



**Journées Pédagogiques et Scientifiques
Limoges 16-17 septembre 2010**

Les marqueurs biologiques de la réponse inflammatoire

D. BORDERIE

**Faculté de Pharmacie Paris-Descartes
Hôpital Cochin
Paris**

Inflammation

- **Réaction des tissus à une lésion déclenchée par :**
 - Un traumatisme physique (coup)
 - Une chaleur intense (brûlure)
 - Une irritation chimique
 - Une infection
- **Rôles biologiques :**
 - Empêche la propagation des agents toxiques
 - Elimine les débris cellulaires et les agents pathogènes
 - Amorce les premières étapes de la réparation cellulaire
- **Signes cliniques majeurs**
 - Rougeur
 - Chaleur
 - Tuméfaction
 - Douleur

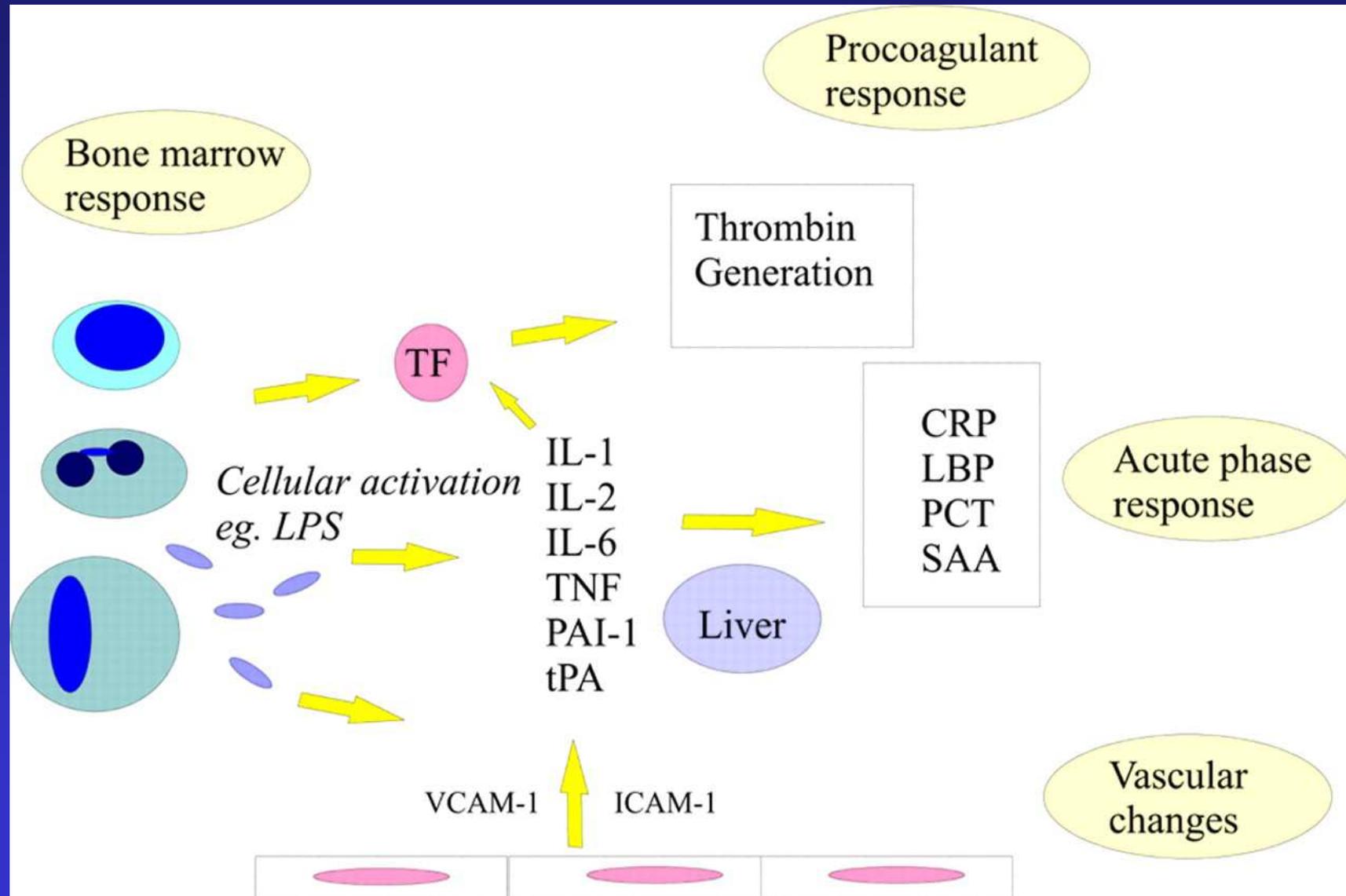
Etiologies des syndromes inflammatoires évoluant au long cours

