

Apport de la procalcitonine vs protéine C-réactive vs leucocytes dans le diagnostic de l'infection bactérienne

Filali Rotbi M^{1,3}, Benheddi M^{1,3}, Boukhrissi F^{2,3}, Mahmoud M^{1,3*},
Benbella I^{1,3}

¹ Unité de biochimie. Laboratoire central d'analyses médicales CHU Hassan II de Fès

² Service de biochimie. Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès

³ Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah

* Chef d'unité de biochimie, chef du laboratoire centrale d'analyses médicales

Résumé :

Introduction: Ce travail se propose d'analyser, la pertinence de la protéine C-réactive, la procalcitonine et le taux des leucocytes dans le diagnostic de l'infection bactérienne.

Matériel et Méthodes: Etude rétrospective portant sur 120 patients hospitalisés au niveau des différents services du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès. Parmi ces patients, 60 étaient infectés et 60 étaient non infectés. Les valeurs seuils ont été déterminées à partir des courbes ROC. Les Sensibilités, Spécificités et valeurs prédictives ont été calculées pour chaque test en vu du diagnostic de la pathologie infectieuse bactérienne.

Résultats: Les concentrations sériques en procalcitonine, protéine C-réactive et taux de leucocytes ont été significativement différentes entre infectés et non-infectés. La protéine C-réactive a montré une sensibilité de l'ordre de 100% et une spécificité de 0%. Par contre le taux de leucocytes a montré le plus faible taux de sensibilité à 63,3% et une spécificité à 45,2%. La procalcitonine a, quant à elle, une sensibilité plus faible que celle de la protéine C-réactive avec un taux de 80%. Néanmoins, elle présente une spécificité plus élevée de l'ordre de 74,2%. Les valeurs prédictives de ces trois biomarqueurs étaient significativement différentes, avec (VPP=49,2% et VPN=0% pour la protéine C-réactive vs VPP=52,2% et VPN=56% pour les leucocytes vs VPP=75% et VPN=79,3% pour la procalcitonine).

Conclusion: La procalcitonine a montré sa supériorité face à la protéine C-réactive et les variations du taux des leucocytes. Notre étude vient rejoindre les autres travaux déjà réalisés par plusieurs équipes et qui concluent que le dosage de la procalcitonine devrait faire partie des critères du diagnostic, du pronostic et du suivi de l'infection bactérienne

Mots clés: Procalcitonine - Protéine C-réactive – Leucocytes – Infection bactérienne

Abstract:

Introduction: This work aims to analyze the relevance of C-reactive protein, procalcitonin and leukocyte count in the diagnosis of bacterial infection.

Material and Methods: Retrospective study including 120 patients hospitalized in the different departments of the Hassan II University Hospital in Fez. Among these patients, 60 were infected and 60 were non-infected. Threshold values were determined from ROC curves. Sensitivity, specificity and predictive values were calculated for each test for the diagnosis of the bacterial infectious diseases.

Results: Serum procalcitonin, C-reactive protein and White blood cells concentrations were significantly different between infected and non-infected patients. C-reactive protein showed a sensitivity of 100% and a specificity of 0%. In contrast, the white blood cell count showed the lowest sensitivity at 63.3% and specificity at 45.2%. Procalcitonin has a lower sensitivity than C-reactive protein with a rate of 80%. However, it has a higher specificity of 74.2%. The predictive values of these three biomarkers were significantly different, with PPV=49.2% and NPV=0% for C-reactive protein vs PPV=52.2% and NPV=56% for white blood cells vs PPV=75% and NPV=79.3% for procalcitonin.

Conclusion: procalcitonin showed superiority over C-reactive protein and white blood cells variations. Our study joins previous studies which concluded that procalcitonin should be part of the criteria for diagnosis, prognosis and follow-up of the bacterial infection.

