

LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION : FAISONS LE POINT

LE GOFF C (1), LADANG A (1), GOTHOT A (2), CAVALIER E (1)

RÉSUMÉ : Le dosage des biomarqueurs de l'inflammation, tels que la vitesse de sédimentation, la protéine-C réactive et la procalcitonine, est utilisé quotidiennement dans le cadre du diagnostic, du pronostic et du suivi des patients fébriles ou souffrant de syndrome inflammatoire. Le but de cet article est de résumer les connaissances actuelles quant à ces principaux tests biologiques et d'aborder les nouveaux biomarqueurs ainsi que les nouvelles approches de dosage comme la technologie multiplex.

MOTS-CLÉS : *Inflammation - Infection - Biomarqueurs - CRP - Procalcitonine - Multiplex*

BIOLOGICAL MARKERS OF INFLAMMATION : AN UPDATE

SUMMARY : Biomarkers of inflammation such as sedimentation rate, C-reactive protein and procalcitonin are used in daily clinical practice for the diagnosis, prognosis and follow-up of patients with fever or inflammatory syndrome. The purpose of this article is to summarize the current knowledge about these main biological tests and to discuss new biomarkers and new assay approaches such as multiplex technology.

KEYWORDS : *Inflammation - Infection - Biomarkers - CRP - Procalcitonin - Multiplex*

INTRODUCTION

Toute inflammation infectieuse ou aseptique se manifeste par une série de modifications humorales et cytologiques qui traduisent une réaction générale d'ordre métabolique, végétatif, hématologique et hormonal (1). Les marqueurs biologiques, communément appelés «biomarqueurs», sont des caractéristiques biologiques qui peuvent être mesurées objectivement (par exemple, dans le sang ou les urines ou tout autre liquide) pouvant servir d'indicateurs de processus normaux ou pathologiques ou de mesures de la réponse à un traitement (1).

Les protéines de la réaction inflammatoire (PRI) varient au cours de celle-ci. Ces protéines sont dites «positives» si leur synthèse est stimulée par une augmentation de cytokines telles que l'interleukine (IL) IL-1, l'IL-6 et le marqueur de nécrose tumoral (TNF)-alpha. Les principales PRI positives sont la protéine C-réactive (CRP), la procalcitonine (PCT), le fibrinogène, l'orosomucoïde, le plasminogène, la protéine S, les fractions C3, C4 et C9 du complément, l'inhibiteur de la C1 estérase, la ferritine, l'hepcidine et la céruloplasmine. D'autres protéines sont définies comme étant des PRI négatives car leur catabolisme est supérieur à leur synthèse. Ces protéines diminuent ainsi d'au moins 25 % au cours de la réaction inflammatoire (1,

2). L'albumine, la pré-albumine, la transferrine, l'alpha-foetoprotéine, la globuline liant la thyroxine, l'IGF-1 et le facteur XII comptent ainsi parmi les PRI négatives. Ces PRI présentent des cinétiques différentes les unes des autres. Ainsi, certaines protéines comme la CRP et la PCT présenteront une cinétique rapide alors que d'autres, telles que l'orosomucoïde et l'haptoglobine, présenteront plutôt une cinétique intermédiaire et qu'enfin, la transferrine et la ferritine auront une cinétique plus lente (1, 3).

En pratique clinique, le dosage de ces protéines sera utilisé pour diagnostiquer ou suivre l'évolution d'un processus inflammatoire, mais il ne permettra pas de fournir d'indication sur l'origine de celui-ci. Une autre faiblesse de ces marqueurs réside dans leur manque de spécificité malgré une bonne corrélation avec la sévérité de la maladie sous-jacente. Dans le cadre de cet article, nous reverrons la spécificité et l'utilité clinique de certains marqueurs fréquemment utilisés en pratique quotidienne et nous aborderons, par la suite, de nouveaux biomarqueurs et des méthodes de dosages émergentes.

