



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFLAMMATION

RECOMMANDATION DE
BONNE PRATIQUE MÉDICALE

2 0 2 6

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
MOTS-CLÉS	3
MESSAGES-CLÉS	4
1. GRADES DE RECOMMANDATION ET NIVEAUX D'ÉVIDENCE.....	5
2. INTRODUCTION	7
2.1. Définition	7
2.2. Contexte	7
2.3. Cadre et objectif de la recommandation	10
3. LES DIFFÉRENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES	11
3.1. L'hémogramme ou la numération-formule sanguine (NFS).....	11
3.2. La vitesse de sédimentation (VS)	12
3.3. La protéine C-réactive (CRP).....	14
3.4. La procalcitonine (PCT)	16
3.5. Le fibrinogène	17
3.6. Les cytokines	18
3.7. Profils cinétiques des différents biomarqueurs	19
4. BIBLIOGRAPHIE.....	20
5. GROUPE DE TRAVAIL	23

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
ACG	Artérite à cellules géantes
AE	Avis des experts du GT (voir chapitre 1)
CD	Cluster of differentiation
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	Cytomégalovirus
CNS	Caisse nationale de santé
Covid-19	Coronavirus disease 2019
CRP	Protéine C-réactive
CS	Conseil scientifique du domaine de la santé
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Acide éthylène-diamine-tétra-acétique
G/L	Giga/litre
GT	Groupe de travail
VIH ou HIV	Virus de l'immunodéficience humaine (en anglais : Human Immunodeficiency Virus)
IGSS	Inspection générale de la sécurité sociale
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NFS	Numération formule sanguine
PCT	Procalcitonine
POCT	Point-of-care-testing
PR	Polyarthrite rhumatoïde
VS ou ESR	Vitesse de sédimentation (en anglais : Erythrocyte sedimentation rate)

MOTS-CLÉS

- Marqueurs biologiques
- Biomarqueurs
- Inflammation
- Pathologie inflammatoire
- Infection
- Pathologie infectieuse

MESSAGES-CLÉS

- Les marqueurs de l'inflammation n'ont pas leur place dans un bilan de routine chez un patient asymptomatique. L'examen clinique reste l'outil fondamental et ce n'est que lorsque celui-ci permet de mettre en évidence des signes évocateurs d'inflammation ou d'infection qu'il est recommandé d'avoir recours au dosage du biomarqueur indiqué.
- L'hémogramme ou numération-formule sanguine est l'examen biologique de choix à réaliser en priorité en cas de suspicion d'une réaction infectieuse ou inflammatoire.
- Dans leur récente évaluation, les experts de la HAS estiment que la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) n'a plus d'intérêt médical dans le bilan de routine et les indications résiduelles qu'ils ont évaluées. Le dosage de la CRP est désormais préféré à la VS dans les situations où un marqueur inflammatoire est indiqué (9).
- Le dosage de la protéine C-réactive (CRP) est un outil précieux mais non spécifique. Il doit être prescrit de manière ciblée, dans un contexte clinique évocateur d'inflammation ou d'infection, et non comme un examen de routine.
- En médecine ambulatoire, la CRP constitue l'examen biologique de référence pour l'évaluation initiale d'un état inflammatoire. Les données disponibles ne montrent pas d'intérêt démontré à recourir à la procalcitonine en ville. Son utilisation doit rester réservée aux contextes spécialisés, le plus souvent en milieu hospitalier.
- La procalcitonine (PCT) n'est pas un marqueur de l'inflammation à doser en première intention. Elle apporte une plus-value uniquement pour le diagnostic et le suivi de réactions sévères ou systémiques avec suspicion d'infection bactérienne.
- Le dosage de cytokines (principalement l'interleukine 6, IL-6) trouvait son intérêt dans le contexte de la pandémie de Covid-19 pour les patients présentant une forme sévère avec tempête cytokinique, mais il est non recommandé en médecine de première ligne (dosé uniquement dans des contextes très spécifiques en milieu hospitalier).
- Le fibrinogène n'a pas d'intérêt comme marqueur de l'inflammation.

1. GRADES DE RECOMMANDATION ET NIVEAUX D'ÉVIDENCE

Les grades de recommandation du Conseil scientifique du domaine de la santé

Recommandation forte

Après avoir considéré tous les éléments en relation avec l'intervention médicale en question, le CS émet une recommandation claire et confiante concernant l'utilisation de cette intervention en pratique médicale courante. Cette recommandation forte est soit favorable, soit défavorable à l'intervention en question. Elle est applicable à la plupart des patients concernés par l'intervention.

Recommandation faible

Après avoir considéré tous les éléments en relation avec l'intervention médicale en question, le CS émet une recommandation prudente et moyennement confiante concernant l'utilisation de cette intervention en pratique médicale courante. Cette recommandation faible est soit favorable, soit défavorable à l'intervention en question. Elle peut être applicable uniquement à un sous-groupe restreint de patients.

Absence de recommandation

En l'absence d'éléments suffisants permettant une étude pertinente de l'intervention médicale, le CS constate son incapacité à émettre une recommandation quelconque.

Avis des experts du groupe de travail (AE)

En l'absence d'évidence scientifique, un consensus d'experts cliniciens se basant sur une longue expérience et une connaissance approfondie de l'intervention médicale peut justifier une recommandation.