Key words: Procalcitonin - C-reactive protein - White blood cells - Bacterial infection

Date of Submission: 04-05-2021

Date of Acceptance: 17-05-2021

I. Introduction:

Les infections bactériennes sont une cause majeure de morbidité et de mortalité. Leur présentation clinique peu spécifique rend difficile la distinction entre une origine virale ou bactérienne. D'autre part, ces difficultés de diagnostic peuvent engendrer des prises en charges thérapeutiques inadéquates notamment en matière de prescription d'antibiotiques qui, en plus d'être inefficace, contribue au développement de résistance bactérienne, à l'augmentation des risques de toxicité, de réaction allergique et des coûts des soins [1].

Le diagnostic de l'infection bactérienne est basé sur l'interprétation des éléments cliniques (foyer infectieux, syndrome de réponse inflammatoire systémique), des résultats des cultures (identification de 24 à 48h) et de certains marqueurs biologiques notamment l'hémogramme, les marqueurs de l'inflammation comme le tumor necrosis factor α (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6), la C-reactive protein (CRP) et la procalcitonine (PCT). Cette dernière a été récemment proposée comme marqueur d'infection bactérienne chez les malades en état critique [2].

Le mécanisme proposé pour la production de PCT après inflammation et son rôle ne sont pas encore totalement connus. La PCT serait produite par le foie et les cellules mononucléaires du sang périphérique et modulée par les lipopolysaccharides et les cytokines liées à la septicémie. La PCT est un paramètre demandé en phase aigüe et ses dosages sont utilisés pour aider au diagnostic des infections bactériennes. La CRP quant à elle est synthétisée par le foie, en réponse à l'IL-6, qui est produite non seulement pendant l'infection mais aussi dans de nombreux types d'inflammation. La CRP se lie aux polysaccharides des agents pathogènes, activant la voie classique du complément [3, 4, 5].

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité des dosages de la PCT, la CRP et le taux de leucocytes dans le diagnostic de l'infection bactérienne.

II. Matériels Et Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective, étendue sur 6 mois du 01/03/2020 au 30/09/2020, au niveau de l'unité de biochimie du laboratoire central d'analyses médicales du CHU Hassan II de Fès.

L'étude a concerné un échantillon de 120 patients dont 60 infectés et 60 non infectés.

Deux types de patients ont été définis à partir des résultats cliniques, biologiques et bactériologiques :

- Les patients infectés : patients avec source d'infection définie et/ou culture bactériologique positive.
- Les patients non infectés : patients ne montrant pas d'évidence clinique d'une infection durant leurs hospitalisations à l'hôpital et/ou avec culture bactériologique négative.

Les critères d'exclusion ont concerné les étiologies non infectieuses et tout patient avec un dossier médical incomplet.

Les concentrations sériques en CRP et PCT ainsi que les taux de leucocytes ont été comparés entre infectés et non infectés.

Le dosage de la CRP a été réalisé sur un échantillon collecté à partir du sang veineux par ponction au pli du coude, sur tube sec (sérum) ou hépariné (plasma). Les taux de CRP ont été mesurés par méthode immunoturbidimétrique (MULTIGENT CRP Vario sur analyseur ARCHITECT ci 8200) qui consiste en une réaction Ag-Ac entre la CRP sérique et des anticorps anti-CRP préalablement fixés sur des particules de latex aboutissant à une agglutination avec un changement d'absorbance à 572 nm directement proportionnel à la quantité de CRP dans l'échantillon. Les résultats sont automatiquement rapportés en (mg/l). La valeur de référence a été fixée à < 5 mg/l.

La procalcitonine a été dosée à partir d'un échantillon collecté du sang veineux par ponction au pli du coude, sur tube sec (sérum) ou hépariné (plasma). Les taux de PCT ont été mesurés par un dosage type sandwich basé sur le principe d'immuno-luminométrie sur ARCHITECT BRAHMS PCT: il s'agit d'une technique automatisée quantitative, qui repose sur un immunodosage en chimiluminescence en deux étapes, utilisant deux différents anticorps monoclonaux :

- ✓ Des anticorps monoclonaux spécifiques de la PCT, fixés sur des particules magnétiques (phase solide)
- ✓ Des anticorps monoclonaux spécifiques d'un épitope différent sur la molécule de PCT, fixés sur un dérivé de l'isoluminol (conjugué Ac-isoluminol).

