



Valeur diagnostique de la procalcitonine et de la protéine c-réactive chez les patients infectés après greffes de cellules souches hématopoïétiques

Diagnostic value of procalcitonin and c-reactive protein in hematopoietic stem cell transplanted infected patient

Habib Ksouri¹, Saida Abdelmoula¹, Wafa Achour¹, Assia Ben Hassen¹

Correspondance

Habib Ksouri

Courriel : ksourih_2000@yahoo.fr

Summary

Context and objective. Hematopoietic stem cell transplants (HST) have an increased risk of infection due to consequent immunosuppression. However, the best markers of this infection remain to be determined. The objective of this study was to evaluate the performance of two infection markers, procalcitonin and C-reactive protein, in infectious diagnosis following HST. **Methods.** Cross-sectional and analytical study of grafted patients who had febrile episodes (temperature > 38 ° C) in Bone Marrow Transplant Center (Tunis, Tunisia) in 2014. Assays of C-reactive protein and procalcitonin were performed on Cobas 400 plus and Cobas e411 (Roche) respectively on the blood samples. These assays were supplemented by microbiological examinations for infectious agents. The diagnostic value (sensitivity, specificity, etc.) of two aforementioned markers has been used with reference to the isolation of the infectious agent (bacterium, parasite or virus). **Results.** 50 blood samples from 38 enrolled patients were analyzed. In the diagnostic indication of the type of infection, the C-reactive protein showed a sensitivity of 97% and a specificity of 7%. By contrast, procalcitonin showed a sensitivity of 36% against a specificity of 71.5%. **Conclusion.** Procalcitonin appears to be more specific than C-reactive protein more sensitive in detecting infection in HST patients. But, a multicenter study with a large sample should be considered to better establish the performance of two diagnostic tools analyzed.

Keywords : C reactive-protein ; infection, procalcitonin, diagnostic value, Hematopoietic stem cell transplant

Article information

Received : September 10th, 2017

Accepted : February 1st, 2019

¹ Service des Laboratoires, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunisie

Résumé

Contexte et objectif. Les greffes de cellules souches hématopoïétiques présentent un risque accru d'infection en raison de l'immunosuppression conséquente. Cependant, les meilleurs marqueurs de cette infection restent à déterminer. La présente étude avait pour objectif d'évaluer la performance de deux marqueurs d'infections, la procalcitonine et la protéine C-réactive dans le diagnostic infectieux au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. **Méthodes.** Etude transversale et analytique réalisée auprès des patients greffés ayant présenté des épisodes fébriles (température > 38°C) dans le Centre de Greffe de Moelle Osseuse (Tunis, Tunisie), durant l'année 2014. Les dosages de la protéine C-réactive et de la procalcitonine ont été effectués respectivement sur Cobas 400plus et Cobas e411 (Roche) sur les prélèvements sanguins. Ces dosages ont été complétés par des examens microbiologiques à la recherche des agents infectieux. La valeur diagnostique (sensibilité, spécificité..) de deux marqueurs précités a été utilisée en prenant pour référence l'isolement de l'agent infectieux (bactérie, parasite ou virus). **Résultats.** 50 prélèvements sanguins de 38 patients enrôlés ont été analysés. Dans l'indication diagnostique du type d'infection, la protéine C réactive a montré une sensibilité de 97% et une spécificité de 7%. En revanche, la procalcitonine a montré une sensibilité de 36% contre une spécificité de 71,5%. **Conclusion.** La procalcitonine semble être plus spécifique que la protéine C-réactive plus sensible dans la détection de l'infection chez les greffés des cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, une étude multicentrique avec un grand échantillon est à envisager pour mieux établir la performance de deux outils diagnostique analysés.

Mots clés : Protéine C-réactive ; infection ; procalcitonine, valeur diagnostique, greffe de cellules souches hématopoïétiques

Historique de l'article

Reçu le 10 septembre 2017

Accepté le 2 février 2019

Introduction

La procalcitonine (PCT) est la pro-hormone de la calcitonine, dont le rôle comme marqueur spécifique des infections bactériennes ou parasitaires sévères a été confirmé par plusieurs études (1).

Contrairement à la protéine C-réactive (CRP), la PCT ne s'élève pas ou très peu au cours des viroses aiguës ou des syndromes inflammatoires biologiques d'origine non bactérienne. Certains auteurs (1,2) ont souligné l'intérêt du dosage de cette pro-hormone en cas de neutropénie « circonstance assez fréquente chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) » et pour orienter la démarche diagnostique et thérapeutique en cas d'infections. C'est dans cette optique que la présente étude préliminaire a été initiée. L'objectif a donc été d'évaluer la performance diagnostique de la PCT et de la CRP chez les patients avec épisode infectieux au décours de la greffe de CSH.