Dynamed – Définitions

Strength of Recommendation

- Class I - Recommended
 - The given test or treatment has been proven to be useful and should be performed or administered.
- Class IIa - Recommended, In Most Cases
 - The given test, or treatment is generally considered to be useful, and is indicated in most cases.
- Class IIb - Recommended, In Some Cases
 - The given test, or treatment may be useful, and is indicated in some, but not most, cases.
- Class III - Not Recommended
 - The given test, or treatment is not useful, and should be avoided.
- Class Indeterminate - Evidence Inconclusive

Strength of Evidence

- Category A
 - Category A evidence is based on data derived from: Meta-analyses of randomized controlled trials with homogeneity with regard to the directions and degrees of results between individual studies. Multiple, well-done randomized clinical trials involving large numbers of patients.
- Category B
 - Category B evidence is based on data derived from: Meta-analyses of randomized controlled trials with conflicting conclusions with regard to the directions and degrees of results between individual studies. Randomized controlled trials that involved small numbers of patients or had significant methodological flaws (e.g., bias, drop-out rate, flawed analysis, etc.). Nonrandomized studies (e.g., cohort studies, case-control studies, observational studies).
- Category C
 - Category C evidence is based on data derived from: Expert opinion or consensus, case reports or case series.
- No Evidence

American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) grading system for recommendations:

- Strength of recommendation:
 - Strong - evidence from ≥ 2 “High” strength studies with consistent findings to recommend for or against intervention
 - Moderate - evidence from ≥ 2 “Moderate” strength studies with consistent findings, or evidence from single “High” quality study to recommend for or against intervention
 - Limited - low strength or conflicting evidence; evidence from ≥ 2 “Low” strength studies with consistent findings OR evidence from single study to recommend for or against intervention or diagnostic test or insufficient or conflicting evidence does not allow for recommendation for or against intervention
 - Consensus - no supporting evidence; recommendation made by work group based on clinical opinion in the absence of reliable evidence; consensus recommendations can only be created when not establishing a recommendation could have catastrophic consequences
- Reference - AAOS evidence-based clinical practice guideline for diagnosis and prevention of periprosthetic joint infections (J Am Acad Orthop Surg 2020 Apr 15;28(8): e340)

2. INTRODUCTION

2.1. Définition

Les marqueurs biologiques, également appelés biomarqueurs, de l'inflammation sont des indicateurs mesurables d'un état pathologique, inflammatoire, infectieux ou auto-immun. Ils sont utilisés dans le cadre du diagnostic, du pronostic et du suivi des patients dans un contexte pathologique associé à une inflammation. Un marqueur idéal doit être rapide, sensible, spécifique et corrélé à la sévérité de l'inflammation, raison pour laquelle, le ou les biomarqueurs à doser doivent être choisis avec précaution (1).

2.2. Contexte

Les données de remboursement des biomarqueurs de l'inflammation au Grand-Duché

Selon les figures 1 et 2, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage d'un biomarqueur de l'inflammation, ainsi que le nombre d'actes remboursés ont une évolution similaire à l'évolution de la population totale protégée pour la CRP, la VS et le fibrinogène.

La pandémie de Covid-19 a amené une augmentation de la demande de dosage des cytokines (surtout l'IL-6) à partir de l'année 2020, nombre qui tend à diminuer progressivement depuis 2021.

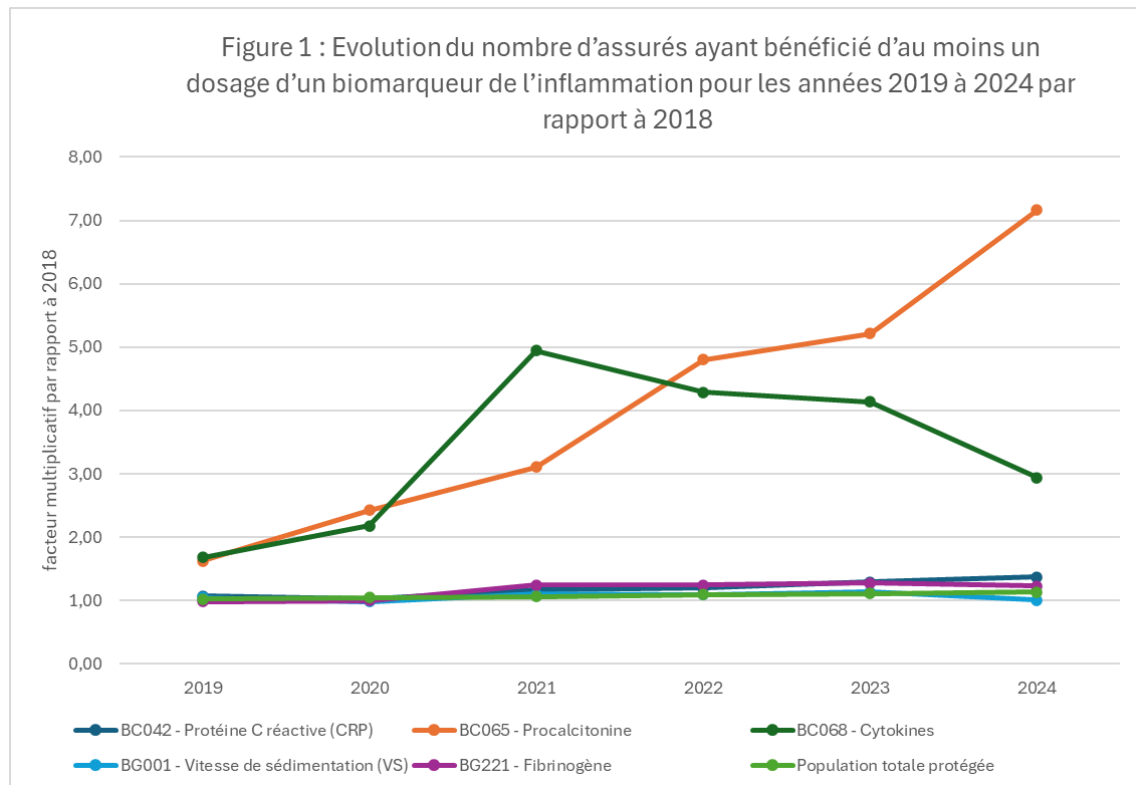
Cependant, les demandes de dosages de procalcitonine (PCT) sont en augmentation constante depuis 2018. Alors que la population totale protégée a augmenté de 13% entre 2018 et 2024, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage de PCT a augmenté de plus de 600%.

