

Biomarqueurs systémiques pour les infections respiratoires

ZISIS BALMPOUZIS^a, ELENI DIAMANTI^a, Dr ANTONIOS KRITIKOS^b, Prs BENOIT GUERY^b et LAURENT P. NICOD^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 2074-8

Malgré le progrès effectué pour le diagnostic et le traitement des infections respiratoires, ces dernières représentent une cause de morbidité et mortalité importante. La présentation clinique d'une infection virale ou bactérienne étant souvent identique, l'identification d'un biomarqueur qui pourrait aider le clinicien à la décision d'introduire ou pas un traitement antibiotique est cruciale. La protéine C-réactive et la procalcitonine sont les biomarqueurs les plus fréquemment utilisés comme aide au diagnostic. Des nouveaux biomarqueurs montrent des résultats prometteurs pour évaluer la sévérité de l'infection et les patients à risque de complication. Toutefois, l'utilisation des biomarqueurs présente des limitations et le diagnostic d'une infection bactérienne ne doit en aucun cas être basé uniquement sur la mesure d'un biomarqueur.

Systemic biomarkers in respiratory tract infections

Respiratory tract infections represent a major cause of morbidity and mortality despite the progress made in their diagnosis and treatment. Since the clinical presentation of a viral or bacterial infection is often similar, the identification of a biomarker that could guide the clinician whether or not to introduce an antibiotic therapy is crucial. C-reactive protein and procalcitonin are the most commonly used biomarkers as a diagnostic tool for respiratory tract infections. New biomarkers show promising results for assessing the severity of infection and identifying patients at risk for complications. However, the use of biomarkers has limitations and the diagnosis of a bacterial infection should not be based solely on the measurement of a biomarker.

INTRODUCTION

Les infections des voies respiratoires inférieures sont la quatrième cause de mortalité (première cause en ce qui concerne les maladies infectieuses) avec 2,37 millions de décès à l'échelle mondiale et un taux de mortalité de 36,8/100 000 en 2016.¹ En Europe, la prise en charge des pneumonies coûte environ 10,1 milliards d'euros par année.²

Le diagnostic de pneumonie est facilement posé en présence d'une anamnèse évocatrice, d'un examen physique compatible et l'apparition d'un nouvel infiltrat à la radiographie du thorax. Néanmoins, le diagnostic est moins clair quand le patient présente une pathologie pulmonaire sous-jacente ou en cas de consultation précoce avant l'apparition de l'infiltrat

radiologique. Dans ce cas, le retard pour poser le diagnostic et introduire un traitement antibiotique adéquat est associé à une augmentation de la mortalité.³ Les infections respiratoires sont parmi les causes les plus fréquentes de consultation aux urgences et, au vu de la difficulté, en phase aiguë, à différencier entre des infections bactériennes et virales, la grande majorité des patients (environ 80%) se voit prescrire un traitement antibiotique, souvent non nécessaire.⁴ Bien que l'initiation précoce de l'antibiothérapie réduise la morbidité, la surutilisation des antibiotiques chez les patients atteints de bronchite virale et une utilisation prolongée d'antibiotiques chez les patients présentant une infection bactérienne peuvent contribuer à l'apparition des bactéries multirésistantes.

Les éléments précités confirment que malgré les progrès effectués au niveau des traitements et des méthodes diagnostiques, les infections des voies respiratoires inférieures restent une cause de mortalité et de morbidité importante indépendamment de l'âge. La pneumonie est à l'origine d'une réaction inflammatoire avec libération des cytokines et des protéines de la phase aiguë. Le développement d'un biomarqueur fiable qui pourrait aider le clinicien à poser rapidement le diagnostic et à identifier les patients à haut risque de complications est nécessaire.

Un biomarqueur est défini comme un élément objectivement mesurable et indicateur d'un processus biologique ou de la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.⁵ Plusieurs biomarqueurs comme le nombre des leucocytes, le pourcentage des neutrophiles et la vitesse de sédimentation ont été utilisés par le passé pour le diagnostic de pneumonie, mais sont actuellement considérés comme peu fiables en raison de leur faible spécificité. La protéine C-réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT) sont les deux biomarqueurs les plus fréquemment utilisés actuellement.