Pendant la première incubation, la PCT de l'échantillon se lie au conjugué Ac-isoluminol. Quand la phase solide est ajoutée à la réaction (deuxième incubation), la molécule de PCT forme alors un pont entre les deux anticorps incubation (Sandwich).

Après une seconde incubation, le matériel non lié est éliminé par un cycle de lavage.

Les réactifs Starter sont ajoutés par la suite aboutissant à une réaction de chimiluminescence.

Le signal lumineux étant directement proportionnel à la quantité du conjugué Ac-isoluminol, est mesuré via photomultiplicateur en unité relative de luminescence (RLU) et indique par la suite la concentration en PCT (ng/ml). Les valeurs de références sont fixées à :

- < 0,5 ng/ml : Infection bactérienne locale possible. Une infection systémique (sepsis) est peu probable.

- 0,5-2ng/ml : Réponse inflammatoire systémique (SIRS) significative. Une infection systémique (sepsis) est possible en l'absence d'une cause non-infectieuse de libération de PCT.
- 2- 10 ng/ml : Infection systémique (sepsis) probable en l'absence d'une cause non-infectieuse de libération de PCT.
- ≥ 10 ng/ml : Réaction inflammatoire systémique importante, presque essentiellement due à un sepsis bactérien sévère ou à un choc septique.

Les taux de leucocytes ont été obtenus à partir d'un hémogramme réalisé sur un analyseur hématologique automatisé XT-4000i de SYSMEX. Ce dernier utilise la puissance des technologies de la cytométrie de flux fluorescente qui offre la sensibilité nécessaire pour mesurer et pour différencier les différents types de cellules présentes dans des échantillons de sang entier et de liquides organiques. La technologie fluorescente et la focalisation hydrodynamique permettent au XT-4000i de classer de façon constante les populations normales de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes. Les valeurs de référence sont entre 4000 et 10000 cellules/mm³.

Parmi les données cliniques et biologiques collectées, il y avait : l'âge, le sexe, les services d'hospitalisation, les renseignements cliniques, les taux de leucocytes, les taux de CRP et les taux de PCT.

L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi-info 7.

III. Résultats :

Dans notre étude, 120 patients ont répondu à nos critères d'inclusion.

La tranche d'âge des admis a varié entre 1an et 88 ans avec une moyenne d'âge de 39,64ans (+/- 26,89 ans). 53,4% des cas étaient des hommes (n=64) et 46,6% des femmes (n=56). La moyenne d'âge chez les femmes a été de 41,06 ans alors que celle des hommes a été de 37,77 ans.

Les patients ont été classés selon le type d'infection suspectée. La majorité de ces patients étaient hospitalisés aux services de réanimation (65%), de médecine interne (20%) et autres services (15%). La plupart des infections systémiques étaient des chocs septiques (23%) et sepsis (13%), le reste des infections étaient localisées dont les plus fréquentes étaient les infections respiratoires (50%) et les infections urinaires (10%) (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des patients selon les différents groupes d'infections

Maladie	Nombre de patients	Pourcentage
Choc septique	14	23%
Sepsis	8	13%
Infection urinaire	6	10%
Infection respiratoire	30	50%
Infection sur cathéter	1	2%
Otite	1	2%
Total	60	100%

Les valeurs médianes du taux de CRP entre infectés et non infectés étaient respectivement de 129 mg/l et 87,93 mg/l. La meilleure valeur seuil de la CRP dans l'identification de l'infection bactérienne était de 50 mg/l. L'air sous la courbe ROC (AUC) était de 0,711 avec un IC 95% [0,620 ; 0,802] (P= 0,0001) (Figure1).

