

# Diagnostic rapide du type de méningite (bactérienne ou virale) par le dosage de la procalcitonine sérique

A. Viallon, V. Pouzet, F. Zéni, B. Tardy, S. Guyomarc'h, C. Lambert, Y. Page, J.C. Bertrand

La méningite bactérienne (MB) constitue une urgence thérapeutique. Son diagnostic repose sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien. Toutefois, l'examen direct

manque de sensibilité (80 %) et les analyses cytologique et biochimique peuvent être prises en défaut [1]. En 1993, Assicot *et al.* démontrèrent que les taux de procalcitonine

(PCT) étaient augmentés au cours des états infectieux d'origine bactérienne [2]. En 1996, on observa que la procalcitonine sérique permettait de différencier les MB des méningites virales chez l'enfant [3]. Nous avons récemment montré que la PCT sérique était, chez l'adulte, un élément intéressant dans le diagnostic des méningites bactériennes [4].

L'objectif de cette étude est de confirmer l'intérêt diagnostique de la PCT au cours des MB de l'adulte sur une plus grande série et de la comparer aux paramètres habituellement utilisés.

## PATIENTS ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude prospective incluant, depuis janvier 1997, tous les patients admis dans le service d'urgence médicale adulte pour suspicion de méningite. Les prélèvements sanguins (protéine C réactive, lactate, PCT, ionogramme, hémocultures) et de liquide céphalo-rachidien (cytologie, bactériologie, lactate, protéine, glucose, PCT) ont été réalisés dès l'admission et avant l'initiation de l'antibiothérapie. Le diagnostic de MB a été retenu lorsqu'il existait une documentation bactériologique du liquide céphalo-rachidien (LCR). Dans le cas contraire, le diagnostic de MB a été établi d'après les don-

## R É S U M É

**OBJECTIF :** Il a été démontré que la procalcitonine sérique (PCTs) permettait de différencier les méningites bactériennes des méningites virales, chez l'enfant, dans tous les cas. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'intérêt de la PCTs dans la prise en charge des suspicions de méningite de l'adulte.

**MÉTHODE :** Nous avons réalisé une étude prospective, incluant 179 patients consécutifs, se présentant au service d'urgence pour suspicion de méningite. Tous les prélèvements ont été réalisés dès l'admission des patients. Le pouvoir discriminant entre méningites bactériennes et virales a été étudié pour les paramètres du liquide céphalo-rachidien (cytologie, protéinorachie, glycorachie, lactate) et du sérum (protéine C-réactive, procalcitonine).

**RÉSULTATS :** Trente-deux patients avaient une méningite bactérienne, 90 une méningite virale et 57 n'avaient pas de méningite. Parmi tous les paramètres étudiés, le paramètre le plus discriminant permettant de différencier dans 100 % des cas les méningites bactériennes des méningites virales, s'est avéré être la procalcitonine sérique avec une valeur seuil de 0,93 ng / ml.

**CONCLUSION :** La procalcitonine sérique est un paramètre intéressant dans la prise en charge des syndromes méningés de l'adulte.

Presse Med 2000 ; 29:584-8

© 2000, Masson, Paris

## S U M M A R Y

Rapid differential diagnosis between bacterial and viral meningitis with serum procalcitonin assay in adults

**OBJECTIVE:** it has been shown that serum procalcitonin (PCT) can be used to differentiate bacterial from viral meningitis in children in all cases. The aim of this study was to demonstrate the interest of PCT in the management of suspected meningitis in adults.

**PATIENTS AND METHODS:** We conducted a prospective study including 179 consecutive patients admitted to the emergency department for suspected meningitis. All samples were taken at patient admission. The discriminant potential between bacterial and viral meningitis was studied for cerebrospinal fluid parameters (cytology, protein, glucose, lactate) and serum parameters (C reactive protein, PCT).

**RESULTS:** Thirty-two patients had bacterial meningitis, 90 had viral meningitis and meningitis was ruled out in 57. Among all studied parameters, the most discriminant for distinguishing between bacterial and viral meningitis in 100% of the cases proved to be serum procalcitonin with a threshold value of 0.93 ng/ml.

**CONCLUSION:** Serum procalcitonin is an interesting parameter in the emergency department for management of meningitis suspicion in adults.