PROTÉINE C-RÉACTIVE

La CRP, première protéine de la phase aiguë décrite, a été isolée pour la première fois en 1930 dans le sérum des patients présentant une infection à pneumocoques.⁶ Sa dénomination est due à sa capacité de précipiter le polysaccharide C du pneumocoque. Elle est principalement synthétisée par le foie et, dans une moindre mesure, par les cellules du tissu adipeux. Sa sécrétion est stimulée par l'élévation de l'interleukine-6 (IL-6), de l'IL-1 β et du facteur de nécrose tumorale- α (TNF α). Dans le cadre de la réaction de la phase aiguë, les valeurs de CRP s'élèvent dans les 6 heures pour atteindre un taux maximal en 48 heures. La demi-vie est d'environ 19 heures et reste

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne
zisis.balmpouzis@chuv.ch

constante dans toutes les conditions; par conséquent le seul déterminant de la concentration de CRP circulant est le taux de synthèse,⁷ avec une diminution rapide de la concentration lorsque le stimulus de production cesse. La CRP est un marqueur précoce et sensible dont les taux augmentent rapidement en réponse à une réaction inflammatoire de toute origine (infections bactériennes, virales ou fongiques, réactions allergiques, nécroses tissulaires, traumatismes ou pathologies malignes); dans ce contexte, elle manque de spécificité pour le diagnostic des infections.⁸

Le diagnostic de pneumonie ne doit donc jamais être uniquement basé sur les valeurs de CRP en raison du grand nombre de conditions cliniques associées à des niveaux élevés de CRP. Néanmoins, des études ont montré que la CRP pourrait contribuer au diagnostic lors de l'évaluation conjointe avec d'autres paramètres cliniques et biologiques.

La CRP est un biomarqueur plus sensible par rapport au nombre de leucocytes et à la température corporelle pour le diagnostic de pneumonie acquise en communauté (PAC).^{3,9,10} Chez des patients présentant une infection des voies respiratoires prise en charge en ambulatoire, une CRP > 50 mg/l a une sensibilité de 43% et une spécificité de 86% pour le diagnostic d'une PAC quand la durée des symptômes est inférieure à 7 jours. Une augmentation de la sensibilité à 54% et de la spécificité à 95% est observée pour une durée des symptômes de 7 jours ou plus.¹¹ Un test rapide pour mesurer la CRP dans du sang capillaire a montré des bons résultats (sensibilité 70%, spécificité 90%) pour le diagnostic d'une pneumonie, avec une valeur seuil de 40 mg/l, chez 168 patients présentant une toux aiguë.¹²

La faible sensibilité de ce marqueur en fait donc un candidat intéressant non pour confirmer le diagnostic, mais pour écarter celui-ci: Almirall et coll.¹³ ont conclu qu'une CRP < 11 mg/l pourrait pratiquement exclure le diagnostic de pneumonie. Une valeur seuil à 33 mg/l pourrait différencier une pneumonie d'une infection des voies respiratoires inférieures sans atteinte alvéolaire.¹³ Une étude rétrospective sur 60 patients hospitalisés pour une infection des voies respiratoires basses (40 pneumonies, 20 avec une exacerbation aiguë d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) a montré que la valeur moyenne de CRP était beaucoup plus élevée chez des patients atteints d'une pneumonie par rapport à ceux présentant une exacerbation de BPCO (217 mg/l vs 18 mg/l).^{14,15} Contrairement à la température corporelle et à la leucocytose dont l'utilité est faible, la CRP mesurée dans les 24 heures après l'admission chez des patients avec un coma d'origine médicamenteuse et une suspicion de bronchoaspiration a permis d'identifier ceux présentant une surinfection bactérienne (sensibilité de 87% et spécificité de 76% pour une valeur > 75 mg/l).¹⁶ Pour les patients intubés, la cinétique de la CRP entre le premier et le sixième jour du séjour a montré les meilleurs résultats pour prédire la survenue d'une pneumonie associée à la ventilation par rapport à la PCT, le fragment médio-régional de pro-adrénomedulline (MRpro-ADM), la leucocytose et la température.¹⁷

