

## Procalcitonine :

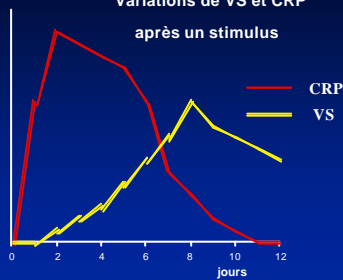
### Un marqueur de l'infection bactérienne

Dominique Gendrel  
Saint Vincent de Paul – Cochin, Paris

## MARQUEURS DANS LES INFECTIONS

- Spécificité et sensibilité
- Valeurs prédictives positives et négatives
- Facilité de dosage en urgence
- Stabilité à la conservation
- **UN MARQUEUR BIOLOGIQUE N 'EST QU 'UNE AIDE A LA CLINIQUE**

Variations de VS et CRP après un stimulus

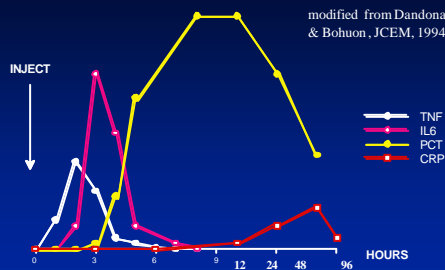


## CONCENTRATION PLASMATIQUE DES PROTEINES DE LA PHASE AIGUE DE L 'INFLAMMATION

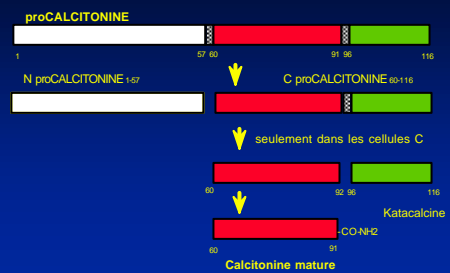
Protéines de la phase aiguë de l 'inflammation	Concentration plasmatique (g/L)		
	Homéostasie	Inflammation	Augmentation
<b>Protéine C réactive (CRP)</b>	<b>&lt; 0,006</b>	<b>0,03-0,4</b>	<b>jusqu 'à 100</b>
Sérum amyloïde A (SAA)	< 0,010	0,05-1,00	jusqu 'à 100
α1-glycoprotéine acide	0,4-0,8	1,2-2,5	2 à 4 fois
α1-antitrypsine	2,0-2,5	4-6	2 à 4 fois
α1-antichymotrypsine	0,3-0,6	1-2	2 à 4 fois
Haptoglobine	0,6-1,8	3-8	2 à 4 fois
Fibrinogène	2,5-4,5	6-10	2 à 4 fois
Céruleoplasmine	0,2-0,5	0,8-1,2	2 à 4 fois

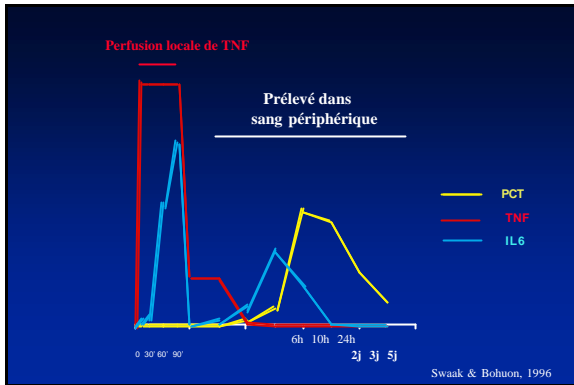
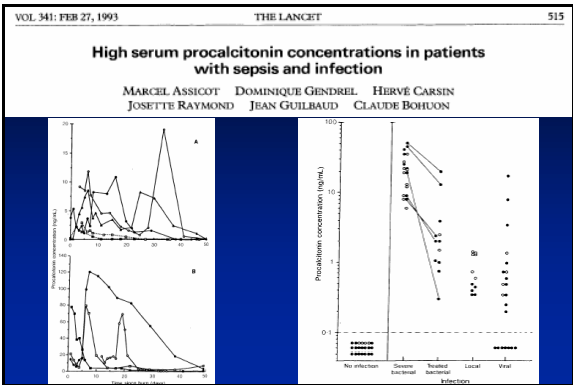
## MARKERS after INTRAVENOUS ENDOTOXIN

modified from Dandona & Bohuon, JCEM, 1994



## Maturation schématique de la CALCITONINE





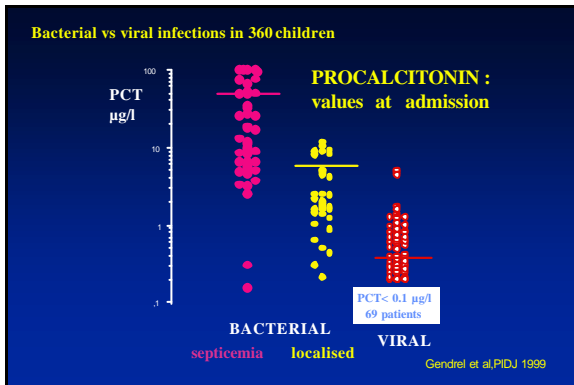
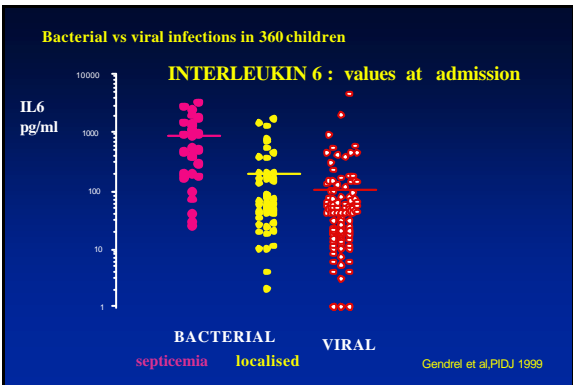
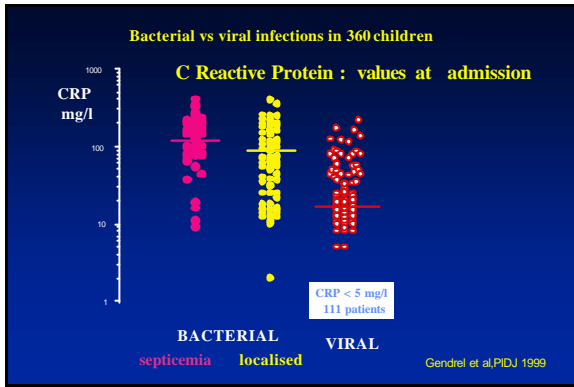
### PROCALCITONIN CHILDREN STUDY IN EMERGENCY ROOM