LA PROTÉINE C-RÉACTIVE

La CRP est une protéine pentamérique de 120 kDa de la phase aiguë de l'inflammation qui est produite par les hépatocytes où sa synthèse est régulée par les cytokines telles que l'IL-6 (4-6). La CRP a des propriétés à la fois pro et anti-inflammatoires. Elle joue un rôle dans la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes étrangers et des cellules endommagées en se liant, en présence de calcium, à la phosphocholine, aux phospholipides, aux histones, à la chromatine et à la fibronectine.

(1) Service de Chimie Clinique, CHU Liège, Belgique.
(2) Service d'Hématologie Clinique, CHU Liège, Belgique.

Elle peut activer la voie classique du complément ainsi que les cellules phagocytaires via les récepteurs Fc pour accélérer l'élimination des débris cellulaires, des cellules endommagées ou apoptotiques et des agents pathogènes étrangers (7, 8). Ce mécanisme peut toutefois devenir pathologique lorsqu'il est activé par des auto-anticorps présentant le bras phosphocholine dans des processus auto-immuns, tels que le purpura thrombocytopenique idiopathique. La CRP peut également aggraver les lésions tissulaires, dans certains cas, par l'activation du système du complément et donc, des cytokines inflammatoires (8).

La CRP fait partie du groupe des protéines de la réaction inflammatoire dont la concentration sérique augmente au moins de 25 % au cours de cette réaction, elle peut même être multipliée par 1.000 dans certains cas (infection sévère ou traumatisme) (8-10). Elle est indépendante de la vitesse de sédimentation. Son retour à la normale s'effectue en 3-4 jours. Son temps de demi-vie est d'environ 20h (11). En ce qui concerne l'utilisation classique de la CRP, comme marqueur de l'inflammation, il faut savoir qu'elle est non spécifique de l'inflammation et n'indique donc pas le, ou les organes touchés. Les valeurs de références sont < 5 mg/L (1, 3).

Lors de l'interprétation des résultats, il est important de prendre en compte sa variabilité biologique qui peut varier de 29,4 à 74,4 % en intra-individu (12-14). Idéalement, les valeurs de références devraient être légèrement adaptées en fonction de l'âge et du sexe. En effet, les concentrations basales sont plus hautes chez l'adulte que chez l'enfant et chez l'homme que chez la femme. Cependant, chez la femme, ces concentrations peuvent varier jusqu'à 8 fois au cours du cycle menstruel. Les concentrations les plus importantes sont observées pendant les menstruations et l'ovulation. Elles sont aussi influencées par l'indice de masse corporelle (IMC), certains médicaments comme les contraceptifs oraux et la consommation de tabac (7, 8, 15).

Les taux de CRP augmentent et diminuent rapidement, respectivement avec l'apparition et la disparition du stimulus inflammatoire. Les causes d'une élévation de la CRP sont nombreuses. Il peut s'agir d'affections aiguës ou chroniques, dont l'étiologie peut être infectieuse ou non. Des taux élevés et persistants de CRP peuvent être observés dans des états inflammatoires chroniques tels que les infections chroniques ou les arthrites inflammatoires (8, 16). Dans ce cadre, sa concentration peut, par exemple, atteindre 100 mg/L avec une diminution assez rapide sous traitement (corticothé-

pie par exemple). Les concentrations de CRP sont corrélées à la gravité de la maladie (ex : polyarthrite rhumatoïde ou maladie de Crohn) (1). Par contre, une CRP élevée de plusieurs centaines de milligrammes par litre doit faire évoquer une maladie infectieuse. Dans ce cas, elle est d'ailleurs considérée comme un marqueur précoce. Sa concentration peut augmenter d'un facteur 100 en 24 heures si c'est une infection bactérienne, et moins intensément si c'est une infection virale ou parasitaire. Vu sa cinétique rapide, elle se positionne comme un bon marqueur de l'efficacité des traitements de la maladie à l'origine du syndrome inflammatoire ou de l'infection bactérienne ou fongique. La CRP a donc tout à fait sa place pour différencier une fièvre d'origine infectieuse *versus* non-infectieuse quand la clinique est aspécifique et les examens microbiologiques pas assez rapides pour en faire la distinction. En effet, l'initiation rapide d'un traitement adéquat en cas d'infection permet de diminuer significativement la mortalité (7, 9). Dans le cadre de la COVID-19, la CRP a été largement étudiée et on a observé des corrélations entre les concentrations de CRP et l'apparition de lésions pulmonaires (17). On a aussi montré que l'inflammation systémique, mesurée par la CRP, était fortement associée au développement de thrombose veineuse profonde et d'insuffisance rénale aiguë (18). Les concentrations de CRP reflètent donc bien la gravité de l'affection et le risque de mortalité (18, 19) et elle se positionne comme un indicateur clé pour le suivi de la maladie (17). À titre indicatif, dans une étude, les concentrations de CRP allaient de 5 à 171 mg/L en fonction de la gravité de la maladie (20).