A. Viallon, V. Pouzet,  
F. Zéni *et al.*

Service d'Urgence et Réanimation médicales (AV, VP, FZ, BT, SG, YP, JCB), Laboratoire d'immunologie (CL), Hôpital Bellevue, CHU de Saint-Etienne.

Correspondance : A. Viallon, Service d'Urgence et de Réanimation, Hôpital de Bellevue, F42055 Saint-Etienne Cedex2.

Tél. : 04 77 12 78 63 – Fax : 04 77 12 05 24.

E-mail : alain.viallon@univ-st-etienne.fr

Présenté au congrès ICCAC 1998, San Diego.

Reçu le 3 novembre 1999 ; accepté le 7 février 2000.

nées évolutives cliniques ainsi que d'après l'évolution du LCR avec un nombre de leucocytes  $> 1000 / \text{mm}^3$  comptant au moins 50 % de polynucléaires et un rapport glycorachie / glycémie  $< 0,4$ . Le diagnostic de méningite virale était affirmé en cas de négativité de l'examen direct et des cultures bactériennes, de la positivité des sérologies virales, des cultures ou de la PCR ; il était aussi retenu en cas de LCR inflammatoire avec évolution favorable sans traitement antibiotique. Le groupe contrôle a été constitué par les patients ayant un LCR non inflammatoire. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une antibiothérapie préalable d'au moins 48 heures et / ou la présence d'un autre foyer infectieux.

La procalcitonine sérique et théciale a été mesurée en aveugle du diagnostic par une méthode immunoluminométrique (Lumitest proCT ; Brahms Diagnostica, Berlin). La limite de détection est de  $0,07 \text{ ng / ml}$ . Les variations inter et intra mesures sont de l'ordre de 6 à 8 %, aussi bien dans la zone des valeurs hautes que des valeurs basses. Ce test est réalisable en 2 heures. Le dosage du lactate sérique et théciale a été réalisé dans les 5 minutes suivant leur prélèvement.

### Analyse statistique

Les résultats sont exprimés par la moyenne  $\pm$  déviation standard. Les comparaisons des moyennes ont été réalisées à l'aide des tests non paramétriques de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis avec comme significativité une valeur de  $p < 0,05$ . La méthode des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) a été utilisée afin d'étudier le pouvoir discriminant des différents paramètres étudiés. Le seuil de décision, permettant de différencier les MB des MV, a été déterminé au maximum de l'indice de Youden. Les courbes ROC ont été comparées par la méthode de Hanley.

## RÉSULTATS

Cent soixante dix-neufs patients consécutifs ont été inclus dans cette étude prospective : 85 hommes et 90 femmes. Cinq patients ont été exclus : 3 avaient une antibiothérapie préalable et 2 un autre foyer infectieux (1 pneumopathie, 1 infection spontanée du liquide d'ascite). L'âge moyen était de  $43 \pm 21$  ans avec un score de Glasgow à  $14 \pm 2$ .

Parmi ces patients, 32 avaient une méningite bactérienne, 90 une méningite virale ou méningo-encéphalite et 57 n'avaient pas de méningite.

Dans le groupe des MB, une documentation a été obtenue dans 27 cas par culture (84 %) avec un examen direct positif pour 15 (47 %). Les germes isolés dans les méningites bactériennes étaient les suivants : *Streptococcus pneumoniae* 15, *Nes- seiria meningitidis* 5, *Listeria monocytogenes* 5, *Haemophilus influenzae* 1, autre streptocoque 1. Les 5 MB non documentées avaient initialement un compte de leucocytes dans le LCR  $\geq 1000 / \text{mm}^3$  avec plus de 70 % de neutrophiles, une hypoglycorachie et une protéinorrhachie comprise entre 0,8 et 3,2 g/l. Dans le groupe des MV, une documentation a été obtenue dans 28 cas (31 %) : Entérovirus 12, herpès 11, varicelle-zona 2, virus ourlien 2, adéno-

virus 1. Dans le groupe contrôle, le diagnostic final retenu était : une épilepsie primaire 11, une épilepsie secondaire 14, un syndrome confusionnel par trouble métabolique 10, une migraine 20, ou une thrombophlébite cérébrale 2.

