment, une élévation inconstante de la procalcitonine a été constatée au cours des pneumopathies. Les pneumopathies à germes atypiques ou à BK (62, 146) ont des concentrations faibles, voire indosables, de procalcitonine. L'influence du type de germe, bacille, cocci, gram positif ou négatif, a été également débattue (32, 127).

L'étude de Cheval, portant sur 60 patients, n'a pas permis de montrer une différence significative sur la nature des micro-organismes en cause (BG +, BG -).

III - 3 - g - Pancréatite

Trois éléments sont primordiaux dans le contexte actuel d'une prise en charge conservatrice des pancréatites à la phase aiguë :

- Evaluer rapidement la gravité de la pancréatite aiguë,
- Reconnaître l'étiologie biliaire et
- Diagnostiquer la surinfection de la nécrose pancréatique (seule situation pouvant conduire à une intervention chirurgicale à la phase aiguë).

La procalcitonine a été étudiée sur ces trois versants.

En ce qui concerne la gravité initiale, les pancréatites aiguës, même en l'absence d'infection, peuvent induire une élévation de procalcitonine. La procalcitonine a de ce fait été proposée comme marqueur simple et immédiat de la gravité des pancréatites.

Dans trois études, le dosage à l'admission a été réalisé (7, 73, 74), La procalcitonine permet de différencier pancréatites sévère et modérée selon les critères d'Atlanta.

Kylanpaa met en évidence des concentrations moyennes de procalcitonine à 0,8 ng/ml (0,2 - 73,5) dans les pancréatites aiguës avec dysfonction d'organe, à 0,4 ng/ml (0,2 - 2,3) dans les pancréatites aiguës sévères sans dysfonction d'organe et à 0,3 ng/ml (0,1 - 3) pour les pancréatites aiguës modérées.

L'étude de Rau (114) va à l'encontre de ces données. Un dosage réalisé sur deux jours, de façon successive, ne montre pas de différence significative entre pancréatite oedémateuse et pancréatite aiguë sévère. Les valeurs moyennes de procalcitonine sont alors respectivement de $0,8 \pm 1,5$ et 1 ($0,6 - 1,7$).

En ce qui concerne l'étiologie de la pancréatite, Brunkhorst (24) considère qu'un taux de procalcitonine supérieur à 1 ng/ml à l'admission doit être considéré comme traduisant une obstruction des voies biliaires et doit bénéficier d'un traitement adapté. Mais ceci n'a pas été confirmé par les études de Kylanpaa (73) et Rau (113). Il existe, selon ces auteurs, des interactions entre pancréatites d'origine biliaire et infection (angiocholite, cholécystite). L'intérêt de la procalcitonine comme marqueur d'origine biliaire n'est donc pas encore confirmé.

Les patients présentant une surinfection de nécrose voient leur taux de procalcitonine significativement plus élevé que lors d'une nécrose stérile. Rau (113) montre des valeurs moyennes de procalcitonine de $17 \pm 47,7$ ng/ml chez 18 patients présentant une nécrose infectée et des valeurs de $0,8 \pm 1,5$ chez des patients présentant une nécrose stérile. L'étude de Mandi (85) fait les mêmes constatations. La procalcitonine semble avoir une bonne valeur prédictive lorsqu'il existe une nécrose infectée. Cette étude établit une valeur seuil de procalcitonine à 1 ng/ml, avec sensibilité et spécificité respectivement à 90 et 100 % et une valeur prédictive positive à 100 %.

L'étude de Rau a des résultats comparables. La valeur seuil est à 1,8 ng/ml avec sensibilité, spécificité, valeur prédictive, positive respectivement à 80 %, 93 % et 87 %.

Le standard de référence actuel pour le diagnostic d'infection de la nécrose pancréatique est la ponction dirigée sous échographie. Il semble qu'un taux de procalcitonine supérieur à 1,8 ng/ml sur deux dosages itératifs à 24 heures d'intervalle a le même pouvoir de détection d'une infection que la ponction (114). En cas de plusieurs points d'appel infectieux, la ponction s'avère nécessaire dans le but de différencier l'origine pancréatique et extrapancréatique. L'étude de Rau met également en évidence une corrélation à la gravité de l'infection (114). Enfin, la cinétique de la procalcitonine permet d'évaluer la réponse au traitement et de

prédire l'évolution vers le décès. Pour le décès, Rau évalue les valeurs de procalcitonine à 5,7 ng/ml avec une sensibilité et spécificité respectivement de 100 % et 92 %.

Ainsi, comparativement aux autres marqueurs, la procalcitonine apparaît comme le marqueur le plus prédictif et le plus précoce de la gravité des pancréatites aiguës (74). Elle apparaît très intéressante pour le dépistage de la survenue de la nécrose et la surveillance de sa gravité évolutive (85, 115).

III - 4 - ETAT DE CHOC

Assez peu d'études ont été jusqu'à présent réalisées au cours des états de choc. Il apparaît que la procalcitonine augmente au cours des états de choc septiques ; son élévation semble proportionnelle à la gravité de l'atteinte.

Les valeurs seuils sont variables, allant de 1,5 ng/ml dans l'étude de De Werra (39) avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 72 % à 5 ng/ml selon l'étude de Cheval (32) avec une sensibilité et spécificité respectivement à 88 % et 67 %. Enfin, pour l'étude de Brunkhort (28), on observe une valeur de 11,6 ng/ml avec une sensibilité et spécificité plus faible à 53 et 72 %.

Un relevé suivi des concentrations plasmatiques de ce marqueur semble s'annoncer intéressant comme témoin de l'efficacité thérapeutique et élément prédictif de l'évolution.

Des élévations transitoires de procalcitonine ont été relevées dans les chocs non infectieux comme l'indiquent les études consignées dans le tableau suivant :

Auteurs	Choc septique		Choc non septique	
	n =	Procalcitonine (ng/ml)	n =	Procalcitonine (ng/ml)
Cheval	16	89 + 154	18	4,6 ± 12
De Werra	15	96 ± 181	7	1,4 ± 1,9
Brunkhorst	26	164,8 (max.)	29	33,3

Cette augmentation de procalcitonine est en rapport avec la mise en jeu de la cascade des cytokines dans le cadre d'un syndrome inflammatoire réactionnel répondant à l'agression tissulaire. Cette élévation reste cependant modérée et inférieure à celle constatée dans les chocs septiques (28, 32, 39). La valeur seuil doit alors être analysée pour permettre une meilleure approche diagnostique.

Chapitre III :

BUT DE L'ÉTUDE

Le but de cette étude est d'évaluer chez l'homme la valeur prédictive d'un dosage sérique initial de la procalcitonine pour le diagnostic de l'origine infectieuse d'un état de choc quelle qu'en soit la nature lors de l'admission en réanimation.

Chapitre IV :

MATERIEL ET METHODES

I - TYPE DE L'ETUDE

Etude prospective, comparative.

II - POPULATION DE L'ETUDE

II - 1 - CRITERES D'INCLUSION

Etat de choc évoluant depuis moins de 6 heures, défini par :

- Nécessité d'une ventilation mécanique
- Fréquence cardiaque supérieure à 90 b/mn
- Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, ceci malgré un remplissage adéquat et usage de catécholamines $> 5 \mu\text{g/kg/mn}$.
- Présence d'au moins un des critères suivants :
 - $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 280$
 - Oligurie $< 0,5 \text{ ml/kg}$ persistant depuis au moins 1 heure
- Hyperlactatémie $\geq 2 \text{ mmol/l}$.

II - 2 - CRITERES DE NON INCLUSION

- ✓ Age inférieur à 18 ans
- ✓ Grossesse
- ✓ Stade terminal d'un cancer, d'une hémopathie maligne ou d'un SIDA

II - 3 - DESCRIPTION DES GROUPES

La population dite « septique » comprend des patients inclus dans une étude prospective multicentrique (14 centres inclus en France). Cette étude est un essai thérapeutique sur les corticoïdes au cours des chocs septiques. Les dosages de procalcitonine ont été réalisés à partir de prélèvements provenant de la sérothèque réalisée au cours de cette étude (Protocole GER INF 05).

La population dite « non septique » est constituée de patients pris en charge dans le service de Réanimation Polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges pour des états de choc hémorragique, cardiogénique ou anaphylactique authentifiés.

II - 4 - PARAMETRES

A l'inclusion, le motif d'admission, l'âge, le sexe, la température rectale ont été colligés pour tous les patients. La gravité de l'état clinique de chaque patient était déterminée par le score de IGS II (77) (Cf. annexe 1) et par le nombre de défaillances viscérales selon les définitions établies par Knaus (Cf. annexe 2).

III - DOSAGE DE LA PROCALCITONINE

III - 1 - PERIODICITE

Un dosage de procalcitonine est réalisé dès l'admission des patients.

III - 2 - PRELEVEMENTS

Dans l'étude non septique, les prélèvements sont réalisés sur des tubes SST à partir de ponction veineuse directe ou de prélèvements sur cathéter artériel. Les tubes décanter pendant 30 minutes puis sont centrifugés. Les prélèvements sont ensuite congelés à -25°C en attendant leur analyse. La technique de prélèvement est identique pour le groupe septique.

III - 3 - METHODE DE DOSAGE

Pour cette étude, une technique manuelle a été utilisée : le LUMITEST® PCT des laboratoires BRAHMS. C'est un dosage immunoluminométrique (ILMA) destiné à quantifier la concentration sérique et plasmatique de la procalcitonine chez l'homme.

Cette technique est basée sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux (spécifiques de l'antigène) dont l'un est marqué par un traceur. Ces anticorps se fixent sur deux sites de fixation différents (segments calcitonine et Katalcalcine) (Schéma 9). 20 μl de sérum sont utilisés avec 250 μl de traceur. Après mélange du contenu des tubes, ceux-ci sont mis en incubation à température ambiante (maximum 30°C) sur un agitateur rectiligne à l'abri de la lumière pendant 90 ± 10 min. Pendant la période d'incubation, chaque anticorps réagit avec les molécules de procalcitonine pour former des complexes sandwich qui demeurent à la surface du tube. Lorsque la réaction est terminée, l'excès de traceur est éliminé. La quantité de traceur résiduelle est quantifiée par la mesure du signal luminescent, dans un luminomètre adapté, avec les réactifs Lumitest® Basiskit. L'intensité du signal est proportionnelle à la concentration de procalcitonine dans l'échantillon.

En utilisant comme base une courbe d'étalonnage, les signaux luminescents sont utilisés pour déterminer la concentration de procalcitonine en ng/ml. La durée d'obtention des résultats est de deux heures.

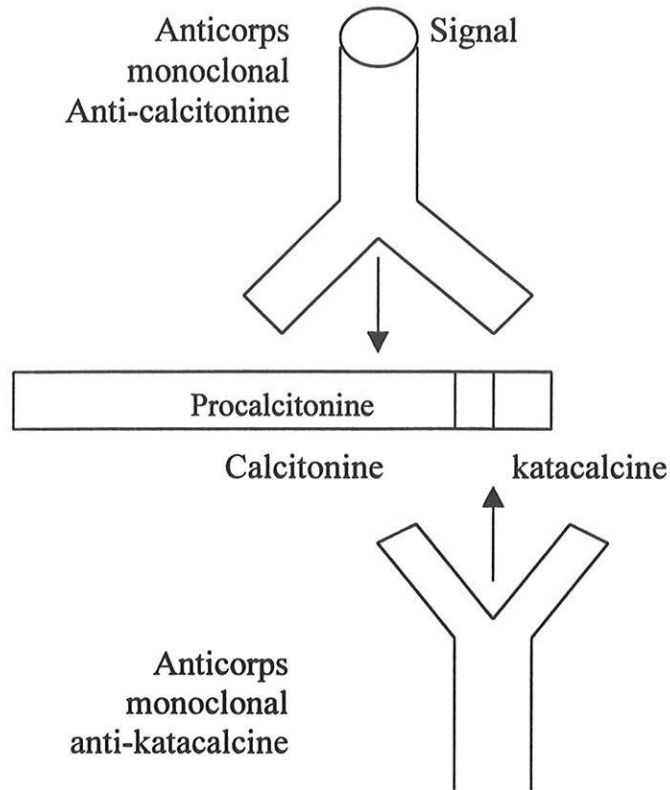


Schéma 9 : Technique de dosage de la procalcitonine

IV - ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse a pris en compte et comparé les résultats cliniques et biologiques obtenus entre les patients présentant un choc septique et ceux souffrant d'un choc non septique.

Les paramètres qualitatifs ont été comparés par le test du chi 2 ou le test exact de Fischer, selon la taille des effectifs.

Les paramètres quantitatifs ont été comparés par le test t ou le test de Mann-Whitney en cas de distribution inhomogène.

Des corrélations ont été effectuées par régression linéaire ; une courbe ROC sur l'intérêt du dosage de la procalcitonine comme marqueur d'infection a été réalisée. Les valeurs sont présentées en moyenne \pm déviation standard ou en médiane. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Chapitre V :

RESULTATS

I - CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

I - 1 - DONNEES GENERALES

Le groupe septique a inclus des patients sur une période de 24 mois, d'octobre 1995 à octobre 1997. Le groupe non septique a inclus des patients sur une période de 30 mois, de juillet 1998 à janvier 2001.

Durant la période de l'étude, 209 et 67 patients ont été inclus respectivement, de manière consécutive, dans les groupes septique et non septique.

Le groupe septique est composé de 138 hommes (66 %) et 71 femmes (34 %). Le groupe non septique est composé de 41 hommes (61 %) et 26 femmes (39 %). Les deux groupes sont comparables ($p = 0,67$).

L'âge moyen des patients du groupe septique est de 60 ± 16 ans (extrêmes : 18-89 ans). Celui du groupe non septique est de 57 ± 19 ans (extrêmes : 18-85 ans). La différence n'était pas significative ($p = 0,42$).

Dans le groupe septique, la nature infectieuse du choc a pu être établie de manière formelle chez 144 patients (69 %), constituant le groupe septique documenté (SD). Pour 65 patients (31 %), la nature septique est probable mais non certaine, constituant le groupe septique non documenté (SND). Dans le groupe non septique, les états de chocs de nature hémorragique représentent 28 patients (41 %), les états de chocs cardiogéniques représentent 36 patients (54 %), et les chocs anaphylactiques, 3 patients (5 %).

Les résultats sont consignés dans les tableaux I et II.

Tableau I : Caractéristiques des patients des deux études en globalité

	ETUDE SEPTIQUE	ETUDE NON SEPTIQUE	P
Effectif (n=)	209	67	
Sex ratio (H/F)	138/71	41/26	0,67
Age moyen (ans)	60 ± 16	57 ± 19	0,42
Nature du choc Effectif (moyenne)	Septique : 144 SND : n = 65	Hémorragique : n = 28 Cardiogénique : n = 36 Anaphylactique : n = 3	-

Tableau II : Caractéristique des patients des sous-groupes septique et non septique

	GROUPE SEPTIQUE n=209		GROUPE NON SEPTIQUE n=67		
	SD	SND	HEMORRAGIQUE	CARDIOGENIQUE	ANAPHYLACTIQUE
Effectif	144	65	28	36	3
(n=)	(65 %)	(31 %)	(41 %)	(54 %)	(5 %)
Sex-ratio (H/F)	94 / 50	44 / 21	19 / 9	19 / 17	3 / 0
Age (ans)	60 ± 16	61 ± 14	51 ± 20	62 ± 17	48 ± 12
[extrêmes]	[20-87]	[18-89]	[18-85]	[19-83]	[38-61]

I - 2 - LES LACTATES

La concentration moyenne des lactates sériques prélevés au moment de l'inclusion dans le groupe non septique est significativement plus élevée que dans le groupe septique ($7,7 \pm 5$ mmol/l [extrêmes : 1,9-26,9] versus $4,5 \pm 4,4$ mmol/l [extrêmes : 0,8-28,7], $p < 0,0001$).

Dans le groupe septique, la concentration moyenne des lactates sériques dans le groupe SD est de $4,7 \pm 4,5$ mmol/l (extrêmes : 0,8-23,7). Celle du groupe SND est de $4,0 \pm 4,1$ mmol/l (extrêmes : 0,9-28,7).

Dans le groupe non septique, la concentration moyenne des lactates sériques prélevés au moment de l'inclusion dans le groupe hémorragique est de $7,3 \pm 5,2$ mmol/l (extrêmes : 1,9-19,7). Celle du groupe cardiogénique est de $8,3 \pm 4,9$ mmol/l (extrêmes : 2,07-26,9). Celle du groupe anaphylactique est de $3,7 \pm 1,9$ mmol/l (extrêmes : 2,5-5,9).

I - 3 - SCORE IGS II ET DEFAILLANCES

Le score IGS II moyen des patients du groupe septique est de 58 ± 20 (extrêmes : 19-126). Celui du groupe non septique est de 56 ± 18 (extrêmes : 20-99). Le score IGS II est similaire dans les deux groupes ($p = 0,58$).

Le nombre moyen de défaillances d'organes est significativement plus élevé dans le groupe non septique ($2,6 \pm 1$) [extrêmes : 1-5] que dans le groupe septique ($2,2 \pm 1,1$) [extrêmes : 1-5], ($p = 0,01$).

L'ensemble des résultats est consigné dans les tableaux III et IV.

Tableau III : IGS II et défaillances dans les deux groupes en globalité.