Remarques concernant les données et les graphiques :

- Les données analysées, fournies par le service Etudes et Analyses de l'Inspection générale de la sécurité sociale (IGSS) proviennent de la base de données de la sécurité sociale et représentent les remboursements à l'acte des différents codes de la nomenclature des actes et services des laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique (2). Ils reflètent donc uniquement l'activité extrahospitalière. La biologie clinique réalisée pour les patients hospitalisés étant financée par unités d'œuvre, ne peut donc pas être intégrée.
- Dans un souci de simplification de lecture des graphiques, le choix a été fait d'illustrer l'évolution des demandes par facteur multiplicatif des années 2019 à 2024 par rapport à 2018, étant la première année pour laquelle des données sont disponibles.
- Valeurs absolues :
 - Pour la **CRP (BC042)**, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage était de 236 195 en 2018 et il a augmenté jusqu'à 323 346 en 2024. Ainsi, le nombre de dosages de CRP est passé de 376 126 en 2018 à 561 197 en 2024, pour un montant total de 1 496 981 € en 2018 augmentant à 2 570 159 € en 2024.
 - Pour la **PCT (BC065)**, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage était de 806 en 2018 et il a augmenté jusqu'à 5 775 en 2024. Ainsi, le nombre de dosages de PCT est passé de 893 en 2018 à 6 535 en 2024, pour un montant total de 25 415€ en 2018 augmentant à 213 760 € en 2024.

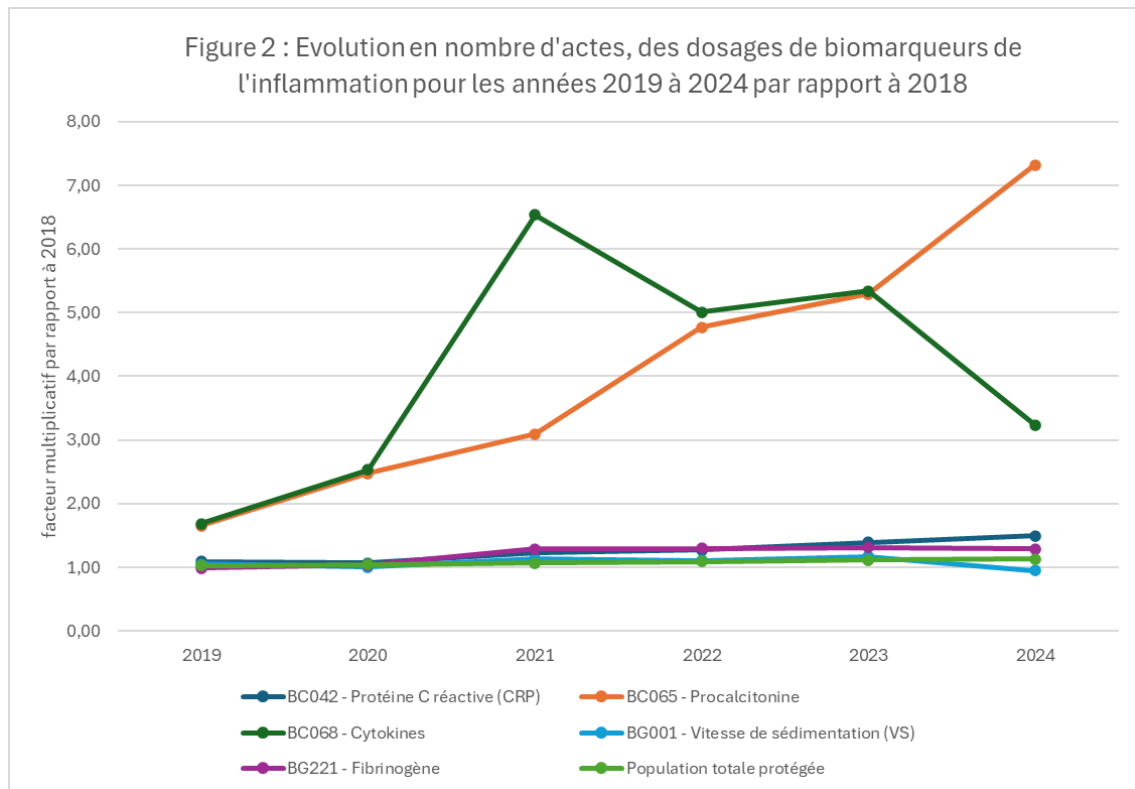
- Pour les **cytokines (BC068)**, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage était de 215 en 2018 et il a augmenté jusqu'à 1063 en 2021 pour redescendre jusqu'à 632 en 2024. Ainsi, le nombre de dosages de cytokines est passé 268 en 2018 et il a augmenté jusqu'à 1751 en 2021 pour redescendre jusqu'à 867 en 2024, pour un montant total de 7 627€ en 2018 augmentant à 54 943 € en 2021 pour redescendre à 28 360€ en 2024.
- Pour la **VS (BG001)**, entre 2018 et 2024, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins une détermination restait stable et ne fluctuait que légèrement avec une moyenne de 162 974 par an. Ainsi, le nombre de déterminations variait avec une moyenne de 230 989 par an, pour un montant total moyen de 500 895€ par an.
- Pour le **fibrinogène (BG221)**, entre 2018 et 2024, le nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage restait stable et ne fluctuait que légèrement avec une moyenne de 22 082 par an. Ainsi, le nombre de dosages variait avec une moyenne de 26 340 par an, pour un montant total moyen de 163 832€ par an.

Figure 1 : Evolution du nombre d'assurés ayant bénéficié d'au moins un dosage d'un biomarqueur de l'inflammation pour les années 2019 à 2024 par rapport à 2018



Source : IGSS, service Etudes et analyses (base de données de la sécurité sociale)

Figure 2 : Evolution en nombre d'actes, des dosages de biomarqueurs de l'inflammation pour les années 2019 à 2024 par rapport à 2018



Source : IGSS, service Etudes et analyses (base de données de la sécurité sociale)

La figure 3 représente les montants remboursés par la CNS pour les dosages des marqueurs en question.

