

Procalcitonine ou CRP : quelle utilisation rationnelle en médecine d'urgence de deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection ?

P. HAUSFATER

1. Introduction

La mortalité des états septiques sévères (sepsis sévère et choc septique) est encore de 30 à 60 % selon les études et il a bien été démontré que la précocité de la mise en route des traitements spécifiques conditionnait en bonne partie ce pronostic. Par conséquent, le diagnostic des états septiques représente l'un des enjeux majeurs en médecine d'urgence. Le symptôme fièvre est capital pour le clinicien car il témoigne 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. En effet, une hyperthermie peut accompagner tout un panel de situations cliniques non infectieuses (brûlures étendues, néoplasies, pancréatite aiguë, réactions allergiques, prise de toxiques, hyperthyroïdie, maladies inflammatoires ou auto-immunes, coup de chaleur, syndrome d'activation macrophagique, etc.) ainsi qu'une grande partie des viroses aiguës.

Par ailleurs, en médecine d'urgence l'objectif prioritaire du clinicien est justement d'identifier correctement les patients dont la fièvre est satellite d'une infection bactérienne et qui justifierait d'une antibiothérapie en urgence. Cette appréhension de ne pas correctement identifier une infection bactérienne participe, à l'évidence, à la surprescription d'antibiotiques. Poser avec certitude le diagnostic d'infection bactérienne repose sur l'isolement du germe en cause. En urgence, en dehors de l'examen cyto bactériologique des urines et des rares situations où

Correspondance : Dr Pierre Hausfater, SAU, Hôpital Pitié-Salpêtrière et UPMC Univ. Paris 6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13. Tél. : 01 42 17 72 40. Fax : 01 42 17 74 12. E-mail : pierre.hausfater@psl.aphp.fr

l'examen direct d'un liquide biologique est positif (liquide céphalo-rachidien, liquide d'ascite, liquide pleural, liquide articulaire) cette confirmation ne peut être obtenue lors de la prise de décision sur la délivrance ou non d'une antibiothérapie. En effet, le délai de 24 à 48 heures inhérent à la culture des liquides biologiques (dont les hémocultures) est incompatible avec les missions des services d'urgence.

Dès lors, le médecin urgentiste doit aboutir au diagnostic d'infection bactérienne sur un faisceau d'arguments intégrant des éléments cliniques (présence d'un foyer infectieux, d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et biologiques (comportant des paramètres généraux comme la numération formule sanguine, le dosage des lactates artériels) et le résultat de biomarqueurs comme la C Reactive Protéine (CRP) ou la Procalcitonine (PCT).

2. Place du dosage des biomarqueurs d'infection devant une suspicion de syndrome infectieux

2.1. Dosage à visée diagnostique

La quête du marqueur idéal d'infection est licite. Les qualités requises pour ce marqueur dépendent des objectifs recherchés : s'il s'agit d'identifier tous les patients infectés, le choix se porte sur un marqueur très sensible. Inversement, si le but est que ce marqueur n'identifie que les patients infectés, la spécificité est privilégiée. Quel que soit le biomarqueur, le gain en sensibilité se fait aux dépens de la spécificité et vice versa et bien souvent le choix d'un seuil de positivité oblige à un compromis entre sensibilité et spécificité.

Pour le clinicien, disposer d'un marqueur biologique parfaitement sensible et spécifique des infections bactériennes permettrait d'optimiser la prise en charge des patients fébriles et notamment de rationaliser les prescriptions antibiotiques. Dans d'autres situations, le résultat du dosage d'un tel biomarqueur peut permettre d'avancer considérablement dans une démarche diagnostique complexe, typiquement face à des tableaux d'altération de l'état général sans point d'appel chez un patient âgé, ou encore face à une dyspnée aiguë chez un patient insuffisant respiratoire chronique. L'intérêt potentiel diagnostique des biomarqueurs d'infection est incontournable étant donné le grand polymorphisme des modes de présentation des états infectieux (formes atypiques) dont l'identification précoce est rendue plus complexe dans un SAU surchargé en patients.

2.2. Dosage à visée pronostique

L'utilisation à visée pronostique d'un biomarqueur d'infection se conçoit, tant il reste des progrès à faire dans l'identification précoce et la prise en charge des états septiques graves aux urgences, et ce malgré la large diffusion des critères internationaux de définition de ces états septiques sévères. De plus, il n'est pas exceptionnel de constater un décalage temporel entre une réaction systémique

inflammatoire majeure et l'apparition des premiers signes de défaillance d'organe. Inversement, certains patients sont hospitalisés en excès par crainte justement de voir se développer un sepsis sévère ou un choc septique (ceci est notamment vrai pour les pneumonies communautaires et les pyélonéphrites). Un marqueur biologique de « traitement ambulatoire » ou sécurisant le retour au domicile des patients ayant un foyer infectieux serait là encore appréciable, et ce malgré l'existence et la validation d'un certain nombre de scores ou critères de gravité clinique mais dont on connaît les limites liées à la subjectivité du médecin qui les recherche et aux difficultés de mise en place pratique dans les SAU.