	ETUDE SEPTIQUE	ETUDE NON SEPTIQUE	p
Effectif (n =)	209	67	
IGS II	58 ± 20	56 ± 18	0,58
Défaillances d'organes	2,2 ± 1,1	2,6 ± 1	0,01

Tableau IV : IGS et défaillances dans un sous-groupe septique et non septique

	GROUPE SEPTIQUE n = 209		GROUPE NON SEPTIQUE n = 67		
	SD	SND	HEMORRAGIQUE	CARDIOGENIQUE	ANAPHYLACTIQUE
Effectif (n=)	144 (65 %)	65 (31 %)	28 (41 %)	36 (54 %)	3 (5 %)
IGS II [extrêmes]	60 ± 20 [19-126]	53 ± 18 [24-103]	55 ± 15 [20-90]	59 ± 19 [25-99]	24 ± 3,6 [21-28]
Défaillances d'organes [extrêmes]	2,3 ± 1,2 [1-5]	2 ± 0,99 [1-4]	2,7 ± 1,0 [1-5]	2,6 ± 0,9 [1-4]	1,0 ± 0,0 [1-1]

I - 4 - MORTALITE

Le nombre de décès observés au 28^{ème} jour dans le groupe septique est de 108 (51%). Le groupe septique documenté présente 80 décès (55 %). Dans le groupe non documenté, le nombre de décès est de 28 (43 %).

Le nombre de décès observé au 28^{ème} jour dans le groupe non septique est de 32 (47 %). Les chocs hémorragiques et cardiogéniques présentent respectivement 12 (43 %) et 20 (56 %) décès. Aucun décès n'est apparu dans le groupe anaphylactique.

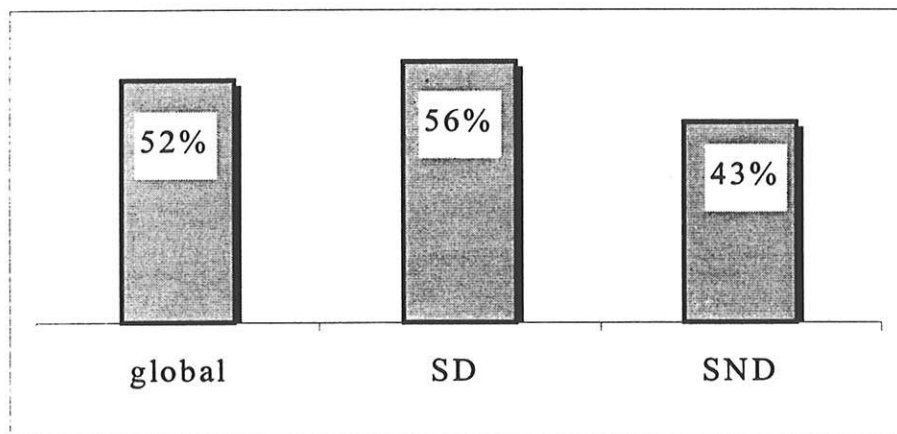


Schéma 10 : Nombre de patients décédés dans le groupe septique

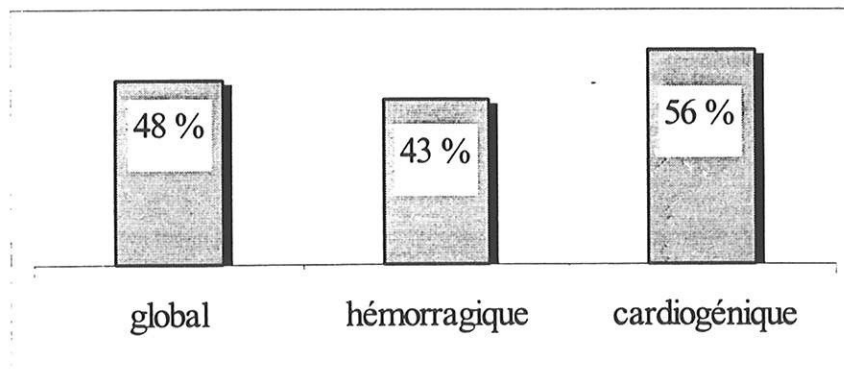


Schéma 11 : Nombre de patients décédés dans le groupe non septique

II - LA PROCALCITONINE

II - 1 - DONNEES GENERALES

La concentration moyenne de procalcitonine sérique prélevée au moment de l'inclusion dans le groupe septique est significativement plus élevée (47 ± 80 ng/ml [extrêmes : 0-669]) que dans le groupe non septique ($2,2 \pm 3,2$ ng/ml) [extrêmes : 0-11,06] ($p < 0,0001$).

Dans le groupe septique, la concentration de procalcitonine des 144 patients dont le diagnostic est documenté (SD) est de $57,5 \pm 90,5$ ng/ml (extrêmes : 0-669), celle du groupe non documenté (SND) est de $25,4 \pm 44,2$ ng/ml (extrêmes 0-306). La différence est significative ($p < 0,0016$)

Dans le groupe non septique, la concentration de procalcitonine chez les patients présentant un choc hémorragique est de $2,2 \pm 3,4$ ng/ml (extrêmes : 0-10,6). Celle du groupe cardiogénique est de $2,5 \pm 3,2$ ng/ml (extrêmes : 0-11,06). Celle du groupe anaphylactique est de 0 ng/ml.

Le schéma 1 représente les concentrations de procalcitonine dans le groupe septique et non septique et objective une élévation notable dans les chocs d'origine septique.

Une valeur seuil d'environ 3,5 ng/ml à 4 ng/ml apparaît nettement. Lorsque les concentrations atteintes sont supérieures ou égales à 3,5 ng/ml, l'origine infectieuse est fortement suspectée.

Le schéma 2 représente les valeurs de procalcitonine dans les sous-groupes des chocs septiques et non septiques. Il apparaît une différence entre les groupes documentés et non documentés.

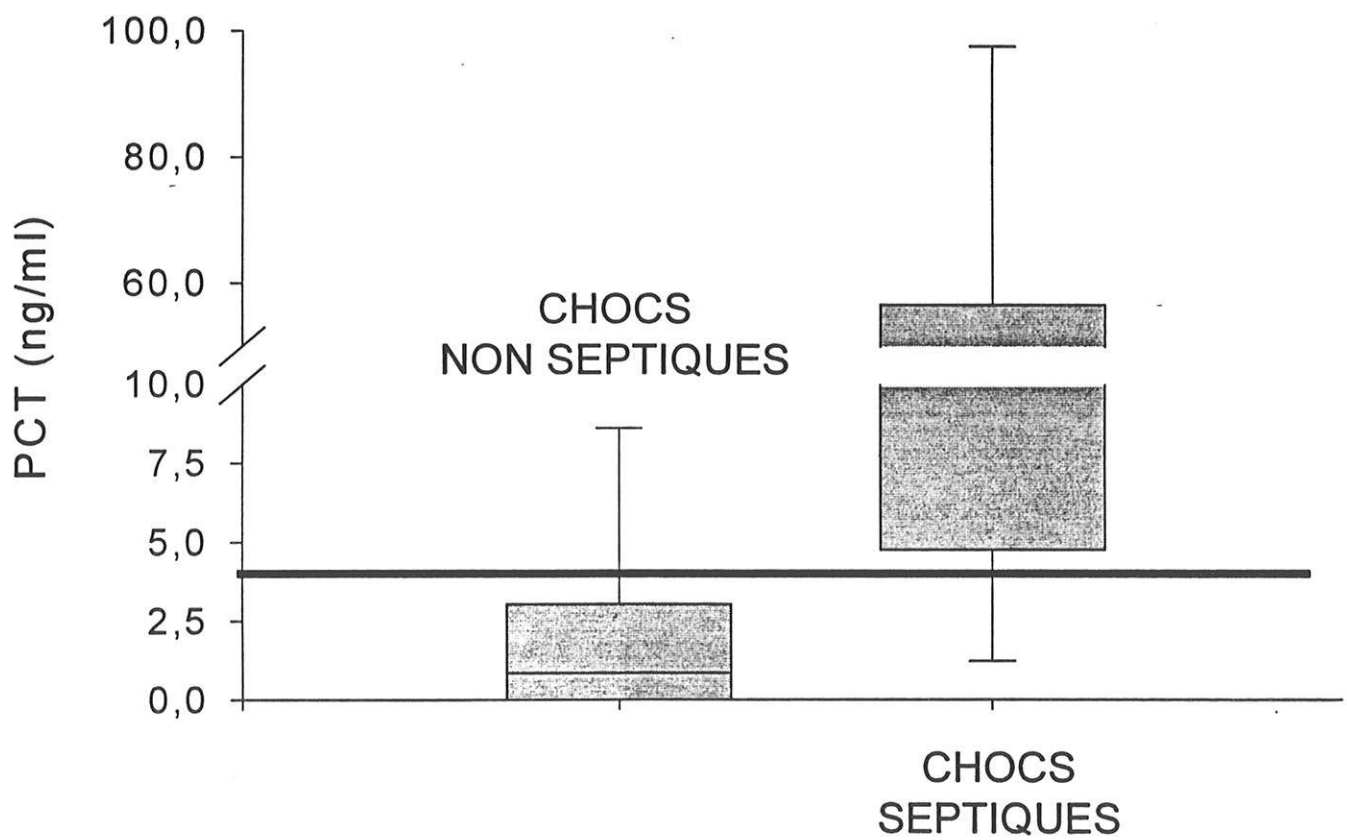
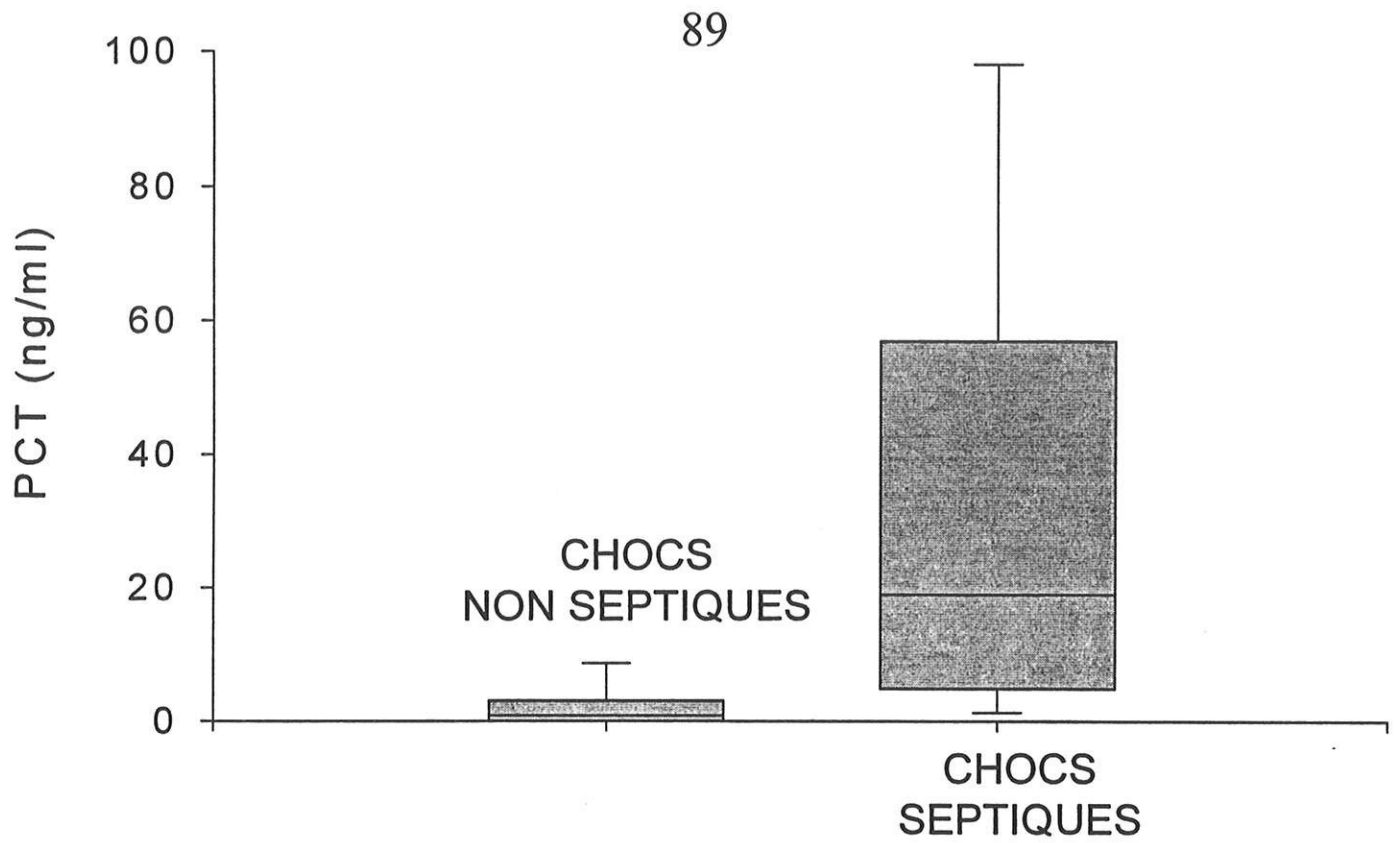


Schéma n°12 : Dosages de la procalcitonine (PCT) selon l'origine du choc

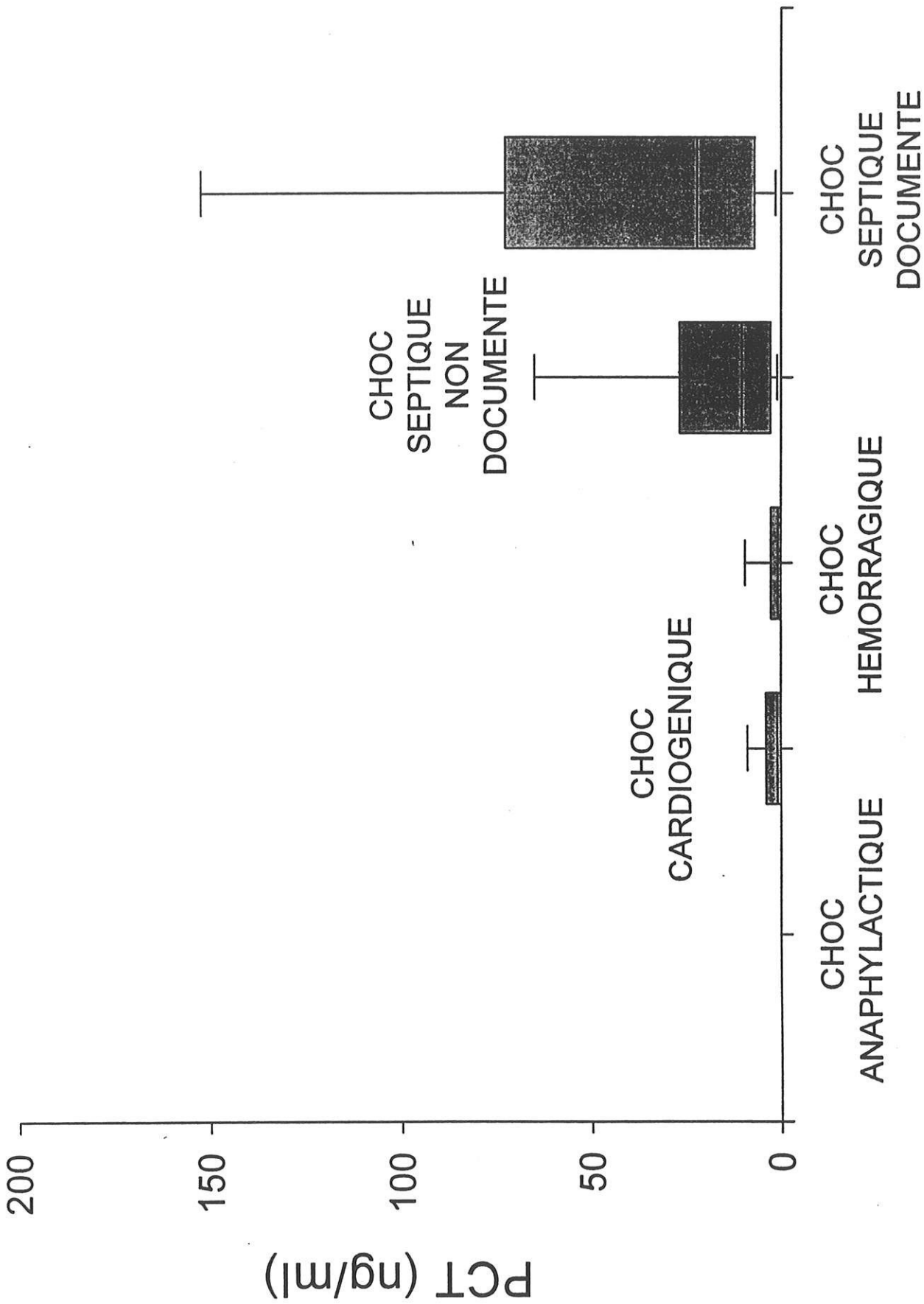


Schéma n°13 : Dosages de la procalcitonine (PCT) selon l'origine du choc

II - 2 - CORRELATION

II - 2 - a - Les lactates

Les concentrations de procalcitonine et les lactates, dans les différents groupes, sont résumés dans les tableaux V et VI.

Tableau V : Procalcitonine et lactates des patients des deux études.

	ETUDE SEPTIQUE	ETUDE NON SEPTIQUE	P
Procalcitonine sérique (ng/ml) [extrêmes]	47 ± 80 [0-669]	2,2 ± 3,2 [0-11,06]	< 0,0001
Lactates sériques (mmol/l) [extrêmes]	4,5 ± 4,4 [0,8-28,7]	7,7 ± 5 [1,9-26,9]	< 0,0001

Tableau VI : Procalcitonine et lactates des sous-groupes des deux études.