**Objective :**  
Obtain seric markers to differentiate viral and bacterial infections, trying to reduce non appropriate antibiotic use.

**Blood collection in 750 feverish children at hospital admission (St Vincent de Paul Children Hospital, PARIS, France)**

- Procalcitonin (Immunoluminescence, BRAHMS Co)
- C Reactive protein (Nephelometry)
- Interferon  $\alpha$  (Biological assay on MDBK cells)
- Interleukin 6 (ELISA, Medgenix Co)

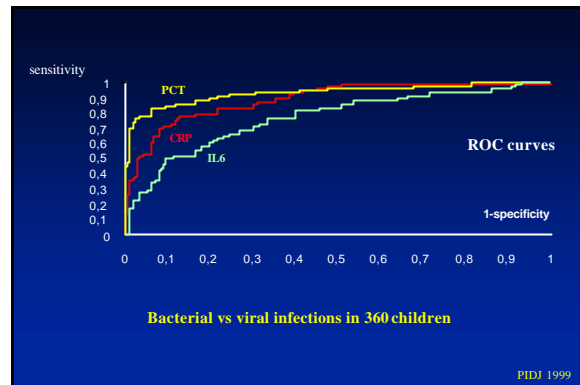
Gendrel et al, PIDJ 1999



**BACTERIAL & VIRAL INFECTIONS**

	SPECIFICITY	SENSITIVITY	
		SEPTICEMIA	LOCALIZED
PCT > 1 µg/l	93 %	96%	77 %
PCT > 1,5	98%	96%	76 %
CRP > 20 mg/l	74 %	89 %	80 %
CRP > 10	53 %	98 %	97 %
IL <sub>6</sub> > 100 pg/ml	86 %	88 %	34 %

PIDJ 1999



**BACTERIAL INFECTIONS**

**SEPTICEMIA or MENINGITIS PCT: m = 45.9**

**PCT > 1,5 µg/l : 44 / 46 (96%)**

CRP > 20 41 / 46 (89 %) - IL6 > 100 23 / 26 (88 %)

- 6 months, bloody diarrhea, blood culture pos ( S. typhimurium)  
PCT 0,15 CRP 129 IL6 29

- 8 mois, otitis media, blood culture pos ( S. pneumoniae)  
PCT 0,3 CRP 43 IL6 365

**LOCALIZED PCT : m = 4.2**

**PCT > 1,5 µg/l : 50 / 77 (65 %)**

CRP > 20 62 / 77 (81%) - IL6 > 100 17 / 50 (34 %)

PIDJ 1999

- Group 2 : Bacterial localized infections (n = 78)**
- ① **Urinary tract infections : n =22**  
(PCT < 1 µg/l in 3)  
Antibiotic treatment
  - ② **16 other patients PCT < 1 µg/l**  
12/16 were not treated with antibiotics after clinical evaluation
  - ③ **39 other patients PCT > 1 µg/l**  
30/39 received antibiotics in admission after clinical evaluation
- Nb : PCT results available after 48 h or more**
- PIDJ 1999

**VIRAL INFECTIONS**

**n = 236**

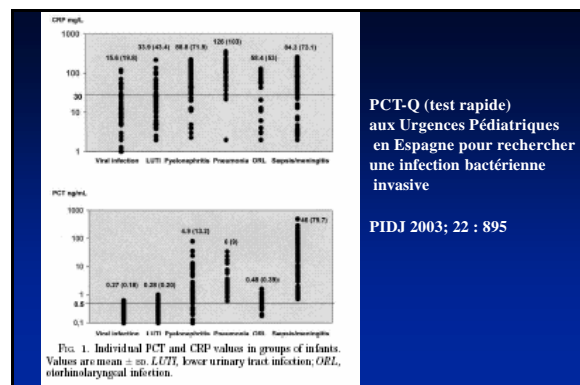
**PCT > 1,5 µg/l n = 5 (2.1 %)**

**PCT > 1 µg/l n = 16 (6.7 %)**

**132 / 172 (77%) have positive INFα**

	PCT	CRP	IL6	INFα
- 6 months, rotavirus	4,5	16	75	12
- 12 years, EBV + macroph activ	5,2	15	16	25
- 4 years, pneumonia	4,80	169	35	200

PIDJ 1999



### Procalcitonin secretion is independent of Interferon- $\alpha$ production

Method : biological assay on MBDK cells  
no INF- $\alpha$  in serum of normal patients