Pour information, les tarifs de remboursement par acte selon l'annexe de la nomenclature des laboratoires d'analyses médicales étaient les suivants (3–5)

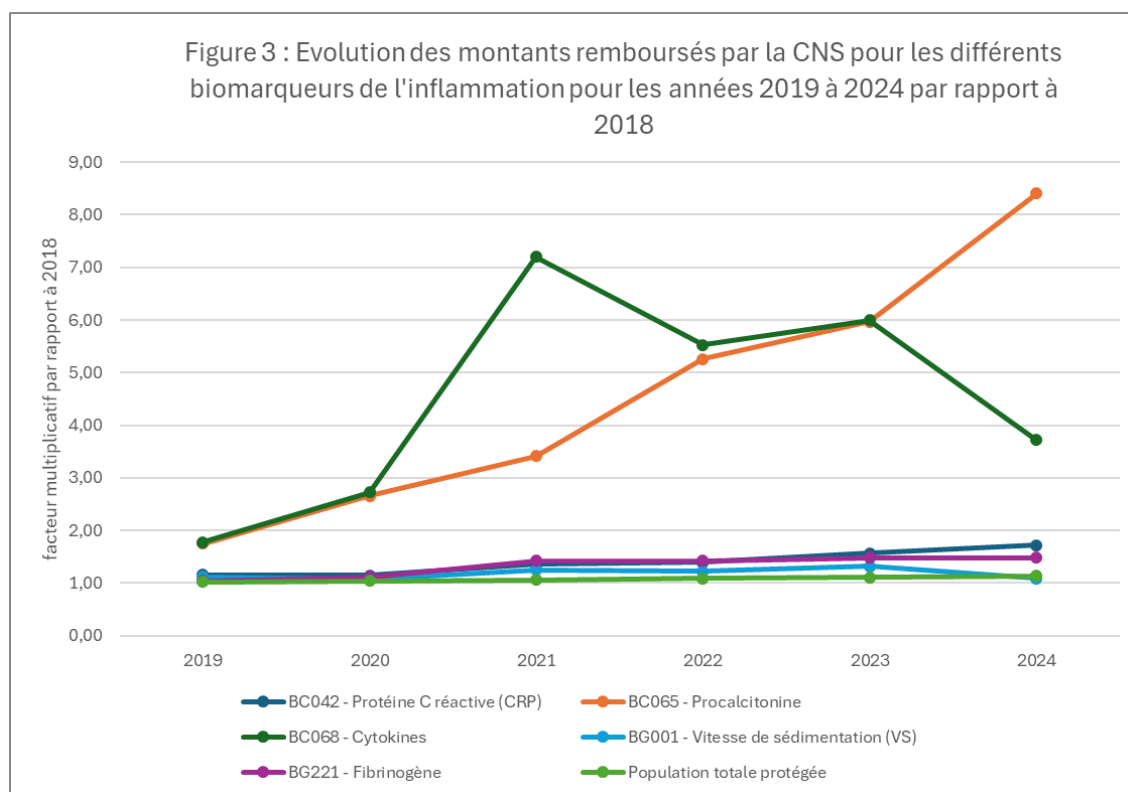
Libellé	Code	Coefficient	Tarif en 2018	Tarif en 2024
CRP	BC042	14	3,98€	4,58€
PCT	BC065	100	28,46€	32,71€
Cytokines	BC068	100	28,46€	32,71€
VS	BG001	7	1,99€	2,29€
Fibrinogène	BG221	20	5,69€	6,54€

L'impact budgétaire le plus important concerne clairement le remboursement des dosages de CRP qui passe d'un peu moins d'1.5 millions d'euros en 2018 à légèrement plus de 2.5 millions d'euros en 2024 (+72%).

Une augmentation de 620% entre 2018 (7 627€) et 2021 (54 943€) est visible pour les cytokines, mais avec une diminution de près de la moitié en 2024 (28 360€) qui souligne la tendance régressive des demandes de celles-ci depuis la fin de la pandémie Covid-19.

Les remboursements pour les dosages de PCT, en revanche, augmentent de façon continue avec un plus de 741% entre les années 2018 et 2024, générant un coût passant de 25 415 € en 2018 à 213 760 € en 2024.

Figure 3 : Evolution des montants remboursés par la CNS pour les différents biomarqueurs de l'inflammation pour les années 2019 à 2024 par rapport à 2018



Source : IGSS, service Etudes et analyses (base de données de la sécurité sociale)

2.3. Cadre et objectif de la recommandation

Le Conseil scientifique (CS) du domaine de la santé avait publié en 2008 un guide reprenant les principaux biomarqueurs à doser dans le cadre d'une pathologie inflammatoire ou infectieuse, le groupe de travail « Examens de laboratoire » a pour mission de mettre à jour ce guide.

Le sujet des biomarqueurs de l'inflammation étant très vaste, ce document traite uniquement les marqueurs généraux et non les marqueurs spécifiques à certaines pathologies. Ce document est prioritairement destiné aux médecins généralistes et autres professionnels de santé de première ligne et il a pour objectif de décrire les particularités et les indications principales des analyses de ces marqueurs en question.

D'après les résultats observés dans les figures 1 à 3, les demandes de dosages de PCT ont augmenté considérablement et de façon continue depuis 2018. Or, l'utilité de la PCT par rapport à la CRP au cabinet de médecine générale est fortement limitée, puisqu'elle est réservée à des cas très spécifiques, rares en médecine de ville, et que son coût est beaucoup plus élevé que celui de la CRP. Ainsi une remise en question des pratiques est nécessaire pour éviter une utilisation injustifiée.