	GROUPE SEPTIQUE		GROUPE NON SEPTIQUE		
	SD	SND	HEMORRAGIQUE	CARDIOGENIQUE	ANAPHYLACTIQUE
Procalci- tonine (ng/ml)	57 ± 90,5	25,4 ± 44,2	2,2 ± 3,4	2,5 ± 3,2	0
Lactates (mmol/l)	4,7 ± 4,5	4,0 ± 4,1	7,3 ± 5,2	8,3 ± 4,9	3,7 ± 1,9

Dans le groupe septique, une analyse de corrélation est réalisée entre la concentration sérique de procalcitonine et les lactates sanguins

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration sérique de procalcitonine et de lactates ($r = 0,21$) {schémas 14, 15, 16}.

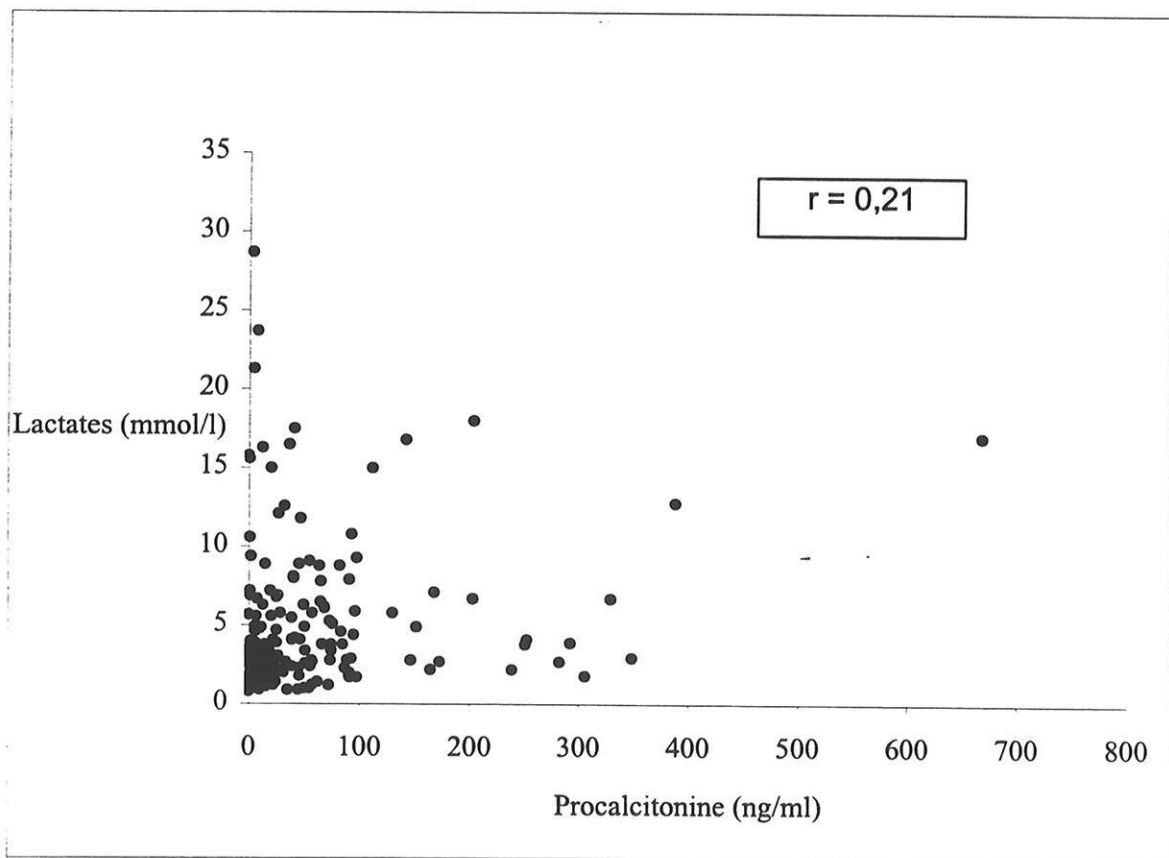


Schéma 14 : Groupe septique, corrélation procalcitonine - lactates

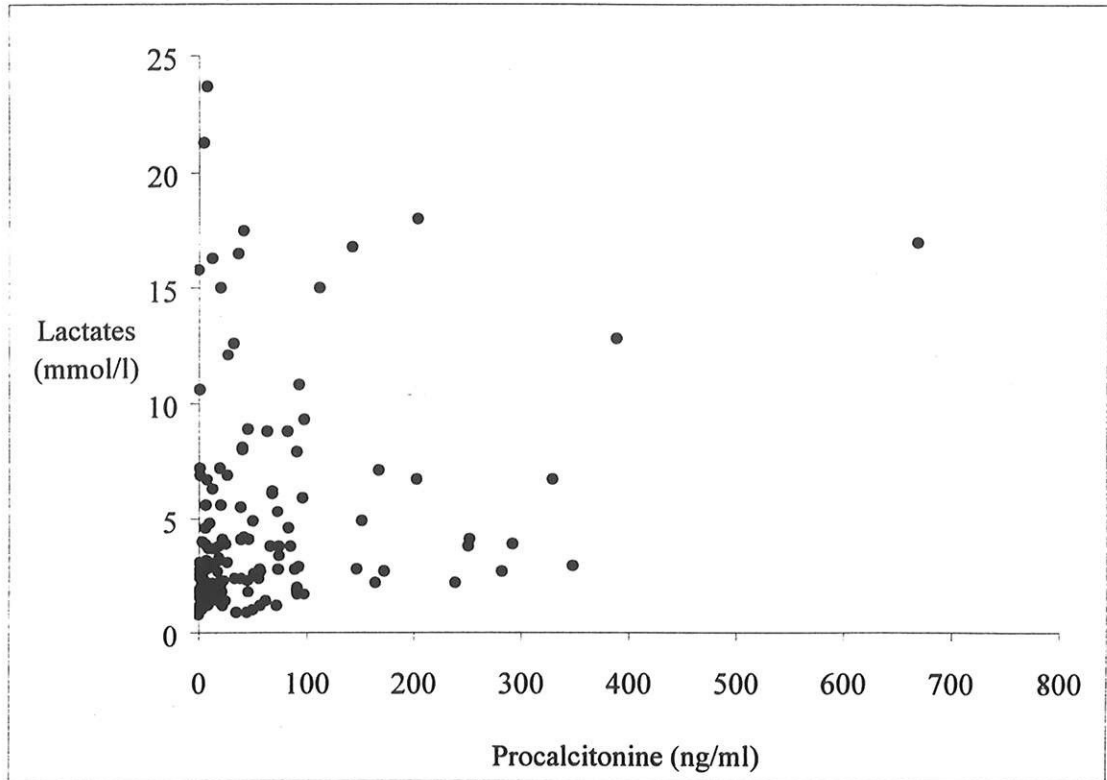


Schéma 15 : Groupe septique SD ; corrélation procalcitonine - lactates

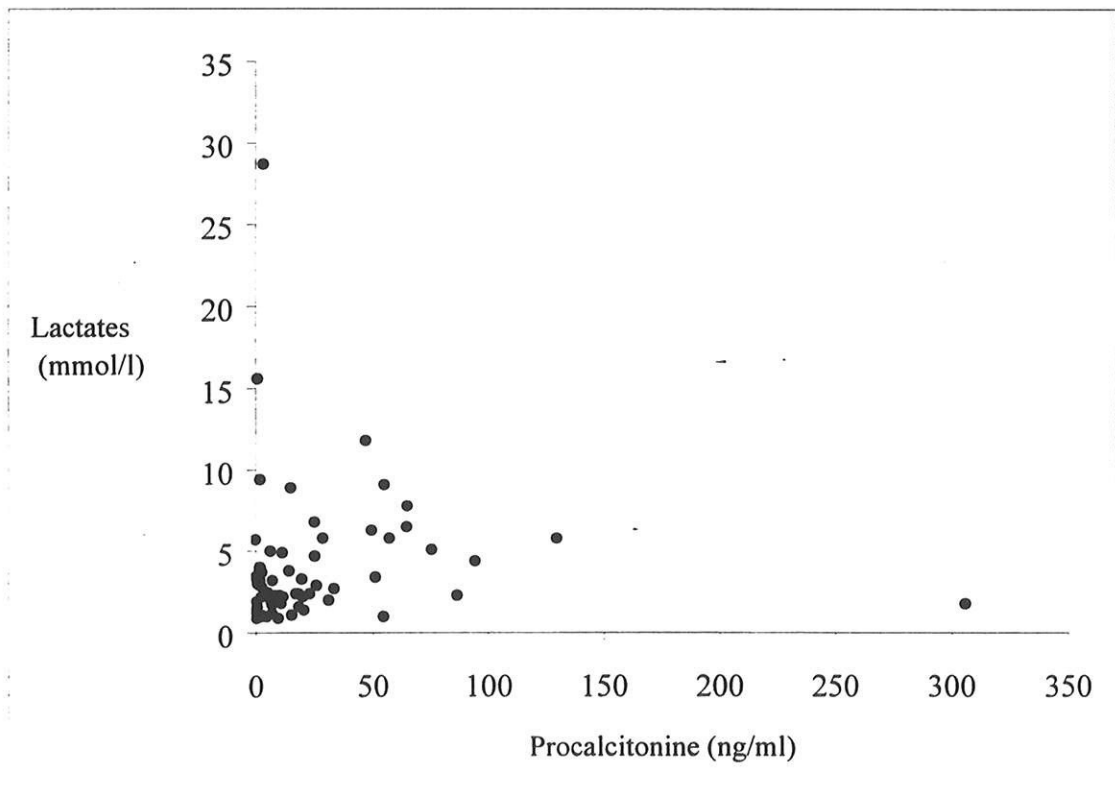


Schéma 16 : Groupe septique, groupe SND ; corrélation procalcitonine-lactates

Une analyse de corrélation est réalisée entre la concentration sérique de procalcitonine et celle des lactates dans le groupe non septique.

Il n'existe pas de corrélation entre ces deux paramètres ($r=0.05$) {schémas 17, 18, 19}.

Le groupe anaphylactique présente des taux de procalcitonine indosables chez les trois patients inclus.

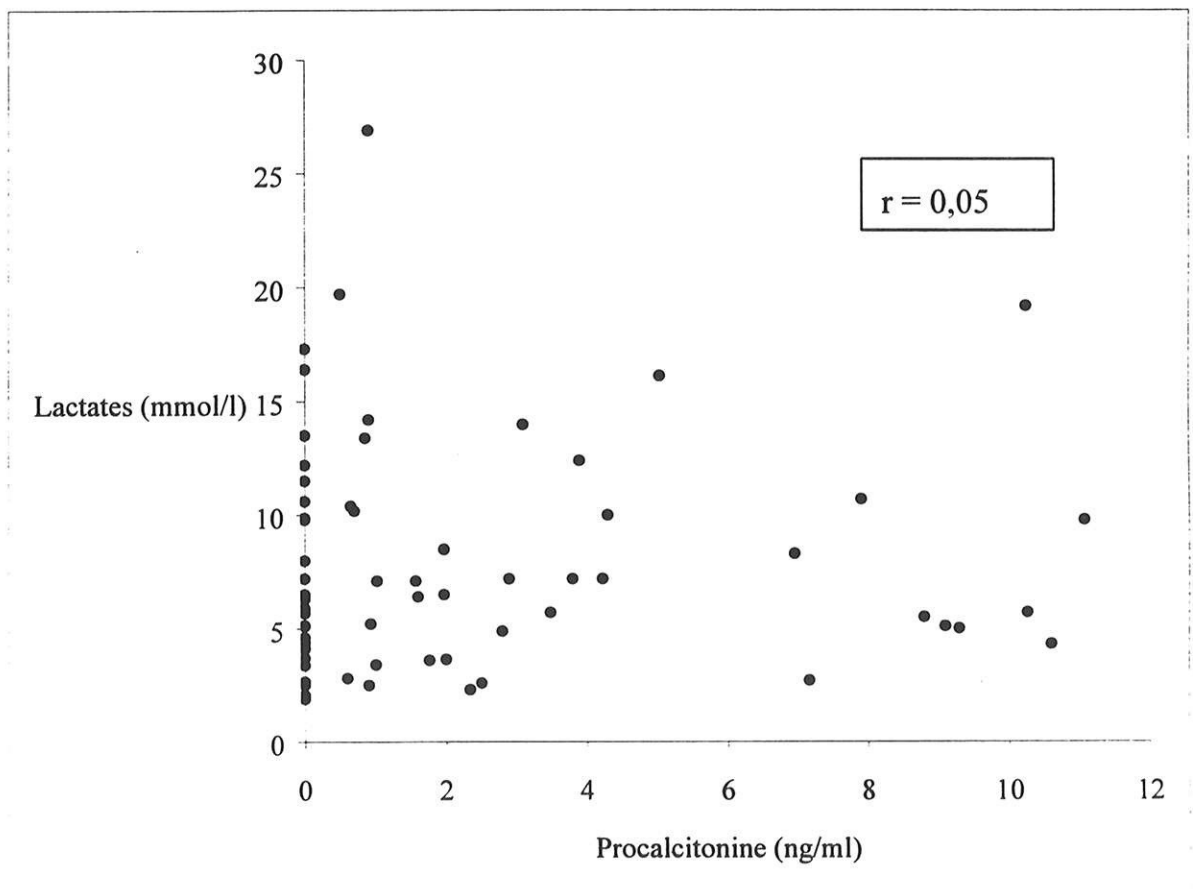


Schéma 17 : Groupe non septique ; corrélation procalcitonine - lactates

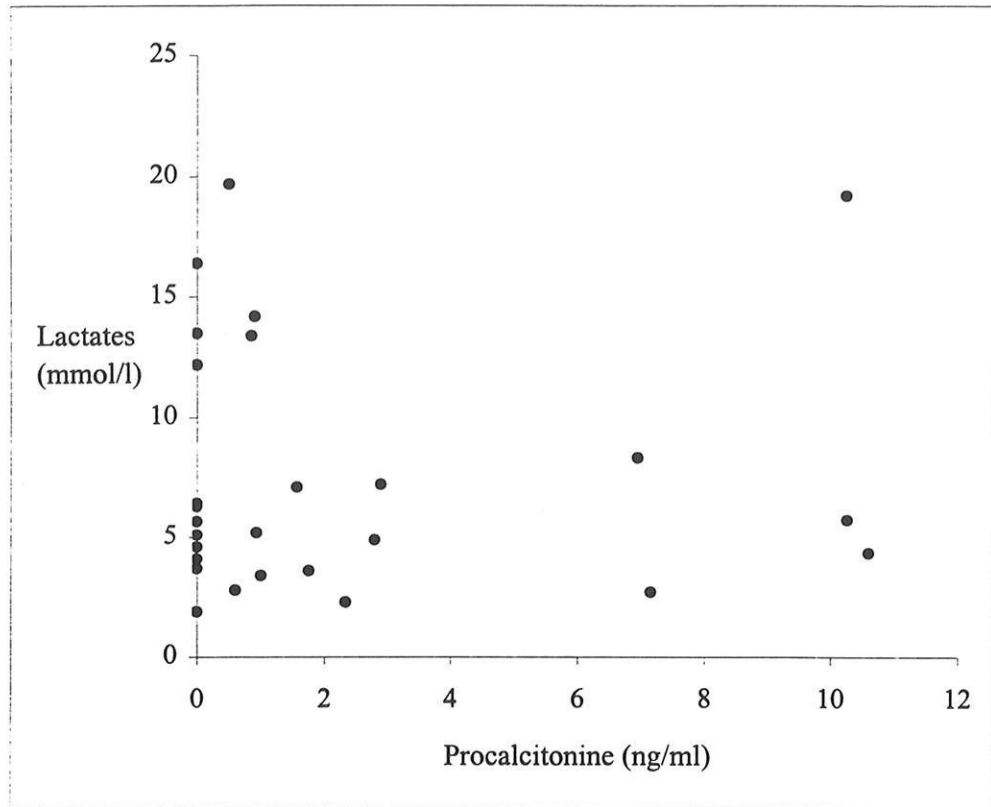


Schéma 18 : Groupe non septique ; groupe hémorragique, corrélation procalcitonine - lactates

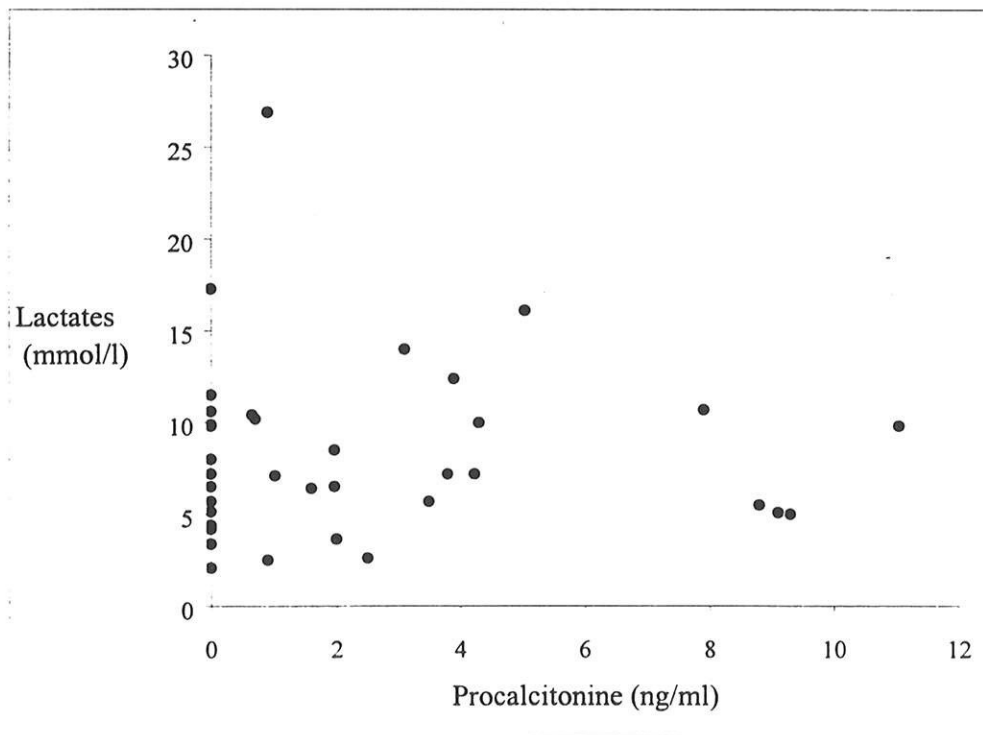


Schéma 19 : Groupe non septique ; groupe cardiogénique ; corrélation procalcitonine - lactates

II - 2 - b - Défaillances

Dans le groupe septique, la procalcitonine moyenne est calculée pour chaque groupe de défaillances. Dans le groupe présentant une défaillance d'organe, la concentration moyenne de procalcitonine est de 35 ± 51 ng/ml, de 44 ± 95 ng/ml pour 2 défaillances, de 53 ± 78 ng/ml pour 3 défaillances, de 81 ± 102 ng/ml pour 4 défaillances, et de 64 ± 101 ng/ml pour 5 défaillances.