Les résultats des tests du LCR et du sérum sont représentés dans le *tableau 1*. Si nous retenons une différence significative entre les groupes MB et MV / M- pour tous les paramètres étudiés, il existe une zone de chevauchement importante entre les 2 groupes, à l'exception de la PCT (*fig. 1, 2*). Il n'a pas été trouvé de PCT dans le LCR des patients ayant une MB, hormis pour 2 d'entre eux qui avaient une ponction hémorragique (avec des taux sériques élevés de PCT). Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives des différents paramètres sont indiquées dans les *tableaux 2 et 3*. ●●●

**Tableau 1**  
Principales caractéristiques biologiques, à l'admission, dans chaque groupe.

Paramètre	MB (n = 32)	MV (n = 90)	M- (n = 57)
Polynucléaires (/mm <sup>3</sup> )			
LCR	1389 $\pm$ 1804 <sup>a</sup>	58 $\pm$ 124	2 $\pm$ 1
(min - max)	(16 - 6336)	(10 - 824)	(1 - 3)
Sérum	12000 $\pm$ 7000 <sup>a</sup>	6800 $\pm$ 2700	7800 $\pm$ 4000
(min - max)	(2580 - 30940)	(2130 - 15830)	(2060 - 22130)
Protéinorrhachie (g/l)	5,06 $\pm$ 4,46 <sup>a</sup>	1,03 $\pm$ 0,7	0,47 $\pm$ 0,19
(min - max)	(1 - 22)	(0,4 - 5)	(0,2 - 1,1)
Glucose (mmol/l)			
LCR	2,36 $\pm$ 1,64 <sup>b</sup>	3,72 $\pm$ 1,37	3,82 $\pm$ 1,03
(min - max)	(0,1 - 5)	(2,2 - 14)	(1,4 - 8)
Sérum	8,77 $\pm$ 2,74 <sup>a</sup>	6,52 $\pm$ 2,25	6,11 $\pm$ 2,21
(min - max)	(4,7 - 14)	(4 - 18)	(3,1 - 16)
LCR / Sérum	0,30 $\pm$ 0,23 <sup>a</sup>	0,59 $\pm$ 0,17	0,66 $\pm$ 0,22
(min - max)	(0,01 - 0,78)	(0,3 - 1,7)	(0,35 - 1,7)
Lactates (mmol/l)			
LCR	10 $\pm$ 5,75 <sup>a</sup>	2,55 $\pm$ 0,62	2,09 $\pm$ 0,57
(min - max)	(3,2 - 25)	(0,5 - 4,1)	(1,2 - 4)
Sérum	2,66 $\pm$ 0,90 <sup>a</sup>	2,09 $\pm$ 0,76	2,24 $\pm$ 1,10
(min - max)	(1,6 - 5)	(1 - 7)	(1 - 6,1)
LCR / Sérum	3,86 $\pm$ 3,04 <sup>a</sup>	1,29 $\pm$ 0,38	1,04 $\pm$ 0,31
(min - max)	(1,1 - 8,8)	(0,3 - 2,3)	(0,2 - 1,8)
Procalcitonine (ng/ml)			
LCR	0,16 $\pm$ 0,43	0,09 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,05
(min - max)	(0,07 - 3,6)	(0,07 - 0,1)	(0,07 - 0,14)
Sérum	10,03 $\pm$ 18,94 <sup>a</sup>	0,08 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,03
(min - max)	(0,93 - 104)	(0,07 - 0,15)	(0,07 - 0,14)
CRP sérique (mg/L)	166 $\pm$ 165 <sup>a</sup>	18 $\pm$ 21	22 $\pm$ 26
(min - max)	(18 - 660)	(2 - 122)	(3 - 110)

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  entre MB et MV ou M- ; <sup>b</sup>  $p = 0,0004$  entre MB et MV ou M-.  
MB : méningite bactérienne ; MV : méningite virale ; M- : pas de méningites.