- **Pathologies infectieuses (50 à 70 %)**
 - Endocardites, surinfections de prothèses, tuberculose, abcès profonds, parasitoses et mycoses profondes, infections virales chroniques
- **Néoplasies (< 10 %)**
 - Cancers solides, cancers du rein, cancers coliques, cancers métastasés, hémopathies, lymphomes, leucémies
- **Maladies systémiques et inflammatoires**
 - LEAD, Horton, PAN, Wegener, rhumatismes inflammatoires chroniques, entéropathies inflammatoires
- **Causes cardiovasculaires**
 - Thromboses veineuses profondes, infarctus du myocarde, péricardites, thromboses intracardiaques, dissections aortiques, anévrysmes de l'aorte
- **Causes rares**

Les étapes de la réponse inflammatoire

- **La phase vasculaire : initiation**
 - Activation du complément
 - Activation des facteurs de coagulation
 - Activation des cellules résidentes du tissu conjonctif
- **La phase cellulaire : amplification**
 - Afflux des cellules de PNN et monocytes
 - Afflux de lymphocytes (immunité acquise)

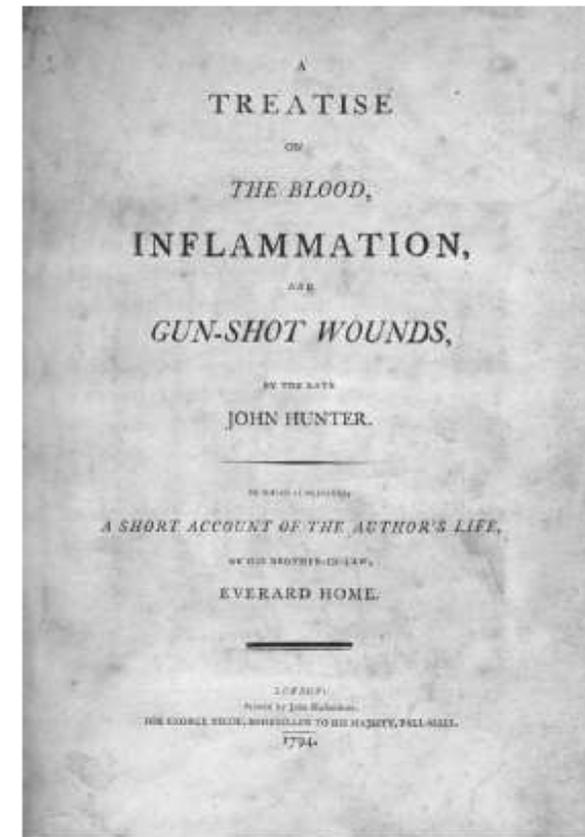
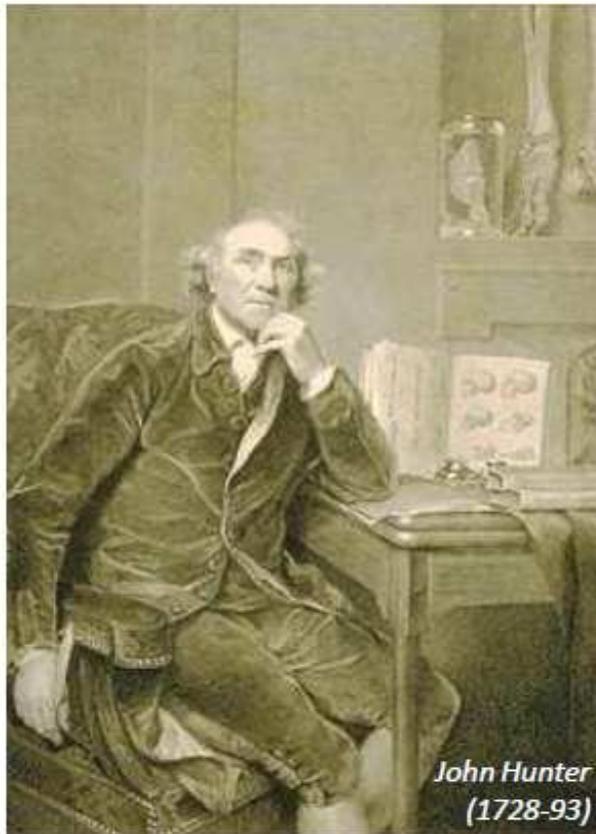
Phase d'amplification de la réponse cellulaire