Enfin, dans les pathologies néoplasiques, environ un cas sur deux est associé à un syndrome inflammatoire biologique, surtout dans les cancers des poumons, du rein et digestif. La CRP élevée, sans infection, dans les cancers, est de mauvais pronostic (3). La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de CRP chez les patients sous immunosuppresseurs, vu l'inhibition de la production de celle-ci (21).

La CRP «traditionnelle» est souvent confondue avec la CRP «ultrasensible» et les deux dosages sont parfois indifféremment (à tort) demandés. La CRP ultrasensible ne doit, en effet, être utilisée que dans la détermination du risque cardiovasculaire (7, 22-25). La grande différence entre ces deux tests réside dans leur limite de quantification (LOQ). La LOQ du dosage de la CRP classique est de l'ordre de 3 à 5 mg/L et est ainsi supérieure aux valeurs attendues chez les sujets en bonne santé. La LOQ

du dosage de la CRP ultrasensible est beaucoup plus faible, de l'ordre de 0,3 mg/L, voire moins (7). Ces deux dosages mesurent donc la même molécule, mais dans des gammes de concentrations différentes.

LA VITESSE DE SÉDIMENTATION DES ÉRYTHROCYTES

La mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) a été introduite en 1897 par Biernacki et standardisée par Westergren en 1921 selon un protocole toujours utilisé de nos jours (cité dans 26). Réalisée à partir de sang total, elle représente la distance parcourue en une heure par le culot de globules rouges dans un tube capillaire. C'est un test simple à effectuer partout dans le monde, peu coûteux et largement utilisé par le monde médical.

La sédimentation est influencée par les protéines plasmatiques qui réduisent les forces de répulsion électrostatique s'opposant à la formation et la sédimentation des agrégats ou «rouleaux» érythrocytaires. Les protéines de la phase aiguë telles que le CRP, l'haptoglobine, le fibrinogène, les fractions du complément, ainsi que les immunoglobulines induisent la sédimentation des érythrocytes; dès lors, la VS est utilisée comme mesure indirecte des états inflammatoires (27).

Les variations de la VS ne sont pas toujours liées à l'inflammation : la VS a tendance à augmenter en cas d'anémie, qui peut fréquemment coexister avec une inflammation chronique. La VS augmente aussi avec l'âge et est plus élevée chez les sujets féminins, ainsi que durant la grossesse. La VS diminue en cas d'hypofibrinogénémié, d'hypogammaglobulinémie et d'anémie falciforme. Les variations de la VS suivent une cinétique lente, comparativement à la CRP, ce qui explique des valeurs normales et des valeurs élevées persistantes en début et en fin d'inflammation, respectivement.

Les indications de la VS ont été largement discutées dans la littérature. La VS a peu de valeur en tant que test de screening chez des sujets asymptomatiques. Elle peut, par contre, servir d'«index de morbidité» chez des personnes âgées et identifier les sujets pour lesquels des examens approfondis sont indiqués (28). En présence d'un contexte clinique modérément évocateur, une VS normale a une valeur prédictive négative de 99 %. La VS peut également contribuer au diagnostic différentiel d'arthrose («osteoarthritis») (VS basse) et de polyarthrite rhumatoïde (VS élevée). En tant que marqueur d'infection, elle est utile dans le contexte d'infections ostéo-articulaires, y compris les infections

de prothèse de genou ou de hanche (29). En tant que marqueur d'activité et de réponse au traitement, la VS garde un intérêt dans l'artérite temporale de Horton, la polymyalgie rhumatismale, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Hodgkin (30). Les valeurs élevées au-delà de 100 mm/h sont toujours associées à une infection, une connectivite ou un cancer métastatique (31).