3. LES DIFFÉRENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES

3.1. L'hémogramme ou la numération-formule sanguine (NFS)

3.1.1 Particularités

- La NFS est effectuée sur sang total anticoagulé (EDTA).
- Elle comprend la détermination de plusieurs paramètres simultanément.
- Les variations des paramètres de la NFS ne sont pas toujours liées à l'inflammation.
- Elle est un examen rapide et permet l'étude des 3 lignées hématologiques :
 - Lignée érythrocytaire,
 - Lignée leucocytaire avec différenciation,
 - Lignée thrombocytaire ;
- Plusieurs paramètres de la NFS sont potentiellement altérés par l'inflammation et/ou l'infection. Il est important de noter que, pour une interprétation correcte de la formule sanguine, il faut prendre en compte les valeurs absolues des catégories de globules blancs (généralement exprimées en cellules/microlitre ou giga/litre (G/L)) et pas les valeurs relatives en pourcent.
- Exemples de paramètres de l'hémogramme influencés par des atteintes inflammatoires ou infectieuses :

- **L'hémoglobine :**

L'inflammation est la seconde cause la plus fréquente d'anémie après la carence martiale. La physiopathologie de l'anémie inflammatoire est multifactorielle et provoque initialement une anémie normochrome normocytaire et arégénérative.

En cas d'inflammation prolongée, l'anémie peut devenir hypochrome et microcytaire en raison de la rétention du fer. Contrairement à l'anémie par carence martiale, la ferritine est augmentée.

- **Les leucocytes :**

Une inflammation peut également être responsable d'une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et monocytose modérée proportionnelle voire myélémie (cellules granuleuses immatures circulantes).

- **Les polynucléaires neutrophiles :**

Les infections bactériennes sont une cause fréquente de polynucléose neutrophile mais également les maladies inflammatoires chroniques (la polyarthrite rhumatoïde (PR) e.a), les nécroses tissulaires, cancers, ...

A noter que l'effort physique violent et le tabagisme sont également des causes de polynucléose neutrophile modérée.

Les polynucléaires neutrophiles sanguins peuvent être abaissés en cours d'infections virales et de sepsis ou de septicémie. Dans ces derniers cas, d'autres points d'appel sont évidemment généralement présents.

▪ **Les lymphocytes :**

Sans être pour autant très spécifiques, les hyperlymphocytoses avec lymphocytes basophiles « réactionnels » signalés lors de la revue du frottis au microscope sont fréquemment associées à des infections par le virus Epstein-Barr (EBV) ou le cytomégalovirus (CMV), plus rarement le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les virus des hépatites. Il s'agit alors de cellules T CD8+ cytotoxiques.

• **Les thrombocytes :**

Une inflammation aiguë ou chronique peut provoquer une thrombocytose parfois majeure (> 1000 G/L). Les plaquettes sanguines peuvent au contraire diminuer de manière généralement transitoire dans les infections virales (EBV, CMV, hépatites, parvovirus, ...) et par consommation en cas de septicémie et/ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

3.1.2 Recommandations

- La NFS est un examen utile lors d'un bilan de routine (évaluation état général) ou bilan préopératoire. (AE)
- La réalisation de l'hémogramme est recommandée pour rechercher une anémie, une infection, une inflammation ou un trouble de l'hémostase. (AE)
- La NFS est indispensable dans le cadre de la détection des pathologies hématologiques ou médullaires. (AE)
- L'hémogramme est un examen important dans le cadre du suivi de certains traitements. (AE)

Références bibliographiques

(6,7)

3.2. La vitesse de sédimentation (VS)

3.2.1 Valeurs de référence (en mm/1h)

$$VS_{\text{homme}} < \frac{\text{age}}{2} \qquad VS_{\text{femme}} < \frac{\text{age} + 10}{2}$$

(8)

3.2.2 Particularités

- La VS est déterminée sur sang total anticoagulé (EDTA).
- Elle est un marqueur indirect d'un état inflammatoire (les protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme la CRP, l'haptoglobine, le fibrinogène, les immunoglobulines et le complément, entraînent la sédimentation des globules rouges).
- La VS peut varier pour des raisons qui ne sont pas nécessairement liés à une inflammation. Elle présente donc une variabilité inter-individuelle :
 - Facteurs pouvant augmenter la VS : sexe féminin, âge avancé, grossesse, diabète, hypothyroïdie ;

- Facteurs pouvant diminuer la VS : Augmentation du nombre de globules rouges (polyglobulie), forme anormale des globules rouges, anémie hémolytique.
- La VS a une cinétique lente : elle augmente en 24 à 48 heures après le début de l'inflammation, atteint son pic en 1 à 2 semaines et régresse ensuite lentement pour revenir à la normale en quelques semaines (9).
- La cinétique lente et la variabilité de la VS peuvent entraîner des discordances VS/CRP.

3.2.3 Recommandations

- La VS n'a pas d'intérêt dans le cadre d'un bilan de routine chez des sujets asymptomatiques. (AE) (9)
- Dans son rapport d'évaluation de la pertinence de la VS, la HAS recommande de préférer la CRP au lieu de la VS dans le but de détecter une inflammation aiguë chez des patients sans diagnostic établi. (AE) (9)
- Suite aux résultats de l'évaluation de la pertinence de la VS et au vu de sa grande variabilité, son manque de spécificité et sa cinétique lente, les experts de la HAS indiquent que la détermination de la VS n'a plus lieu d'être prescrite en soin courant (9).
- Les recommandations françaises reprises par la HAS dans le cadre de l'artérite à cellules géantes (ACG - maladie de Horton) et/ou de la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) privilégient le dosage de la CRP au lieu de la VS pour le diagnostic, le suivi et le pronostic de ces deux maladies. Dans l'ACG il est recommandé de doser le fibrinogène à la place de la VS comme marqueur de cinétique lente. (AE) (9)
- Conformément aux recommandations de la HAS, la VS n'est plus indiquée à des fins diagnostiques, pronostiques ou de suivi clinique dans les situations suivantes :
 - Lupus ;
 - Polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
 - Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) et maladie de Still de l'adulte ;
 - Lymphome de Hodgkin ;
 - Myélome multiple et autres gammopathies monoclonales.(AE) (9)

Références bibliographiques

(1,8–13)

3.3. La protéine C-réactive (CRP)

3.3.1 Valeurs de référence

< 5 mg/L

(14)