**Quels marqueurs biologiques
pour explorer la réponse
inflammatoire?**

La vitesse de sédimentation

1794 : la VS



"...from these experiments it appears, that the red part of inflammatory blood was heavier than that which is not so, and the serum was lighter. . ."

Que reste t'il de la VS ?

- Faible spécificité

- Faux positifs (anémie, IRC, Syndrome néphrotique, hyperlipidémie, hypergammaglobulinémie...)

- Facteurs de diminution de la VS (polyglobulie, cryoglobulines, hypofibrinémie...)

- Marqueur tardif : > 48 heures car dépend de la fibrine

- Intérêt dans le LED ?

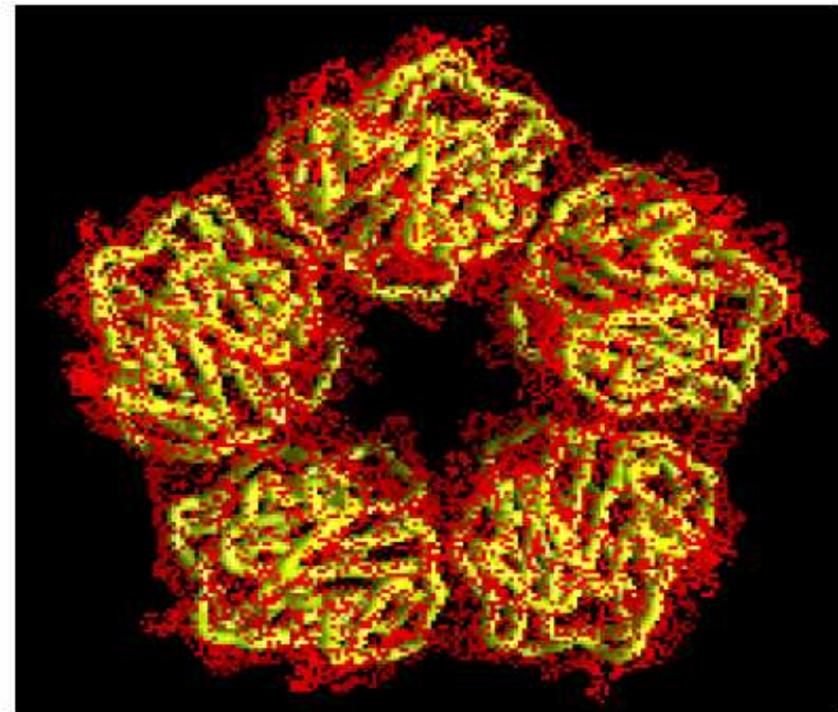
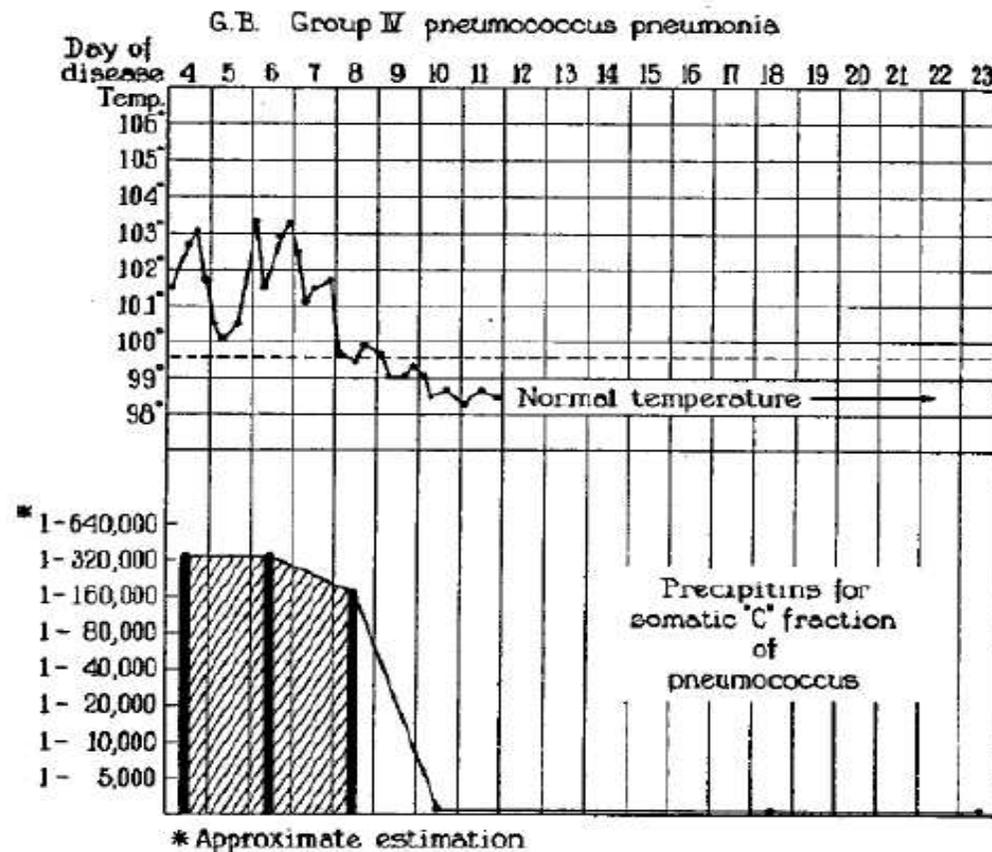
La CRP