LA PROCALCITONINE

La PCT est une protéine composée de 116 acides aminés, avec un poids moléculaire de 14,5 kDa. Elle est le précurseur peptidique de la calcitonine. Sa transcription et sa traduction sont normalement localisées dans les cellules C de la thyroïde et, dans une moindre mesure, dans d'autres cellules neuroendocrines (32, 33).

La production est toutefois activée dans d'autres tissus parenchymateux en réponse à une infection bactérienne, soit par le biais de métabolites toxiques des bactéries (voie directe), soit par le biais des cytokines (voie indirecte) comme IL-6, TNF- α et IL-1- β . Ces tissus n'ont pas la capacité de cliver la PCT en sa forme mature, la calcitonine, ce qui entraîne une accumulation de PCT. Par contre, la production de PCT est atténuée par l'interféron- γ , principalement sécrété en réponse à une infection virale. Cette caractéristique fait de la PCT un marqueur plus spécifique des infections bactériennes (32, 33).

La PCT est détectable dans le sang 2 à 4h suivant le début de l'infection, suivant la libération de TNF α à 90 minutes et d'IL-6 après 3h. La concentration maximale est observée 6 à 12h après le début de l'infection. Elle a un temps de demi-vie d'environ 24h, mais elle peut-être détectable jusqu'à 7 jours (34, 35).

En cas d'infection bactérienne, elle peut augmenter jusqu'à 1.000 fois et sera corrélée à la sévérité de celle-ci (35). Ainsi, des patients atteints d'une infection localisée auront des concentrations en PCT plus basses comparées aux patients avec un sepsis généralisé. La PCT est principalement utilisée pour faire le diagnostic différentiel d'une infection bactérienne ou d'une septicémie, ainsi que pour différencier une pneumonie bactérienne d'une pneumonie virale ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (33). Une diminution des concentrations est, quant à elle, un excellent reflet de la résolution de l'infection (1). Lors de la pandémie à la COVID-19, la PCT a été étudiée afin de différencier la COVID-19 des pneumonies communautaires. Elle était plus élevée dans ce dernier cas. De plus, on ne notait pas de différence de

concentrations entre les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de l'atteinte (20). Comme les infections virales régulent négativement la PCT, les élévations de cette dernière dans le cas de la COVID-19 sont, quant à elles, indicatrices de co-infections bactériennes (36).

Parmi les facteurs susceptibles de provoquer une élévation de la PCT en dehors d'une infection bactérienne, citons une intervention chirurgicale majeure, un traumatisme grave, des brûlures étendues, un choc cardiogénique prolongé, certaines maladies parasitaires (comme le paludisme) et fongiques systémiques, une défaillance multiviscérale, un cancer et une atteinte hépatique aiguë (33, 37-39).

D'autres infections qui peuvent activer la libération de cytokines sont les infections fongiques et la malaria (40). Les patients qui prennent des médicaments qui stimulent la libération de cytokines, tels que l'alemtuzumab, l'IL-2 ou d'autres molécules proinflammatoires pourront aussi avoir une concentration élevée (41). Des concentrations élevées de PCT sont aussi observées chez les patients atteints de syndromes paranéoplasiques dus à des carcinomes médullaires de la thyroïde et des poumons à petites cellules (42).

La prescription du dosage de la PCT est indiquée particulièrement aux soins intensifs devant une suspicion de sepsis. Un diagnostic précoce permet de mettre en œuvre des mesures thérapeutiques rapidement, tandis qu'un retard entraînerait une morbidité et une mortalité importantes liées au sepsis (32, 33). Le suivi des concentrations de PCT chez un patient en sepsis permet de rendre compte du contrôle, ou non, du processus infectieux. En effet, si la concentration est $> 2 \mu\text{g/L}$, le processus infectieux n'est pas sous contrôle. La PCT est donc considérée comme un marqueur spécifique de l'infection bactérienne et est un examen d'urgence (34), réalisé 24 heures sur 24.