3.3.2 Particularités

- La CRP est dosée sur sérum.
- Elle est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation.
- Elle est produite par les hépatocytes et sa synthèse est régulée par les cytokines, principalement interleukine 6 (IL-6).
- La CRP est capable d'activer le complément.
- Elle peut être augmentée dans les cas suivants :
 - Infections bactériennes (marqueur précoce),
 - États inflammatoires chroniques (élévation persistante),
 - Traumatismes,
 - Certains cancers,
 - Pathologies cardio-vasculaires,
 - Obésité ;
 - Diabète ;
 - Syndrome métabolique.
- Elle n'augmente pas ou peu en cas d'infection virale ou parasitaire.
- La CRP a une cinétique rapide :
 - Elle peut être multipliée par 100 par rapport à son niveau initial en 24 h (souvent en cas d'infection bactérienne) ;
 - Elle a une demi-vie d'environ 20 heures ;
 - Sa concentration revient à la normale après 3-4 jours lorsque la cause de l'inflammation est résolue.
- Du fait de sa cinétique rapide, la CRP est surtout préférée comme marqueur biologique des états inflammatoires aigus (15).
- Elle est un marqueur robuste : sa concentration indépendante des variations diurnes, de la prise de nourriture et elle a un temps de demi-vie bien défini (15).
- La CRP n'est pas spécifique du ou des organes touchés.
- Elle présente une variabilité interindividuelle importante, influencée par des facteurs tels que l'âge, le sexe (par exemple, chez la femme : fluctuations liées au cycle menstruel), l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme et certains médicaments, notamment les contraceptifs oraux et les immunosuppresseurs.
- Le dosage de la CRP est possible en POCT (point-of-care-testing), c.à.d. à proximité immédiate du patient (au chevet du patient, dans un cabinet médical ou à domicile) plutôt que dans un laboratoire centralisé (16).

3.3.3 Recommandations

- Le dosage de la CRP est justifié en cas de suspicion d'infection, p.ex. en cas de fièvre non expliquée sur le plan clinique, en attente des examens microbiologiques. (AE)
- La CRP constitue un outil essentiel pour le diagnostic différentiel entre infection bactérienne et virale : elle augmente significativement en cas d'infection bactérienne, alors qu'elle reste normale ou peu élevée lors d'une infection virale. (AE)
- Elle est recommandée en cas de suspicion de réaction inflammatoire aiguë ou chronique. (AE)
- Elle trouve également sa place dans le suivi de l'efficacité d'un traitement (antibiotique, corticostéroïde). Le suivi de la concentration de la CRP est considéré utile pour évaluer la réponse au traitement antibiotique dans le cas de pneumonie acquise en communauté (DynaMed Class IIa Category B [Community-acquired pneumonia in CRP indications - DynaMed](#)). Une absence de diminution de plus de 50% du taux initial mesuré de la CRP au quatrième jour de traitement peut être associée à un risque accru de complications ou échec thérapeutique. (14)
- Étant donné qu'une réaction inflammatoire entraîne une élévation de la ferritine, il est recommandé de doser la CRP conjointement avec la ferritine (et non l'inverse) afin de préciser l'étiologie d'une hyperferritinémie. (AE) (15)
- Il n'est pas recommandé d'utiliser la CRP comme examen de routine sans justification clinique chez un patient asymptomatique. (AE)
- Certaines pathologies gardaient jusqu'à récemment encore une indication résiduelle à déterminer la VS, désormais les experts de la HAS recommandent de préconiser le dosage de la CRP au lieu de la détermination de la VS à des fins diagnostiques, pronostiques et de suivi des pathologies suivantes :
 - Lupus systémique ;
 - Polyarthrite rhumatoïde ;
 - Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) et maladie de Still de l'adulte ;
 - Lymphome de Hodgkin ;
 - Myélome multiple et autres gammopathies monoclonales.(AE) (9)

Références bibliographiques

(1,9,10,14–21)

3.4. La procalcitonine (PCT)

3.4.1 Valeurs de référence

Valeurs applicables en cas d'infections bactériennes :

< 0.05 µg/L :	personne en bonne santé
0.05 - < 0.5 µg/L :	infection systémique peu probable mais infection localisée possible
0.5 - < 2 µg/L :	infection systémique possible mais d'autres conditions (par exemple, un traumatisme majeur, une intervention chirurgicale récente, un choc cardiogénique sévère) peuvent également induire des augmentations significatives de la PCT
2 - <10 µg/L :	infection systémique probable
≥ 10 µg/L :	forte probabilité de sepsis bactérien ou de choc septique.

Inspiré de (14)

3.4.2 Particularités

- La PCT est un précurseur peptidique de la calcitonine.
- Sa production est activée par métabolites toxiques des bactéries ou par les cytokines.
- Elle est détectable 2 à 4 heures après le début d'une infection et jusqu'à 7 jours après.
- Sa demi-vie est d'environ 24 heures ;
- Sa concentration est corrélée à la sévérité de l'infection.
- Sa concentration peut augmenter dans les cas suivants :
 - Nouveau-nés (de la naissance jusqu'à 2 jours de vie),
 - Traumatismes majeurs et chirurgie lourde,
 - Brûlures,
 - Choc cardiogénique prolongé,
 - Paludisme,
 - Infection fongique systémique,
 - Défaillance multiviscérale,
 - Atteinte hépatique aiguë,
 - Médicaments stimulant la libération de cytokines,
 - Syndrome paranéoplasique dû à un carcinome médullaire de la thyroïde,
 - Cancer des poumons à petites cellules.
- Les principales indications du dosage de la PCT sont donc :
 - Le diagnostic précoce d'infection bactérienne systémique, fongique et de sepsis ;
 - Le degré de sévérité et le pronostic en cas d'infection systémique, de sepsis ou de défaillance multiviscérale ;
 - Le diagnostic différentiel entre infection systémique et maladie inflammatoire aiguë ;
 - En cas d'infection sévère, pour différencier une origine bactérienne, d'une origine virale ;
 - En cas de discordance entre la clinique et la CRP, un dosage de PCT peut être envisagé en seconde intention.