1930 : Ia CRP

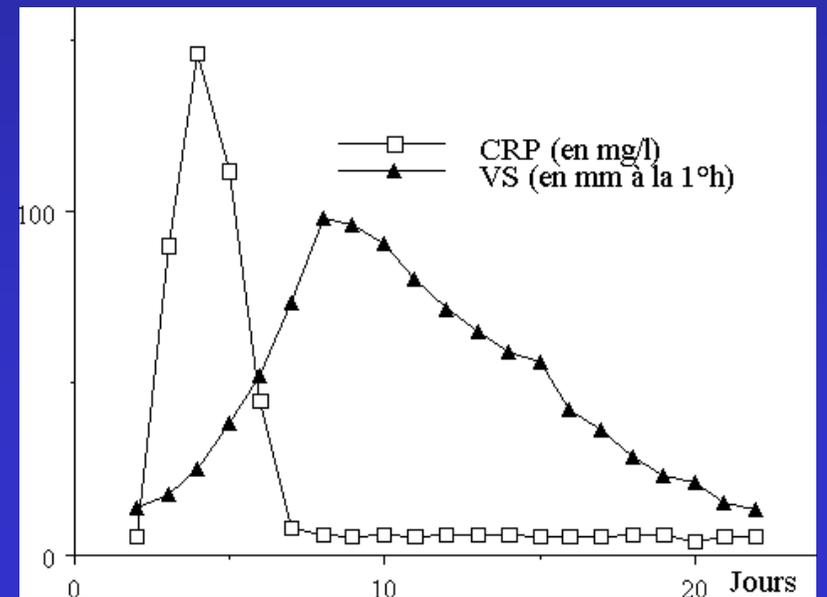
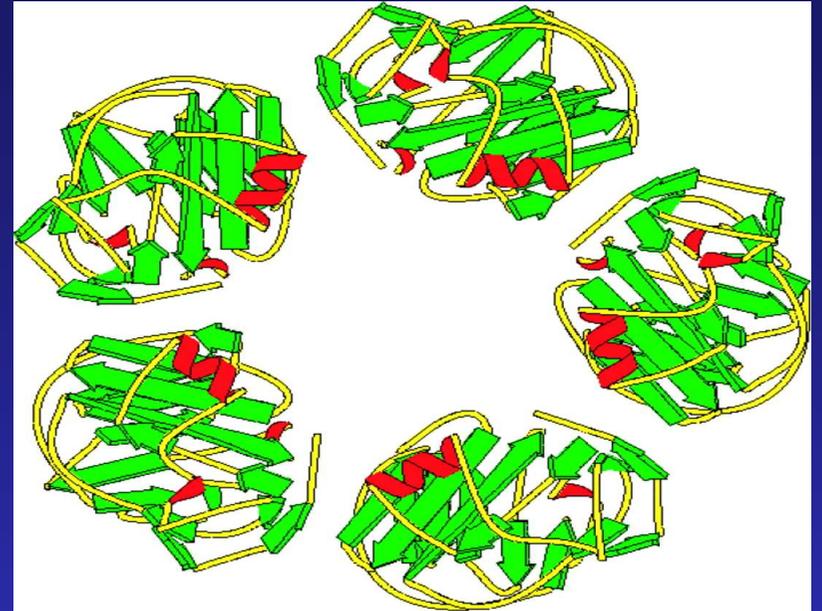
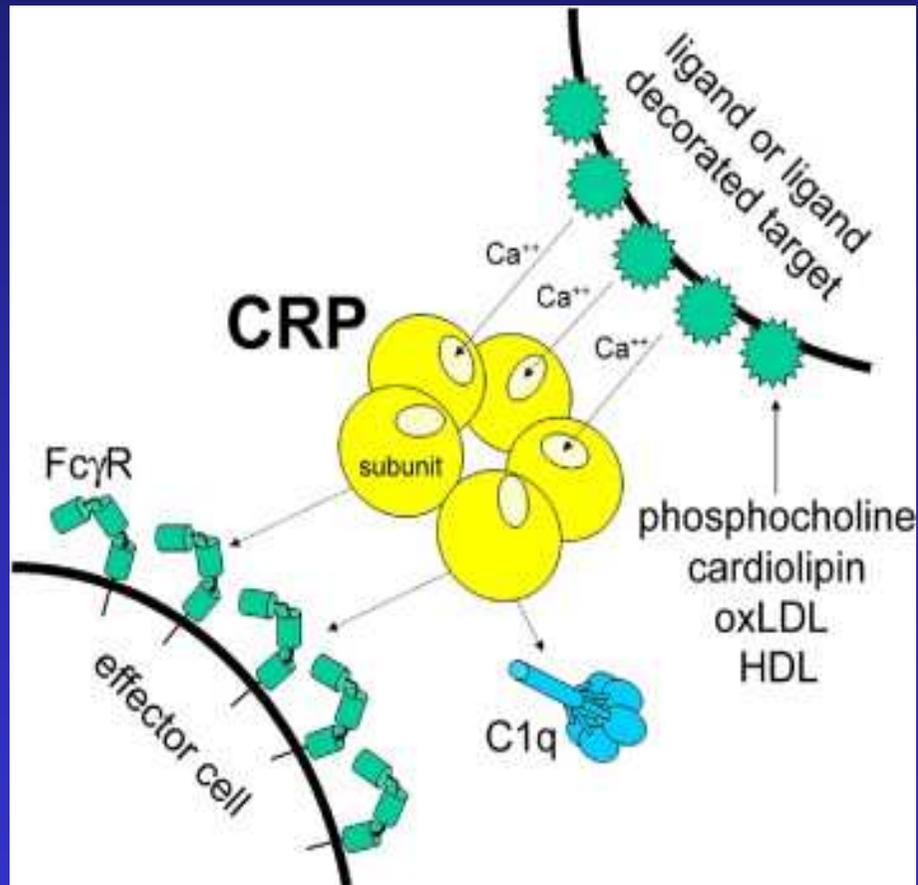
SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS*

BY WILLIAM S. TILLET, M.D., AND THOMAS FRANCIS, JR., M.D.