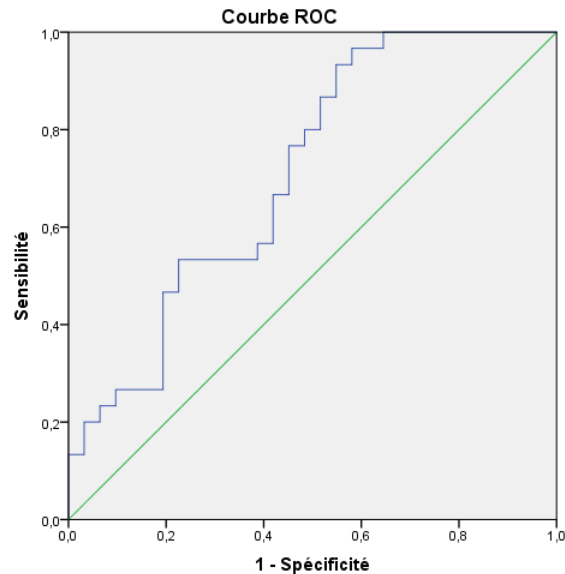


Figure 1 : Courbe ROC de la CRP dans la détermination de l'infection bactérienne

Les valeurs médianes du taux de PCT entre infectés et non infectés étaient respectivement de 6,86 ng/ml et 0,65 ng/ml. La meilleure valeur seuil de la PCT dans l'identification de l'infection bactérienne était de 0,18 ng/ml. L'air sous la courbe ROC (AUC) était de 0,866 avec un IC 95% [0,803 ; 0,929] ($P = 0,0001$) (Figure2).

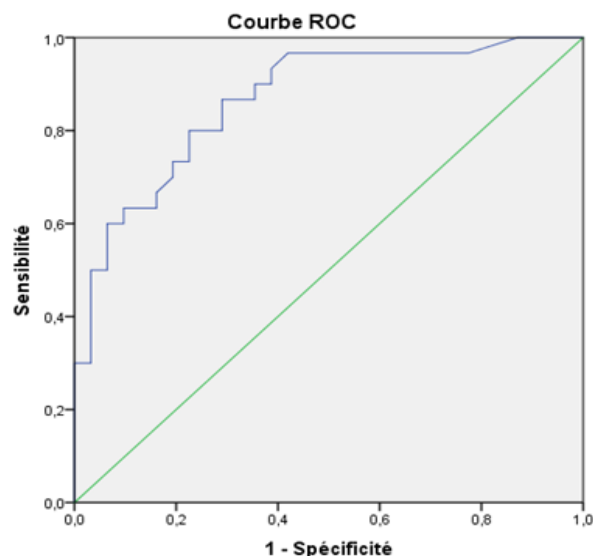


Figure 2 : Courbe ROC de la PCT dans la détermination de l'infection bactérienne

Les valeurs médianes du taux de leucocytes entre infectés et non infectés étaient respectivement de 11626/ul et 7052/ul. La meilleure valeur seuil du taux de leucocytes dans l'identification de l'infection bactérienne était de 1020/ul. L'air sous la courbe ROC (AUC) était de 0,539 avec un IC 95% [0,435 ; 0,643] ($P = 0,455$) (Figure3).

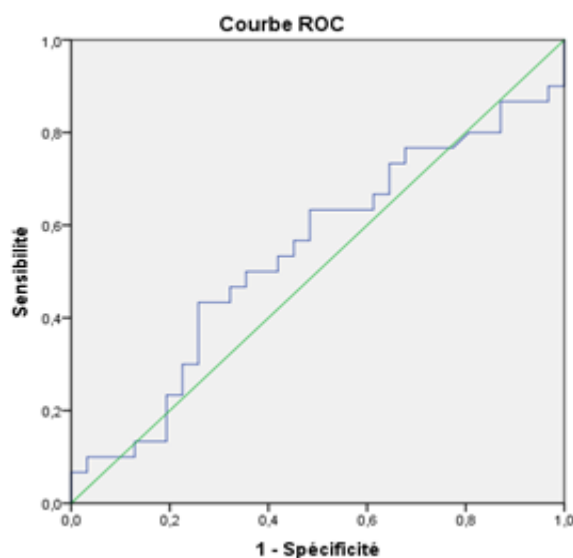


Figure 3 : Courbe ROC des leucocytes dans la détermination de l'infection bactérienne