3. Indications et modalités d'interprétation d'un dosage de CRP

Connue depuis les années 1930 et largement utilisée comme outil diagnostique et dans le suivi thérapeutique, la CRP appartient à la famille des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (acute phase proteins). Produite par le foie essentiellement en réponse à l'IL6, sa synthèse débute 4 à 6 heures après le stimulus et sa demi-vie est de l'ordre de 20 heures (1). Son atout principal est sa bonne sensibilité (71 à 100 %) mais son principal défaut est son manque de spécificité (66 à 85 %), pour le diagnostic de sepsis et des seuils variants entre 40 et 100 mg/l selon les études (1, 2). Cette hétérogénéité des seuils retenus et des pathologies étudiées dans les différentes études rend difficile l'interprétation de l'apport réel de ce dosage en pratique clinique.

Les concentrations de CRP augmentent au cours de la plupart des processus pathologiques générant de la part de l'organisme une réaction inflammatoire, à l'exception du lupus systémique : infections bactériennes mais aussi virales, poly-traumatisé, période post-opératoire immédiate, maladies systémiques inflammatoires, pancréatite aiguë, appendicite aiguë, etc. Ce manque de spécificité rend difficile l'appréciation exacte de l'apport réel du dosage de la CRP en pratique, notamment aux urgences (3). En particulier, chez un patient fébrile l'hyperthermie en elle-même témoigne d'un processus inflammatoire et il est rare que dans ce cas de figure la CRP soit rigoureusement normale. À ce titre, la CRP n'est pas à proprement parler un marqueur d'infection, mais plutôt un reflet de l'importance du syndrome inflammatoire biologique.

Une façon de contourner ce problème de spécificité est de raisonner sur les seuils décisionnels. En effet, si la CRP augmente rapidement de manière non spécifique lors de tout processus générant une inflammation biologique, en revanche les valeurs les plus élevées ne s'observent que dans certaines situations, dont les infections bactériennes et certaines vascularites. Ainsi, pour le diagnostic de sepsis et pour des seuils variant de 40 à 100 mg/l, la sensibilité de la CRP va de 71 à 100 % et la spécificité de 66 à 85 % selon les études (3). Récemment, la CRP s'est avérée performante (aire sous la courbe ROC de 0,83) comparée à un score clinique pour prédire l'existence d'une pneumopathie dans une population

de patients consultant pour toux d'apparition récente (4). Les auteurs suggèrent que pour un seuil à 100 mg/l, la CRP pourrait être utile pour décider de réaliser un cliché thoracique dans cette population. On peut cependant regretter le faible nombre de patients inclus (168 patients, dont seulement 20 pneumopathies). Inversement, dans une étude randomisée danoise, l'utilisation ou non par les médecins généralistes d'un test rapide pour le dosage de CRP dans la prise en charge des infections respiratoires ne modifiait pas le taux de prescription d'antibiotiques (43 % dans le groupe CRP *versus* 46 % dans le groupe contrôle) (5). D'une manière générale, il est classiquement admis que des valeurs de CRP supérieures à 60 ou 80 mg/l sont plus évocatrices d'une origine bactérienne que d'une autre étiologie. Cependant, là encore, l'impact décisionnel réel de la CRP dans la démarche diagnostique n'a été que peu étudié alors même que son dosage s'est généralisé à tous les services, toutes spécialités confondues. De plus, en dépit d'une synthèse précoce de la CRP après le stimulus initial, il faut garder à l'esprit que chez un patient vu rapidement après le début des symptômes la CRP peut être initialement basse, n'éliminant en rien la possibilité d'une infection bactérienne débutante.

En pratique, en dehors des syndromes appendiculaires et des douleurs abdominales en général, la valeur ajoutée d'un dosage de la CRP aux urgences n'est pas patente, notamment en présence d'un patient fébrile dont la seule hyperthermie laisse déjà présager que le résultat du dosage ne sera pas normal. Ce serait une erreur que de se retrancher derrière l'attente du résultat de ce dosage avant d'engager des explorations morphologiques et/ou biologiques plus spécifiques.