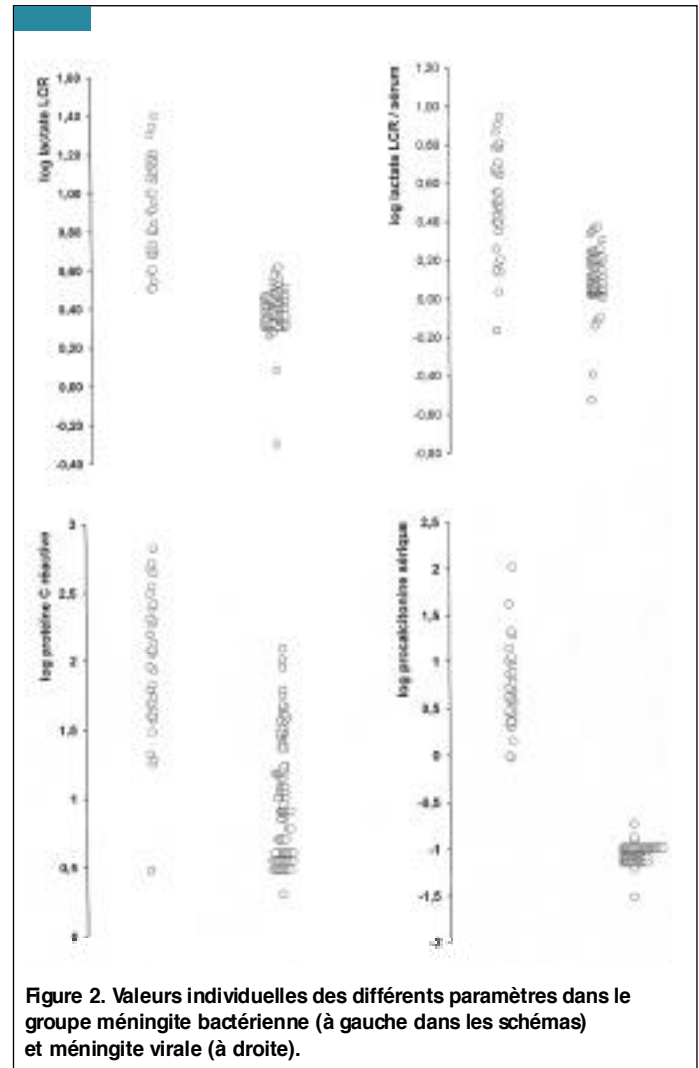
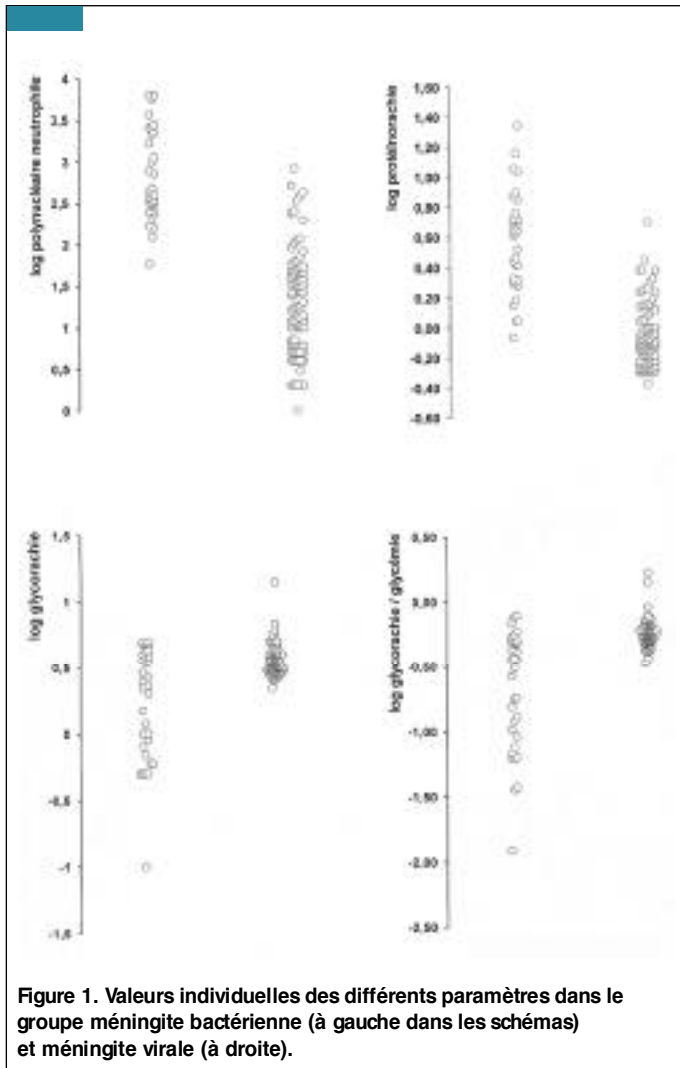


Figure 1. Valeurs individuelles des différents paramètres dans le groupe méningite bactérienne (à gauche dans les schémas) et méningite virale (à droite).