Les différences entre les groupes ne sont pas significatives.

Dans le groupe non septique, la concentration moyenne de procalcitonine est indosable pour les patients présentant une, deux, et cinq défaillances. Chez les patients présentant trois et quatre défaillances d'organes, la concentration moyenne de procalcitonine est respectivement de $3,6 \pm 3,5$ ng/ml et $1,8 \pm 3,1$ ng/ml. Les différences ne sont pas significatives.

		Nombre de défaillances d'organes				
		1	2	3	4	5
Procalcitonine (ng/ml)	Groupe septique	35 ± 51	44 ± 95	53 ± 78	81 ± 102	64 ± 101
	Groupe non septique	0	0	$3,6 \pm 3,5$	$1,8 \pm 3,1$	0

II - 2 - c - IGS II

Il n'existe pas de corrélation entre la concentration sérique de procalcitonine et le score IGS II ($r = 0,19$) dans le groupe septique {Schémas 20, 21, 22}.

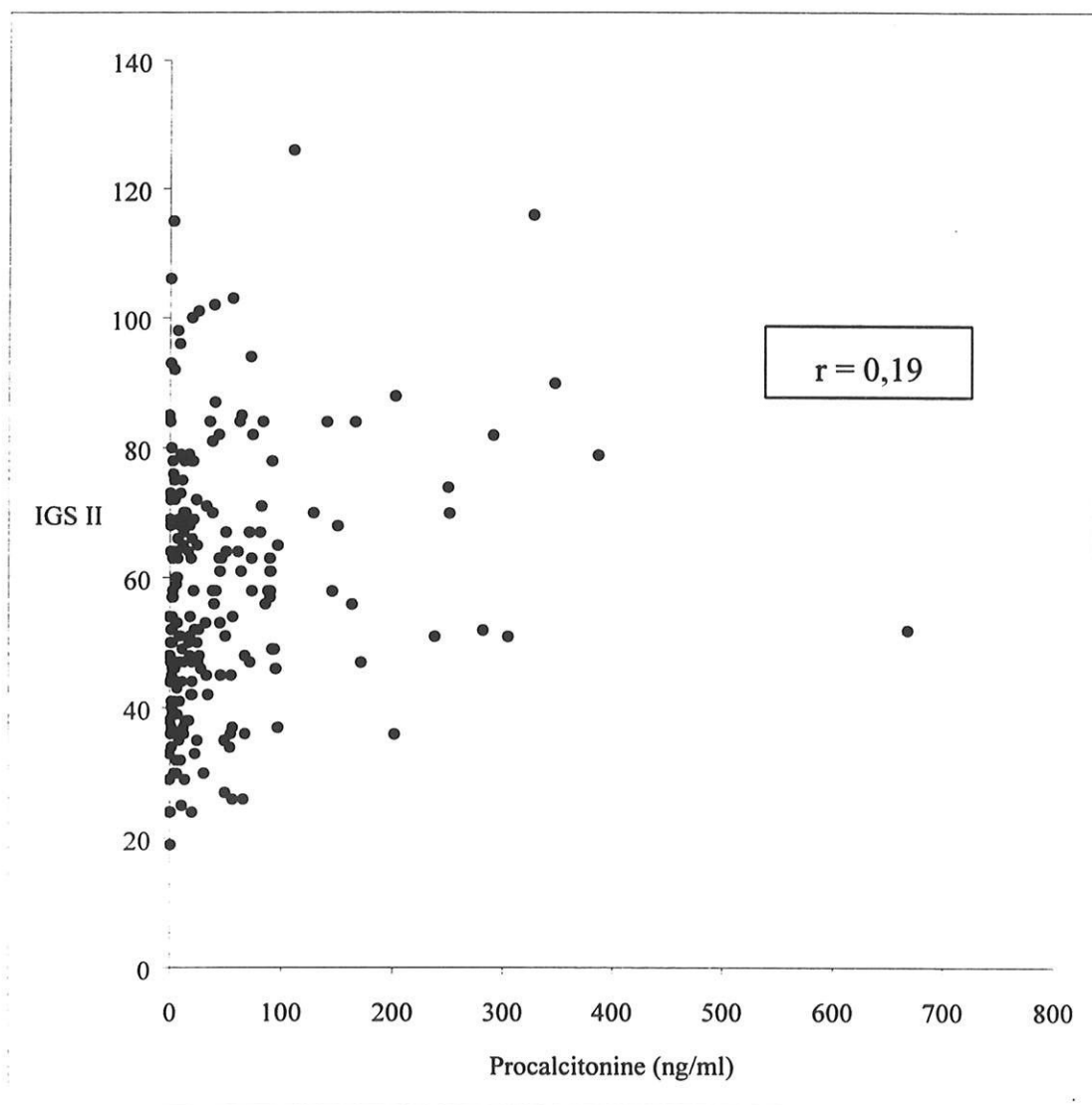


Schéma 20 : Groupe septique ; corrélation procalcitonine - IGS II

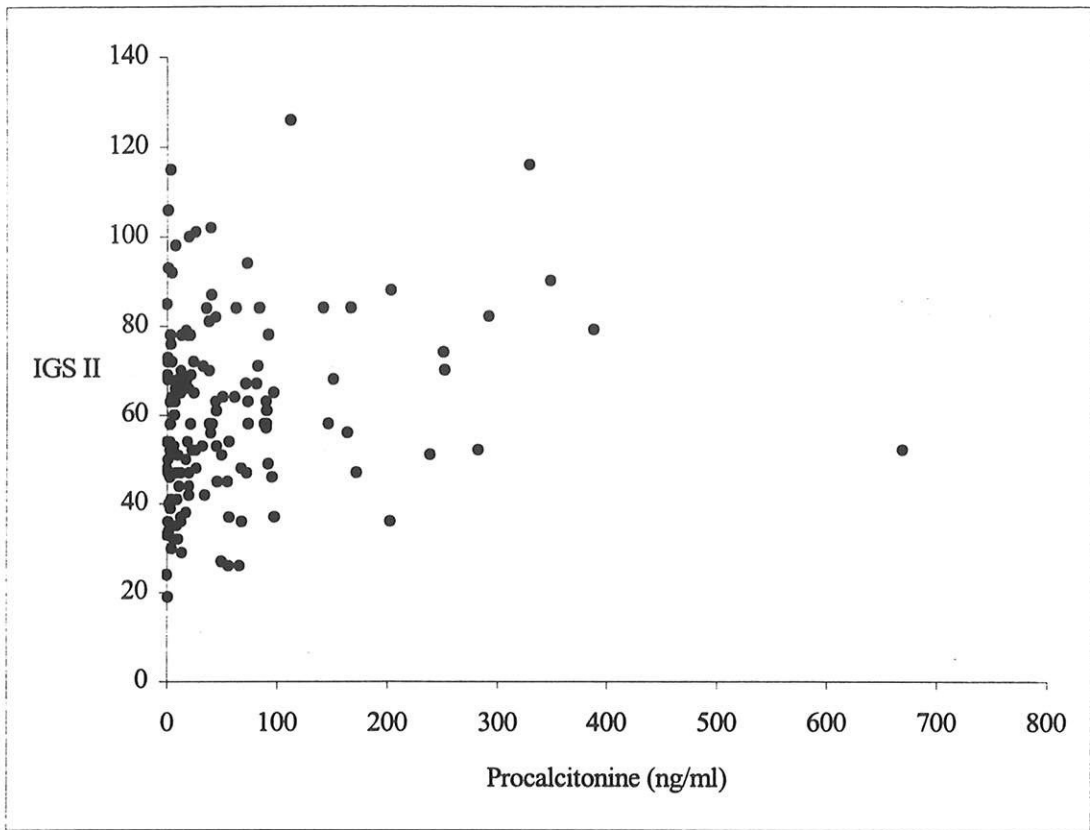


Schéma 21 : Groupe septique SD ; corrélation procalcitonine – IGS II

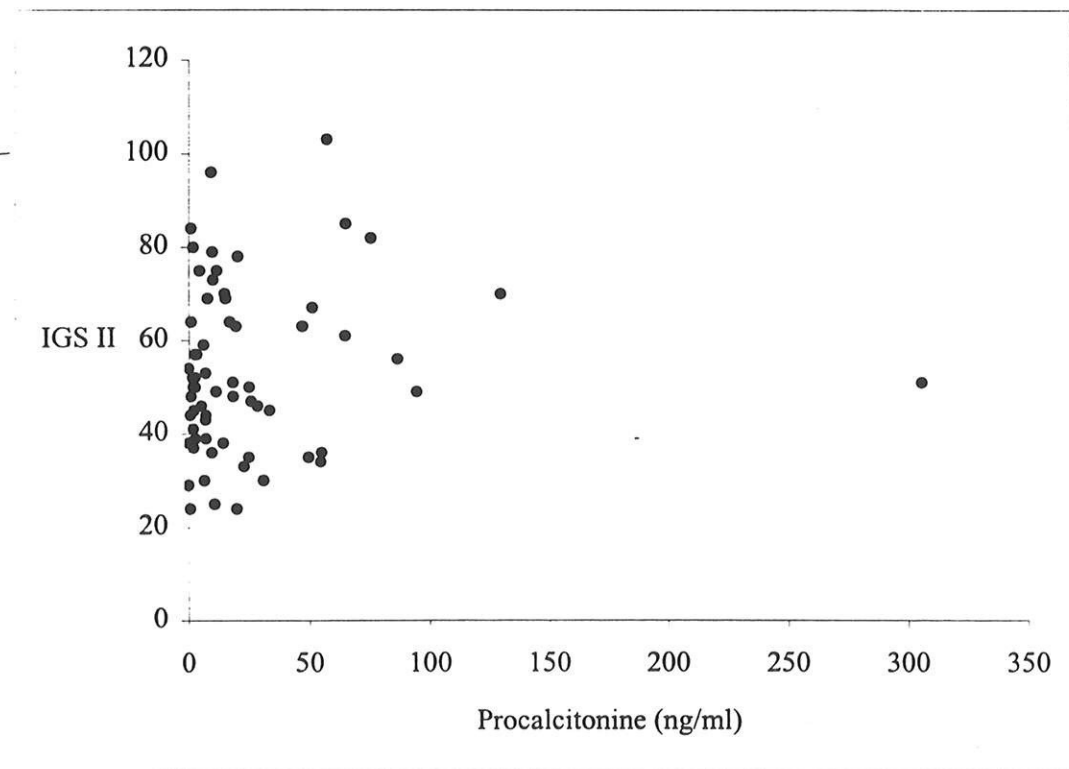


Schéma 22 : Groupe septique SND ; corrélation procalcitonine – IGS II

Il n'existe pas de corrélation entre la concentration de procalcitonine et le score IGSII ($r=0.05$) {schémas 23, 24, 25} La procalcitonine est indosable chez les trois patients du groupe anaphylactique. Il n'existe pas de corrélation entre l'IGS II et les concentrations de ces marqueurs.

