

Procalcitonine et infection

Procalcitonin and infection

P. Hausfater

Reçu le 13 janvier 2011 ; accepté le 6 février 2011
© SFMU et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'identification et l'évaluation de la gravité des états septiques aux urgences est un enjeu majeur. Les paramètres biologiques usuels comme l'hémogramme et la protéine C réactive (CRP) ne sont pas suffisamment sensibles et spécifiques. La procalcitonine (PCT) est un biomarqueur d'infection dont les concentrations sériques augmentent de manière spécifique dans le sérum au cours des infections bactériennes ou parasitaires systémiques. Inversement, la PCT sérique ne varie pas ou peu dans les syndromes inflammatoires non infectieux et les infections virales. De plus, la valeur absolue de la PCT est proportionnelle à la gravité de l'état septique. Son utilisation aux urgences trouve son indication préférentielle dans l'aide à l'antibiothérapie des suspicions d'infection respiratoire et dans le diagnostic d'un état septique en l'absence de foyer infectieux clinique patent. Le dosage de la PCT contribue également à aider le clinicien à apprécier la gravité des états septiques. *Pour citer cette revue : Ann. Fr. Med. Urgence 1 (2011).*

Mots clés Procalcitonine · Infection bactérienne · Biomarqueur · Fièvre · Diagnostic · Pronostic

Abstract The identification and accurate evaluation of the severity of sepsis are the major concern in the emergency room. The usual biological parameters such as hemogram and C-reactive protein are not enough sensitive and specific. Procalcitonin (PCT) is a biomarker of infection. PCT serum levels rise specifically in bacterial or parasitic systemic infections. Conversely, PCT concentrations are not detected or only slightly elevated in viral infections and non-infectious inflammatory conditions. Moreover, PCT crude value is related to the severity of infection. PCT dosage is particularly useful in the emergency room to help the physician in the

initiation of antibiotics in patients suspected of having a lower respiratory tract infection, and for the diagnosis of sepsis without a source of infection. PCT dosage also contributes to the accurate evaluation of the severity of sepsis. *To cite this journal: Ann. Fr. Med. Urgence 1 (2011).*

Keywords Procalcitonin · Bacterial infections · Biomarker · Fever · Diagnosis · Prognosis

Introduction

Le diagnostic des états septiques représente un enjeu de taille en médecine d'urgence. Si le symptôme fièvre est capital pour le clinicien (car témoignant d'un processus pathologique responsable d'une réaction inflammatoire de la part de l'organisme), cette hyperthermie n'est cependant pas synonyme d'infection et encore moins d'une étiologie bactérienne. Inversement, nombre de patients septiques aux urgences sont normothermes et ont un mode de présentation complexe et atypique.

L'intérêt potentiel des biomarqueurs d'infection est évident : d'une part, à visée diagnostique étant donné le grand polymorphisme des modes de présentation de ces états infectieux et, d'autre part, à visée pronostique devant le décalage temporel parfois observé entre une réaction systémique inflammatoire majeure et l'apparition des premiers signes de défaillance d'organe.

Procalcitonine (PCT)

La PCT est la prohormone de la calcitonine (hormone hypocalcémisante). C'est une protéine de 116 acides aminés dont le gène (*CALC-I*) est situé sur le chromosome 11. L'intérêt potentiel de la PCT comme marqueur biologique a été mis en évidence dans les années 1990. Une étude a tout d'abord rapporté qu'il existait des concentrations sériques élevées de PCT chez des grands brûlés ayant des lésions pulmonaires dues à l'inhalation de fumées, et que la PCT pouvait avoir un intérêt pronostique dans cette indication [1]. Par la suite, le

P. Hausfater (✉)
Service d'accueil des urgences, hôpital Pitié-Salpêtrière
et université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC),
université Paris-VI, 47-83, boulevard de l'Hôpital,
F-75651 Paris cedex 13, France
e-mail : pierre.hausfater@psl.aphp.fr

Pr Claude Bohuon a mis en évidence une augmentation des concentrations de PCT dans le sérum de grands brûlés sans inhalation de fumées mais présentant un sepsis sévère (Bohuon, communication personnelle). Étant donné la complexité des traitements et interventions chez ces patients, la vérification de la spécificité et de la valeur pronostique de la PCT a été évaluée chez des enfants atteints de méningite bactérienne. C'est ainsi qu'en 1993 est publiée la première étude rapportant la spécificité et la valeur pronostique de la PCT dans les infections bactériennes sévères de l'enfant [2].