Le taux de la CRP pourrait aussi être utile comme marqueur de sévérité pour identifier les patients à risque de complication pour lesquels une prise en charge hospitalière doit être

envisagée. Dans une population de patients avec une PAC, classifiés à faible risque selon les critères cliniques, des valeurs élevées de la CRP sont corrélées à la nécessité d'une hospitalisation.¹⁸ Une valeur à 106 mg/l est proposée pour identifier les patients à risque de complication.¹³ Les valeurs de CRP mesurées le premier et le troisième jour d'hospitalisation pour une PAC sont plus élevées chez les patients qui vont présenter une détérioration clinique (CRP médiane 232 mg/l vs 136 mg/l et 121 mg/l vs 45 mg/l respectivement).¹⁹ Seppa et coll.²⁰ ont rapporté une augmentation de la mortalité à 30 jours chez les patients âgés de plus de 65 ans avec une CRP > 100 mg/l lors du diagnostic. Une étude rétrospective portant sur 570 patients hospitalisés pour une PAC a montré qu'une CRP < 100 mg/l à l'admission était associée à un risque diminué de mortalité à 30 jours, d'intubation, d'administration de traitement vasopresseur et des complications (abcès pulmonaire, empyème ou épanchement para-pneumonique compliqué).²¹ Néanmoins, ces observations doivent être confirmées étant donné que d'autres études n'ont pas montré de corrélation entre le pronostic et les valeurs de la CRP à l'admission.^{22,23}

La cinétique des valeurs de la CRP pourrait être utile pour surveiller la réponse au traitement. En effet, la stagnation ou l'augmentation des valeurs de la CRP après introduction d'un traitement antibiotique sont associées à l'apparition d'une complication ou à l'échec du traitement.^{3,14} Plus spécifiquement, la non-diminution de la CRP de 50% ou davantage le quatrième jour de l'hospitalisation est associée à un risque élevé de mortalité à 30 jours ou de complications²¹ et doit inciter la réalisation d'investigations complémentaires, y compris la répétition d'une radiographie thoracique.

PROCALCITONINE

La procalcitonine (PCT), une prohormone précurseur de la calcitonine, est un peptide de 116 acides aminés codé par le gène *CALC-1* situé sur le chromosome 11, dont la transcription est supprimée en l'absence d'infection, sauf dans les cellules C de la glande thyroïde.²⁴ Chez les personnes en bonne santé, la concentration de la PCT est très basse, avec des valeurs inférieures à 0,046 µg/l (95^e percentile), en l'absence d'infection.⁸ Une augmentation substantielle de l'expression du gène *CALC-1* est induite en réponse aux médiateurs libérés lors d'infections bactériennes (L-1β, IL-6, TNFα) dans tous les tissus.^{25,26}

La libération de la PCT est atténuée par l'interféron gamma, une cytokine libérée en réponse aux infections virales et, dans ce contexte, la PCT pourrait être utile pour différencier les infections virales et bactériennes.²⁶ Ainsi, la procalcitonine est plus spécifique pour le diagnostic des infections bactériennes que les autres marqueurs inflammatoires (nombre de globules blancs, vitesse de sédimentation des érythrocytes et CRP).²⁷ Toutefois, des élévations de la PCT en lien avec une inflammation systémique d'origine non infectieuse sont décrites (traumatisme grave, arrêt cardiaque, chirurgie, certaines néoplasies, maladies auto-immunes, insuffisance corticosurrénalienne aiguë, traitement par thymoglobuline, circulation extracorporelle).^{24,28,29} En cas d'insuffisance rénale, la procalcitonine doit être interprétée avec précaution.³⁰

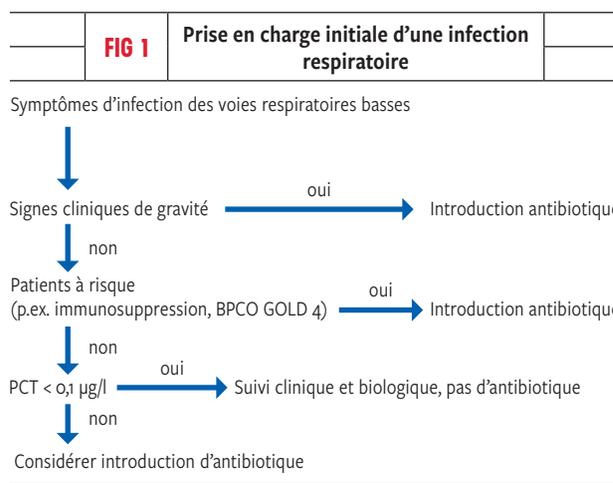
La PCT peut être détectée environ 2 à 4 heures après le début de l'inflammation et sa demi-vie plasmatique est de 20-24 heures.⁸ La cinétique des valeurs de procalcitonine peut être utilisée pour surveiller la réponse au traitement. La concentration de la PCT diminue rapidement à la phase de récupération d'une infection bactérienne aiguë, une diminution de plus de 30% par jour indique une amélioration significative de l'inflammation systémique³¹ et la persistance ou l'augmentation des valeurs de la PCT sont associées avec une mortalité élevée.^{31,32}