3.4.3 Recommandations

- La concentration de la PCT augmente en réponse à une infection bactérienne systémique, tandis qu'elle reste basse en cas d'infection virale. Elle est donc un biomarqueur utile pour différencier ces deux types d'infections. (AE)
- Il n'y a que très peu d'indications de dosage de la PCT en médecine de ville (exception de très rares cas spécifiques, p.ex. suspicion de réaction systémique, sepsis ou infection respiratoire basse sévère). (AE)
- Son dosage est non-recommandé en première intention, elle est principalement réservée aux cas graves en milieu hospitalier. (AE)

Références bibliographiques

(1,14,22–24)

3.5. Le fibrinogène

3.5.1 Particularités

- Le fibrinogène est une glycoprotéine synthétisée par le foie et une protéine de la phase aiguë de l'inflammation.
- Il intervient dans la thrombogénèse et l'athérogénèse.
- Sa demi-vie est de 3-4 jours.
- Il intervient dans la cascade de la coagulation, participe à l'agrégation plaquettaire et à la formation d'athérosclérose.

3.5.2 Recommandations

- Le dosage du fibrinogène n'a que peu d'intérêt comme marqueur de l'inflammation. (AE)
- Dans l'artérite à cellules géante (ACG), il est recommandé de doser le fibrinogène à la place de la VS comme marqueur de cinétique lente. (AE) (9)

Références bibliographiques

(25)

3.6. Les cytokines

3.6.1 Particularités

- Les cytokines sont dosées sur plasma (généralement EDTA).
- Elles sont des polypeptides de type hormonal et ont des capacités immunomodulatrices.
- Elles sont synthétisées par différents types de cellules.
- Les cytokines sont des marqueurs précoces dans la réaction inflammatoire (cinétique plus rapide que la CRP et PCT).
- Elles sont impliquées dans les maladies inflammatoires chroniques (PR, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - MICI).
- Il existe des possibilités de dosage des cytokines en multiplex.
- L'IL-6 est la cytokine la plus dosée : ↗ infections bactériennes, virales ou parasitaires, maladies auto-immunes et certaines tumeurs.
- Le dosage de l'IL6 était utile dans le contexte de la pandémie de Covid-19 pour les cas sévères (tempête cytokinique).

3.6.2 Recommandations

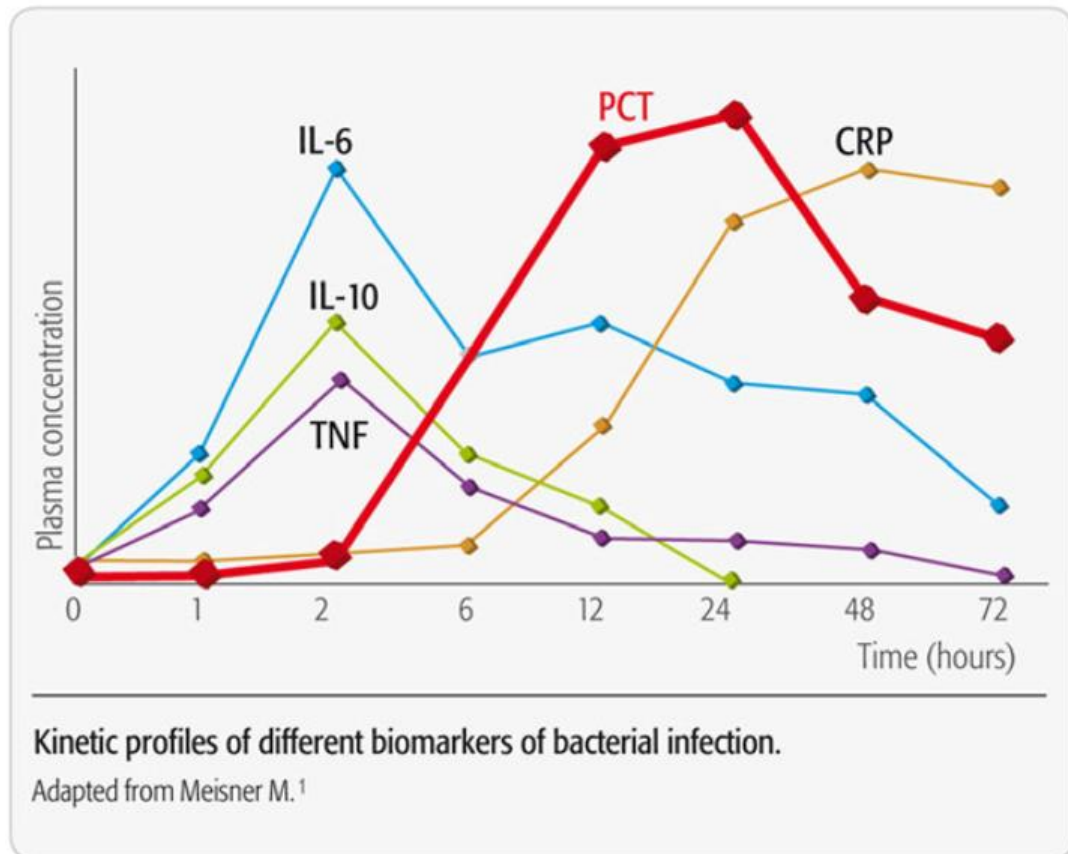
- Le dosage des cytokines n'est pas recommandé en première intention. (AE)
- En médecine générale, il n'existe pas de recommandations formelles ni d'indications courantes pour doser les cytokines. Ces examens sont réservés à des situations spécifiques, en médecine spécialisée et/ou en milieu hospitalier. (AE)
- Ce dosage est surtout utile en néonatalogie pour un diagnostic précoce de sepsis chez les nouveau-nés. (AE)

Références bibliographiques

(1,26–28)

3.7. Profils cinétiques des différents biomarqueurs

Figure 4 : Profils cinétiques des différents biomarqueurs dans le cas d'une infection bactérienne



PCT = Procalcitonin; CRP = C-reactive protein; IL = Interleukin; TNF = Tumor necrosis factor.