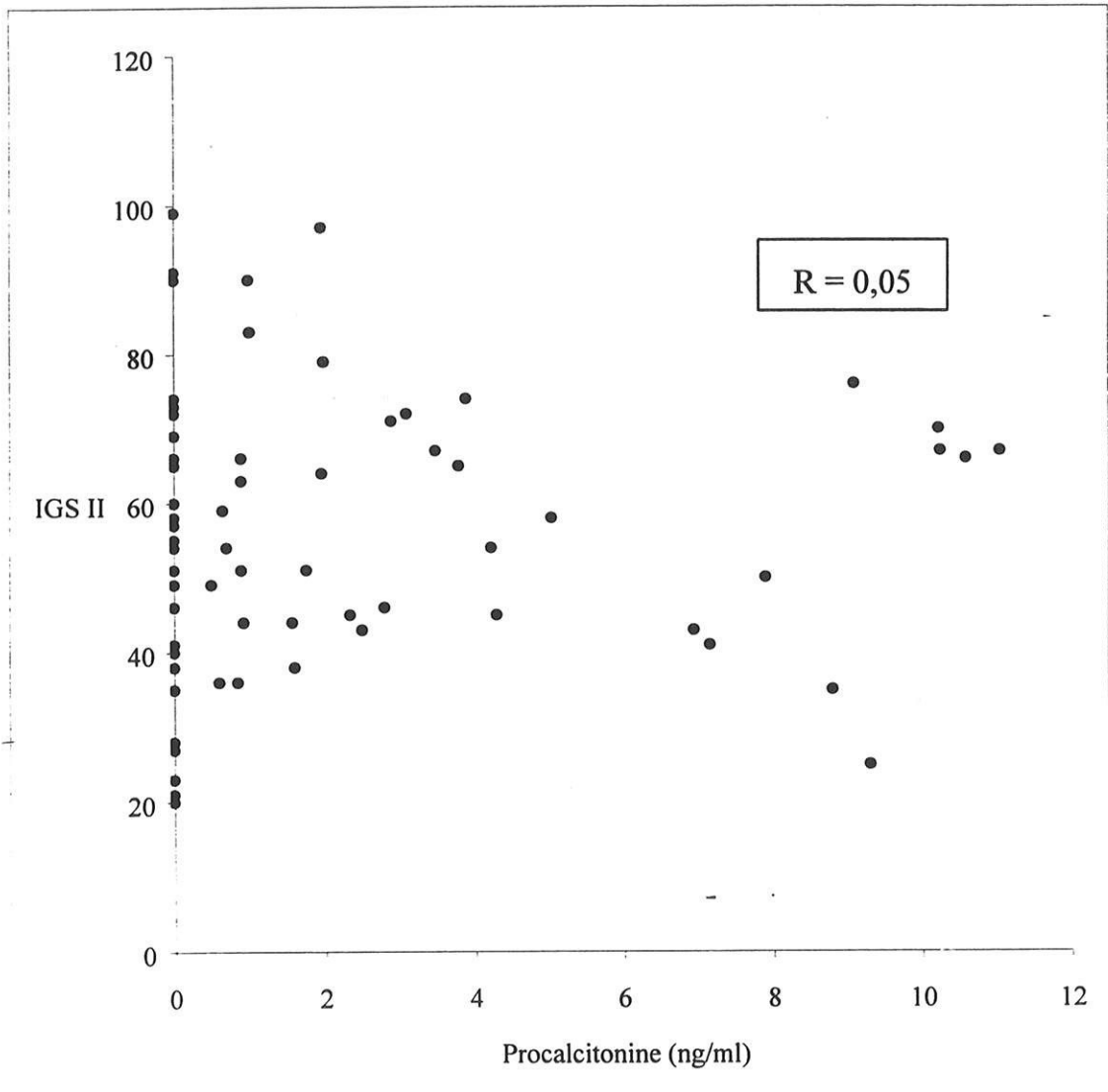


Schéma 23 : Groupe non septique ; corrélation procalcitonine – IGS II

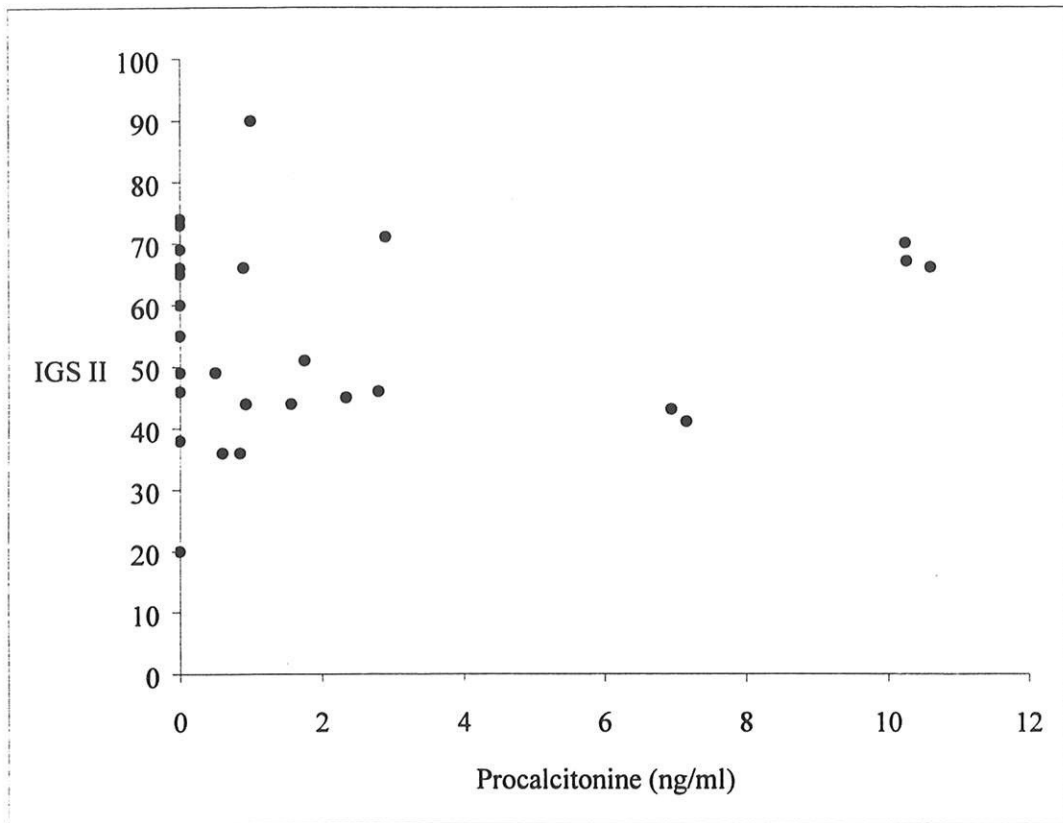


Schéma 24 : Groupe hémorragique ; corrélation procalcitonine – IGS II

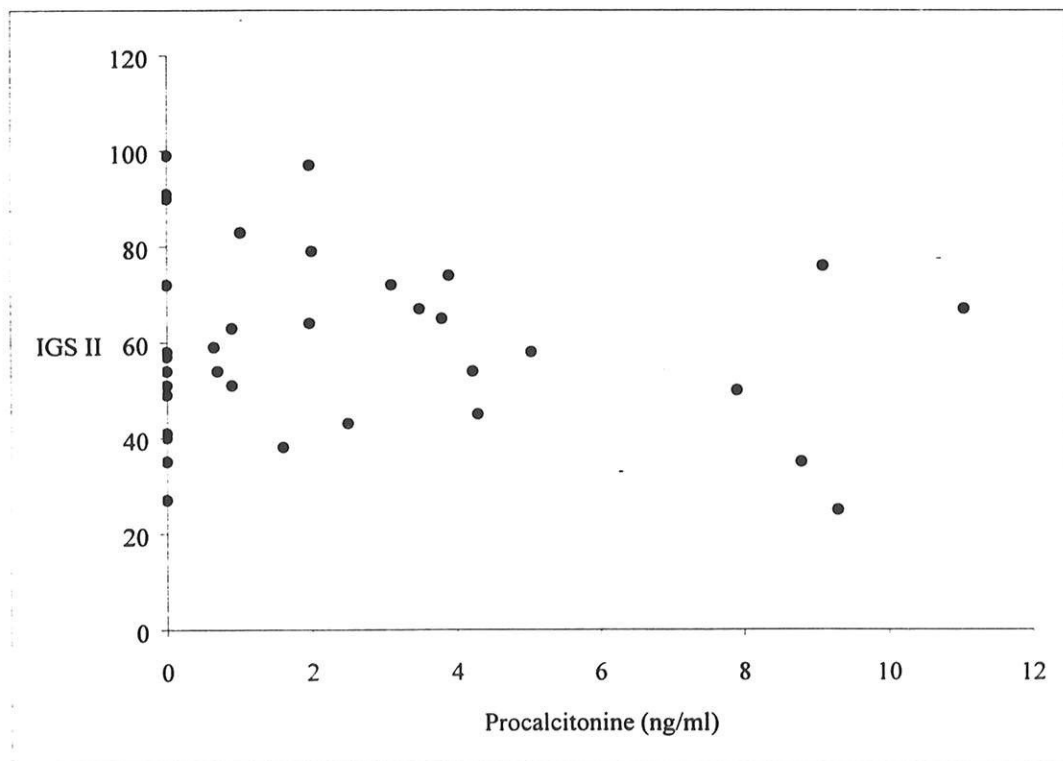


Schéma 25 : Groupe cardiogénique ; corrélation procalcitonine – IGS II

II - 2 - d - Décès

Si l'on considère les patients décédés au 28^{ème} jour, la concentration moyenne de procalcitonine sérique à l'admission dans le groupe septique est de $58,8 \pm 95,2$ ng/ml (extrêmes : 0–669). Celle du groupe survivant est de $35,5 \pm 58,5$ ng/ml (extrêmes : 0–306). Cette différence est significative ($p = 0,0094$).

Si l'on considère les patients décédés au 28^{ème} jour, la concentration moyenne de procalcitonine sérique à l'admission dans le groupe non septique est de $2,3 \pm 3,1$ ng/ml (extrêmes : 0–11,06). Celle du groupe survivant est de $2,1 \pm 3,4$ ng/ml (extrêmes : 0–10,6). Cette différence est non significative.

III - VALIDATION DES RESULTATS

Une courbe ROC a été réalisée pour une évaluation de la spécificité et sensibilité des résultats. Cette courbe, dont la valeur est de 0,903, affirme la validité des résultats.

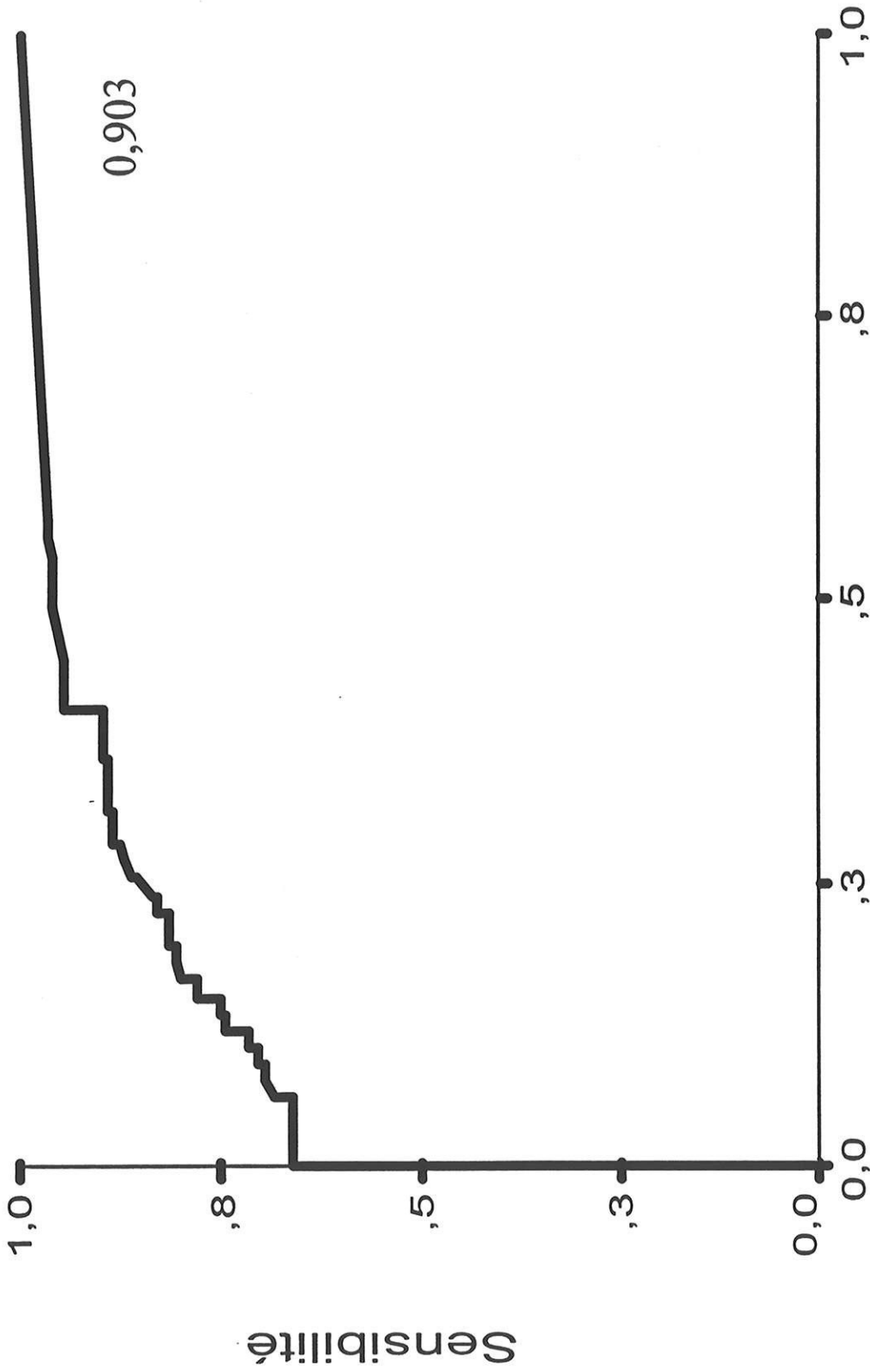


Schéma 26 : Courbe ROC du dosage de la procalcitonine comme marqueur prédictif d'une infection sous-jacente

Chapitre VI :

DISCUSSION

La préoccupation majeure des réanimateurs demeure toujours dans une gestion bien orientée des patients présentant une infection ou suspects de présenter une infection.

Un SIRS peut accompagner de nombreuses situations en réanimation, sans qu'il soit pourtant secondaire à une infection. Les signes de SIRS qui accompagnent une infection peuvent traduire une réponse inflammatoire, mais ne sont pas spécifiques d'un état infectieux (16). Parfois, les seules données cliniques ne permettent pas une certitude de diagnostic infectieux. Pourtant l'évaluation du pronostic et de la gravité de la situation est une urgence absolue et doit être faite le plus rapidement possible. Aucun marqueur biologique n'était jusqu'à présent apparu comme une aide diagnostique et pronostique vraiment sensible et spécifique. Depuis quelques années, l'attention s'est portée sur la procalcitonine. En 1993, Assicot et ses collaborateurs (11) ont les premiers publié des données sur l'existence d'une relation entre des taux de procalcitonine et la présence d'une infection chez l'enfant. A partir de cette base, de nombreuses études ont été publiées, essentiellement depuis 1998, qui visent à démontrer l'intérêt de la procalcitonine comme marqueur spécifique de l'infection bactérienne. Toutefois, les études portant sur la procalcitonine au cours des états de choc sont peu fréquentes. Les auteurs s'intéressent ici à la procalcitonine comme marqueur infectieux, permettant une orientation diagnostique dès l'admission d'un patient en état de choc.

La plupart des études sur la procalcitonine au cours des états de choc englobent généralement moins d'une centaine de patients (28, 32, 35, 39, 61, 116, 122). L'étude de Shroder (122) regroupe 24 patients en état de choc septique, Hatherill (61) réalise une étude prospective sur 75 enfants présentant un état de choc septique. L'équipe de De Werra (39) concerne une population de 29 patients et Claeys (35) a réalisé une étude prospective sur 53 patients. Le collectif de la présente étude s'élevant à 276 patients semble donc d'un grand intérêt de ce seul fait. Deux groupes s'y distinguent, l'un « septique » inclut 209 patients dont 144 ont une documentation bactériologique et 65 présentent un tableau clinique en

faveur d'un choc septique sans toutefois avoir de preuve bactériologique. L'autre groupe « non septique » inclut 67 patients, dont 28 présentent un choc hémorragique, 36 un choc cardiogénique et 3 un choc anaphylactique. Cette étude regroupe donc deux populations différentes, le groupe septique s'avérant quatre fois plus important que le groupe non septique. Malgré cela, les répartitions des populations sont comparables en ce qui concerne l'âge et le sexe, et ne présentent pas de différence statistiquement significative. Dans quasiment toutes les études sur la procalcitonine au cours des états de choc, les populations sont comparables pour l'âge et le sexe. Néanmoins, dans ces travaux, les auteurs considèrent le nombre de patients inclus comme trop faible et constituant une limite à l'argumentation des résultats. La plupart des publications portant sur la procalcitonine provient de l'observation humaine et non pas de démonstrations expérimentales. En effet, seuls les dosages réalisés chez le primate se rapprochent de ceux de l'homme et peuvent être utilisés de ce fait. Dans le cadre des états de choc, Redl (116) réalise ainsi une étude prospective expérimentale comparative entre choc septique et hémorragique portant sur 22 babouins. Mais une interprétation significative des résultats est, là encore, limitée par le faible nombre d'animaux inclus.

Dans ce travail, le score de gravité et le nombre de défaillance sont colligés pour chaque patient. Tous les patients inclus présentent un état de choc. Les populations, qu'elles soient septiques ou non, sont comparables en ce qui concerne le score IgGS II. Le nombre moyen de défaillances d'organe est significativement plus élevé dans le groupe non septique ($p = 0,01$). Ceci s'explique par le fait que lors de chocs cardiogénique, hémorragique ou anaphylactique, le bas débit survient brutalement. Les défaillances apparaîtront donc plus précocement. Au cours du choc septique, le bas débit se constitue plus progressivement et les défaillances apparaissent avec un certain délai. En ce qui concerne les décès, les deux groupes sont tout à fait comparables et ne présentent pas de différence significative. Les sous-groupes sont également comparables. Aucun décès n'a été recensé dans le groupe de patients présentant un choc anaphylactique.

Les patients en état de choc présentent le plus souvent une lactatémie augmentée (20). Dans cette étude, un seul dosage de lactates a été réalisé lors de l'admission des patients. Une différence significative apparaît entre les deux groupes individualisés. Les concentrations sériques de lactates sont plus élevées dans le groupe non septique. L'explication proposée rejoint celle sur les défaillances d'organes. En effet, dans les chocs non septiques la brutalité des phénomènes influence la précocité des défaillances. Le dosage des lactates permet d'apprécier l'équilibre entre apport d'oxygène aux tissus et son utilisation métabolique. Il illustre donc directement la mise en route d'un métabolisme anaérobie. Un état de choc, accompagné de plusieurs défaillances, verra augmenter les taux de lactates d'autant plus que le choc est prolongé et les défaillances nombreuses. Ceci explique la différence significative existante entre les deux groupes.

Les nombreuses études déjà réalisées dans les services d'urgence ou de réanimation ont relevé une augmentation significative de procalcitonine chez les patients présentant une infection ou un choc septique (4, 26, 28, 32, 39, 59, 97, 124, 127, 130). Un dosage précoce de procalcitonine permet, selon ces auteurs, de différencier rapidement infection et SIRS, choc septique et insuffisance circulatoire aiguë non infectieuse. Dans la présente étude, la concentration de procalcitonine dosée à l'admission est plus élevée dans le groupe des patients septiques, la différence étant significative. De plus, au sein du groupe septique se distinguent les patients présentant une documentation bactériologique et confirmant donc l'origine septique du choc et les patients dont la bactériologie est négative, où le diagnostic de choc septique est posé seulement devant l'histoire clinique et l'examen. Là encore, la différence des concentrations de procalcitonine entre les deux groupes s'est révélée significative. Les valeurs extrêmes dans le groupe septique vont de 0 à 669, celles dans le groupe non septique sont beaucoup plus faibles allant de 0 à 11,06. Au vu de ces résultats, il est admis que le dosage de procalcitonine, réalisé à l'admission des patients, permet d'orienter le diagnostic vers une origine septique.

Une concentration de procalcitonine supérieure ou égale à 3,5 ng/ml apparaît être la valeur seuil à partir de laquelle l'origine septique du choc est retenue.

Cette notion de valeur seuil est primordiale pour l'analyse des concentrations de procalcitonine au cours de différentes situations cliniques. Initialement, la procalcitonine était annoncée comme marqueur spécifique de l'infection. Dandona (37), en 1994, montre qu'après l'injection d'endotoxine chez les volontaires sains, on observe quatre heures après, une franche élévation de la procalcitonine. Celle-ci demeure élevée, en plateau sur 24 heures. Cette cinétique a été reproduite lors d'un choc septique à *acinetobacter baumani* (23). Toutefois, la présence d'une endotoxémie ou d'une infection n'est pas indispensable à l'induction de la libération de procalcitonine (100). La seule injection de cytokines proinflammatoires (notamment TNF et IL-6) peut induire une libération de procalcitonine (103). A l'inverse, une cytokine anti-inflammatoire (IL-10) n'a pas cet effet (103). Donc, quel que soit le facteur déclenchant, les cytokines libérées peuvent induire la libération secondaire de procalcitonine. Ceci pourrait expliquer les élévations de procalcitonine lors de réactions inflammatoires systémiques en l'absence d'infection. Cela dit, même si les cytokines peuvent induire la libération de procalcitonine, les taux observés sont plus faibles que lors d'une stimulation par l'endotoxine bactérienne (103). Dans les études portant sur la procalcitonine, ces valeurs seuils sont extrêmement variables. De Werra (39) considère qu'une valeur seuil de 1,5 ng/ml est suffisante pour orienter le diagnostic vers l'origine septique d'un choc. Sur les 29 patients, 15 présentent un choc septique, 7 un choc cardiogénique et 7 une infection sans état de choc. La valeur seuil définie dans cette étude semble significative mais la population est trop faible pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives. L'équipe de Cheval (32) a également travaillé sur les états de choc. 60 patients sont inclus dans l'étude, dont 16 chocs septiques et 18 chocs cardiogéniques (ainsi que 16 états infectieux et 10 patients « contrôle »). Les auteurs admettent ici une valeur seuil proche de 5 ng/ml. Ceci est plus proche des résultats de Meisner (89) qui a constaté une augmentation de procalcitonine les jours suivant une intervention chirurgicale. Cette élévation est liée à l'agression

tissulaire sans rapport avec une infection. En dehors de toute complication, les taux se normalisent en 3 à 5 jours. C'est lorsque la concentration de procalcitonine reste supérieure à 5 ng/ml que les auteurs suspectent une complication infectieuse. Ce travail englobe 130 patients. Il montre qu'en postopératoire des concentrations de procalcitonine demeurent modérées ; celles supérieures ou égales à 5 ng/ml sont très significatives d'un sepsis. Malgré la variabilité des valeurs seuils proposées, la valeur prédictive d'une élévation de procalcitonine comme marqueur d'infection ou de choc septique semble très satisfaisante, avec une sensibilité et une spécificité qui approchent ou dépassent 80 % selon les différentes études (28, 32, 39, 59, 97). La courbe ROC réalisée dans cette étude affirme la validité des résultats obtenus avec une valeur de 0,903 ; une valeur seuil entre 3,5 ng/ml et 4 ng/ml a été mise en évidence et semble donc être significative d'une origine septique.