L'adjonction des valeurs de la PCT aux symptômes et aux signes cliniques améliore la performance de l'approche clinique pour poser le diagnostic de pneumonie et évaluer sa sévérité.¹⁰ Chez 453 patients hospitalisés pour une PAC, les valeurs de PCT mesurées le premier jour du séjour sont plus élevées chez ceux qui vont présenter une détérioration clinique (PCT médiane 1,5 µg/l vs 0,5 µg/l).¹⁹ Chez les patients présentant une PAC sévère nécessitant une admission aux soins intensifs, une élévation de la concentration de la PCT entre les jours 1 et 3 de l'hospitalisation est un facteur de mauvais pronostic, alors qu'un taux de PCT < 0,95 µg/l le 3^e jour a été associé avec une évolution favorable et un taux de survie à 95%.³³

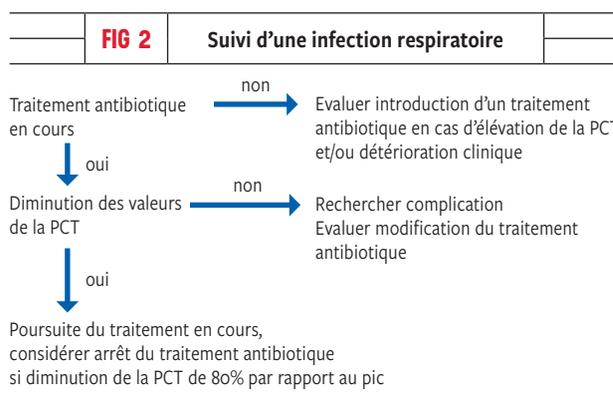
En tant que marqueur de la réponse biologique aux infections bactériennes, la PCT a été proposée en complément des données cliniques et des examens paracliniques pour guider la prescription d'antibiotiques chez les patients avec une infection respiratoire aiguë. Une méta-analyse basée sur les données de 26 études randomisées, effectuées dans 12 pays, avec 6708 patients présentant des infections respiratoires, a montré que l'implémentation des algorithmes basés sur les valeurs de la PCT pour introduire ou poursuivre un traitement antibiotique est associée à une diminution de la mortalité à 30 jours, une diminution de la durée (5,7 jours dans le groupe PCT vs 8,1 jours pour le groupe contrôle) et des effets indésirables en lien avec le traitement antibiotique.³⁴ Cependant, une autre étude multicentrique randomisée (ProACT), réalisée aux Etats-Unis chez des patients se présentant aux urgences avec suspicion d'infection des voies respiratoires inférieures, a conclu que l'implémentation d'un protocole de prescription antibiotique basé sur le taux de la PCT n'a pas diminué la prescription totale d'antibiotiques.³⁵

Une méta-analyse³⁶ basée sur les données de 32 études randomisées a proposé la mise en place d'algorithmes pour guider le traitement antibiotique sur la base de la PCT, le type de l'infection respiratoire (CAP, bronchite, exacerbation d'une BPCO, exacerbation asthmatique, sepsis secondaire à une infection respiratoire) et la gravité. La recommandation était d'arrêter, ou de ne pas introduire, les antibiotiques en présence d'une PCT ≤ 0,25 µg/l, avec une forte recommandation si la PCT est ≤ 0,1 µg/l pour les patients ambulatoires ou hospitalisés en médecine. Pour les soins intensifs, les seuils étaient portés à respectivement 0,5 µg/l et 0,25 µg/l (figure 1).

La cinétique de la PCT peut être aussi utilisée pour arrêter les antibiotiques en cas de diminution de la PCT de 80% par rapport au pic, contrairement à une stagnation/élévation des valeurs de la PCT qui serait indicative d'un échec du traitement (figure 2).³⁶ Toutefois, ces algorithmes doivent être utilisés



(D'après réf:36).



(D'après réf:36).

comme une aide diagnostique et l'initiation du traitement antibiotique ne doit en aucun cas être retardée chez des patients à haut risque ou qui présentent des symptômes évocateurs d'une infection bactérienne.