**Viral infections :**  
132 / 172 are producers of INF- $\alpha$

**Bacterial infections**  
6 / 70 are producers of INF- $\alpha$   
(viral + bacterial  $\alpha$ -infections)

INF- $\alpha$  : Sensitivity 77% Specificity 90 %  
for viral vs bacterial infections

PIDJ 1999

### Infections virales hospitalisées

5 % des enfants ont des signes de choc

25% ont une CRP > 20 mg/l

5 à 10 % ont une CRP > 50 mg/l

H Peltola, J Pediatr, 1985

### Infections virales hospitalisées

5 % des enfants ont des signes de choc  
25% ont une CRP > 20 mg/l

PIDJ 1999 ;

77% des enfants ont un interferon-alpha serique positif

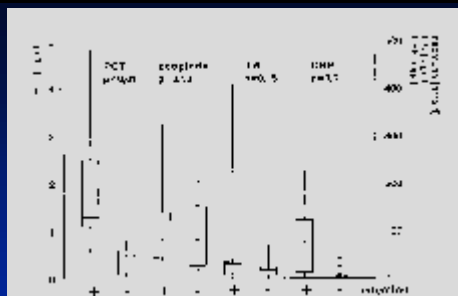
MAIS :  
Dosage biologique  
48 h d'incubation

done non adapté à l'urgence

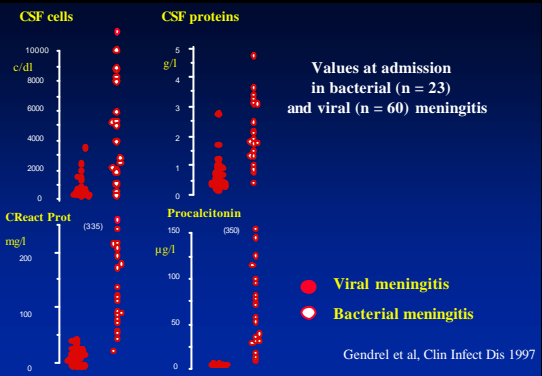
### Values of PCT, CRP and IL6 at admission in 10 patients with inflammatory disease and body temperature > 38.5°C

Diagnosis	Age (y)	PCT ( $\mu$ g/l)	CRP (mg/l)	IL6 (pg/ml)
Juven Rheum arthr	12	.11	141	193
Juven Rheum arthr	2	.25	60	-
Juven Rheum arthr	2	.08	88	-
Juven Rheum arthr	3	.01	40	-
Crohn	8	.1	55	100
Sarcoidosis	6	.5	83	-
Metastatic neuroblastoma	3	1.4	125	149
Kawasaki	1.5	0.9	67	56
Kawasaki	1.8	0.6	85	-
Kawasaki	5	5.9	95	65

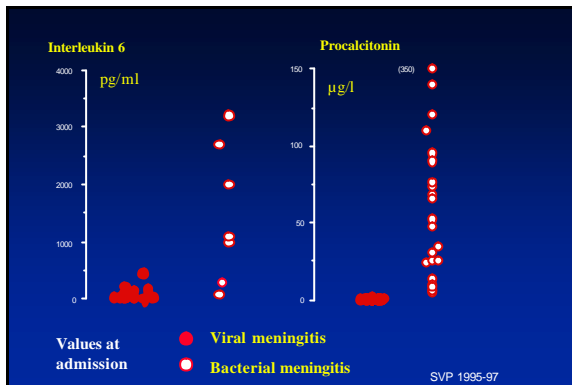
PIDJ 1999



Lupus erythematosus with or without infection  
Eberhard, Arthritis & Rheumatism 1997



Gendrel et al, Clin Infect Dis 1997



	CSF cells /mm <sup>3</sup>	CSF proteins g/l	seric CRP mg/l	proCALCITONIN µg/l
Bacterial meningitis n = 18	5156.3 (250-17500)	2.3 ± 1.2 (.4-4. 74)	144.1 ± 69.1 (28-311)	54.5 ± 35.1 (4.8- 110)
Viral meningitis n = 41	390.8 (20-3200)	0.62 ± 0.47 (0.12-2.72)	14.8 ± 14.1 (0-48)	0.32 ± 0.35 (0.0-1.7)

Gendrel et al, Clin Infect Dis 1997

**EPIDEMIE DE MENINGITE VIRALE Printemps 2000**

- 1<sup>er</sup> mai - 30 juin : 58 patients hospitalisés
- 50/52 PCR enterovirus positive (culture = 18 Cox B<sub>5</sub>, 3 écho 6)
- CRP 17.6 (2-172) > 20 15/58
- Protéines LCR 0,37 (0,19-0,92) > 0,5 10/58
- Cell LCR 244 (10-2800) > 1000 4/58
- PN > 500 : 2/58

PCR, INF $\alpha$  1/semaine, PCT 3/semaine  
DECISION ARRET Antibiotiques si PCT < 0.5 ng/ml et pas de suspicion de méningite décapitée

Traité par AB IV : 17/58

- PCT  $\leq$  0,5 ng/ml : 55/58 (un patient 0.7 ng/ml non traité)
- > 1 ng/ml 2/58

**EPIDEMIE PRINTEMPS 2000 : 17/58 traités**

- Patient 1** : 4 ans, OMA sous antibiotiques
  - LCR Cell 2800 (88% PN), Prot 0.77
  - CRP 172 ng/l, PCT 1.3 ng/ml
  - Traité 4 j IV puis per os (INF 9 UI/ml)
- Patient 2** : 6 semaines, 1 dose d'antibiotique
  - Fièvre, choc (hypo TA, cyanose)
  - J1 : PCT 4.4, CRP 78, Cell 68, Prot 0.24
  - J2 : PCT 2.8, cell 450, Prot 0,96
  - INF $\alpha$  = 6, PCR positive à J7
  - Traité 10 jours IV