Depuis cette étude *princeps*, de nombreux autres travaux sont venus conforter la PCT dans son rôle de marqueur spécifique des infections bactériennes ou parasitaires sévères. En effet, certaines parasitoses, en particulier le paludisme, et quelques rares infections fongiques systémiques sont associées à une augmentation de la PCT [3].

Voie de synthèse et cinétique de la PCT au cours du sepsis

L'origine de la synthèse de PCT au cours du sepsis n'est pas totalement élucidée à ce jour. En effet, cette prohormone est présente dans le tissu thyroïdien, mais n'est détectable qu'à de très faibles concentrations dans le sérum de sujets sains [4,5]. Inversement, il a été rapporté des augmentations de la PCT sérique chez des sujets infectés thyroïdectomisés permettant raisonnablement d'exclure une synthèse thyroïdienne au cours du sepsis.

Chronologiquement, après injection d'endotoxine, l'apparition de PCT dans le sérum suit immédiatement le pic de TNF- α . La demi-vie de la PCT est d'environ 20 à 24 heures [6].

Des études *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence la présence d'ARNm ou de PCT elle-même dans les cellules mononucléées du sang circulant ainsi que dans la majorité des tissus y compris les adipocytes [7]. Une étude expérimentale de modèle de sepsis chez des babouins hépatectomisés a rapporté l'incapacité de ces animaux à produire de la PCT, laissant suggérer que le parenchyme hépatique serait déterminant [8]. À l'heure actuelle, tout laisse à penser que l'origine de la synthèse de PCT au cours du sepsis est ubiquitaire et qu'elle résulterait d'une interaction entre monocytes/macrophages et cellules tissulaires (dont les adipocytes) faisant intervenir des médiateurs inflammatoires.

Rôle physiopathologique

La question du statut de simple marqueur ou bien d'acteur propre au cours du sepsis reste posée. Il existe des arguments expérimentaux suggérant un effet délétère de la PCT. En effet, deux études chez l'animal, l'une chez le hamster, l'autre chez le porc montrent que dans un modèle expé-

mental de péritonite, l'injection de PCT augmente la mortalité des animaux. Inversement, l'administration d'anticorps dirigés contre la PCT protège quasi systématiquement du décès par sepsis, que l'anticorps soit administré de manière prophylactique une heure avant l'infection intrapéritonéale ou thérapeutique 24 heures plus tard [9,10].

Méthodes de dosage

À ce jour, la PCT peut être dosée par plusieurs méthodes :

- la méthode immunoluminométrique (LumiTest[®] PCT, Brahms Biomarkers ThermoFisher Scientific, Berlin). Cette technique nécessite deux heures. La limite de détection est de 0,1 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle (définie comme la concentration la plus faible donnant un coefficient de variation intersérie inférieur à 10 %) est d'environ 0,3 ng/ml ;
- la technologie TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) qui a été automatisée sur l'automate Kryptor[®] (Brahms Biomarkers ThermoFisher Scientific, Berlin). Le temps d'analyse est de 19 minutes. La limite de détection est de 0,02 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle de 0,06 ng/ml ;
- ces dernières années, le dosage de la PCT a été développé sur d'autres automates : VIDAS[®] (Biomérieux), ADVIA Centaur[®] (Siemens) et Elecsys[®] (Roche). Les sensibilités fonctionnelles sont respectivement de 0,09, inférieur à 0,05 et 0,06 ng/ml. Les performances analytiques des dosages réalisés sur VIDAS[®] sont comparables aux résultats obtenus sur Kryptor[®] [11] ;
- parallèlement à ces méthodes automatisées, il existe une méthode semi-quantitative, PCT-Q[®] Brahms utilisant une technique d'immunochromatographie, mais dont les difficultés d'interprétation et de lecture ne sont pas adaptées aux seuils utilisés en médecine d'urgence.

La majorité des études publiées avant 2000 sur la PCT a utilisé la technique immunoluminométrique dont la sensibilité fonctionnelle est cinq fois moindre que la technologie TRACE. Cet aspect est important à prendre en compte dans l'analyse de ces études, notamment dans l'interprétation des valeurs dites « négatives » pouvant simplement témoigner d'un défaut de sensibilité de la méthode de dosage.