Tableau 2 : Performances des différents biomarqueurs dans le diagnostic de l'infection bactérienne

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
PCT	80%	74,2%	75%	79,3%
CRP	100%	0%	49,2%	0%
Leucocytes	63,3%	45,2%	52,8%	56%

Se : Sensibilité ; Sp : Spécificité ; VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : Valeur prédictive négative.

La CRP a montré une sensibilité de l'ordre de 100%, une valeur qui génère un maximum d'échantillons positifs alors que sa spécificité a été de 0%, avec un nombre de faux positifs élevé (60/60 patients non infectés). Par contre le taux de leucocytes a montré le plus faible taux de sensibilité à 63,3% et une spécificité à 45,2%. Par conséquent, on constate un fort pouvoir de détection et un faible pouvoir de discrimination entre la pathologie infectieuse bactérienne et d'autres causes pouvant induire un taux élevé de CRP et/ou de leucocytes.

La PCT a, quant à elle, une sensibilité plus faible que celle de la CRP avec un taux de 80%. Néanmoins, elle présente une spécificité plus élevée de l'ordre de 74,2%, ce qui permet une discrimination correcte de l'infection bactérienne.

Les valeurs prédictives de ces trois biomarqueurs étaient significativement différentes, avec (VPP=49,2% et VPN=0% pour la CRP vs VPP=52,2% et VPN=56% pour les leucocytes vs VPP=75% et VPN=79,3% pour la PCT).

IV. Discussion :

L'identification précoce des infections bactériennes reste un défi pour les cliniciens. En effet, c'est la réponse physiologique de l'hôte au mécanisme de l'infection qui permet de suspecter une infection bactérienne et de pousser à la recherche du foyer infectieux et à la prescription d'antibiotiques. Les manifestations cliniques de l'infection peuvent être atténuées voir absentes, exposant ainsi les patients, notamment les sujets âgés, nouveaux nés ou immunodéprimés, à des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital. D'autre part, des manifestations cliniques similaires à celles de l'infection bactérienne, mais induites par d'autres étiologies (pancréatites, brûlures et autres traumatismes), peuvent aussi venir fausser le diagnostic induisant, ainsi un retard de prise en charge. Tous ces éléments montrent l'importance d'avoir un marqueur biochimique sensible et détectable de façon précoce et rapide [6].

La CRP est un marqueur très utilisé en clinique comme outil diagnostique de la pathologie infectieuse [7]. Ce paramètre permet de faciliter le diagnostic de l'infection bactérienne et de guider l'usage approprié des antibiotiques [8]. En effet, contrairement à la plupart des protéines de la phase aigüe de l'inflammation dont les taux plasmatiques varient énormément, la CRP présente l'avantage d'avoir une demi-vie plasmatique qui reste

constante sous n'importe quelle condition [9]. La CRP pourrait ainsi constituer un biomarqueur plus approprié que la PCT pour les essais cliniques. Ceci serait dû à sa plus grande sensibilité vis à vis de l'infection et à son faible coût [10].

Dans notre étude, la CRP a montré une sensibilité plus élevée que la PCT dans le diagnostic des infections bactériennes. Plusieurs études ont confirmé ce constat et ceci pourrait s'expliquer par la prédominance des infections localisées [11, 12].