4. Indications et modalités d'interprétation d'un dosage de PCT

La procalcitonine est la pro-hormone de la calcitonine (hormone hypocalcémisante). Dans les cellules-C de la thyroïde, la PCT subit une protéolyse spécifique en N-PCT, calcitonine et katalcalcine aboutissant à l'excrétion de calcitonine mais pas de PCT. Au cours du sepsis, cette protéolyse n'a pas lieu et la PCT intacte est libérée dans le plasma. 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. En terme cinétique, la PCT est détectable dès la 4^e heure suivant une injection d'endotoxine chez le sujet sain, avec un pic à 6 heures et une demi-vie de 20 à 24 heures (6). En 1993 est publiée la première étude rapportant la spécificité et la valeur pronostique de la PCT dans les infections bactériennes sévères en pédiatrie (7). 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 (essentiellement les accès palustres). Contrairement à la CRP, la PCT ne

s'élève pas ou très peu au cours des viroses aiguës ou des syndromes inflammatoires biologiques d'origine non bactérienne.

Peu d'études ont testé l'apport diagnostique et pronostique de la PCT aux urgences adultes sans se focaliser sur une pathologie infectieuse en particulier (8-11). Dans l'étude de Chan et col., la PCT avait une sensibilité de 69 % et une spécificité de 65 % pour le diagnostic d'infection, avec un seuil à 0,6 ng/ml (respectivement 67 et 94 % pour la CRP avec un seuil à 60 mg/l) (8). Cependant, cette étude portait sur l'ensemble des patients médicaux consultant dans un service d'urgence et non pas sur les patients fébriles, conférant ainsi à cette population une faible probabilité prétest d'être infectée. En analyse multivariée, la PCT (pour un seuil à 2,6 ng/ml) apparaissait comme facteur prédictif indépendant de choc septique avec un odds ratio de 38,3 (8).

Nous avons rapporté que le seuil diagnostique de la PCT aux urgences semblait être plus près de 0,25 ng/ml que de 0,5 ng/ml, ce qui nécessitait de disposer d'une technique de dosage sensible (10, 11). Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où, contrairement aux études menées en secteur de réanimation, les patients infectés se présentant aux urgences sont d'une part vus plus précocement dans leur histoire infectieuse et d'autre part sont majoritairement peu sévères. En effet, les principales études publiées à cette époque chez l'adulte avaient été conduites en réanimation, générant des seuils de positivité de PCT allant de 1 à 10 ng/ml (12-15). Dans la première étude, nous avons identifié la PCT comme variable indépendante associée au diagnostic d'infection systémique, tandis que ni les leucocytes, ni la CRP n'étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients infectés, démontrant de façon indirecte les limites de ces deux paramètres (10). Enfin, dans ces travaux nous avons rapporté l'intérêt pronostique de la PCT aux urgences attesté par le fait que les patients dont la PCT était supérieure au seuil de 0,5 ng/ml étaient plus à risque de décéder d'infection systémique à un mois que ceux ayant une PCT inférieure ou égale à 0,5 ng/ml (odds ratio : 31,6) (10). De même, dans une cohorte de patients fébriles aux urgences, 51 % de ceux ayant une valeur de PCT supérieure à 5 ng/ml à l'arrivée aux urgences sont décédés ou ont été admis en réanimation contre 13 % de ceux ayant une PCT inférieure à 0,2 ng/ml (11). Dans cette étude, la PCT était la variable biologique ayant le plus fort odds ratio pour identifier la sévérité de l'épisode fébrile.

Sur des pathologies infectieuses plus spécifiques, la PCT est un outil fiable pour le diagnostic étiologique des méningites à examen direct négatif (16-18). Le marqueur a également été étudié dans les suspicions d'infection du liquide d'ascite chez des patients cirrhotiques, infections dont on connaît la difficulté diagnostique. Dans l'étude de Viallon et col (19), la PCT pour un seuil de 0,75 ng/ml avait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 98 % pour le diagnostic d'infection du liquide d'ascite comparé à des ascites non infectées. Un autre travail rapportait que les concentrations sériques de PCT étaient certes significativement plus élevées au cours des ascites infectées que non infectées ($0,74 \pm 0,6$ vs $0,2 \pm 0,1$ ng/ml respectivement), mais que cette élévation était modeste (20).

Le dosage de la PCT aux urgences a comme autre indication potentielle la détermination de l'origine étiologique d'un état de choc. En effet, s'il n'existe pas à ce jour d'étude menée spécifiquement sur des patients aux urgences, des données établies en réanimation montrent que le dosage de PCT avec un seuil à 1 ng/ml a une sensibilité de 95 % et une spécificité de 54 % avec une valeur prédictive négative de 91 % pour le diagnostic de choc septique *versus* choc cardiogénique (12, 21).