(29)

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Le Goff C, Ladang A, Gothot A, Cavalier E. Les marqueurs biologiques de l' inflammation : faisons le point. Rev Med Liege. 2022 May;77(5–6):258–64.
2. Caisse Nationale de Santé. Version coordonnée au 01.01.2025 de la nomenclature des actes et services des laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique et tarifs applicables [Internet]. 2025. Available from: <https://cns.public.lu/fr/assure/publications/legislations/fllam/cns-fllam-tableau.html>
3. Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg. Protocole d'accord signé en exécution de l'article 36 de la convention du 10 juin 2015, conclue entre la Fédération des Laboratoires d'Analyses Médicales et la Caisse nationale de santé, portant fixation de la valeur de la lettre-clé pour l'exercice 2018 pour les actes et services des laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique. J Off Grand-duché Luxemb. 2017 Dec 21;
4. Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg. Protocole d'accord signé en exécution des articles 36 et 37 de la convention du 10 juin 2015, conclue entre la Fédération luxembourgeoise des Laboratoires d'analyses médicales et la Caisse nationale de santé, portant fixation de la valeur de la lettre-clé pour les exercices 2023 et 2024 pour les actes et services des laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique. J Off Grand-duché Luxemb. 2023 Jun 28;
5. Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg. Protocole d'accord signé en exécution des articles 36 et 37 de la convention du 10 juin 2015, conclue entre la Fédération luxembourgeoise des Laboratoires d'analyses médicales et la Caisse nationale de santé, portant fixation de la valeur de la lettre-clé pour les exercices 2021 et 2022 pour les actes et services des laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique. J Off Grand-duché Luxemb. 2021 Jan 13;
6. Agnello L, Giglio RV, Bivona G, Scazzone C, Gambino CM, Iacona A, et al. The Value of a Complete Blood Count (CBC) for Sepsis Diagnosis and Prognosis. Diagnostics. 2021 Oct 12;11(10):1881.
7. Berthélémy S. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. Actual Pharm. 2014 Sep 1;53(538):53–5.
8. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. Br Med J Clin Res Ed. 1983 Jan 22;286(6361):266.
9. Haute Autorité de Santé (HAS). Pertinence de prescrire la vitesse de sédimentation (VS) – Reste-t-il des indications à la VS ? 2025 Nov 13; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir7/fiche_bon_usage_vitesse_sedimentation_mel.pdf
10. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. Am J Clin Pathol. 2020 Jan 1;153(1):14–29.
11. Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. Bone Jt Res. 2018 Jan;7(1):85–93.
12. Grzelecki D, Kocon M, Mazur R, Grajek A, Kowalczewski J. The diagnostic accuracy of blood C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in periprosthetic joint

infections – A 10-year analysis of 1510 revision hip and knee arthroplasties from a single orthopaedic center. *J Orthop Surg*. 2025 Mar 14;20:276.

13. Boucai L. Le Manuel MSD - Thyroïdite subaiguë [Internet]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-thyro%C3%AFdiens/thyro%C3%AFdite-subaigu%C3%AB>
14. Elipse - Réseau hospitalier universitaire. Les marqueurs biologiques de l'inflammation - fiches didactiques [Internet]. 2022. Available from: https://reseau-elipse.be/fiches/Elipse_Fiches-didactiques-Host_A4_Marqueurs-biologiques-inflammation_V3.pdf
15. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2023 Aug 28;61(9):1540–5.
16. Jung P, Bleidorn J, Doepfmer S, Heintze C, Krause M, Kuempel L, et al. Evaluation of utilisation and consequences of CRP point-of-care-testing in primary care practices: qualitative interviews with GPs from Germany. *BJGP Open*. 2025 Apr;9(1):BJGPO.2024.0076.
17. Carobene A, Aarsand AK, Bartlett WA, Coskun A, Diaz-Garzon J, Fernandez-Calle P, et al. The European Biological Variation Study (EuBIVAS): a summary report. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Mar 28;60(4):505–17.
18. BIOMNIS. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées -C-reactive Proéline (CRP) [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 11]. Available from: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/C-REACTIVE_PROTEINE.pdf
19. Singh B, Goyal A, Patel BC. C-Reactive Protein: Clinical Relevance and Interpretation. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
20. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med*. 2008 Mar;121(3):219–25.
21. Urbanski G, Chabrun F, Lavigne C, Lacout C, Delattre E, Reynier P, et al. Serum ferritin/C-reactive protein ratio is a simple and effective biomarker for diagnosing iron deficiency in the context of systemic inflammation. *QJM Int J Med*. 2024 Feb 7;117(1):9–15.
22. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463–74.
23. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017 Apr;38(2):59–68.
24. BIOMNIS. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées - Procalcitonine (PCT) [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 11]. Available from: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROCALCITONINE.pdf>
25. BIOMNIS. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées - Fibrinogène [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 11]. Available from: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FIBRINOGENE.pdf>

26. Noack M, Kolopp-Sarda MN. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Rev Francoph Lab. 2018 Feb 1;2018(499):28–37.
27. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. Int J Mol Sci. 2019 Nov 28;20(23):6008.
28. Popa C, Netea MG, van Riel PLCM, van der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. J Lipid Res. 2007 Apr 1;48(4):751–62.
29. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2018;38(5):569–81.

5. GROUPE DE TRAVAIL

GT Examens de laboratoire « Marqueurs inflammatoires »

Mme Sandrine COLLING, coordinatrice et chargée de la rédaction, experte méthodologique CEM

Mme Carla COIMBRA, experte méthodologique CEM

M. Jean-Hugues FRANÇOIS, membre externe, pharmacien-biologiste

Dr Max HAAG, membre externe, médecin généraliste

Dr Alexandre MZABI, membre externe, Direction de la santé

Les membres du GT ont déclaré leurs **conflits d'intérêts potentiels** avec le sujet de cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu

B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86292