Faux-positifs

Il a été rapporté des concentrations élevées de PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur, du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, dans les tout premiers jours du

polytraumatisé ou du grand brûlé, chez le nouveau-né dans le premier jour de vie, dans le syndrome hyper-IgD, dans les réactions de rejet du greffon contre l'hôte ou après injection d'OKT3 en posttransplantation d'organe (Tableau 1) [12]. Par ailleurs, une augmentation des valeurs de PCT a également été rapportée au cours de certains carcinomes bronchiques à petites cellules ou cancers médullaires de la thyroïde. De même, nous avons pu constater dans notre expérience des augmentations de la PCT chez des patients présentant une tumeur carcinoïde ou une thyroïdite de De Quervain ainsi que chez des patients présentant une cytolysé hépatique majeure (notamment au cours de la phase aiguë d'une hépatite virale) ou sur des foies multimétastatiques.

L'insuffisance rénale chronique non terminale ne modifie pas les valeurs de base de PCT. En revanche, les patients en insuffisance rénale préterminale ou bénéficiant de séances itératives d'hémodialyse ont des valeurs de PCT entre 0,5 et 1,5 ng/ml en dehors de tout contexte infectieux [13,14]. Il a été suggéré, dans cette population, de prendre une valeur seuil de 1,5 ng/ml.

Faux-négatifs

La PCT est avant tout un marqueur d'infection bactérienne sévère. Ce qui signifie qu'une infection localisée peut ne pas

s'accompagner d'une élévation significative du marqueur. C'est le cas des abcès des parties molles, des médiastinites ou de l'appendicite aiguë non compliquée. De même, il est possible, chez un patient vu très précocement, de se trouver dans la période des trois à quatre heures précédant l'apparition de PCT dans le sérum. Dans ce cas, il peut être intéressant de répéter le dosage 12 à 24 heures plus tard. Ce cas de figure est notamment rencontré au cours de certaines pneumonies communautaires de début brutal, conduisant le patient aux urgences peu de temps après le début des premiers symptômes (Tableau 1).

Compte tenu de la cinétique de décroissance rapide de la PCT sous traitement, un patient sous antibiothérapie efficace pourra avoir des concentrations de PCT normales tout en étant encore symptomatique. L'arrêt de l'antibiothérapie, dans ce cas de figure, doit être discuté au cas par cas, mais a été validé par plusieurs études au cours des infections respiratoires (cf. infra).

Enfin, toujours dans le domaine des infections respiratoires, un dosage de PCT négatif peut être le témoin indirect de l'origine virale de l'infection, en l'absence de documentation bactériologique.

Certaines infections notamment dues à des bactéries intracellulaires ne s'accompagnent pas d'une élévation de PCT : outre certaines pneumonies à germes atypiques, c'est le cas de la brucellose, de la maladie de Lyme et de la tuberculose.

Tableau 1 Situations pathologiques associées à des faux-négatifs et faux-positifs du dosage de PCT. La notion de faux-positif et de faux-négatif est toujours à confronter au seuil de positivité retenu et à la technique de dosage utilisée

Faux-positifs	Faux-négatifs
Maladies et syndromes systémiques	Certaines pneumonies communautaires vues précocement
Syndrome d'activation macrophagique	
Maladie de Kawasaki	
Coup de chaleur	Pneumonies à germes atypiques
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	Tuberculose
Syndrome hyper-IgD	Brucellose
Phases aiguës de situations circonstancielles	
Premiers jours du polytraumatisé	Maladie de Lyme
Premiers jours du grand brûlé	
Nouveau-né dans le 1 ^{er} jour de vie	Infections localisées (ex. : abcès parties molles)
Hépatites virales (en cas de cytolysé importante)	
Thyroïdite de De Quervain	
Cancérologie et hématologie	
Réactions de rejet du greffon contre l'hôte	
Injection d'OKT3 en posttransplantation d'organe	
Postinjection d'acide zolédronique	
Carcinomes bronchiques à petites cellules	
Cancers médullaires de la thyroïde	
Tumeur carcinoïde	
Foie multimétastatique	

Utilisation de la PCT en pratique clinique (Tableau 2)

Infection versus inflammation

Une des applications privilégiées de la PCT en médecine d'urgence est certainement sa capacité à différencier un processus infectieux bactérien d'un processus inflammatoire, capacité que n'ont ni la mesure de la vitesse de sédimentation ni le dosage de la protéine C réactive (CRP). Dans une méta-analyse comparant de manière systématique les performances de la CRP et de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne, Simon et al. concluaient que la PCT avait une meilleure sensibilité et spécificité que la CRP : 88 versus 75 % et 81 versus 67 % respectivement [15].