Figure 2. Valeurs individuelles des différents paramètres dans le groupe méningite bactérienne (à gauche dans les schémas) et méningite virale (à droite).

Tableau 2  
Valeurs diagnostiques des différents paramètres du LCR.

Élément d'évaluation	Neutrophile	Protéinorachie	Glycorachie	Lactate
AUC	0,751	0,941	0,711	0,988
[IC 95%]	[0,60 ; 0,90]	[0,89 ; 0,99]	[0,55 ; 0,87]	[0,92 ; 1,04]
p	< 0,0001	< 0,0001	0,0004	< 0,0001
Seuil Youden	125	1,88	2,5	3,20
Sensibilité %	92	84	99	100
Spécificité %	91	91	56	89
Valeur Prédictive Positive %	79	77	86	76
Valeur Prédictive Négative %	96	94	94	100
Valeur globale	91	89	88	91

AUC : aire sous la courbe ; p : comparaison des AUC entre les groupes méningites bactériennes et virales.

Un taux sérique de PCT > 0,90 ng/ml permet de différencier dans 100 % des cas les méningites bactériennes des méningites virales. Les principales courbes ROC sont

représentées figure 3. Les comparaisons statistiques des courbes ROC (méthode de Hanley) ne permettent pas de trouver une différence significative entre la glycora-

chie et son ratio LCR/sérum, ainsi qu'entre le lactate LCR et son ratio LCR / sérum. Il n'existe enfin aucune différence entre les méningites virales documentées et les méningites virales non documentées, pour les paramètres présentés dans le tableau 1.

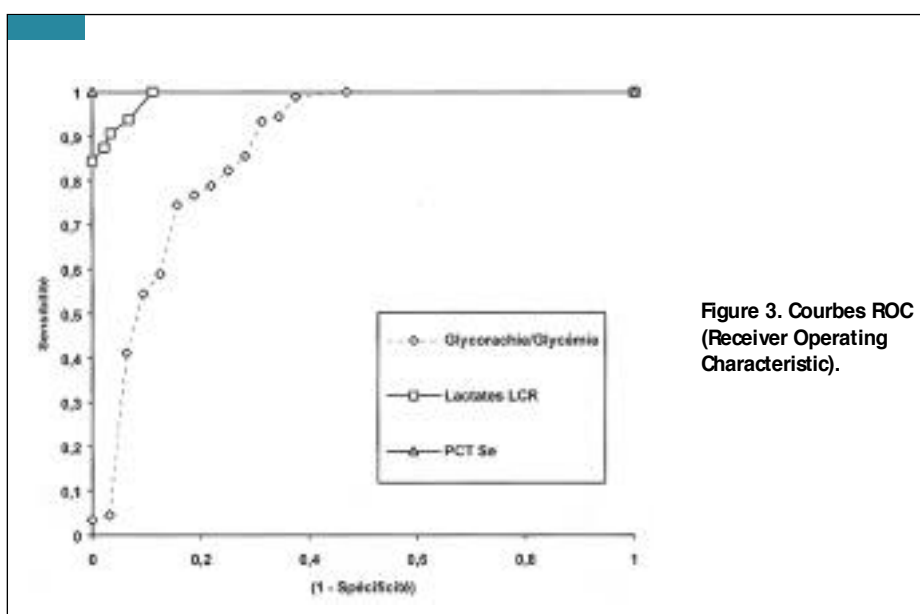
Dans le groupe MB, 2 patients ont reçu initialement un traitement antiviral, tandis que dans le groupe MV, une antibiothérapie fut administrée à 25 patients (28 %) pendant une durée de 2 à 4 jours.

Nous n'avons pas mis en évidence de procalcitonine dans le LCR, hormis chez 3 patients ayant eu une ponction lombaire hémorragique alors que les taux de PCT sériques étaient élevés (entre 40 et 100 ng/ml).