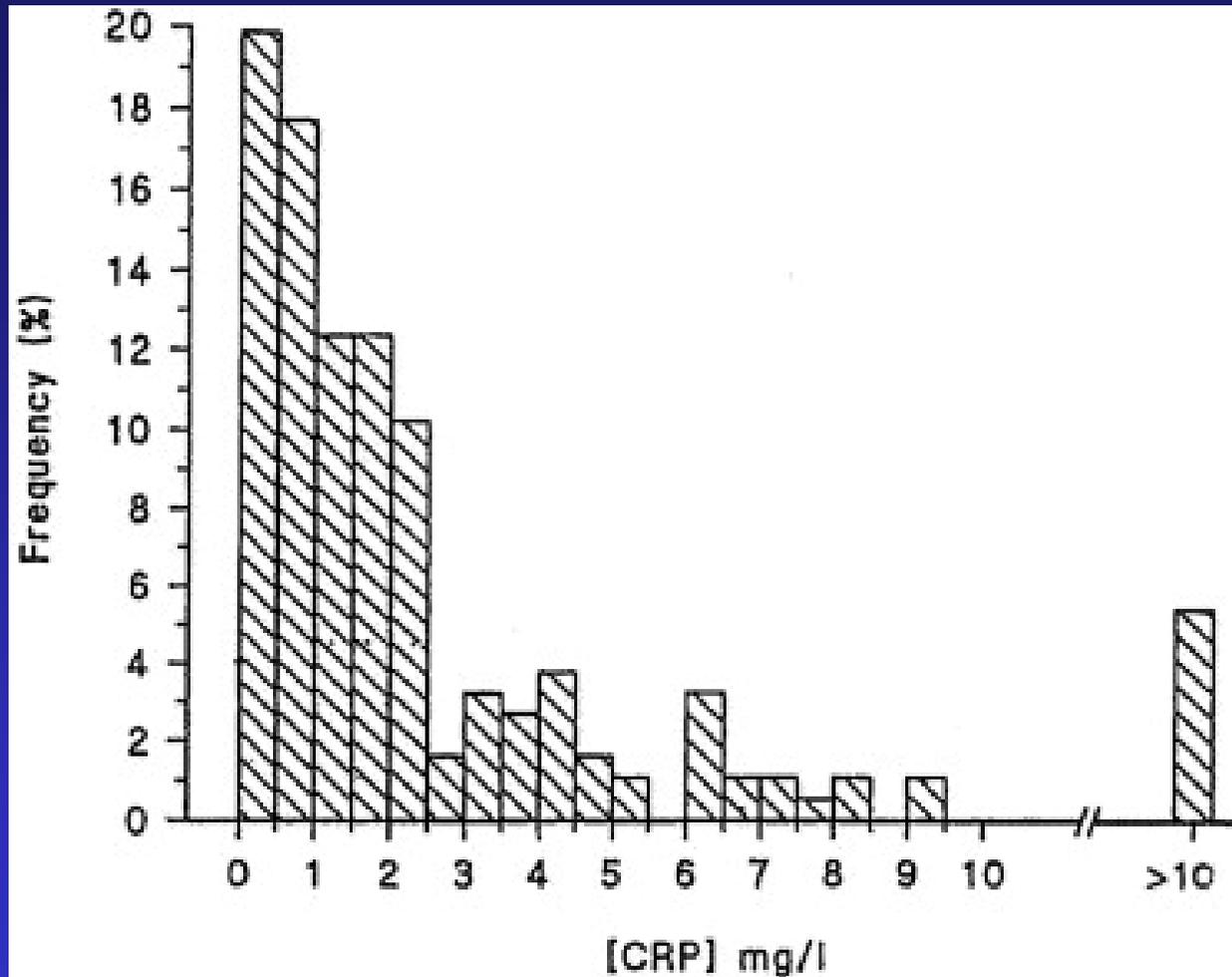
(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research)