15/17 : arrêt à 24 h : 9, 48 h : 6  
soit 35 jours de traitement (et 36 d'hospitalisation)

**Groupe contrôle (CID 1997)**

- 41 méningites virales, 19 traités
- PCT à distance, PCR entérovirus, INF-alpha : 1 fois/semaine
- 4 PCT > 0,5 ng/ml 2 non traités (0,7 et 0,8)

<b>Patient 3</b>	OMA	Prot 1,2	Cell 220	CRP 16	Traité 5 jours (PCT = 1,2)
<b>Patient 4</b>	OMA	Prot 0,83	Cell 20	CRP 16	Traité 4 jours (PCT = 1,72)

2 patients considérés comme méningite purulente décapitée :

a) Pr: 0,32	Cell 3200 (80% PN)	CRP 15	Traité 6 j	PCT 0,01	PCR positive
b) Pr: 2,72	Cell 2100	CRP	Traité 14 j	PCT 0,34	Culture = écho

Traitement, durée : 3 j = 7 ; 4 j = 8 ; 5 j = 2 ; 8 et 14 j = 1  
Total 71 jours pour 19 patients versus 35 j pour 17

Soit 3.75 j vs 2.05 j par patient traité, gain : 30 jours d'hospitalisation (p<0.01)

**M..... 5 semaines**

- Au sein, Carnet de santé = accouchement RAS
- 38°5, bon état, pas de point d'appel
- Hb 12,8 g, 12800 GB, 75% PN, 719 000 PI
- CRP 14
- PCT 1,2 ng/ml
- PL hémorragique

Hospitalisée pour attendre les résultats d'hémoculture et d'ECBU

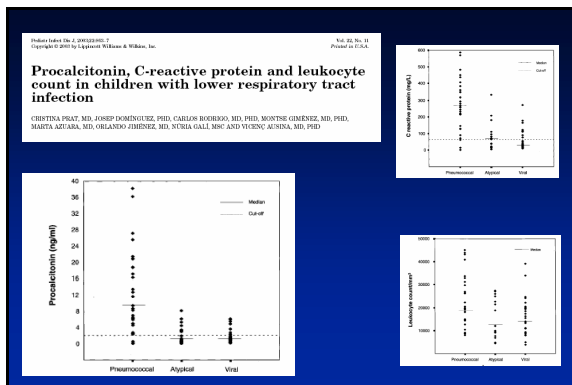
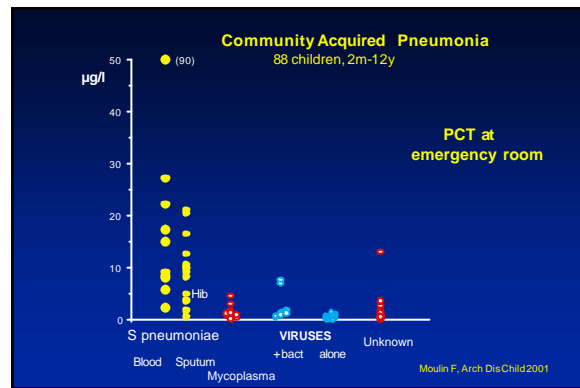
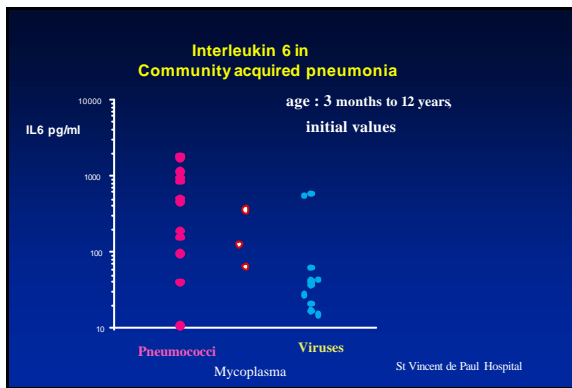
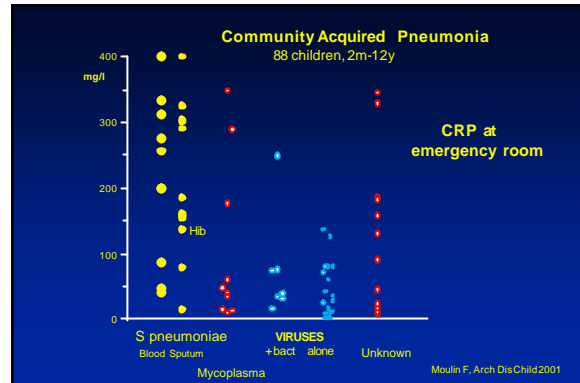
**M.... 5 semaines**

12 h après arrivée :

- Choc, Convulsions, AB débutés
- HémoC= Strepto B (Serotype III) • 2ème PL : Strepto B
- 24 h après = CRP 113 - PCT 12

On apprend ensuite (fax du CR de maternité) :

- Mère porteuse strepto B
- RPDE : Amoxicilline 48 h
- Découverte de Strepto B dans lait maternel à 5 semaines