La prise en charge des suspicions d'infection respiratoire basse est probablement, à l'heure actuelle, le domaine d'application de prédilection de la PCT aux urgences. Ce n'est en effet que dans ce domaine qu'existent à ce jour des études d'intervention bien conduites, seules à même de démontrer la valeur ajoutée d'un biomarqueur d'infection (22-25). Les sensibilité et spécificité de la PCT pour le diagnostic de pneumonie bactérienne vont respectivement de 50 à 86 % et de 80 à 87,5 % pour des seuils entre 1 et 2 ng/ml (26, 27). La principale limite de ces études est l'absence d'homogénéité des critères de diagnostic étiologique des pneumopathies, sachant qu'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. L'équipe de Beat Müller en Suisse a ainsi rapporté la faisabilité et l'apport en terme d'économie d'antibiotiques du dosage de la PCT dans le cadre des suspicions d'infection respiratoire aux urgences (22). Les patients consultant aux urgences pour suspicion d'infection respiratoire basse étaient randomisés en deux groupes : un dans lequel l'antibiothérapie était guidée en fonction du résultat du dosage de la PCT dosée en urgence (avec des seuils décisionnels à 0,1 et 0,25 ng/ml) et l'autre pris en charge de façon usuelle. Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion et dans leur profil évolutif à 30 jours. En revanche, 83 % des patients du groupe standard ont reçu des antibiotiques contre seulement 44 % du groupe guidé par la PCT ($p < 0,0001$). Cette étude interventionnelle 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 (22). Elle démontre indirectement qu'une bonne partie de ces tableaux respiratoires peut guérir sans antibiotiques, soit du fait d'une étiologie virale, soit du fait d'une atteinte infectieuse limitée de l'arbre respiratoire. La même équipe a confirmé récemment ces premières données et 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 (23). Elle a également démontré la valeur pronostique à court terme de la PCT dans les décompensations aiguës de bronchopathies chroniques obstructives (24). En terme pronostique, la PCT est bien corrélée au *Pneumonia Severity Index* utilisé pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires (28-31). Une étude récente rapporte de surcroît qu'au sein des pneumonies les plus graves (classe IV et V du PSI) les patients ayant des concentrations de PCT inférieures à 0,1 ng/ml ont la mortalité la plus faible (31).

5. Conclusion

La complexité et les conditions d'exercice de la médecine d'urgence justifient à elles seules l'utilisation d'outils biologiques comme les biomarqueurs, notamment dans le domaine de la pathologie infectieuse. Si le biomarqueur idéal d'infection n'existe pas encore, l'arrivée sur le marché du dosage de la PCT a permis un gain en spécificité et en informations pronostiques par rapport à la CRP. De nouveaux biomarqueurs d'infection diagnostiques et pronostiques seront commercialisés dans les toutes prochaines années et il sera du ressort des urgentistes d'en évaluer l'intérêt et la valeur ajoutée réelle par rapport aux outils déjà disponibles. Seules des études interventionnelles portant sur une population d'urgence seront à même de répondre à ces questions.

Références bibliographiques

1. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 235-43.
2. 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 : 206-17.
3. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999 ; 17 : 1019-25.
4. Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004 ; 116 : 529-35.
5. Diederichsen HZ, Skamling M, Diederichsen A, Grinsted P, Antonsen S, Petersen PH et al. Randomised controlled trial of CRP rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2000 ; 18 : 39-43.
6. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1605-8.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993 ; 341 : 515-8.
8. 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.
9. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002 ; 20 : 202-6.
10. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients : a prospective study. *Clin Inf Dis* 2002 ; 34 : 895-901.
11. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum Procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007 ; 11 : R60.

12. 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.
13. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 977-83.
14. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 396-402.
15. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1193-200.
16. Schwarz S, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1828-32.
17. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1313-6.
18. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez J-L, Lebon P et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 1240-2.
19. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1082-8.
20. Spahr L, Morard I, Hadengue A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001 ; 48 : 502-5.
21. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1166-9.
22. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 600-7.
23. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Hyber PR et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 84-93.
24. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler N.G, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R et al. Copeptin, C-reactive protein and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2007 ; 131 : 1058-67.
25. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008 ; 168 : 2000-7.
26. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 598-602.
27. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez J-L et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001 ; 84 : 332-6.

28. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. Crit Care Med 2002 ; 30 : 757-61.
29. Masia M, Gutierrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. Chest 2005 ; 128 : 2223-9.
30. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Leuppi J, Müller C et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Inf Dis 2007 ; 7 : 10.
31. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M et al. GenIMS Investigators. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. Ann Emerg Med. 2008 ; 52 : 48-58.