**Tableau 3**  
Valeur diagnostique des différents paramètres dans le sérum et le ratio LCR/ sérum.

Élément d'évaluation	PCT	CRP	Glycorrachie / Glycémie	Lactate LCR / Lactate sang
AUC	1	0,94	0,86	0,94
[IC 95%]	[0,927 ; 1,073]	[0,89 ; 0,99]	[0,77 ; 0,94]	[0,89 ; 0,99]
P	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Seuil Youden	0,93	40	0,43	2,4
Sensibilité %	100	84	93	78
Spécificité %	100	90	69	100
Valeur Prédictive Positive %	100	75	89	100
Valeur Prédictive Négative %	100	94	78	92
Valeur globale	100	88	87	94

AUC : aire sous la courbe ; p : comparaison des AUC entre les groupes méningites bactériennes et virales.



**Figure 3. Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic).**

## DISCUSSION

Cette étude prospective confirme l'intérêt de la procalcitonine sérique dans la différenciation entre MB et MV, lors de l'admission des patients avec une suspicion de méningite. À l'inverse, chacun des autres paramètres étudiés et classiquement utilisés possèdent des sensibilités et spécificités insuffisantes pour le diagnostic de MB.

L'examen direct du LCR en urgence permet d'obtenir une documentation dans 40 à 90 % des cas [5, 6] celui-ci est de 47 % dans notre étude. Le profil cytologique classique du LCR des MB associe généralement une leucocytose > 1000 / mm<sup>3</sup> avec une prédo-

minance de polynucléaires. Cependant environ 10 % des MB ont initialement une formule lymphocytaire [6]. Par exemple, dans le groupe des MB, 4 patients avaient, lors de leur admission, une formule cytologique mixte du LCR (12%) et 2 une formule lymphocytaire ; tandis que dans le groupe MV, 6 patients [7%] avaient initialement une formule comportant plus de 75 % de polynucléaires. Cette zone de chevauchement rend compte d'un pouvoir discriminant insuffisant entre les différents groupes. La valeur diagnostique de la protéinorachie, du ratio glycorachie / glycémie, des lactates LCR ou de leur ratio LCR / sérum, ainsi que celle de leur seuil de discrimination est mise

en évidence dans des études antérieures. Le ratio LCR / sérum pour le glucose est plus rentable que la glycorachie seule [7] ; Les sensibilités et spécificités de ce test pour le diagnostic de MB sont variables en fonction des valeurs seuils retenues. Des valeurs comprises entre 0,30 et 0,40 donnent des valeurs de sensibilité comprises entre 77 et 91 % pour des spécificités comprises entre 87 et 98 % [5, 8, 9]. Il en est de même pour la protéinorachie qui, pour des valeurs de 1 ou 2 g/l, donne des sensibilités et spécificités comprises respectivement entre 82 ou 86 % et 98 ou 100 % [9, 10]. Trois études [9-11] ont démontré l'intérêt du dosage de l'acide lactique pour le diagnostic des MB ; des valeurs comprises entre 3,7 et 4,2 mmol/l donnent des sensibilités et spécificités de 79 à 100 % pour des spécificités de l'ordre de 90 %. Notre étude trouve des résultats similaires et démontre de plus que le ratio LCR / sérum du lactate a un pouvoir discriminant entre MB et MV moins important que le lactate LCR seul. La protéine C réactive n'apparaît pas plus discriminantes que les paramètres du LCR. Elle peut être initialement peu élevée, rendant compte d'une sensibilité insuffisante (< 80 %) pour le diagnostic de MB [12].

La PCT sérique s'est avérée, dans cette étude, le marqueur le plus discriminant entre MB et MV. La PCT, précurseur de la calcitonine, est une pro-hormone de 116 acides aminés, avec une demi-vie d'environ 30 heures dans le sérum. Elle est indétectable chez le volontaire sain [13] alors que des taux élevés de PCT sériques ont été mis en évidence chez des patients présentant une infection bactérienne : infection néonatale [14, 15], pneumopathie [16], mélioïdiose [17], surinfection au cours des pancréatites aiguës [18] ou au cours d'affections auto-immunes [19], complications infectieuses post-opératoires [20], infection chez le patient neutropénique [21], infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques [22]. En cas d'infections virales ou d'affections inflammatoires dysimmunitaires, la PCT sérique reste basse [2, 14, 19].