La présence de concentrations de procalcitonine indosables dans le groupe septique est à souligner (5 indosables pour le groupe SD, 3 pour le groupe SND). Il se pose le problème des faux négatifs et de l'élévation des concentrations en fonction des pathologies.

L'appréciation de la valeur diagnostique de concentrations de procalcitonine doit être prudente. En effet, il n'y a pas de libération significative de procalcitonine lors d'infections localisées. Certains auteurs ne mettent pas en évidence de différence entre SIRS et sepsis (28, 127, 130) voire même entre SIRS et sepsis sévère (127). Cela pourrait expliquer les résultats discordants de certaines études selon lesquelles la valeur prédictive de la procalcitonine apparaît inférieure à celle de la CRP (127, 130). Le site de l'infection pourrait également jouer un rôle sur l'intensité de la libération de procalcitonine lors d'une infection. Dans les pneumopathies communautaires sans bactériémie l'élévation de la procalcitonine est inconstante (61 % des patients) (62, 146) ou faible (0,2 ng/ml) (100). Mais le faible nombre de sujets et les autres limites de ces études les rendent difficilement transposables aux patients de réanimation (39, 62, 100, 146). Le type de germe semble avoir un impact sur la libération de procalcitonine. Cependant, il n'existe pas d'études montrant une différence entre infections à bacilles Gram négatif et positif, cocci Gram positif et négatif (32, 127). Certaines publications montrent de

faibles taux en cas d'infection à bacille de Koch ou germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* et *Chlamydia pneumoniae* et *Pneumocystis carinii*) (62, 146).

Un autre critère à développer est l'étude de la cinétique de la procalcitonine. La présente étude tend à montrer l'intérêt diagnostique d'un dosage unique de procalcitonine. Mais dans la littérature, au contraire, les auteurs insistent sur l'intérêt des dosages itératifs pour pouvoir apprécier l'évolution et la réponse au traitement (18, 106, 122, 143). L'analyse de la cinétique a ainsi été réalisée dans diverses situations cliniques.

Chez les brûlés, le traumatisme thermique, en l'absence de surinfection ou de relation avec une éventuelle endotoxémie, est capable de générer une augmentation de procalcitonine. Celle-ci fait suite au pic de TNF et d'IL-6 (30). Dans les 24 heures suivant une brûlure, les concentrations moyennes de procalcitonine varient entre 0,2 et 4 ng/ml. Le pic se situe dans les trois premiers jours suivant la brûlure, avec une normalisation au 10^{ème} jour. Les concentrations de procalcitonine mesurées dans l'étude de Carsin, sur 40 patients brûlés, de la 24^{ème} heure au 7^{ème} jour après l'admission, sont apparemment corrélées à la gravité de la brûlure. Le dosage de la procalcitonine à l'admission ne semble pas, dans ce contexte, être prédictif de la survenue d'une infection (140) que seul le suivi au cours du temps peut préciser. Au cours des polytraumatismes, on observe une élévation précoce et transitoire des taux de procalcitonine, même en l'absence d'infection (94, 104, 142). Dans un modèle expérimental de traumatisme avec choc hémorragique et réexpansion volémique, la procalcitonine augmente 2 heures après le début de la reperfusion (donc 5 heures après le début du choc hémorragique) et reste élevée jusqu'à la 32^{ème} heure. Cette élévation est précédée d'une élévation d'IL-6. Chez l'homme, la procalcitonine augmente dans les premières 24 heures suivant le traumatisme (94, 142) avec une diminution au 3^{ème} jour. Cependant, des concentrations d'environ 1 ng/ml peuvent persister jusqu'au 5^{ème} voire 14^{ème} jour (142). Le pic de procalcitonine à l'admission apparaît corrélé à la gravité immédiate mais ne peut toutefois être prédictif de la mortalité ou de la survenue d'un problème infectieux (94, 142). Dans ces deux catégories, c'est-à-dire brûlés et polytraumatisés, l'étude de la cinétique apparaît d'un grand intérêt, d'autant plus

que les concentrations de procalcitonine sont élevées à l'admission, seul un pic survenant secondairement pourrait être spécifique d'un sepsis.

Nombre d'auteurs se sont également penchés sur les périodes postopératoires, dans différents types de chirurgie. La plupart des études ont été réalisées en chirurgie cardiaque et plus particulièrement les chirurgies avec circulation extracorporelle (3, 9, 10, 76, 83). Une élévation des concentrations de procalcitonine apparaît au 1^{er} et 2^{ème} jour postopératoire. Les concentrations sont en moyenne inférieures à 2 ng/ml et un retour à la normale est observé en 5 jours maximum (9, 10, 76, 89). Si une complication infectieuse survient, on constate une élévation d'apparition secondaire (3, 9, 10). Au-delà des 48 premières heures postopératoires, la procalcitonine a une bonne valeur prédictive d'infection postopératoire. L'équipe d'Aouifi (10) établit une valeur seuil à 1 ng/ml pour les sepsis sévère avec sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative respectivement de 85 %, 95 %, 96 % et 84 %. Mais ces résultats peuvent être faussés par la prise d'antibiotiques. Selon ces auteurs, la valeur seuil à partir de laquelle on différencie sepsis sévère et choc septique est 10 ng/ml. Les conclusions tirées en chirurgie cardiaque sont les mêmes que celles constatées dans d'autres types de chirurgie telles que la chirurgie lourde colorectale (89, 118, 119). Les petites chirurgies, telles les cholécystectomies ou hernies, sont associées à des élévations mineures de procalcitonine (89, 118, 119). Par contre, des concentrations élevées de procalcitonine sont constatées en postopératoire immédiat sur des chirurgies plus lourdes (89). De même dans la chirurgie cardiaque, la procalcitonine reste corrélée à la survenue de complications infectieuses postopératoires (89, 118).

Toutes les situations capables d'induire un SIRS peuvent générer une élévation précoce de la procalcitonine en l'absence d'infection. Il semble que dans ces circonstances une élévation transitoire de procalcitonine soit un phénomène normal. Les valeurs seuil de normalité sont difficiles à établir et la cinétique semble être le facteur principal d'analyse en tenant compte du facteur déclenchant et du délai de survenue par rapport au dosage initial de procalcitonine. Les dosages itératifs de procalcitonine semblent, selon les différentes études, le meilleur élément prédictif d'infection.

Il n'en reste pas moins qu'un dosage unique à l'admission présente un intérêt indiscutable dans des situations critiques telles que celles des chocs. Mais cet intérêt demeure principalement diagnostique. Le suivi d'une cinétique permet, en plus d'une valeur diagnostique, d'avoir un suivi évolutif et de pouvoir ainsi juger de la gravité et d'apprécier la réponse au traitement. En effet, au long d'une antibiothérapie efficace on observe des taux dégressifs de procalcitonine (59, 119, 122, 130).

Des comparatifs avec les autres marqueurs de l'inflammation ont été réalisés dans la plupart des études concernant la procalcitonine. Il en ressort une valeur diagnostique de la procalcitonine supérieure à celle de la CRP ou des autres marqueurs biologiques (27, 28, 32, 39, 59, 97, 124). Mieux, la libération de la procalcitonine lors d'une infection apparaît être en relation avec la gravité de l'infection. Si une bactériémie est associée à l'épisode infectieux, les taux de procalcitonine sont plus élevés dès l'admission (4, 127, 130). D'autres marqueurs, longtemps utilisés, le restent par certaines équipes.

Le marqueur en concurrence directe de la procalcitonine reste la C-réactive protéine. Cependant, dans des situations cliniques telles que la période postopératoire précoce, la température, les globules blancs, la C-réactive protéine ont peu d'intérêt pour le diagnostic d'une complication infectieuse. En effet, ces trois paramètres augmentent chez tous les patients avec une amplitude similaire. La C-réactive protéine augmente de façon retardée (48 heures) et reste durablement élevée (une semaine). Mais, la plupart des études la démontre comme non contributive (9, 10, 89, 118) pour le diagnostic d'infection. Selon ces auteurs, la procalcitonine permet un diagnostic plus spécifique et plus précoce. La majorité des études centrées sur la procalcitonine montrent une valeur diagnostique de la procalcitonine supérieure à celle de la C-réactive protéine et autres marqueurs (59, 97). La procalcitonine et l'étude de sa cinétique semblent corrélérer à la gravité de l'infection et aux scores de défaillance. Les taux de C-réactive protéine à l'inverse n'apparaissent pas varier en fonction de la gravité (92, 127). Suprin (127) et Ugarte

(130) ont mis en évidence des discordances, avec peu de différences des taux entre SIRS et sepsis, SIRS et sepsis sévère. Ceci pourrait expliquer la valeur prédictive de procalcitonine plus faible que celle de la C-réactive protéine (127, 130). De plus, l'utilisation de la C-réactive protéine dans le suivi thérapeutique a montré moins d'intérêt que celui de la procalcitonine. En effet la C-réactive protéine augmente puis plafonne et persiste de manière prolongée sur plusieurs jours à taux élevés. En dépit de l'engouement pour la procalcitonine, des études récentes vont à contre-courant (111) et mettent en doute son intérêt. Les auteurs replacent la C-réactive protéine et l'IL-6 comme marqueurs primordiaux de l'inflammation aiguë. L'IL-6 et la C-réactive protéine apparaissent étroitement corrélées (103). Des élévations massives de C-réactive protéine ont été constatées dans des infections sévères. La mesure de la C-réactive protéine a été étudiée dans différentes situations cliniques. Deux études récentes à ce sujet ont pu fixer une valeur seuil pour le diagnostic de sepsis : 50 mg/l (sensibilité 98,5 %, spécificité 75 %) dans l'étude de Pova (111) et 79 mg/l (sensibilité 71,8 %, spécificité 66,6 %) dans le travail d'Ugarte (130). La C-réactive protéine apparaît pour ces auteurs comme une mesure utile au diagnostic de sepsis. Pour Pova (111), la C-réactive protéine, test bon marché, reproductible dans tous les hôpitaux, serait un instrument utile au diagnostic d'infection, de même pour le monitoring de la réponse à l'antibiothérapie.

Les constatations récurrentes de la C-réactive protéine ne réduisent aucunement le fait que la procalcitonine soit un marqueur intervenant pour l'orientation diagnostique au cours d'un état de choc. Cela apparaît clairement dans la présente étude. Des études de corrélation ont été réalisées pour pouvoir mieux appréhender la valeur exacte du dosage de la procalcitonine.

Une étude de corrélation entre procalcitonine et lactates n'a donné aucun résultat significatif. En effet, les concentrations sériques de lactates sont corrélées à la gravité et au nombre de défaillances découlant d'une agression tissulaire prolongée. Cela peut être constaté dans tout état de choc et non exclusivement au cours des chocs septiques.

Une étude de corrélation a également été réalisée avec score de gravité et défaillances d'organe. La valeur moyenne de procalcitonine est calculée au sein de chaque groupe en fonction du nombre de défaillances. La procalcitonine est à $2,5 \pm 1$ et $2,2 \pm 1$ respectivement dans les groupes non septiques et septiques ($p = 0,01$). Ce résultat est statistiquement significatif. Le bas débit brutal au cours des états de choc cardiogéniques et hémorragiques explique que les défaillances apparaissent plus précocement que dans un choc septique où l'évolution est plus progressive.

La procalcitonine a été, de la même façon, corrélée au score IgGSII au sein de chaque groupe. Il ne semble pas exister de liaison entre ces deux paramètres. Cela discordait avec les nombreuses études qui associent une concentration élevée de procalcitonine à un facteur de gravité et de mauvais pronostic (59, 61).

La procalcitonine apparaît comme un bon marqueur de la gravité de retentissement systémique de l'infection. Zéni (147) puis Harbath (59) et Muller (97) ont mis en évidence une augmentation significative des taux de procalcitonine en fonction de la gravité du sepsis, évalué selon les critères de Bone. Ainsi, les suivis cinétiques de ces études ont montré que les taux de procalcitonine se caractérisent par des taux croissants lors de sepsis, sepsis sévère ou choc septique. Cet aspect cinétique de la procalcitonine, noté dans ces études, semble corrélérer au mauvais pronostic. Un dosage unique de procalcitonine réalisé à l'admission ne permet pas de juger du pronostic. Dans le cas des pancréatites aiguës, la procalcitonine apparaît comme critère de gravité (73, 74) avec des concentrations significativement élevées chez les patients présentant une nécrose surinfectée (114). La procalcitonine semble alors corrélée à la gravité de l'infection. Un suivi au jour le jour en pré et postopératoire, si intervention il y a, permet d'évaluer la réponse au traitement et de prédire une évolution vers le décès. La corrélation qui objective les autres études entre gravité de la pathologie et procalcitonine ne peut être mise en évidence que par des dosages itératifs. Un dosage unique ne peut ici affirmer le pronostic.

La suite logique est l'étude de corrélation entre procalcitonine et décès (au 28^{ème} jour). Ce travail met en évidence une différence significative entre décédés et survivants au sein du groupe septique ($p = 0,0094$). Cette différence n'est pas

significative au sein du groupe non septique. Les faibles concentrations de procalcitonine (< 11 ng/ml) dans le groupe non septique expliquent probablement la non-apparition d'une différence statistique. D'autres études ont montré une corrélation entre mortalité et élévation de la procalcitonine (32, 59, 97, 103, 119, 127, 130, 132). Viallon (132) met en évidence que le score IGS II, la procalcitonine et les lactates sont trois facteurs, indépendants, pouvant prédire la mortalité. La procalcitonine augmente en effet chez les patients qui décèdent (59, 119). Sur le plan du pronostic, les études d'Adamik (3) et Loebe (83) ont montré l'association entre élévation précoce des taux de procalcitonine et décès postopératoires.

En fin d'analyse, les résultats de cette étude démontrent l'intérêt d'un dosage unique de procalcitonine réalisé à l'admission de patients en état de choc. Dans ce contexte, l'élévation de procalcitonine au delà d'une valeur de 3,5 ng/ml semble très significative d'une étiologie infectieuse. Aucune corrélation avec l'indice de gravité et de mortalité n'a été mise en évidence ; ces paramètres ne pouvant être analysés lors d'un dosage unique.

LES LIMITES

La présente étude, prospective, englobe un grand nombre de patients. Cependant, elle se divise en deux groupes : septique et non septique, provenant de deux études différentes, ces deux groupes n'étant pas de taille identique. On distingue également deux sous-groupes au sein du groupe septique, le premier dont la bactériologie est documentée et le second où les prélèvements demeurent négatifs. Il existe des différences significatives entre ces groupes pour ce qui est des décès et des défaillances. Le nombre de patients inclus interagit probablement et peut potentiellement fausser les résultats.

L'absence de données comparatives entre procalcitonine et autres marqueurs de l'inflammation est à relever. Dans ces circonstances, il est impossible

de conclure formellement la supériorité du dosage de procalcitonine par rapport à celui de la C-réactive protéine.

Une des autres limites de l'étude est aussi l'absence de dosages itératifs de procalcitonine. En effet, un dosage unique de procalcitonine est très restrictif. Il a un intérêt diagnostique, mais ne permet pas de juger du pronostic, de la gravité ou de la réponse à la thérapeutique. Mais la valeur d'une orientation immédiate en urgence apparaît d'un grand poids.

D'autre part, le site de l'infection et le type de germe n'ont pas été colligés. Mais les études déjà effectuées à ce sujet se sont révélées d'intérêt mitigé et n'ont pas démontré un intérêt réel de ces paramètres.

Chapitre VII :

CONCLUSION

Un marqueur diagnostique absolu des infections bactériennes n'existe probablement pas. Cependant, des études de plus en plus nombreuses ont permis de mettre en évidence et de resserrer l'intérêt des dosages de procalcitonine au cours de pathologies infectieuses diverses.

L'étude présentée ici a été construite sur le principe d'un dosage unique de la procalcitonine lors de l'admission de patients en état de choc. Elle fait apparaître que l'élévation nette de ce marqueur permet une orientation diagnostique franche vers une origine septique du choc. La valeur seuil établie dans ce contexte à partir de 3,5 ng/ml paraît prédictive d'une étiologie infectieuse. Néanmoins, la différence d'effectifs des deux groupes et les caractéristiques du protocole constituent une limite aux résultats, qui doivent donc être confirmés par d'autres études.