Infection bactérienne versus infection virale

La distinction entre infection bactérienne d'un côté et infection virale de l'autre est souvent difficile à établir sur les seuls éléments cliniques. Par ailleurs, ni la numération formule sanguine ni la CRP ne sont suffisamment discriminantes. La PCT n'augmentant pas au cours des infections virales, ce marqueur trouve naturellement une application dans ce contexte. Le modèle des méningites est celui qui a été le plus étudié. Dans le diagnostic étiologique des méningites, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, la PCT a une sensibilité de 70 à 100 % et une spécificité de 100 % pour prédire l'origine bactérienne, pour des seuils de positivité variant entre 0,2 et 5 ng/ml selon les études [16–18]. Par ailleurs, l'utilisation de la PCT dans une optique de valeur prédictive négative en période épidémique de méningite virale peut aider à rationaliser les prescriptions d'antibiotiques [19]. L'indication principale du dosage de la PCT dans ce contexte est la prise en charge des méningites à examen direct négatif, ce d'autant que la formule cytologique du liquide céphalorachidien est panachée.

La prise en charge des suspicions d'infection respiratoire basse est un autre domaine d'application de la PCT pour la différenciation entre infection bactérienne et infection virale. La difficulté principale des études dans ce domaine est l'absence d'homogénéité des critères de diagnostic étiologique des pneumopathies. Cet aspect soulève le problème de la définition précise de ce qu'est une pneumopathie bactérienne ou du moins de celle nécessitant une antibiothérapie. En effet, y compris chez l'adulte, il est bien établi que nombre de tableaux d'infection respiratoire basse sont d'origine virale sans que l'on soit en mesure d'en apporter la preuve biologique. Cette difficulté pratique est d'ailleurs une des raisons de la surconsommation d'antibiotiques en pathologie respiratoire. L'apport du dosage de la PCT au cours des infections respiratoires basses de l'adulte est à ce

Tableau 2 Principaux seuils proposés en pratique clinique lors du dosage de la PCT sérique par une technique sensible (Kryptor[®] ou équivalent). Ces seuils sont donnés à titre indicatif et doivent dans tous les cas être confrontés aux données clinico-biologiques globales du patient

Situations cliniques	Seuil (ng/ml)
Sujet sain	< 0,1
Diagnostic d'une infection bactérienne aux urgences	0,25
Indication d'une antibiothérapie dans les suspicions d'infection respiratoire	0,1–0,25
Méningite bactérienne	0,5
Gravité des états septiques aux urgences	5
Aide à l'initiation et à l'arrêt de l'antibiothérapie dans les suspicions d'états septiques en réanimation	0,25–0,5

jour l'indication phare de ce biomarqueur, comme détaillé dans le paragraphe suivant.

PCT et antibiothérapie dans les infections respiratoires de l'adulte

L'équipe de Beat Müller en Suisse a été la première à rapporter la faisabilité et l'apport en termes d'économie d'antibiotiques lié à l'utilisation du dosage de la PCT dans le cadre des suspicions d'infection respiratoire aux urgences [20]. Dans cette étude d'impact, les patients consultant aux urgences pour suspicion d'infection respiratoire basse étaient randomisés en deux groupes : un pour lequel l'antibiothérapie était guidée en fonction du résultat du dosage de la PCT dosée en urgence (avec un seuil décisionnel à 0,25 ng/ml en deçà duquel l'antibiothérapie était déconseillée) et l'autre qui était pris en charge selon les recommandations locales. Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion et dans leur profil évolutif à 30 jours (pas plus de réhospitalisation, d'admission en réanimation ou de décès dans le groupe guidé par la PCT). Le résultat principal de cette étude est que 83 % des patients du groupe standard ont reçu des antibiotiques contre seulement 44 % du groupe guidé par la PCT ($p < 0,0001$). Cette étude d'impact démontrait ainsi clairement que l'utilisation en contexte d'urgence de la PCT comme outil décisionnel pour l'antibiothérapie des suspicions d'infection respiratoire basse n'altérait pas le pronostic et l'évolution des patients d'une part, et d'autre part permettait d'éviter 47 % d'antibiothérapies non justifiées [20]. Ces données hospitalières ont été confirmées en médecine ambulatoire dans une étude menée auprès de 53 médecins généralistes ayant inclus 458 patients consécutifs présentant un tableau d'infection respiratoire, avec une réduction de 72 %