Néanmoins, les taux élevés de la CRP peuvent être associés à d'autres pathologies telles que des brûlures, traumatismes, chirurgies, pancréatites et affections rhumatologiques [13]. Les résultats de notre étude s'alignent parfaitement avec ce constat. En effet, dans notre étude, la CRP présente une spécificité plus faible par rapport à la PCT. Ce résultat explique le nombre élevé de patients faux positifs. Effectivement, dans notre étude 100% (soit 1-Sp) des personnes non infectés étaient diagnostiquées positivement par la CRP. Ainsi, un test avec une plus forte spécificité vis à vis de la pathologie recherchée doit être demandé afin de discriminer les autres étiologies pouvant induire un résultat positif de la CRP.

Le mécanisme de la libération de la PCT dans la circulation sanguine durant une infection et son rôle biologique restent inconnus. Toutefois, la PCT présente un intérêt clinique important comme marqueur de l'infection bactérienne. En effet, les endotoxines bactériennes et leur effet systémique sont de puissants inducteurs de sa synthèse [14-15].

Plusieurs études ont montré que la PCT est un outil de diagnostic plus précis que la CRP pour différencier l'infection bactérienne des autres causes infectieuses. Ainsi, de nombreuses études réalisées ont trouvé une augmentation significative de la PCT chez les patients présentant une infection ou un choc septique [16-17]. Ceci rejoint les résultats de notre étude où la médiane des taux de PCT a toujours été plus importante chez les patients infectés.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la valeur prédictive d'une élévation de la PCT comme marqueur d'infection est très satisfaisante avec une sensibilité et une spécificité qui avoisinent ou dépassent 80 % [18-19]. Dans notre étude, la PCT a atteint de telles valeurs dans le diagnostic de l'infection bactérienne avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 74,2% rejoignant ainsi les données de la littérature [20].

La PCT se révèle aussi être un bon marqueur de la gravité du retentissement systémique de l'infection. Ainsi Zéni et al. [21] ont pu mettre en évidence une augmentation significative des taux de PCT en fonction de la gravité du sepsis. Ils ont montré qu'au cours d'un sepsis, sepsis sévère et choc septique, les taux de PCT sont croissants. Luzzani et al. ont, quant à eux, prouvé que la PCT doit remplacer la CRP comme marqueur du sepsis au sein des services de réanimation. Ces auteurs ont trouvé que la corrélation entre la présence de l'infection et l'augmentation des concentrations sanguines en PCT était plus significative que pour la CRP [22]. Cependant, la relation entre l'intensité de la réponse inflammatoire en rapport avec l'infection et la libération de la PCT doit nous rendre prudent quant à l'évaluation de la valeur diagnostique de la PCT. Ainsi, dans certaines études, les taux de PCT ne sont pas différents entre SIRS et sepsis, voire même, entre SIRS et sepsis sévère. Cela pourrait expliquer les résultats discordants mis en évidence par certaines études dans lesquelles la valeur prédictive de la PCT apparaît inférieure à celle de la CRP [23].

Durant la réponse inflammatoire, les leucocytes sont rapidement libérés par la moelle osseuse entraînant une augmentation de leur nombre total. Au cours de l'infection bactérienne, une augmentation sélective de la fraction des neutrophiles est observée. Ces derniers représentent les premiers répondants au site de l'inflammation après un contact infectieux [24].

Plusieurs études ont trouvé que le taux de leucocytes avait une faible performance diagnostique dans l'évaluation des infections. Chan et al ont trouvé que l'aire sous la courbe (AROC) des leucocytes (0,627) était le plus faible dans le diagnostic de l'infection bactérienne, par rapport à celui de la CRP (0,879) et de la PCT (0,689) [25]. Garnacho et al ont quant à eux trouvé que l'apport du taux des leucocytes (0,55) dans la discrimination entre SIRS infectieux (sepsis) et non infectieux est faible par rapport avec celui de la CRP (0,69) et de la PCT (0,87) [26]. Hoshina et al ont également constaté que chez les patients diagnostiqués d'une pneumonie d'origine bactérienne, les taux de PCT (0,87) et de CRP (0,76) étaient significativement plus élevés que ceux des leucocytes (0,59) [27].