ANNEXES

Annexe 1 :
Score IGS II

VARIABLE	13	12	11	9	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	15	16	17	18	26	
Age (ans)											<40							40-59				60-69	70-74	75-79				>80	
F.C. (b/min)			<40								40-69	70-119			120-159				>160										
PAS (mmHg)		<70		70-99					>200		100-199																		
température corporelle (°C)											<39			>39															
PaO2(FiO2 (mmHg) seulement si ventilé ou CPAP)			<100	100-199	>200																								
durée (h/24 h)			<0,5		0,5-0,999						>1,000																		
urémie (mmol/l)											<10,0			>20			10,0-29,9				>30,0								
leucocytes (10.³/mm³)			<1,0								1,0-19,9																		
kaïémie (mmol/l)							<3,0				3,0-4,5			>5,0															
natrémie (mmol/l)						<125					125-144		>145																
sérum HCO3 (mmol/l)							15-19				>20																		
Bilirubémie (µmol/l) - si ictere											<68,4										>102,6								
Score de Glasgow (points)											14-15											6-8						<6	
Pathologie chronique :																													
Type de l'admission											Chir. Elective						Méd.		urgence chir.										
Total des points																													

TOTAL IGS



Annexe 2 : Défaillances viscérales selon Knaus.**Définitions des Défaillances viscérales selon Knaus.**

Si le patient présente un ou plusieurs des éléments suivants au cours des 24 heures considérées, la défaillance viscérale existe :

I. Défaillance cardiovasculaire (présence d'un ou plusieurs symptômes suivants) :

- A) Fréquence cardiaque $\leq 54/\text{min}$.
- B) Pression artérielle systolique $< 60 \text{ mmHg}$.
- C) Tachycardie ventriculaire et/ou fibrillation ventriculaire.
- D) pH artériel $\leq 7,24$ avec la $\text{PaCO}_2 \leq 49 \text{ mmHg}$.

II. Défaillance respiratoire (présence d'un ou plusieurs symptômes suivants) :

- A) Rythme respiratoire spontané $\leq 5 \text{ cycles/min}$ ou $> 49 \text{ cycles/min}$.
- B) $\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$.
- C) $(A-a).\text{DO}_2 > 350$. $(A-a).\text{DO}_2 = 713.\text{FiO}_2 - \text{paCO}_2 - \text{paO}_2$
- D) Nécessité d'une ventilation artificielle (ou d'une CPAP) après le premier jour d'hospitalisation.

III. Défaillance rénale (présence d'un ou plusieurs symptômes suivants en l'absence d'hémodialyse chronique préalable) :

- A) Diurèse $< 479 \text{ ml/j}$ ou $< 159 \text{ ml/8 h}$.
- B) Urée sanguine $> 36 \text{ mmol/l}$.
- C) Créatinine sanguine $> 310 \mu\text{mol/l}$ ou $> 35 \text{ mg/l}$.

IV Défaillance hématologique (présence d'un ou plusieurs symptômes suivants) :

- A) Leucocytose $< 1\,000/\text{mm}^3$.
- B) Plaquettes $< 20\,000/\text{mm}^3$.
- C) Hématocrite $< 20 \%$.

V. Défaillance neurologique : Score de Glasgow < 6 en l'absence de sédation

Ouverture des yeux		Réponse motrice		Réponse verbale	
volontaire	<input type="checkbox"/> 4 points	aux ordres	<input type="checkbox"/> 6 points	malade orienté	<input type="checkbox"/> 5 points
aux ordres	<input type="checkbox"/> 3 points	à la douleur	<input type="checkbox"/> 5 points	malade confus	<input type="checkbox"/> 4 points
à la douleur	<input type="checkbox"/> 2 points	adaptée	<input type="checkbox"/> 4 points	propos délirants	<input type="checkbox"/> 3 points
sans réponse	<input type="checkbox"/> 1 point	inadaptée	<input type="checkbox"/> 3 points	inintelligible	<input type="checkbox"/> 2 points
		en extension	<input type="checkbox"/> 2 points	pas de réponse	<input type="checkbox"/> 1 point
		pas de réponse	<input type="checkbox"/> 1 point		
→ Score de Glasgow points 					

BIBLIOGRAPHIE

1. Abraham E. : Immunomodulation therapy in sepsis failure in clinical trials or critical thinking. International Conference Chicago. *American Thoracic Society*, 1998.
2. Abraham E. : Why immuno-modulatory therapies have not worked in sepsis. *Intens. Care. Med.*, 1999 ; 25 : 556-566.
3. Adamik B., Kubler-Kielb J., Golebiowska B., Gamian A., Kubler A. : Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin and procalcitonin : correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.*, 2000 ; 26 : 1259-1267.
4. Al Nawas B., Krammer I., Shah P.M. : Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur. J. Med. Res.*, 1996 ; 1 : 331-333.
5. Al Nawas B., Shah P.M. : Procalcitonin in patient with and without immunosuppression and sepsis. *Infection*, 1996 ; 24 : 434-6.
6. Al Nawas B., Shah P.M. : Procalcitonin in acute malaria. *Eur. J. Med. Res.*, 1997 ; 2 : 206-208.
7. Ammori B.J., Kite B. K., Mahon M.C. : Aminoprocaltionine : a new pronostic marker in acute prancreatitis. 38th *Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy.*, 1998, D-113 (abstract).
8. Annane D., Bellisant E. : Effects of the combination of hydrocortisone and flurocortisone on mortality in septic shock. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 A 46.

9. Aouifi A., Piriou V., Blanc P., Bouvier H., Bastien O., Chiari P., et al. : Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br. J. Anaesth.*, 1999 ; 83 (4) : 602-607.
10. Aouifi A. , Piriou V. , Bastien O., Blanc P., Lehot J.J. et al. : Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (9) : 3171-3176.
11. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. : High serum procalcitonin concentration in patient with sepsis and infection. *Lancet*, 1993 ; 341 : 515-518.
12. Balk. R.A., Bone R.C. : The septic syndrome definition and clinical implications. *Crit. Care. Clin.*, 1989 ; 5 : 1-8.
13. Bernard L., Ferriere F., Casassus P. et al. : Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severy neutropenic febrile adults. *C.I.D.*, 1998 ; 27 : 914-915.
14. Bienvenu J. : Les protéines de la réaction inflammatoire, définition, physiologie et méthodes de dosage. *Ann. Biol. Clin.*, 1984 ; 42 : 47-52.
15. Bohuon C. : A brief history of procalcitonin. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S146-S147.
16. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A., Knaus W., Schein R., Sibbald W. : The ACCP/SCCM consensus conference commitee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine. *Chest.*, 1992 ; 101 : 1644-1655.

17. Bone R.C., Balk R.A. : Sepsis : A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997 ; 112 : 235-243.
18. Bradley A. Boucher : Procalcitonin : clinical tool or laboratory curiosity ? *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (4) : 1224-1225.
19. Braithwaite S. : Procalcitonin : new insights on regulation and origin. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (2) : 586-588.
20. Brivet F. : Diagnostic et classification des acidoses métaboliques. XIX Conférence de consensus en réanimation et Médecine d'Urgence. *Réan. Urg.*, 1999 ; 8 : 441-450.
21. Bruce R., Bistrian, Harvard Medical School, Boston MA : Acute phase proteins and the systemic inflammation . *Crit. Care. Med.*, 1999 ; 27, n°3.
22. Brunkhorst F. : Endotoxins in chronic heart failure. *Lancet*, 1999 ; 354 : 599.
23. Brunkhorst F.M., Heinz U., Forycki Z.F. : Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Int. Care. Med.*, 1998 ; 24 : 888-892.
24. Brunkhorst F. M., Eberhard O.R. : Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am. J. Gastro.*, 1998 ; 93 : 1191-1192.
25. Brunkhorst F.M., Clark A.L., Forycki Z.F., Anker S.D. : Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock : the potential importance of bacterial translocation. *Int. J. Cardiol.*, 1999 ; 72 (1) ; 3-10.

26. Brunkhorst F.M., Eberhard O.R., Brunkhorst R. : Discrimination of infections and non infections causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit. Care Med.*, 1999 ; 27 : 2172-2176.
27. Brunkhorst R., Eberhardt O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. : Procalcitonin for discrimination between activity of systemic auto-immune disease and systemic bacterial infection. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S199-S201.
28. Brunkhorst F.M., Wegscheider R., Forycki Z.F., Brunkhorst R. : Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S148-S152.
29. Carlet J. : Traitements adjuvants du choc septique. *Réanimation*, 2002 ; 11 : 172-177.
30. Carsin H., Assicot M., Feger F., Roy O. : Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF α and endotoxin levels early after thermal injury. *Burn*, 1997 ; 23 : 218-224.
31. Charbonneau P., Ramakers M., Daubin C., Bosquet C. : Le choc septique. *Réanimation Médicale*, Ed. Masson, Paris, 1996 : 733-741.
32. Cheval C., Timsit J.F., Garrouste-Orgeas M., Assicot M., Carlet J. : Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S153-S158.
33. Chiesa C., Panero A., Rossi N.A., Stegagno M., De Giusti M., Osborn J.F., et al. : Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Inf. Des.*, 1998 ; 26 : 664-672.

34. Chiesa C., Pacifico L., Rossi N., Mancuso G. : Procalcitonin as a marker of nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S175-S177.
35. Claeys R. , Vinken St., Spapen H., Ver Elst K., Decochez K., Huyghens L., Gorus F.R. : Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock : clinical and biological correlates. *Crit. Care. Med.*, 2002 ; 30 (4) : 757-762.
36. Dalton H. : Procalcitonin : A predictor of lung injury attributable to sepsis ? *Crit. Care. Med.*, 1999 ; 27 (10) : 2304-2305.
37. Dandona P., Nix W., Wilson M.F. et al. : Procalcitonin increase after endotoxin infection in normal subject. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994 ; 79 : 1605-1608.
38. De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A. : Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin like growth factor : a model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J. Clin. Invest.*, 1997 ; 99 : 643-650.
39. De Werra I., Jaccard C., Betz Corradin S., Chiolerio R. , Yersin B., Gallati H., Assicot M., Bohuon C., Baumgartner J.D., Glauser M.P., Heumann D. : Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations : comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit. Care. Med.*, 1997 ; 25 (4) : 607-613.

40. Duflo F.A.B., Monneret G., Michallet V., Nakamura V., Mathon L., Bienvenu J. et al : Evaluation de la procalcitonine sérique et alvéolaire comme marqueur diagnostique et pronostique des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. *Réanim. Urg.*, 1999 ; 8 (2) : SP51
41. Duflo F., Debon R. , Monneret G. , Bienvenu J., Chassard D., Allaouchiche B. : Alveolar and serum procalcitonin. *Anesthesiology*, 2002 ; 96 : 74-79.
42. Edet S., Legallicier B., Le Roy F., Seris P., Etienne I., Godin M. : La procalcitonine, un marqueur spécifique de l'infection bactérienne : quelle place en néphrologie. *Néphrologie*, 2001 ; 22 (5).
43. Edouard A., Samii K. : Polytraumatisme. Réanimation Insuffisance Circulatoire Aiguë, ed. Arnette, 1994 : 277-294.
44. Fleischback G., Cipic D., Juettner J., Hasan C., Bode U. : Procalcitonin. A sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S202-S211.
45. Fleishback G., Kambeck I., Lipic D., Hasan C. and Bode U. : Procalcitonin in paediatric cancer patients : its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *British Journal of Haematology*, 2000 ; 111 : 1093-1102.
46. Gabay C., Kushner I. : Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England. J.*, 1999 ; 340 : 448-454.
47. Gendrel D., Assicot M., Raymond J. et al. : Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *J. Pediatr.*, 1996 ; 128 : 570-573.

48. Gendrel, Bohuon : Procalcitonin a marker of bacterial infection. *Infection*, 1997 ; 25 : 133-134.
49. Gendrel D., Raymond J., Assicot M. et al. : Measurement of PCT levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin. Inf. Dis.*, 1997 ; 24 : 1240-2.
50. Gendrel D., Raymond J., Assicot M.. : PCT, CRP , IL6 dans 10 méningites de l'enfant. *Presse Med.*, 1998.
51. Gendrel D., Raymond J. , Coste J., Moulin F., Lorrot M., Guenins S. et al. : Comparison of procalcitonin with C-Reactive Protein, Interleukine-6 and Interferon alpha for differentiation of bacterial versus viral infections. *Pedia. Infect. Dis. J.*, 1999 ; 18 : 875-881.
52. Gendrel D., Bohuon C. : La Procalcitonine, un marqueur de l'infection bactérienne. *Med. Mal. Inf.*, 2000 ; 30 : 497-509.
53. Gendrel D., Bohuon C. : Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S178-S181.
54. Gerard Y., Hober D., Assicot M., Alfandari S., Ajana F., Bourez J.M., et al. : Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients with HIV1. *Journal of Infection*, 1997 ; 35 : 41-46.
55. Haberer J.P. : La procalcitonine marqueur des infections sévères et du sepsis chez les patients hospitalisés en réanimation. *Cah. Anesthesiol.* 2000 ; 48 (3) : 209-210.

56. Hammer S.M.F., dirschedl P., Fraunberger P., Meiser B., Reichart B., Hammer C. : Procalcitonin for differential diagnosis of graphpt rejection and infection in patients with heart and /or lung grafts. *Intensive Care. Med.*, 2000 ; 26 : S182-S6.
57. Hammer S., Fraunberger P., Meiser B., Hammer C. : Procalcitonin, a new indicator for non viral infections in heart, lung or liver transplant patients. *Ann. Transplant.*, 1999 ; 4 (2) : 5-9.
58. Hammer S., Meisner F., Dirschedl P., Fraunberger P., Meiser B., Reichart B., Hammer C. : Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S182-S186.
59. Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., Pittet D., Ricou B., Georges E., Vadas L., Pugin J. and the Geneva sepsis network : Diagnostic value of Procalcitonin, Interleukin 6, Interleukin 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.*, 2001 ; 164 : 396-402.
60. Hasper D., Humel M., Kleber F. et al. : Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur. Heart. J.*, 1998 ; 19 : 761-765.
61. Hatherill M., Tibby S.M., Turner C., Ratnavel N., Murdoch I.A. : Procalcitonin and cytokine levels : relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (7) : 2591-2594.
62. Hedlund J., Hansson L.O. : Procalcitonin and C reactive protein levels in community-acquired pneumonia : correlation with etiology and prognosis. *Infection*, 2000 ; 28 : 68-73.

63. Herbertson M.J., Werner H.A., Goddard C.M. et al. : Anti-tumor necrosis factor-alpha prevents decreased ventricular contractility in endotoxemic pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995 ; 152 : 480-488.
64. Hoch R.C., Rodriguez R., Manning T., Abraham E. : Effets of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit. Care Med.*, 1993 ; 21 : 839-845.
65. Jacobs R.F., Tabor D.R. : Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Crit. Care Clin.*, 1989 ; 5 : 9-26.
66. Karzai W., Oberhoffer M., Meieir-Hellmann A., Reinhart K. : Procalcitonin : a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*, 1997 ; 25 : 329-334.
67. Kretzschmar M., Kruger A., Schirrmeister W. : Procalcitonin following elective partial liver resection-origin from liver ? *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, 2001 ; 45 (9) : 1162-1167.
68. Kruse J.A. : Blood lactate and oxygen transport. *Intensive Care World*, 1987 ; 4 : 121-125.
69. Kruse J.A., Richard C., Vincent J.L. : Lactate sanguin. Insuffisance circulatoire aiguë. Ed. Arnette, Paris, 1994 : 153-158.
70. Kuse E., Langefeld I., Jaeger K., Külpmann W. : PCT in fever of unknown origin after liver transplantation. A variable to differentiate acute refection from infection. *Crit. Care Med.*, 2000 (28) 2 : 555-559.

71. Kuse E.R., Langefeld I., Jaeger K., Külpmann W.R. : Procalcitonin. A new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S187-S192.
72. Kushner I. : The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1982 ; 389 : 39-45.
73. Kylänpää-Back M.L., Takala A., Kemppainen E.A., Puolakkainen P.A., Leppaniemi A.K., Karonen S.L. et al. : procalcitonin, soluble interleukine-2 receptor and soluble E. selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit. Care. Med.*, 2001 ; 29 : 63-69.
74. Kylänpää-Bäck .L., Takala A., Kemppainen E., Puolakkainen P., Haapiainen and Repo H. : Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 2001 ; 88 : 222-227.
75. Laurent P. : La protéine C réactive. Sa place dans la réaction inflammatoire. *Presse Med.*, 1981 ; 10 : 2817-2820.
76. Lechary J.B., Khater D., Bronchard R., Philip I., Durand G., Desmots J.M., Dehoux M. : Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit. Care. Med.*, 2001 ; 29 (2) : 323-325.
77. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. : New simplified acute physiology score (SAPS II) based on european / north american multicenter study. *JAMA*, 1993 ; 270 : 2957-2963./
78. Le Gall J.R., Metnitz P. : Quels scores pronostiques dans le sepsis. *Réanimation*. 2002 ; 11 : 178-185.

79. Levy M., Ten Cate H., Van Der Poll T. : Physiopathologie de la coagulation intravasculaire disséminée dans le sepsis. *JAMA*, 1993, 270 (8) : 975-979.
80. Liaudat S., Dayer E., Praz G., Bille J., Troillet N. : Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteriemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2001 : 20 (8) : 524-527.
81. Lind L., Carlstedt F., Rastad J., Stiernstrom H., Stridsberg M., Ljunggren O. et al. : Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2000 ; 28 : 93-99.
82. Lipsett P.A. : Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis : mediators, markers, or more of the same ? *Crit. Care Med.*, 2001 ; 29 : 1642-1644.
83. Loebe M., Locziewski S., Brunkhorst F.M., Hetzer R. : Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery. First results of the procalcitonin in heart surgery study (prohearts). *Int. Care Med.*, 2000 ; 26 : S193-S198.
84. Lorrot M., Moulin F., Coste J., Ravilly S., Guerin S., Lebon P., Lacombe C., Raymond J., Bohuon C., Gendrel D. : Procalcitonine aux urgences pédiatriques. Comparaison avec la prot C-réactive, l'interleukine 6, l'interféron alpha pour la différentiation des infections bactériennes et virales. *Presse Med.*, 2000 ; 29 ; 29 (3) : 128-134.
85. Mandi Y., Farkas G., Takac S. : Diagnostic relevance of procalcitonin IL-6 and ICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *In. J. Pancreatol.*, 2000 ; 28 : 41-49.