NOUVEAUX BIOMARQUEURS

L'adrénomedulline (ADM) est un peptide pouvant agir comme une hormone et qui est produit par de multiples tissus lors d'un stress physiologique et infectieux. Ainsi, l'ADM est considérée comme une «hormokine», caractérisée par un comportement analogue à celui des hormones dans des conditions non inflammatoires lorsqu'elle est uniquement produite par des cellules endocrines, et par un comportement de type cytokine en cas de sepsis lorsqu'elle est hyper-exprimée dans divers tissus.³⁷ Le MRproADM est plus stable et reflète directement les taux du peptide ADM actif rapidement dégradé.³⁷ Une augmentation des concentrations de MRproADM est observée dans le plasma de patients avec une pneumonie; celle-ci est corrélée avec la gravité de la maladie, le risque de complication et la mortalité, offrant un outil d'identification supplémentaire pour des patients avec une PAC à haut risque.³⁸⁻⁴⁰ Cinq biomarqueurs (la proADM, l'endothéline-1, le peptide auriculaire natriurétique, la copeptide et la procalcitonine) issus de voies biologiques distinctes étaient des facteurs prédictifs forts et spécifiques des effets indésirables à court terme et amélioreraient les scores cliniques

prédictifs de sévérité (CURB 65 et PSI) pour les patients atteints de pneumonie ou d'une autre infection des voies respiratoires basses.⁴¹

Dans une étude prospective avec suivi de patients pendant 6 ans, l'adjonction de la proADM et du pro-peptide auriculaire natriurétique mesurés lors de l'admission à l'hôpital, améliorait les capacités pronostiques des scores cliniques PSI et du score CURB-65 à prédire l'évolution à long terme chez les patients atteints de pneumonie d'origine communautaire.⁴²

Chez les patients présentant une pneumonie ou une exacerbation de BPCO, l'activation de la voie de sérotonine/tryptophane (augmentation de l'activité de la 2,3-dioxygénase de l'indoleamine et de l'hydroxylase du tryptophane, avec diminution de la concentration de tryptophane) est associée à la sévérité de l'infection et à une mauvaise évolution.^{43,44}

Un nouveau test diagnostique (ImmunoXpert) associant 3 biomarqueurs: tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL), interferon gamma induced protein (IP-10) et CRP, pourrait être utile pour distinguer une infection des voies respiratoires bactérienne d'une infection virale avec une bonne sensibilité/spécificité.^{45,46}

La validation prospective de ces résultats pourrait amener à l'incorporation d'un ou plusieurs biomarqueurs dans la pratique clinique pour la prédiction du pronostic et pour optimiser les décisions thérapeutiques et le suivi chez les patients atteints d'une infection des voies respiratoires basses.

CONCLUSION

Le diagnostic d'une infection bactérienne des voies respiratoires peut être difficile, étant donné la présentation clinique souvent identique d'une infection virale ou bactérienne. L'identification d'un biomarqueur qui pourrait aider le clinicien à la décision d'introduire ou pas un traitement antibiotique est cruciale, pour éviter le retard d'introduction ou au

contraire la surprescription des antibiotiques. La CRP et la PCT sont souvent utilisées lors de la prise en charge initiale comme aide au diagnostic et pour évaluer la sévérité des infections. Le suivi de la cinétique des valeurs de la CRP et de la PCT est utile pour suivre l'évolution d'une infection respiratoire basse, comme leur stagnation ou élévation sont indicatives d'un échec du traitement. L'implémentation de la PCT a été proposée pour guider l'introduction, l'arrêt et la durée du traitement antibiotique. Des nouveaux biomarqueurs montrent des résultats prometteurs pour évaluer la sévérité de l'infection et les patients à risque de complication. Néanmoins, l'utilisation de tous ces biomarqueurs présente des limitations et le diagnostic d'une infection bactérienne ne doit en aucun cas être basé uniquement sur la mesure d'un biomarqueur ni retarder l'introduction d'un traitement antibiotique chez des patients à haut risque ou présentant des signes cliniques en faveur d'une infection sévère.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La CRP est un marqueur sensible d'inflammation systémique mais peu spécifique pour le diagnostic des infections
- La procalcitonine (PCT), étant atténuée par l'interféron gamma, est plus spécifique pour le diagnostic des infections bactériennes que les autres marqueurs inflammatoires, toutefois des élévations de la PCT en lien avec une inflammation systémique d'origine non infectieuse sont décrites
- Lors du suivi d'une infection des voies respiratoires la cinétique des valeurs de la PCT et/ou de la CRP est utile pour identifier les patients qui présentent un échec du traitement
- Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de biomarqueur qui permette de poser le diagnostic d'une infection bactérienne des voies respiratoires uniquement sur la base de ses valeurs, par conséquent, cela ne doit en aucun cas retarder l'introduction d'un traitement antibiotique chez des patients à haut risque ou présentant des signes cliniques en faveur d'une infection sévère