des antibiothérapies dans le groupe PCT [21]. La même équipe a rapporté de surcroît que le suivi de la décroissance de la PCT au cours du traitement des pneumonies communautaires permettait de réduire de manière significative la durée de l'antibiothérapie [22]. Enfin, en regroupant l'ensemble des patients inclus dans ces différentes études, ces mêmes auteurs ont confirmé l'absence d'effet délétère lié à l'utilisation d'un algorithme comprenant le dosage de la PCT dans les suspicions d'infection respiratoire [23].

Tout récemment, deux études menées en réanimation ont rapporté, avec le même type de méthodologie, que l'utilisation de la PCT pour guider le traitement des états septiques était à même de réduire l'exposition aux antibiotiques, sans effet délétère sur la mortalité [24,25].

PCT, biomarqueur de bactériémie

De manière caricaturale, la PCT est un bon marqueur de positivité des hémocultures. La PCT dans cette optique a été étudiée dans différentes populations : adultes fébriles aux urgences (y compris population gériatrique), patients hospitalisés en médecine interne ou maladies infectieuses pour fièvre [26–28]. Tout particulièrement, la valeur prédictive négative est excellente à 98 % dans les deux études ayant pris un seuil à 0,4 ng/ml, faisant envisager aux auteurs la possibilité de limiter le nombre d'hémocultures à prélever chez les patients ayant une concentration de PCT inférieure à ce seuil [26,27].

PCT : marqueur pronostique

À côté de l'utilisation diagnostique du marqueur, les applications pronostiques sont potentiellement aussi intéressantes en pratique clinique. La valeur pronostique de la PCT avait déjà été identifiée lors de l'étude *princeps*, puisque les enfants présentant les états infectieux les plus graves étaient également ceux qui avaient les concentrations de PCT les plus élevées [2]. Depuis, de nombreuses études ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue de PCT circulante et la gravité de l'infection. Ainsi, plusieurs auteurs ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient graduellement en fonction de la gravité de l'état septique selon la classification internationale en syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), sepsis, sepsis sévère et choc septique [29–31]. La PCT est également corrélée aux scores de gravité utilisés en réanimation comme l'APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ou au Pneumonia Severity Index utilisé pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires [32–34]. Enfin, en termes de mortalité, les valeurs de PCT sont plus élevées chez les patients dont l'issue du sepsis sera fatale que chez les survivants [35–38].

PCT aux urgences

Les urgences sont l'un des lieux d'exercice privilégié où la problématique de l'identification précoce des états septiques graves se pose de manière aiguë. De même, les contraintes de temps inhérentes à la pratique de la médecine d'urgence rendent encore plus nécessaire l'existence d'outils diagnostiques fiables, notamment dans un but de rationalisation des prescriptions antibiotiques.

Sur des pathologies infectieuses spécifiques, nous avons déjà vu l'intérêt de la PCT dans la prise en charge des méningites [16–18] et des infections respiratoires [20–23]. Pour l'aide au diagnostic d'infection bactérienne aux urgences, tous sites infectieux confondus, nous avons rapporté que la PCT était, tout d'abord, un bon marqueur diagnostique d'infection systémique (sensibilité de 62 à 77 % et spécificité de 88 à 59 %, avec une aire sous la courbe ROC de 0,79 à 0,76, selon que l'on s'adresse respectivement à l'ensemble des patients suspects d'infection ou uniquement à une population de patients fébriles) et, en outre, que le seuil optimal en médecine d'urgence était de l'ordre de 0,2 ng/ml, ce qui nécessitait de disposer d'une technique de dosage suffisamment sensible [37,38]. Nous avons également établi le fait que la PCT était un marqueur pronostique permettant d'identifier dès l'accueil des urgences les patients septiques les plus sévères ou susceptibles de s'aggraver [37,38].