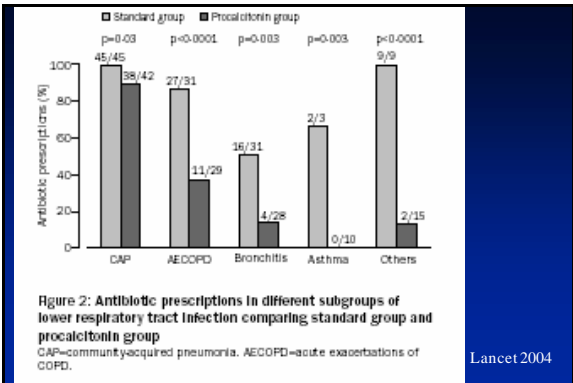


### INTERFERON-ALPHA in lower respiratory tract infections

<b>S. pneumoniae</b>	1*/3	RSV	38/50
<b>H. influenza b</b>	0/5	Adenovirus	9/10
<b>M. pneumoniae</b>	3*/40	Parainfluenza	10/13
<b>B. pertussis</b>	0/4	Influenza	2/2
<b>S. aureus</b>	0/1		

\* viral infection identified

F. Moulin, PIDJ, 1996

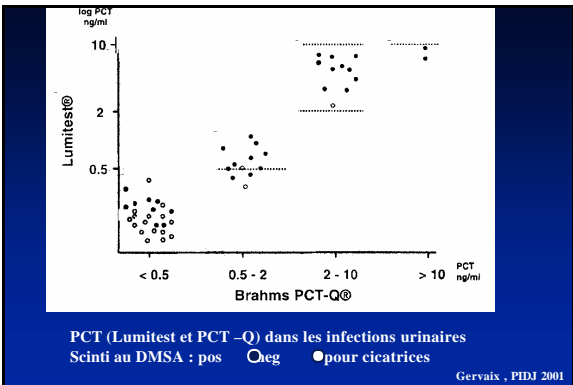
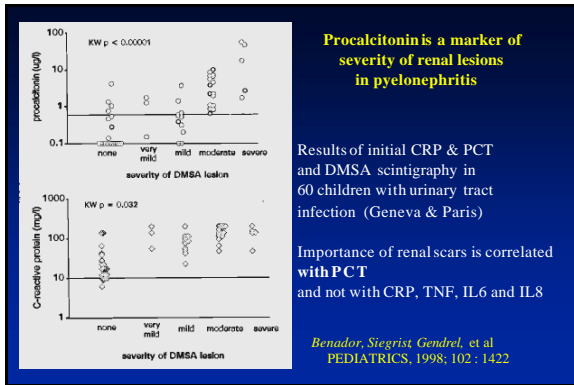


Age	PCT µg/l	CRP mg/l	IL6 pg/ml	Age	PCT µg/l	CRP mg/l	IL6 pg/ml
Hémoculture +, ECBU +				Hémoculture -, ECBU +			
1 m	30,2	9	535	1 m	0,21	87	75
2 m	3,21	19	5	2 m	16	188	1270
2 m	8,5	16	-	4 m	2,4	103	-
3 m	50	11	24	6 m	4,13	160	-
1 a	5,4	225	-	6 m	2	92	-
3 a*	26,9	65	1400	6 m	2,2	32	-
				6 m	5,2	56	-
				7 m	4,91	35	54
				8 m	1,6	21	-
				1 a	0,88	88	-
				1 a	0,65	14	43
				1 a	0,05	14	-
				2 a	1,2	226	-
				8 m	2,50	90	-
				1 m	4,3	60	46
				8 a	16,9	251	-
				4 a	0,6	122	687
				6 a	8	216	160

Résultats à l'admission (E. Coli, \* entérocoques)

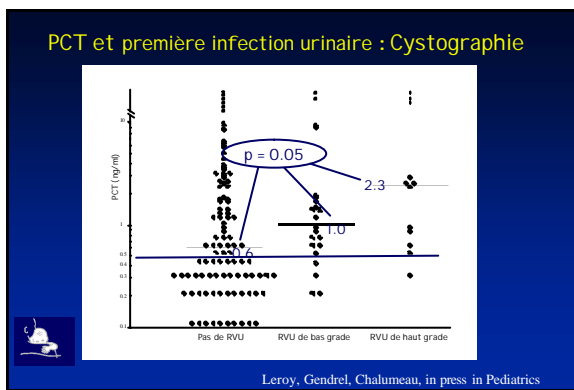
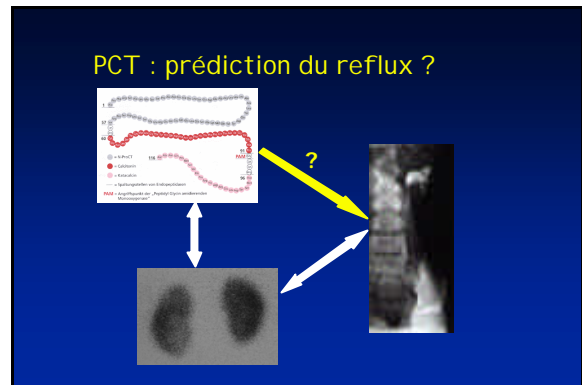
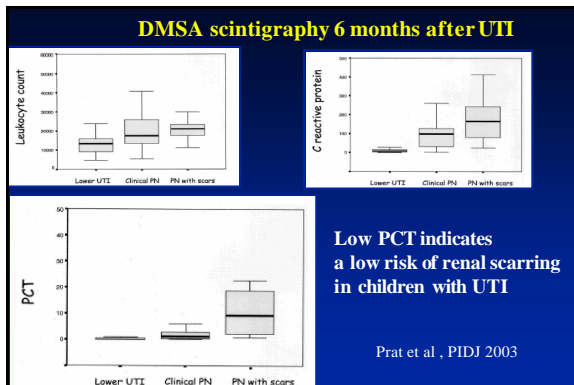
**ETUDE GENEVE-PARIS**  
 (Benador, Siegrist, Gendrel et al, Pediatrics Dec 1998)

- 80 enfants 1 an - 15 ans  
 - Infection urinaire fébrile
- Scintigraphie DMSA**  
 - 37 ont des lésions en rapport avec l'infection
- Cicatrices rénales dues à la pyélonéphrite**  
 - non corrélées à IL6, IL8, TNF, CRP  
 - corrélation très positive avec **PROCALCITONINE**.