1 Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet* 2017;390:1151-210.

2 Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.

3 Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;108:1288-91.

4 Huang Y, Chen R, Wu T, et al. Association between point-of-care crp testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections : a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract* 2013;63:e787-94.

5 Biomarkers definitions working Group. Biomarkers and surrogate endpoints : preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.

6 Tillett WS, Francis T. Serological

reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.

7 Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radiiodinated human c-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351-7.

8 Rogic D, Juros GF, Petrik J, et al. Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis. *EJIFCC* 2017;28:114-21.

9 Castro-Guardiola A, Armengou-Arxe A, Viejo-Rodriguez A, et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000;11:334-9.

10 Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.

11 Melbye H, Straume B, Brox J.

Laboratory tests for pneumonia in general practice : the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234-40.

12 Flanders SA, Stein J, Shochat G, et al. Performance of a bedside c-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529-35.

13 Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of c-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125:1335-42.

14 Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1028-31.

15 Boixeda R, Bacca S, Elias L, et al. Pneumonia as comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (copd). Differences between acute exacerbation of copd and pneumonia in patients with copd. *Arch Bronconeumol* 2014;50:514-20.

16 Adnet F, Borron SW, Vicaut E, et al.

Value of c-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997;112:466-71.

17 * Povoia P, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis : results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care* 2016;6:32.

18 Stauble SP, Reichlin S, Dieterle T, et al. Community-acquired pneumonia - which patients are hospitalised ? *Swiss Med Wkly* 2001;131:188-92.

19 * Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447-52.

20 Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, et al. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001;161:2709-13.

21 * Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-

- acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-25.
- 22 Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and c-reactive protein levels in community-acquired pneumonia : correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68-73.
- 23 Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, et al. Procalcitonin, c-reactive protein and apache ii score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100.
- 24 Ming Jin AIK. Procalcitonin : uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Med* 2010;41:173-7.
- 25 Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: Past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
- 26 Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin i gene expression in parenchymal cells : a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003;144:5578-84.
- 27 Balc IC, Sungurtekin H, Gurses E, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
- 28 Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis : clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52.
- 29 Mazo C, Borgatta B, Pont T, et al. Procalcitonin accurately predicts lung transplant adults with low risk of pulmonary graft dysfunction and intensive care mortality. *J Crit Care* 2018;44:142-7.
- 30 El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, et al. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:ofu068.
- 31 Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-73.
- 32 Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis : relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13:R38.
- 33 Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469-72.
- 34 **Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: A patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107.
- 35 **Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2018;379:236-49.
- 36 **Schuetz P, Bolliger R, Merker M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:555-64.
- 37 *Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care* 2017;7:15.
- 38 Huang DT, Angus DC, Kellum JA, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest* 2009;136:823-31.
- 39 Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, et al. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13542.
- 40 Liu D, Xie L, Zhao H, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (mr-proadm) in patients with community-acquired pneumonia : a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:232.
- 41 Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 2010;14:R106.
- 42 Alan M, Grolimund E, Kutz A, et al. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia : a 6-year prospective follow-up study. *J Intern Med* 2015;278:174-84.
- 43 *Meier MA, Ottiger M, Vogeli A, et al. Activation of the serotonin pathway is associated with poor outcome in copd exacerbation : results of a long-term cohort study. *Lung* 2017;195:303-11.
- 44 Meier MA, Ottiger M, Vogeli A, et al. Activation of the tryptophan/serotonin pathway is associated with severity and predicts outcomes in pneumonia : results of a long-term cohort study. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1060-9.
- 45 Stein M, Lipman-Arens S, Oved K, et al. A novel host-protein assay outperforms routine parameters for distinguishing between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;90:206-13.
- 46 van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (opportunity) : a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:431-40.

* à lire

** à lire absolutement