La concentration de PCT de base des nouveau-nés est plus élevée que celle des adultes. La PCT augmente au cours des 24 premières heures après la naissance et reste élevée pendant les deux premiers jours de vie (33). Cependant, la concentration en PCT est tout de même significativement plus haute chez les nouveau-nés souffrant d'infections par rapport aux non-malades (43, 44). Il faut aussi rester prudent devant une concentration normale ou basse de PCT qui n'indiquera pas spécialement l'absence d'infection bactérienne. Cela peut être le cas dans les infections bactériennes très précoces, localisées, ou lors d'endocardites subaiguës (33).

L'émergence de la résistance aux antibiotiques exige de mettre en place des stratégies pour réduire leur surconsommation. En 2017, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation de la PCT pour guider l'antibiothérapie chez les patients souffrant d'infections respiratoires aiguës.

Un algorithme quant à l'utilisation d'antibiotiques dans les infections respiratoires basses et le sepsis corrélés aux concentrations de PCT a été publié dans le Lancet en 2010. Selon cet algorithme, il est fortement déconseillé de prescrire des antibiotiques si la concentration en PCT est $< 0,25 \mu\text{g/L}$ et déconseillé si elle se situe entre $0,25 - < 0,5 \mu\text{g/L}$. Par contre, la prescription d'antibiotiques sera encouragée si la PCT est entre $> 0,5$ et $1 \mu\text{g/L}$, voire même fortement encouragée si elle est $> 1 \mu\text{g/L}$. Mais ces guidelines sont fort dépendantes des situations cliniques et d'autres existent aussi pour l'arrêt ou la continuation des antibiotiques (45). Pour le suivi, il est conseillé d'arrêter l'antibiothérapie si la PCT est $< 0,25 \mu\text{g/L}$. Si une diminution de la PCT de plus de 80 % de la concentration maximale ou est comprise entre $0,25$ et $0,50 \mu\text{g/L}$, l'arrêt du traitement est envisageable. Si la diminution est, par contre, inférieure à 80 % de la concentration maximale observée, il est conseillé de poursuivre l'antibiothérapie. Enfin, si la PCT continue à augmenter ou que la PCT est supérieure ou égale à $0,5 \mu\text{g/L}$, un changement d'antibiotique est recommandé (45).

LES CYTOKINES

Les cytokines constituent un vaste groupe de polypeptides de type hormonal initialement décrites pour leurs capacités immunomodulatrices. Elles sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques dont la croissance cellulaire, la cicatrisation, l'immunité et l'inflammation, le cancer, l'hématopoïèse, l'athérogenèse, les troubles de l'auto-immunité et les maladies neuro-immunologiques. Leur concentration sanguine est faible, de l'ordre du ng/L (46, 47).

Les cytokines sont produites et sécrétées par différents types de cellules.

Elles peuvent interagir de diverses manières :

- pléiotropique : effets différents sur différents types de cellules-cible;
- redondante : plusieurs cytokines ont le même effet;
- synergique : effet coopératif de plusieurs cytokines;
- antagoniste : inhibition des effets d'une cytokine par une autre;

- induction en cascade : mécanisme d'anticipation à étapes multiples pour la production amplifiée d'une cytokine particulière (48).

Nous pouvons diviser les cytokines en sous-groupes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, bien que nombre d'entre elles exercent les deux effets. Il est à noter que ces cytokines ne sont généralement pas dosées en routine clinique, même si des perspectives s'ouvrent avec les nouvelles technologies multiplex, comme discuté plus loin.