Les résultats de ses différentes études ont été confirmés par ceux de notre travail où l'AROC du taux de leucocytes a toujours été la plus faible par rapport à la CRP et à la PCT (Tableau 4).

Tableau 4 : comparaison de l'AROC des leucocytes par rapport à la CRP et la PCT

Etude	AROC Leucocytes	AROC CRP	AROC PCT
Chan et al [25]	0,627	0,879	0,689
Garnacho et al [26]	0,550	0,690	0,870
Hoshina et al [27]	0,590	0,760	0,870
Notre étude	0,455	0,711	0,866

V. Conclusion :

La PCT représente un marqueur de l'inflammation spécifique des infections bactériennes qui est peu influencée par les infections virales et les syndromes inflammatoires non infectieux. Elle semble ainsi être un bon indicateur de sévérité et de pronostic dans l'infection bactérienne. Ce marqueur a également montré sa supériorité en ce qui concerne sa spécificité en comparaison avec la CRP et les variations du taux des leucocytes.

Notre étude vient rejoindre les autres travaux déjà réalisés par plusieurs équipes et qui concluent que le dosage de la PCT devrait faire partie des critères du diagnostic, du pronostic et du suivi de l'infection bactérienne.

Cependant, le dosage de la PCT devrait s'intégrer dans une démarche diagnostique spécifique car ce serait une erreur de réaliser des tests PCT sans cibler les indications. Ainsi, il est recommandé de réaliser son dosage au cas par cas.

Références :

- [1]. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003, vol. 348: 1546-54
- [2]. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 : 515-8.
- [3]. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001, vol. 38: 483-93
- [4]. Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000, vol. 28: 458- 61
- [5]. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003, vol. 107: 363-9
- [6]. Carole Emile. Intérêt du dosage de la procalcitonine - biomarqueur d'infection : indications validées et perspectives. *OptionBio.* Janvier-février 2016, Vol. 27 : 537-538.
- [7]. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med.* 1998, 24:1052-1056.
- [8]. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012, 19: 4168–4177.
- [9]. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993, 90:1351-1357.
- [10]. Wolff M, Bouadma L. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU. *Crit Care.* 2010, 14: 1007
- [11]. Wolff M, Bouadma L. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU. *Crit Care* 2010; 14: 1007
- [12]. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993, 27:515-518.
- [13]. Ho KM, Lipman J. An update on C- reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care.* 2009, 37: 234–241.
- [14]. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 79:1605-1608.
- [15]. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993, 27:515-518.
- [16]. [16] Brunkhorst FMWK, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000, 26 (suppl) : S148-S52.
- [17]. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R. Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU ? *Intensive Care Med.* 2000, 26 : 1232-8.
- [18]. Cheval CTJ, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2000, 26 (suppl) : S153-S8.
- [19]. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, et al. 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: 607-13.
- [20]. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000, 19: 679–687.

- [21]. Zeni F, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y, Lafond P, et al. C. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Int Care*. 1994, 5 (suppl 2): 89.
- [22]. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003, 31: 1737–1741.
- [23]. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 498-504.
- [24]. Cloutier L, Rene A, Jutras A. La formule sanguine complète. Des connaissances appliqués à la pratique infirmière. *Pratique Clinique*. 2014, 11(1) : 28- 35.
- [25]. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care*. 2004, 8:R12-20.
- [26]. Jose Garnacho-Montero, María J Huici-Moreno, Antonio Gutiérrez-Pizarra, Isabel López, Juan Antonio Márquez-Vácaro, Hada Macher, Juan Manuel Guerrero and Antonio Puppo-Moreno. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Critical Care*. 2014, 18:R116.
- [27]. Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, Nishio H, Kusuhara K, Hara T. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2014; 20(10) : 616-620

Filali Rotbi M, et. al. "Apport de la procalcitonine vs protéine C-réactive vs leucocytes dans le diagnostic de l'infection bactérienne." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 16(3), (2021): pp. 41-48.