Méthodes

Nature, cadre et période de l'étude

Il s'est agi d'une étude transversale et analytique réalisée auprès des patients ayant présenté des épisodes fébriles (température > 38°C) au décours de la greffe de CSH, au Centre de Greffe de Moelle Osseuse (Tunis), durant l'année 2014.

Critères d'inclusion et de non inclusion

Etaient éligibles, tous les patients greffés (auto et/ou allo) de CSH ayant présenté au moins un épisode fébrile. Tous les patients avec maladie du greffon contre l'hôte (GVH) étaient exclus.

Dosage des marqueurs (CRP, PCT) et valeur de référence

Le dosage de la CRP (mg/mL) et de PCT ont été effectués respectivement, par l'automate Cobas 400plus et et Cobas e411. La valeur normale de la CRP a été de < 5 mg/mL, alors que celle de la PCT, le degré du risque infectieux était variable selon ce qui suit :

PCT ng/MI	< 0,5
Interpretation clinique	Pas de pathologie infectieuse
<i>Suite du tableau</i>	
0,5-2	> 2
Risque infectieux douteux	Risqué élevé d'évolution septique sévère

Bilan infectieux

Tous les patients suspectés d'infection avaient systématiquement subi, des prélèvements sanguins à visée étiologique ciblée, dans plusieurs milieux de cultures (à la recherche des bactéries, champignons ou levures et virus) en fonction de la symptomatologie clinique.

Analyse statistique et considérations éthiques

Sur base du diagnostic d'infections documentées (détection de l'agent infectieux dans les prélèvements sanguins), la performance de la CRP et de la PCT ont été calculées en précisant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative. Nous avons également recouru au test de chi carré de Pearson et au test exact de Fischer, pour comparer les proportions selon le cas. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%. Tous les participants ou leur proche avaient présenté leur consentement écrit selon la déclaration d'Helsinki avant l'enrôlement. L'étude avait reçu l'approbation des autorités locales de l'hôpital.

Résultats

Cette étude a porté sur 50 échantillons sanguins provenant 38 patients ayant été greffés de CSH pour diverses hémopathies. Il y avait 16 femmes et 22 hommes, d'âge moyen de 34,7 ans avec des extrêmes entre 6 et 63 ans.

Au cours des épisodes fébriles, les patients étudiés ont présenté isolement ou en association des infections bactériennes (n=28), virales (n=15) et mycologiques (n=13). Le tableau 1 liste les types d'infection précités et les résultats du dosage concomitant de la CRP et de la PCT. Ces derniers ne semblent pas discriminés les types d'infection.

Tableau 1 : Types d'infection et résultats de la CRP et de la PCT

	Bactéries et/ou virus et levures	Virus	Total
CRP > 5	30	5	35
PCT > 2	9	1	10
Total	39	6	45

CRP= protéine c-réactive, PCT= procalcitonine

Les anomalies de la CRP et de la PCT ont été également évaluées en fonction de la neutropénie (tableau 2). Aucun de deux tests évalués n'est associé spécifiquement à la neutropénie.

Tableau 2 : Anomalie de la CRP et de la PCT en fonction de neutropénie

	Neutropénie +	Neutropénie -	Total
CRP > 5	10	25	35
PCT > 2	0	10	10
Total	10	35	45

CRP= protéine c-réactive, PCT= procalcitonine

Le tableau 3 reprenant la performance de la CRP et de la PCT, indique que la CRP a une sensibilité de 97,2 %, une spécificité de 7,14% et une VPP de 72,9%. En revanche, la PCT présente une sensibilité de 36,1%, une spécificité de 71,4% et une VPP de 76,4%.

Tableau 3 : Performance de la CRP et de la PCT dans la détection de l'infection chez les greffés CSH

	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	VPP (%)	VPN (%)
CRP	97,2	7,14	72,9	50
PCT	36,1	71,4	76,4	30,3

VPP= valeur prédictive positive VPN= valeur prédictive négative

Les valeurs moyennes de la CRP et de la PCT étaient respectivement de 80 vs 75,4 et de 5,7 vs 0,18 en cas d'infection vs non infection (Figures 1 & 2).