AUTRES BIOMARQUEURS

Il existe de nombreux biomarqueurs dont la plus-value reste encore à déterminer, comme le sérum amyloïde A (SAA) par exemple. Ce dernier a été comparé avec la CRP et la 2'-5'-oligoadénylate synthétase (2-5A synthétase) au cours d'une étude visant à faire la distinction entre une infection d'origine virale ou bactérienne chez des enfants atteints d'infections bactériennes et virales diagnostiquées (49). Au cours de cette étude, les augmentations des concentrations de CRP et de SAA étaient généralement parallèles. Au stade aigu des infections bactériennes, les niveaux de CRP étaient modérément ou fortement augmentés et les niveaux de 2-5A synthétase étaient normaux, alors que dans les infections virales, les niveaux de CRP étaient normaux ou légèrement augmentés alors que les niveaux de 2-5A synthétase étaient augmentés. Pour mieux distinguer les infections bactériennes des infections virales, les auteurs ont utilisé un rapport entre la CRP (mg/L) et la 2-5A synthétase (pmol/dL) $\times 10$ comme indice différentiel. Les valeurs de cet indice dans les infections bactériennes étaient plus élevées que les valeurs dans les infections virales (49). Cet indice pourrait donc être utilisé pour distinguer les deux types d'infections.

Le dosage de la «Pancreatic Stone Protein» (PSP), un nouveau biomarqueur protéique proposé dans le diagnostic et le suivi du sepsis, paraît très prometteur. Plusieurs sources de données suggèrent que la PSP aurait une meilleure performance diagnostique pour l'identification du sepsis que la PCT et la CRP, et une forte valeur pronostique pour prédire une issue défavorable à l'admission en unité de soins intensifs (50, 51). En effet, par exemple, chez les grands brûlés, la PSP est capable de différencier les patients septiques des patients non septiques. Sa forte augmentation jusqu'à 72 heures avant une détérioration cliniquement manifeste pourrait apporter une aide précieuse aux cliniciens afin d'initier un traitement plus tôt et, ainsi, diminuer la mortalité (52).

DOSAGES PAR TECHNOLOGIE MULTIPLEX

Depuis une vingtaine d'années, différentes firmes ont mis sur le marché des panels dits «multiplex» de cytokines à des fins de recherche. Ces panels permettent l'analyse simultanée de plusieurs cytokines, parfois jusqu'à une centaine, en fonction de la technologie utilisée. L'utilisation de ce type de panel permet ainsi la transition d'une approche ciblée sur un candidat vers une approche plus «syndromique», le «syndrome» étant, dans le cas présent, la caractérisation de l'inflammation.

Actuellement, trois technologies coexistent principalement sur le marché. Toutes sont basées sur l'immunodosage et les différences se situent sur la fixation de l'anticorps de capture (sur une bille ou sur une surface plane) et dans la méthode de détection.

La première méthode est basée sur des micro-puits, chacun recouvert d'un anticorps. L'échantillon est placé dans un puits contenant lui-même des micro-puits, chaque micro-puits étant recouvert d'un anticorps spécifique d'un antigène d'intérêt. Après l'immuno-réaction, le signal émis sera mesuré par une caméra haute performance lui permettant de lire la lumière émise micro-puits par micro-puits. Le recours à des micro-puits et une caméra pour l'enregistrement du signal limite les capacités de multiplexage à une dizaine d'analytes. Cette technologie, d'apparition récente, est notamment commercialisée par des firmes comme MSD ou Quanterix (53, 54).

La deuxième méthode est le «bead-based immunoassay» (ou CBA pour «Cytokine Bead Array solution») commercialisé par BD Biosciences. Chaque essai multiplex est composé d'autant de populations de billes qu'il y a d'antigènes à détecter, chaque population de billes possédant un spectre lumineux spécifique et des anticorps de capture dirigés contre un seul antigène. Après l'immunoréaction de type sandwich, la présence du couple antigène-anticorps sera mesurée par cytométrie en flux. Cette technologie permet de mesurer jusqu'à 30 analytes simultanément (55).