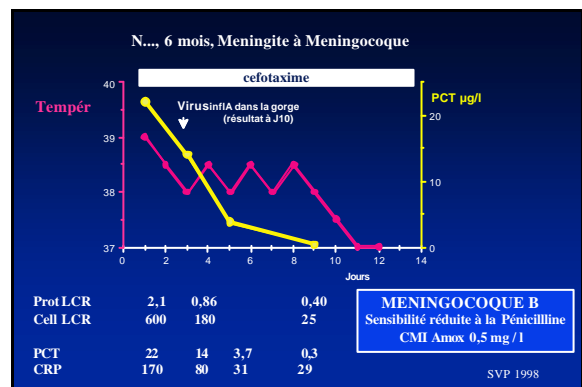
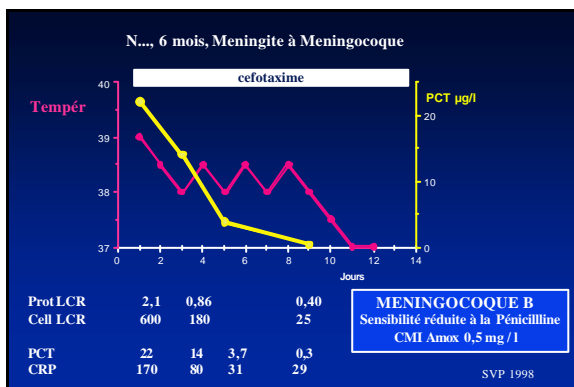


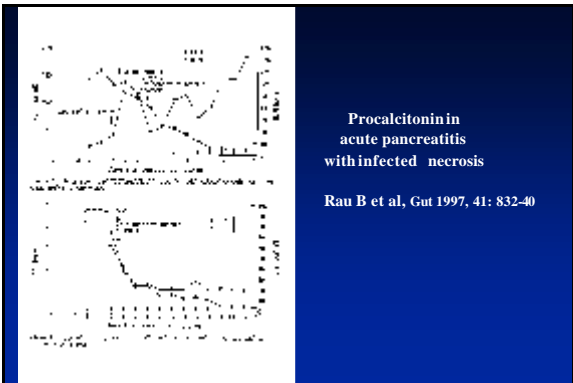
	Lower UTI (n = 42)	Pyelonephritis (n = 18)	P value	
Age (months)	14 (1-35)	18 (2-35)	0.270	
Gender F/M	30/12	13/5	0.470	
WBC/mm <sup>3</sup>	14,600 (8,190-26,470)	15,910 (10,200-26,900)	0.340	
CRP (mg/l)	74.5 (14.5 - 235)	120 (62 - 249)	0.012	
PCT (mg/l)	0.13 (0.02 - 2.15)	3.41 (0.36 - 12.4)	<0.0001	
Pyelonephritis	Sens	Spec	NPV	PPV
PCT > 0.5 µg/l	94.1	89.7	97.6	85.7
CRP > 20 mg/l	100	18.5	100	30.9

**DMSA scintigraphy 2 to 7 days after UTI**  
 Simolkin, Pediatr Nephrol, 2002

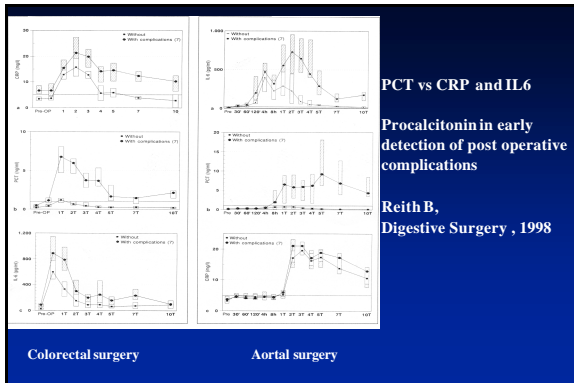


- ### MARQUEURS PRONOSTIQUES
- Efficacité du traitement
  - Evolution à long terme
  - CRP reste importante mais variations trop lentes
  - La PCT est supérieure à CRP et IL6