Discussion

La présente étude avait pour objectif d'évaluer la performance de la CRP et de la PCT dans le diagnostic du syndrome infectieux des greffés de CSH. Elle a montré une mauvaise performance globale de deux marqueurs étudiés. Si la CRP semble plus sensible, elle souffre d'une faible spécificité. En revanche, la PCT paraît plus spécifique que la CRP, elle est très peu sensible. Bien que son rôle biologique ne soit pas clairement établi, la PCT permet notamment d'effectuer un diagnostic différentiel entre infection bactérienne et virale (1,3). Nos

résultats n'ont pas montré ce fait, probablement à cause de la simultanéité d'infections à différents types de germes et la taille réduite de notre échantillon. L'absence d'inclusion de la GVHD, serait aussi une cause de cette discordance, vu que les syndromes inflammatoires sont à l'origine de l'élévation exclusive de la CRP en dehors de tout contexte infectieux (4).

Comme rapporté par Ivaska *et al.* (5), ces deux marqueurs peuvent augmenter, en absence d'infections bactériennes, mais que la PCT reste un meilleur marqueur que la CRP pour le diagnostic des bactériémies. De même nos résultats n'ont pas mis en évidence une meilleure performance de la PCT par rapport à la CRP en cas de neutropénie (Tableau 3).

En revanche, comme rapporté par différents auteurs (6, 7), la CRP a montré une sensibilité de 97% contre une sensibilité de 36% pour la PCT et cette dernière a montré une spécificité de 71,5% contre 7% pour la CRP (Tableaux 4 & 5). Les moyennes rapprochées de la CRP entre présence et absence d'un contexte infectieux (80 vs 75,4) (Figure 1) contrastent avec la différence des valeurs moyennes de la PCT (5,7 vs 0,18), ce fait confirme de façon indirecte la plus grande spécificité de la PCT.

Le présent travail présente des limites dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats à savoir une petite taille de l'échantillon, l'exclusion des patients avec GVH, la réalisation dans un seul centre hospitalier et la non exclusion des infections non bactériennes. En effet, la PCT sérique est connue augmentée dans le même délai que la CRP, mais s'en différencie par son élévation dans les infections systémiques d'origine purement bactérienne. Au-delà de ces limites méthodologiques possibles, la présente étude présente pour la toute première fois la valeur diagnostique de la CRP versus la PCT dans le syndrome infectieux du greffé CSH.

Conclusion

Notre travail a confirmé la plus grande spécificité de la PCT par rapport à la CRP, malgré les biais qu'il présente. Un échantillonnage plus important multicentrique, ainsi qu'une analyse plus étayée des données cliniques, seraient d'un apport fondamental dans la détermination précise de la performance diagnostique de la PCT par rapport à la CRP.

Conflit d'intérêt : Aucun

Contributions des auteurs : Habih Ksouri : conception, collecte et analyse des données, interprétation, rédaction et correction du manuscrit ; Assia Ben Hassen : conception, supervision et révision de l'article ; Saida Abdelmoula et Wafa Achour : dosage des marqueurs biochimiques, interprétation, et correction. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et révisée de l'article

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier les membres du Service des Laboratoires du Centre de Greffe de Moelle Osseuse.

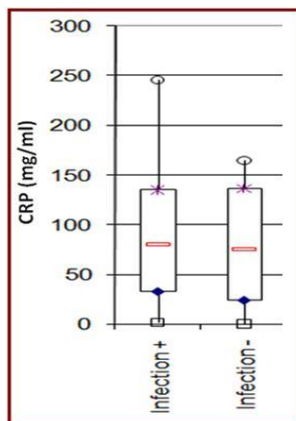


Figure 1. Valeurs moyennes de la CRP en cas de présence et d'absence d'infection

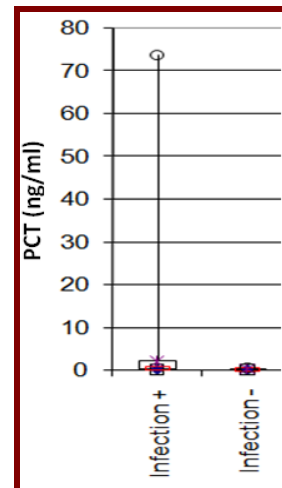


Figure 2. Valeurs moyennes de la PCT en présence et absence d'infection

Références

1. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, *et al.* Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; **87**:643-651.
2. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; **47**: 1326-1331
3. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence Based Review and a Guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; **2** (3):ofv098. doi: 10.1093/ofid/ofv098.
4. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; **27**: 893-898.
5. Ivaska L, Elenius V, Mononen I, Ruuskanen O, Peltola V. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr.* 2016; **105** (5):508-513.
6. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 206-217.
7. Mori Y, Miyawaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, *et al.* Diagnostic Value of Serum Procalcitonin and C-reactive Protein for Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation versus Nontransplant Setting. *Intern Med* 2011; **50**: 2149-2155.