La troisième méthode est la technologie xMAP® brevetée par Luminex®, actuellement leader du marché. Cette technologie repose également sur le «bead-based immunoassay» et l'utilisation de population de billes possédant un spectre lumineux spécifique et des anticorps de capture spécifique. Le signal, quant à lui, peut être mesuré soit via un système combinant lasers et mesure des billes à travers un flux (grâce au Luminex 200®), soit via un système d'imagerie fluorescente mesurée par caméra

(analyseur Magpix® disponible au laboratoire de chimie clinique). Le premier peut mesurer jusqu'à 100 analytes par puits, tandis que le second, d'utilisation plus simple, peut en mesurer jusqu'à 50 (56).

Cette approche multiplex, actuellement largement utilisée dans la littérature, n'a pourtant pas encore trouvé de place dans l'arsenal diagnostique (57). Premièrement, les différents kits présents sur le marché restent labélisés «research use only». Ensuite, des problèmes liés à la standardisation entre les différents fournisseurs ont été rapportés (58, 59).

CONCLUSIONS

Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont utiles au diagnostic et au suivi de l'évolution de certaines infections et inflammations aiguës ou chroniques. Leur choix dépendra principalement du contexte clinique. De nombreux marqueurs sont prescriptibles comme la VS, le fibrinogène, les leucocytes, la CRP, la PCT, mais, malheureusement, ils ne sont pas parfaits au niveau de la spécificité. Malgré cela, le dosage de la CRP reste très intéressant vu sa libération précoce et sa diminution rapide lorsqu'un traitement efficace est mis en place. En fonction de son degré d'augmentation, elle permet d'orienter vers une étiologie inflammatoire ou infectieuse (virale ou bactérienne). La PCT, quant à elle, est très intéressante aux soins intensifs, entre autres dans le cadre du sepsis. Elle est plus spécifique de l'infection bactérienne et sa concentration est liée à la sévérité de l'infection. Elle permet d'évaluer la présence d'une infection bactérienne et sa résolution, de prédire la mortalité et de guider la gestion des antibiotiques.

À l'heure actuelle, nous avons à notre disposition toute une série de biomarqueurs indiquant la présence d'une inflammation et pouvant orienter sur son étiologie. Il est probable que, dans les années à venir, les approches multiplex et de nouveaux biomarqueurs nous permettront de caractériser plus précisément l'origine et l'étiologie de l'inflammation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Liagre B, Léger D, Vergne-Salle P. Exploration biochimique de l'inflammation. In Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux J-L, Charpiot P, Editors. *Explorations en biochimie médicale : interprétations et orientations diagnostiques*. 1st ed. Paris: Lavoisier;2019. p.221-230.
2. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999;**7**:169-77.
3. Monti M. Vieux et nouveaux biomarqueurs inflammatoires : Quelle utilité pour l'interniste généraliste ? *Rev Med Suisse* 2013;**9**:2008-12.
4. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;**389**:39-48.
5. Gaudie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;**84**:7251-5.
6. Boras E, Slevin M, Alexander MY, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine* 2014;**69**:165-79.
7. Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, et al. High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000;**38**:1003-11.
8. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;**9**:754.
9. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;**279**:48487-90.
10. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;**109**:112-10.
11. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;**38**:189-97.
12. Gursoy AY, Caglar GS, Kiseli M, et al. CRP at early follicular phase of menstrual cycle can cause misinterpretation for cardiovascular risk assessment. *Interv Med Appl Sci* 2015;**7**:143-6.
13. Carobene A, Aarsand AK, Guerra E, et al. European Biological Variation Study (EUBIVAS): within- and between-subject biological variation data for 15 frequently measured proteins. *Clin Chem* 2019;**65**:1031-41.
14. Nunes LA, Brenzikofer R, de Macedo DV. Reference change values of blood analytes from physically active subjects. *Eur J Appl Physiol* 2010;**110**:191-8.
15. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, c-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1115-22.
16. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res* 2004;**30**:261-77.
17. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;**50**:332-4.
18. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J* 2021;**42**:2270-9.
19. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* 2020;**509**:91-4.
20. Zhou YZ, Teng XB, Han MF, et al. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;**25**:1097-100.
21. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;**351**:17-29.
22. Sun R-R, Lu L, Liu M, Cao Y, Li X-C, Liu H, et al. Biomarkers and heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;**18**:2927-35.
23. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;**99**:855-60.
24. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**:1121-7.