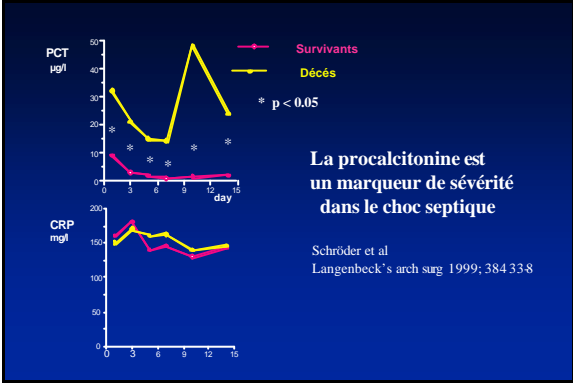


**Procalcitonin in acute pancreatitis with infected necrosis**  
 Rau B et al, Gut 1997, 41: 832-40

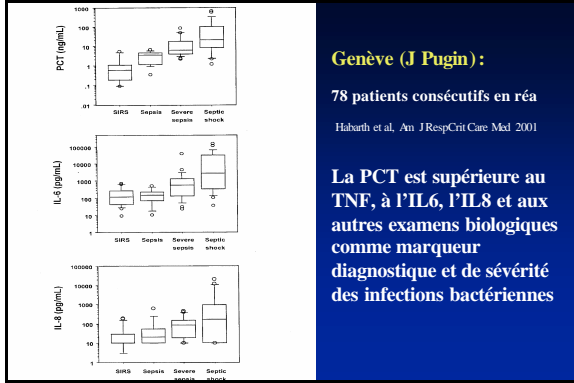


**PCT vs CRP and IL6**  
 Procalcitonin in early detection of post operative complications  
 Reith B, Digestive Surgery, 1998

Colorectal surgery      Aortal surgery



**La procalcitonine est un marqueur de sévérité dans le choc septique**  
 Schröder et al  
 Langenbeck's arch surg 1999; 384338



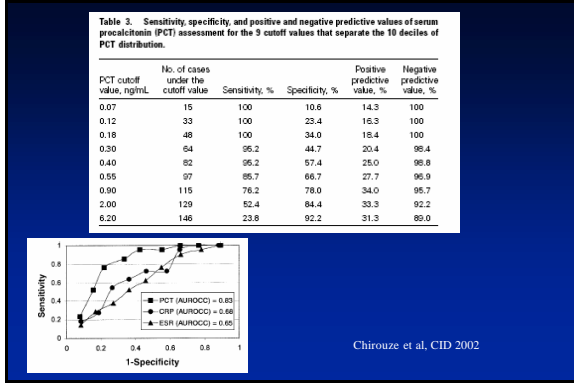
**Genève (J Pugin):**  
 78 patients consécutifs en réa  
 Habrath et al, Am J Resp Crit Care Med 2001  
**La PCT est supérieure au TNF, à l'IL6, l'IL8 et aux autres examens biologiques comme marqueur diagnostique et de sévérité des infections bactériennes**

### Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever

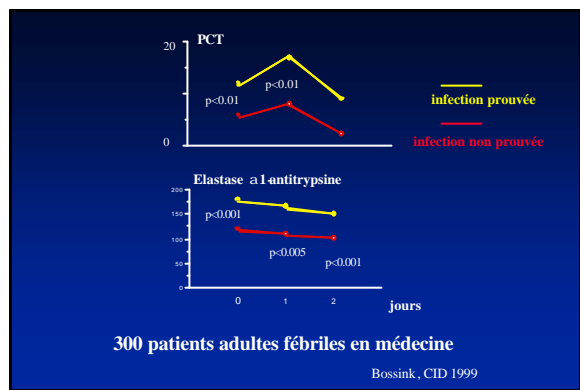
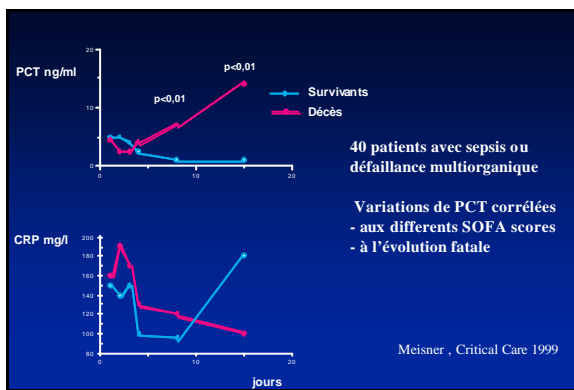
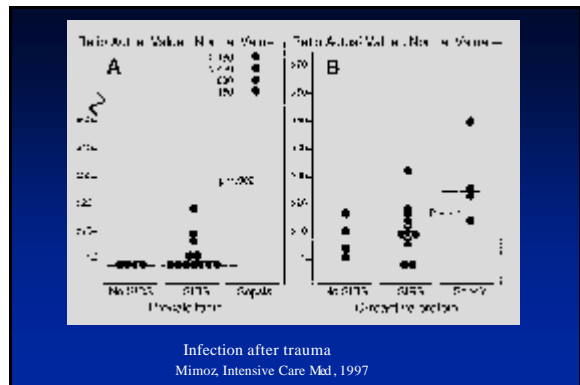
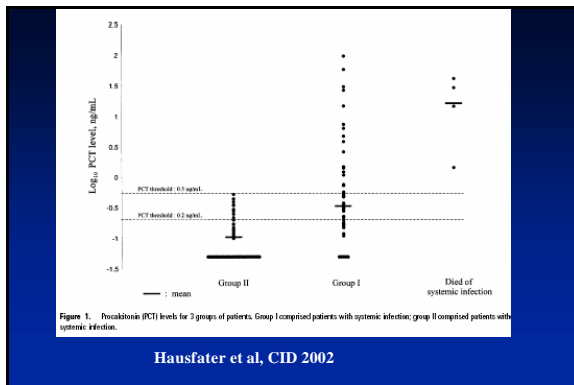
Catherine Chirouze,<sup>1</sup> Hélène Schulmacker,<sup>2</sup> Christian Rahaut,<sup>2</sup> Helder Gil,<sup>2</sup> Norbert Khayat,<sup>1</sup> Jean-Marie Estavoyer,<sup>1</sup> Thierry May,<sup>2</sup> and Bruno Hoen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Services de Maladies Infectieuses et Tropicales and <sup>2</sup>Service de Médecine Interne, University Hospital of Besançon, Besançon, and <sup>3</sup>University Hospital of Nancy, Nancy, France