Enfin, l'intérêt de la PCT pour l'aide à la décision d'hospitalisation à partir des urgences a été étudié tout récemment dans deux études prospectives multicentriques, l'une sur les pyélonéphrites aiguës non compliquées et l'autre dans les pneumonies communautaires de gravité faible ou intermédiaires [39,40]. Dans ces deux études, les performances de la PCT sont supérieures à celles de la CRP pour identifier les patients justifiant d'une hospitalisation. Cependant, la valeur ajoutée réelle du dosage de PCT par rapport à l'évaluation clinique n'apparaît pas comme suffisamment importante pour en conseiller l'utilisation en routine dans cette indication.

Conclusion

Le dosage de la PCT a permis d'innover dans le domaine des biomarqueurs de l'inflammation (par rapport à la VS ou la CRP) en apportant, d'une part, une spécificité pour la phase aiguë réactionnelle à une infection bactérienne systémique et, d'autre part, une relation entre valeur de la concentration sérique et gravité clinique. De même, les études d'impact utilisant la PCT ont permis de démontrer de manière claire la spécificité de chaque individu et de chaque épisode infectieux, et ainsi d'apporter un outil biologique à même d'aider le clinicien à moduler la durée du traitement antibiotique « à la carte ». Pour autant, la PCT n'est pas le marqueur idéal tant souhaité par les cliniciens, et ne permet en aucune

manière de s'affranchir d'une bonne évaluation clinique pré-test. Si l'utilisation de ce biomarqueur dans les infections respiratoires représente actuellement la principale indication, d'autres domaines d'application (réanimation, aide à la décision de traitement ambulatoire) ainsi que leurs seuils décisionnels nécessitent d'être validés et/ou étudiés plus en avant.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare être consultant expert et effectuer des relectures pour les sociétés Brahms et bioMérieux.

Références

- Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, et al (1992) Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 24:439-43
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515-8
- Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, et al (2001) Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 183:1161-4
- Becker KL, Nylen ES, White JC, et al (2004) Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1512-25
- Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL (1997) Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Invest Med* 45:552-60
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1605-8
- Müller B, White JC, Nylen ES, et al (2001) Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:396-404
- Meisner M, Müller V, Khakpour Z, et al (2003) Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an hepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 19:187-90
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al (1998) Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 26:1001-6
- Becker KL, Nylen ES, Snider RH, et al (2003) Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res* 9:367-74
- Hausfater P, Brochet C, Freund Y, et al (2010) Procalcitonin measurement in routine emergency medicine practice: comparison between two immunoassays. *Clin Chem Lab Med* 48:501-4
- Hausfater P, Hurtado M, Pease S, et al (2008) Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med* 34:1377-83
- Dahaba AA, Rehak PH, List WF (2003) Procalcitonin and C reactive protein plasma concentrations in non-septic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 29:579-83
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, et al (2001) Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16:975-9
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al (2004) Serum procalcitonin and C reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206-17
- Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al (2000) Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28:1828-32
- Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al (1999). High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28:1313-6
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24:1240-2
- Marc E, Menager C, Moulin F, et al (2002) Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr* 9:358-64
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363:600-7
- Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al (2008) Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 168:2000-7
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al (2006). Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 174:84-93
- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 302:1059-66
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:498-505
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463-74
- Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H (2004) Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:699-704
- Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C, et al (2002) Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 35:156-61
- Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA (2004) Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 11:393-6
- de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al (1997) 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* 25:607-13
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396-402
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M (2000) Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26:1193-200
- Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al (2002) Plasma procalcitonin and C reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 30:757-61
- Masia M, Gutierrez F, Shum C, et al (2005) Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 128:2223-9

34. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al (2007) Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Inf Dis* 7:10
35. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al (2004) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1166–9
36. Luyt CE, Guérin V, Combes A, et al (2005) Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:48–53
37. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, et al (2002) Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Inf Dis* 34:895–901
38. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, et al (2007) Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 11:R60
39. Claessens YE, Mathevon T, Kierzek G, et al (2010) Accuracy of C reactive protein, procalcitonin, and mid-regional proatrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 36:799–809
40. Claessens YE, Schmidt J, Batard E, et al (2010) Can C reactive protein, procalcitonin and mid-regional proatrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers in sepsis (BIS) multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 16:753–60