25. Haverkate F, Thompson SG, Duckert F, et al. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995;**73**:561-7.
26. Boroviczeny K-G, Bottiger LE, Chattis A, Dawson JB, Fukutake K, Gunz FW, Lewis SM, Rewald E, Roubicek M, Ruhlenstroth-Bauer G, Westergren A. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood. *Br J Haematol* 1973;**24**:671-3.
27. Abramson N. Rouleaux formation. *Blood* 2006;**107**:4205.
28. Weinstein A, Del Giudice J. The erythrocyte sedimentation rate - time honored and tradition bound. *J Rheumatol* 1994;**21**:1177-8.
29. Saleh A, George J, Faour M, et al. Serum biomarkers in peri-prosthetic joint infections. *Bone Joint Res* 2020;**7**:85-93.
30. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1991;**114**:361-5.
31. Lluberas-Acosta G, Schumacher HR. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: Consideration of clinical implications in a hospital population. *Br J Clin Pract* 1996;**50**:138-42.
32. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol* 2015;**68**:675-9.
33. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev* 2017;**38**:59-68.
34. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Crit Care Clin* 2020;**36**:23-40.
35. Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:396-404.
36. Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, et al. The level of procalcitonin in severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Adv Exp Med Biol* 2021;**1321**:277-86.
37. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;**24**:680-4.
38. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998;**24**:185-8.
39. Wolff M, Joly-Guillou ML. La procalcitonine (PCT): Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. *Rev Francoph Lab* 2011;**41**:39-43.
40. Davis TME, Assicot M, Bohuon C, et al. Serum procalcitonin in acute malaria concentrations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**:670-1.
41. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation - will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* 1998;**12**:206-11.
42. Durnaś B, Wątek M, Wollny T, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *OncoTargets Ther* 2016;**9**:469-75.
43. Naramura T, Tanaka K, Inoue T, et al. New reference ranges of procalcitonin excluding respiratory failure in neonates. *Pediatr Int* 2020;**62**:1151-7.
44. Bianco B, François-Garret B, Butin M, et al. Procalcitonin in preterm neonates: a different threshold and prolonged interpretation. *Front Pediatr* 2021;**9**:1-8.
45. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:463-74.
46. Kishen A, Muralidharan NP. Role of cytokines in inflammation. *Int J Pharmaceutical Res* 2020;**12**:118-24.
47. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev* 2018;**23**:733-58.
48. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:6008.
49. Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother* 2002;**8**:76-80.
50. Eggimann P, Que YA, Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med* 2019;**13**:135-45.
51. Cui C, Fu M, Gao B. Procalcitonin and pancreatic stone protein function as biomarkers in early diagnosis of pediatric acute osteomyelitis. *Med Sci Monit* 2017;**23**:5211-7.
52. Klein HJ, Niggemann P, Buehler PK, et al. Pancreatic stone protein predicts sepsis in severely burned patients irrespective of trauma severity: a monocentric observational study. *Ann Surg* 2021;**274**:E1179-86.
53. Grulich PF, Stewart DH, Oberoi P, et al. Human cytokine assay products from meso scale discovery. *MSD Cat* 2021;**1**:1-10.
54. <https://www.quanterix.com/simoa-technology/>
55. <https://www.bdbiosciences.com/en-au/products/reagents/immunoassays/cba>
56. <https://www.luminexcorp.com/xmap-technology/#instruments>
57. Parsa SF, Vafajoo A, Rostami A, et al. Early diagnosis of disease using microbead array technology: a review. *Anal Chim Acta* 2018;**1032**:1-17.
58. Khan SS, Smith MS, Reda D, et al. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: Comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry B Clin Cytom* 2004;**61**:35-9.
59. Richens JL, Urbanowicz RA, Metcalf R, et al. Quantitative validation and comparison of multiplex cytokine kits. *J Biomol Screen* 2010;**15**:562-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Le Goff C, Service de Chimie Clinique, CHU Liège, Belgique.
Email : c.legoff@chuliege.be