86. Marino P. : Le choc septique. *Le livre des soins intensifs*. Ed. Pradel, 1996 ; 170-184.
87. Maruna P., Nedelnikova K., Gurlich R. : Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol. Resp.*, 2000 ; 49 (1) : S57-61.
88. Meisner, Tschaikowsky, Schmidt, Schüttler : Procalcitonin -Indication for a new diagnosis parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovasc. Engin.*, 1996 ; 1 : 67-76.
89. Meisner M., Tschaikowsky K., Hutzler A., Schick C., Schütler J. : Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.*, 1998 ; 24 : 680-684.
90. Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T., Schmidt J. : Comparison of procalcitonin and C reactive protein plasma concentrations at different sofa scores during the course of sepsis and MODS. *Crit. Care (Lond)*, 1999 ; 3 (1) : 45-50.
91. Meisner M., Brunkhorst F.M., Reith H.B., Reinhart K. : Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2000 ; 38 (10) : 989-995.
92. Meisner M., Schmidt J., Hüttner H., Tschaikowsky K. : The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal fonction. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S212-S216.

93. Members of American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine, Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992 ; 20 : 864-874.
94. Mimoz O., Benost J.F., Edouard A.R., Assicot M., Bohuon C., Samii K. : Procalcitonin and C. reactive protein during the early post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *Int. Care Med.*, 1998 ; 24 : 185-188.
95. Monneret G., Labaune J.M., Isaac C., Bienvenu F., Putet G. : Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta. Paediatr.*, 1997 ; 86 : 209-12.
96. Monneret G. : Dear procalcitonine, you are not a specific marker of bacterial infection. *Int. Care. Med.*, 2002 ; 28 : 377-378.
97. Müller B. , Becker K.L., Schächinger H., Rickenbacher P.R., Huber P.R., Zimmerli W., Ritz R. : Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (4) : 977-983.
98. Niebauer J., Anker S. : Authors' reply to endotoxins in chronic heart failure. *Lancet.*, 1999 ; 354 : 599.
99. Nijsten M.W.N., Olinga P., The TH., De Vries E.G., Koops H.S., Groothuis G.M., et al. : Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (2) : 458-461.
100. Nylen E.S., Snider R.H., Thompson K.A., Rohatgi P., Becker K.L. : Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am. J. Med. Sci.*, 1996 ; 312 : 12-8.

101. Nylen E.S., Whang R.T., Snider R.H., Steinwald P.M., White J.C., Becker R.L. : Mortality is increased by PCT and decreased by an antiserum reactive to PCT in experimental sepsis. *Crit. Care. Med.*, 1998 ; 26 : 1001-1006.
102. Oberhoffer M., Vogelsang H., Jager L., Reinhart K. : Katakalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J. Crit. Care.*, 1999 ; 14 : 29-33.
103. Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A., Bögel D., Fassbinder, Reinhart K. : Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukine 6 in patients with sepsis. *Crit. Care. Med.*, 1999 ; 27 (9) : 1814-1818.
104. Oberhoffer M., Rubousswurm S., Bredle D., Reinhart K. : Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor alpha and Interleukin 6 in ICV patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Int. Care. Med.*, 2000 : 26 : S170-S174.
105. Oberholzer A., Keel M., Zellweger R., Steckholzer V., Trentz O, Ertel W. : Incidence of septic complications and multiple _organe failure in severely injured patients is sex specific. *J. Trauma.*, 2000 ; 48 (5) : 932-937.
106. Oczenski W., Fitzgerald R.D., Schwartz. : Procalcitonin : a new parameter for diagnosis of bacterial infection in the peri operative period. *Eur. J. Anesthesiol.*, 1998 ; 15 : 202-209.
107. O Neill W.J.J.M., Lewis M.S., Smider M.S. : Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. *J. Burn. Care. Rehabil.*, 1992 ; 13 : 605-616.

108. Pinilla J.C., Hayes P., Lavery W., Arnold C., Laxdal V. : The C-reactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction. *Surgery*, 1998 ; 124 (4) : 799-806.
109. Pinsky M.R., Matuschak G.M. : Multiple systems organ failure : failure of host defense mechanisms. *Crit. Care. Clin.*, 1989 ; 5 : 199-200.
110. Ponvert C. : Les cytokines. *Sem. Hôp. Paris*, 1995 ; 11 : 355-363.
111. Povoia P., Almeida E., Moreira P., Fernandes A., Mealha R., Aragao A., Sabino H. : C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Int. Care. Med.*, 1998 ; 24 (10) : 1052-1056 .
112. Povoia P. : C reactive protein : a valuable marker of sepsis. *Int. Care. Med.*, 2002 ; 28 : 235-243.
113. Raphaël J.C. et Jury de Consensus : Utilisation des cathécolamines au cours du choc septique. *Rean. Urg.*, 1996 ; 5 441-500.
114. Rau B., Steinbach G., Gansauge F. Mayer J.M., Grünert A., Beger H.G. : The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.*, 1997 ; 41 (6) : 832-840.
115. Rau. B., Steinbach G., Baumgart K., Gansauge F., Grünert A., Beger H.G. : The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S159-S164.
116. Redl H., Schlag G., Togel E., Assicot M., Bohuon C. : Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis : relationship to cytokines and neopterin. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 : 3659-3663.

117. Reinhart. K., Carlet J. : Procalcitonin. A new marker of severe infection and sepsis. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S145.
118. Reith H., Mittelkötter U., Debus S. E., Küssner C., Thiede A. : Procalcitonin in early detection of post-operative complications. *Dig. Surg.*, 1998 ; 15 : 260-265.
119. Reith H.B., Mittelkötter U., Wagner R., Thiede A. : Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Int. Care. Med.*, 2000 ; 26 : S165-S169.
120. Richard C. : Le choc cardiogénique. *Réanimation Médicale*, Ed. Masson, Paris. 1996 : 7.
121. Sabat R., Hoflich C., Docke W.D., Oppert M., Kern F., Windrich B. et al. : Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan T-cell antibodies. *Intensive Care. Med.*, 2001 ; 27 : 987-991.
122. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P., Struber F., Kremer B. : Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbeck. Arch. Surg.*, 1999 ; 384 (1) : 33-38.
123. Schwarz S., Bertram N., Schwab S., Andrassy R., Hack W. : Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit. Care. Med.*, 2000; 28 (6) : 1828-1832.
124. Selberg O., Hecker H., Martin M., Klos A., Bautsch W., Köhl J. : Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a and Interleukin 6. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (8) : 2793-2798.

125. Sox H.C., Liang M.A. : The erythrocyte sedimentation rate guidelines for rational use. *Ann. Inter. Med.*, 1986 ; 104 : 515-523.
126. Stiletto R.J., Baack M., Gotzen L., Lefering R., Renz H. : Procalcitonin versus interleukin-6 levels in bronchoalveolar lavage fluids of trauma victims with severe lung contusion. *Crit. Care. Med.*, 2001 ; 29 : 1690-1693.
127. Suprin E, Camus C., Garcouin A., Le Tulzo Y., Lavoue S., Feuillu A., et al : Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU ? *Intensive Care Med.*, 2000 ; 26 : 1232-1238.
128. Svaldi M., Hirber J., Lanthaler A.I., Mitterer M. et al. : Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br. J. Haematol.*, 2001 ; 115 (1) : 53-57.
129. Thomson D, Milfordward A., Whicher J.T. : The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Ann. Clin. Biochem.*, 1992 ; 29 : 123-131.
130. Ugarte H., Silva E., Mercan D., De Mendonca A, Vincent J.L. : Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit. Care. Med.*, 1999 ; 27 (2) : 498-503.
131. Venet C., Tardy B., Zeni F. : Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. *Réanimation*, 2002 ; 11 : 156-171.
132. Viallon A., Zeni F., Lambert C., Pozzetto B., Tardy B., Venet C., et al. : High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.*, 1999 ; 28 : 1313-1316.

133. Viallon A., Pouzet V., Zeni F., Tardy B., Guyomarch S., Lambert C., Page Y., Bertrand J.C. : Diagnostic rapide du type de meningite (bactériémie a virale) par le dosage de la procalcitonine sérique. *Presse Médicale*, 2000 ; 29 : 584-588.
134. Viallon A., Zeni F., Pouzet V., Lambert C., Quenet S., Aubert G. et al. : Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis : diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care. Med.*, 2000 ; 26 : 1082-1088.
135. Villiers S. : Une approche logique du choc. *Le livre des soins intensifs*. Paul L. Marino, ed. Pradel, 1996.
136. Villiers S. : Hémorragie et hypovolémie. *Le livre des soins intensifs*. Paul L. Marino, ed. Pradel, 1996.
137. Vincent J.L. : Définitions et classification des insuffisances circulatoires aiguës. *Réanimation Insuffisance Circulatoire Aiguë*, ed. Arnette, 1994 : 87-95.
138. Vincent J.L. : Procalcitonin : the marker of sepsis ? *Crit. Care Med.*, 2000 ; 28 (4) : 1226-1228.
139. Vital-Durand D. : Le syndrome inflammatoire. Diagnostic difficile en médecine interne. *Maloine*, 1999 ; 913-932.
140. Von Heimburg D., Stieghorst, Khorram Sefat R., : Procalcitonin : a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*, 1998 ; 24 : 745-750.
141. Waage A., Esperik T. : Interleukin 1 potentiates the lethal effects of tumor necrosis factor alpha cachectin in mice. *J. Exp. Med.*, 1988 ; 167 : 1987-1992.

142. Wanner G.A., Keel H., Steckholzer U., Beier W., Stocker R., Ertel W. : Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit. Care. Med.*, 2000 ; 28 (4) : 950-957.
143. Whang K.T., Vath S.D., Becker R.L., Nylen E.S., White J.C. et al. : Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*, 2000 ; 14 (1) : 73-78.
144. Wheeler A., Bernard G.R. : Traitement des patients présentant un sepsis sévère. *New England J. of Med.*, 1999 ; 340 : 207-214.
145. Yentis S.M., Soni N., Sheldon J. : C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Int. Care. Med.*, 1995 ; 21 (7) : 602-605.
146. Zarka V., Valat C., Lemarie E., Boissinot E., Care P., Besnard J.C., et al. : Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev. Pneumol. Clin.*, 1999 ; 55 : 365-369.
147. Zeni F., Assicot M., Tardy B., Vindimian M., Page Y., Lafond P. et al. : Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin. Int. Care.*, 1994 ; 5 (2) : 89.
148. Zintl F., Saver M., Fuchs D., Hermann J., Reinhart K. : High serum procalcitonin (PCT) concentrations in children and adults after hemopoietic stem cell transplantation (HSCT). An indicator for poor prognosis in severe infections. *Blood*, 1996 ; 88 (suppl. 1) : 266b.

TABLE DES MATIERES

Chapitre I : INTRODUCTION	21
Chapitre II : <u>GENERALITES</u>	23
I - Etats de choc en réanimation	24
I-1 - Généralités.....	24
I-1-a - Définition.....	24
I-1-b - Critères cliniques et paracliniques de l'état de choc	24
I-1-b-1 - L'hypotension.....	24
I-1-b-2 - Altération de perfusion des organes et oxygénation tissulaire	24
I-1-b-3 - Métabolisme anaérobie	25
I-1-b-4 - Anomalies de la coagulation	25
I-1-b-5 - Libération de médiateurs endogènes	27
I-1-b-6 - Défaillance polyviscérale	27
I-1-c - Les principaux types d'état de choc	27
I-1-c-1 - Choc hypovolémique.....	27
I-1-c-2 - Choc cardiogénique	28
I-1-c-3 - Choc vasoplégique.....	28
I-2 - Choc septique	29
I-2-a - Généralités	29
I-2-b - « Cascade inflammatoire »	32
I-2-c - Conséquence des phénomènes inflammatoires	38
I-2-c-1 - Syndrome de fuite capillaire.....	38
I-2-c-2 - Vasoplégie et hyporéactivité vasculaire	39
I-2-c-3 - Hémodynamique.....	39
I-2-d - Dépression myocardique	39
I-3 - Choc hémorragique	40
I-3-a - Généralités	40

I-3-b - Phénomènes inflammatoires induits par les lésions ischémiques	40
I-3-c - Physiopathologie	41
I-3-c-1 - Vasoconstriction sympathique	41
I-3-c-2 - Inhibition de l'activité sympathique.....	41
I-3-c-3 - Altération des membranes cellulaires et fuite Plasmatique.....	41
I-4 - Choc cardiogénique.....	42
I-4-a - Généralités	42
I-4-b - Physiopathologie	43
I-4-c - Phénomènes inflammatoires.....	45
I-5 - Syndrome de défaillances multiviscérales (SDMV)	45
II - Protéines de l'inflammation.....	47
II-1 - Généralités	47
II-2 - Protéine de la réaction inflammatoire	47
II-3 - Régulation des protéines de l'inflammation	48
II-4 - Rôle des protéines de l'inflammation	50
II-4-a - Activation du complément	51
II-4-b - Activité phagocytaire	51
II-4-c - Rôle épurateur de substances toxiques.....	51
II-4-d - Activités inhibitrices	51
II-4-e - Rôle du transport.....	52
II-5 - Régulation des modifications physiologiques au cours de l'inflammation	52
II-6 - Intérêt des différents dosages.....	54
III - La procalcitonine	55
III-1 - Généralités	55
III-1-a - Historique.....	55
III-1-b - La molécule	56
III-1-c - Production	57
III-1-d - Dosage	59

III-1-e - Fonctions de la procalcitonine	60
III-2 - Procalcitonine et inflammation.....	60
III-2-a - Maladies inflammatoires.....	60
III-2-b - Greffes	61
III-2-c - Traumatismes et période postopératoire	62
III-3 - Procalcitonine et infections.....	63
III-3-a - Méningites.....	63
III-3-b - Septicémies et bactériémies.....	64
III-3-c - Paludisme	68
III-3-d - Cas du nouveau-né.....	68
III-3-e - Infections localisées	69
III-3-f - Influence du germe.....	70
III-3-g - Pancréatite.....	70
III-4 - Etat de choc	72
Chapitre III : <u>BUT DE L'ETUDE</u>.....	74
Chapitre IV : <u>MATERIEL ET METHODE</u>.....	76
I - Type de l'étude	77
II - Population de l'étude.....	77
II-1 - Critères d'inclusion	77
II-2 - Critères de non inclusion.....	77
II-3 - Description des groupes	78
II-4 - Paramètres	78
III - Dosage de la procalcitonine	78
III-1 - Périodicité	78
III-2 - Prélèvements	79
III-3 - Méthode de dosage	79
IV - Analyse statistique.....	80

Chapitre V : <u>RESULTATS</u>	81
I - Caractéristiques de la population	82
I-1 - Données générales	82
I-2 - Les lactates	85
I-3 - Score IGS II et défaillance	85
I-4 - Mortalité	87
II - La procalcitonine	88
II-1 - Données générales.....	88
II-2 - Corrélation.....	91
II-2-a - Les lactates	91
II-2-b - Défaillances.....	96
II-2-c – IGS II	97
II-2-d – Décès	101
III - Validation des résultats	101
Chapitre VI : <u>DISCUSSION</u>	103
Les limites	114
Chapitre VII : <u>CONCLUSION</u>	116
ANNEXES	118
Annexe 1 : Score IGS II	119
Annexe 2 : Défaillances viscérales selon Knaus	120
BIBLIOGRAPHIE	121
TABLE DES MATIERES	141

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 146

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

L'intérêt de la procalcitonine comme marqueur biologique d'infection bactérienne chez les patients de réanimation reste controversé. Elle pourrait manquer de spécificité si sa sécrétion était augmentée au cours de la réponse inflammatoire systémique telle que celle qui accompagne les états de choc, qu'ils soient infectieux ou non.

But de l'étude : Il était donc d'évaluer la valeur de la procalcitonine pour distinguer les états de choc septiques des états de choc non septiques à l'admission en réanimation.

Méthodes : Les patients hospitalisés en réanimation pour un état de choc depuis moins de 6 heures ont été étudiés de manière prospective. Les patients ont été divisés en deux groupes : chocs septiques (patients inclus dans un essai thérapeutique multicentrique sur une période de 3 ans) et chocs non septiques (étude monocentrique sur une période de 2 ans) utilisé comme groupe contrôle. Un dosage sérique de la procalcitonine a été réalisé à l'inclusion. Les autres paramètres étudiés étaient le score IGS II, le nombre de défaillances d'organes et la mortalité en réanimation.

Résultats : Parmi les 276 patients étudiés, 209 avaient un choc septique et 67 avaient un choc hémorragique, cardiogénique ou anaphylactique. Les deux groupes étaient comparables en terme d'âge et d'IGS II. Une différence significative apparaît pour les défaillances d'organes (groupe septique : $2,2 \pm 1$ - groupe non septique $2,6 \pm 1$; $p < 0,01$). La procalcitonine était significativement plus élevée lorsque l'état de choc était d'origine infectieuse (47 ± 80 ng/ml contre $2,2 \pm 3,2$ ng/ml ; $p < 0,0001$). Deux sous-groupes se distinguent dans le groupe septique, un dont la bactériologie est documentée, l'autre dont la bactériologie est non documentée, les différences de concentration de procalcitonine sont significatives ($58 \pm 90,5$ ng/ml contre $25,4 \pm 44,2$; $p = 0,0016$). La concentration moyenne de procalcitonine était anormalement élevée en cas de choc non septique, mais comparable entre les patients avec chocs cardiogéniques et hémorragiques ($2,2 \pm 3,4$ ng/ml contre $2,5 \pm 3,2$ ng/ml).

Conclusion : Dans cette étude, la procalcitonine était élevée au cours des états de choc quelle qu'en soit la cause. Elle semblait néanmoins encore plus élevée en cas de choc septique, à gravité comparable.

Mots Clés : Procalcitonine
Cytokines
Etat de choc
Sepsis