Parameter	Bacteremic episode group	Nonbacteremic episode group	P
Serum procalcitonin level, <sup>a</sup> ng/mL			
Mean ± SD	32.9 ± 82.9	2.6 ± 10.2	<.001
Range	0.2-393	0.05-87	
Reactive protein level, <sup>b</sup> mg/L			
Mean ± SD	217 ± 136	141 ± 114	.007
Range	74-560	5-542	
Erythrocyte sedimentation rate, <sup>c</sup> mm/h			
Mean ± SD	59 ± 40	40.17 ± 30	.024
Range	15-161	1-119	



Chirouze et al, CID 2002



### INFECTION CHEZ LES NEUTROPENIQUES FEBRILES

H Giamarellou, Athènes : 1999-2000

- PCT permet de détecter :
  - infections sévères (élevée)
  - infections localisées (intermédiaire)
- PCT **baisse** sous traitement **AB efficace**  
PCT **monte** sous traitement **AB inefficace**
- Fièvres d'origine inconnue répondant aux antibiotiques :
  - PCT élevée

EJ Giamarellou, CID 2001

### INFECTION CHEZ LES NEUTROPENIQUES FEBRILES

Infection	Neutropénie	Fièvre 1er Jour	p
PCT	0.24 (0.16-0.42)	0.52 (0.23-1.6)	0.01
CRP	15 (4-172)	92 (19-430)	0.001
IL6	30 (5-269)	230 (38-4146)	0.001

Fièvre Orig inconn	Neutropénie	Fièvre 1er Jour	p
PCT	0.21 (0.11-0.35)	0.23 (0.13-0.46)	NS
CRP	25 (4-106)	44 (9-121)	0.001
IL6	27 (5-82)	83 (44-320)	0.001

Bernard, CID 1998

## Episodes fébriles chez des enfants sous chimiothérapie pour tumeur solide ou leucémie

### PCT avec un seuil de 0,5 mg/l

➔ sensibilité et spécificité pour prouver une infection bactérienne supérieures à :

CRP, IL6, IL8, récepteurs solubles sIL-2R et sTNF II

En particulier pour

- infections bactériennes vs fièvre d'origine inconnue
- épisodes sévères vs infections localisées
- infections à gram négatifs

Fleischhack, Brit J Haematol 2000

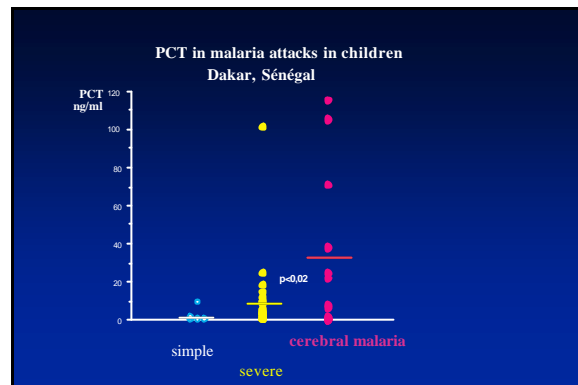
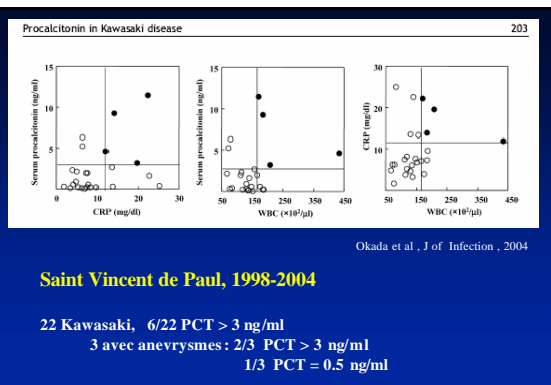
## PCT CHEZ LES MALADES TRANSPLANTES

### 1) Hammer 1998 : coeur et coeur-poumon

- Augmentation de la PCT (seuil 0,5 et 0,8) en cas d'infection bactérienne, fongique ou à protozoaires
- Reste basse en cas de rejet et d'absence de rejet

### 2) Caresone 1999 : coeur, rein.

- Elevation transitoire de PCT après transplantation cardiaque
- Augmentation importante dans les infections systémiques
- Pas d'augmentation au cours du rejet ou des infections systémiques



## ELEVATION DE LA PCT EN DEHORS DES INFECTIONS BACTERIENNES

### 1) Paludisme

- Probablement TNF

### 2) Kawasaki (élévation modérée)

- Toxine, superantigène?

### 3) Atteinte tissulaire sévère : augmentation initiale

- Hypotension - reperfusion :  
Nouveau-né en détresse sévère  
Traumatisme sévère
- Après chirurgie très lourde :  
Oesophage  
Transplantation coeur-poumon

## Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Liliana Simon,<sup>1</sup> France Gauvin,<sup>2</sup> Devendra K. Amre,<sup>3</sup> Patrick Saint-Louis,<sup>4</sup> and Jacques Lacroix<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and Departments of <sup>2</sup>Pediatrics and <sup>3</sup>Clinical Biochemistry, University of Montreal, Quebec

19%–96%). The Q value was higher for PCT markers (0.89 vs 0.83). PCT markers also had a higher positive likelihood ratio and lower negative likelihood ratio than did CRP markers in both groups. On the basis of this analysis, the diagnostic accuracy of PCT markers was higher than that of CRP markers among patients hospitalized for suspected bacterial infections.

CID 2004