Les lieux de synthèse et le mécanisme de production demeurent encore inconnus. L'injection d'endotoxine chez le volontaire sain provoque un pic de PCT à la 6<sup>e</sup> heure précédé par un pic de TNF et d'IL- ●●●

6 [13]. Plus récemment, une étude a mis en évidence que les monocytes contenaient d'autant plus de PCT que les taux sériques étaient élevés [23]. La même équipe [24] a mis en évidence que l'expression de l'ARN messager dans les monocytes était induite par l'endotoxine et des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-2, IL-6). Les monocytes et les autres types de leucocytes ne sont pas les seules sources de sécrétion de PCT. En effet, des taux sériques élevés de PCT sont mis en évidence chez les patients neutropéniques [21]. De plus, il ne semble pas

exister de synthèse intrapéritonéale de procalcitonine chez des patients cirrhotiques avec infection du liquide d'ascite [22]. Enfin, il n'existe pas de synthèse intrathécale de PCT au cours des MB chez l'enfant [3], comme dans notre étude.

Le rôle de la PCT n'est pas clairement défini. Nylen *et al.* [25] ont démontré, sur un modèle de péritonite bactérienne chez l'animal, que l'injection de PCT aggravait la mortalité, soulevant la question du rôle de médiateur de la PCT au cours de la réaction inflammatoire [26]. Cependant, peu d'études ont actuellement démontré que la PCT

sérique pourrait être un facteur pronostique au cours des infections bactériennes sévères [27-29].

## CONCLUSIONS

Dans cette étude, la procalcitonine sérique permet de différencier dans 100 % des cas les méningites bactériennes des méningites virales. La procalcitonine sérique semble constituer un élément clé dans la différenciation rapide du type de méningite. □

## [Références]

1. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995 ; **346**:1675-80.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993 ; **341**:515-18.
3. Gendrel D, Raymond J, Assicot M *et al.* Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997 ; **24**:1240-2.
4. Vallon A, Zeni F, Lambert C *et al.* High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28**:1313-16.
5. Marton KI, Gean AD. The spinal tap : a new look at an old test. *Ann Intern Med* 1986 ; **104**:840-8.
6. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 4th ed. New York : Churchill Livingstone, 1995 ; 831-65.
7. Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. *JAMA* 1989 ; **262**:2700-7.
8. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999 ; **29**:69-74.
9. Donald P, Malan C. Cerebrospinal fluid lactate and lactate dehydrogenase activity in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *S Afr Med J* 1986 ; **69**:39-42.
10. Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adults meningitis. *Intensive Care Med* 1990 ; **16**:196-200.
11. Pavese P, François P, Lafond JL, Kayemba Kay S, Bosson JL. Dosage de l'acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic des méningites bactériennes. *Presse Med* 1997 ; **26**:551-4.
12. Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993 ; **25**:625-30.
13. Dandona P, Nix D, Wilson MF *et al.* Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; **79**:1605-8.
14. Gendrel D, Assicot M, Raymond J *et al.* Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatrics* 1996 ; **128**:570-3.
15. Chiesa C, Panero A, Rossi N *et al.* Feasibility of procalcitonin concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998 ; **26**:664-72.
16. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB *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.
17. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W *et al.* Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995 ; **20**:641-5.
18. Rau B, Steinbach G, Gansauge F *et al.* The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997 ; **6**:832-8.
19. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM *et al.* Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus / systemic antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997 ; **40**:1250-6.
20. Meisner M, Tschalkowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998 ; **24**:680-4.
21. Bernard L, Ferriere F, Canassus P *et al.* Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 1998 ; **27**:914-15.
22. Vallon A, Zeni F, Lambert C *et al.* Serum and ascitic fluid levels of procalcitonin and cytokines (TNF, IL-6) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *CAAC* 1998 ; **D** 110.
23. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jäger L, Reinhart K. Calcitonin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care* 1999 ; **14**:29-33.
24. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S *et al.* Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999 ; **134**:49-55.
25. Nylen ES, Whang KT, Shider FH *et al.* Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998 ; **26**:1001-6.
26. Braithwaite SS. Procalcitonin – Marker or mediator? *Crit Care Med* 1998 ; **26**:977-8.
27. Vallon A, Zeni F, Laporte-Smitsidis *et al.* Does serum procalcitonin predict poor outcome in patients admitted from emergency department with sepsis. *Intensive Care Med* 1999 ; **25** (S1) : S75.
28. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999 ; **37**:363-8.
29. Bossink AWJ, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in Medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-1 antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999 ; **29**:398-407.