La CRP



Valeurs normales de la CRP



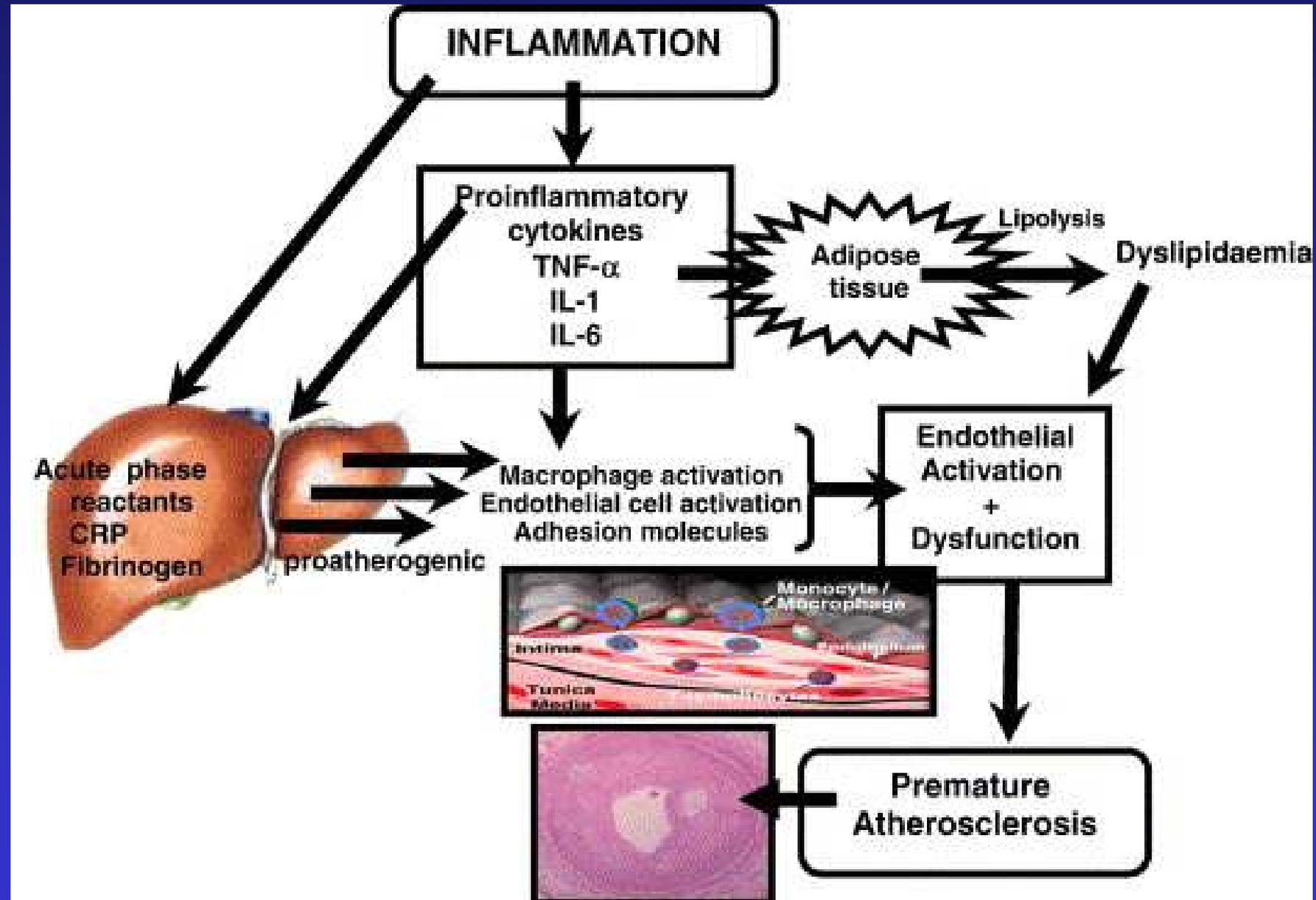
Concentration de la CRP chez 186 donneurs de sang sains (dosage ELISA)

Whicher JT, Banks RE, Tompson D, Evans SW. The measurement of acute phase proteins as disease markers. In: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, eds. *Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications*. Ann Arbor, MI: CRC Press; 1993:633-650.

Similarités entre athérosclérose et PR

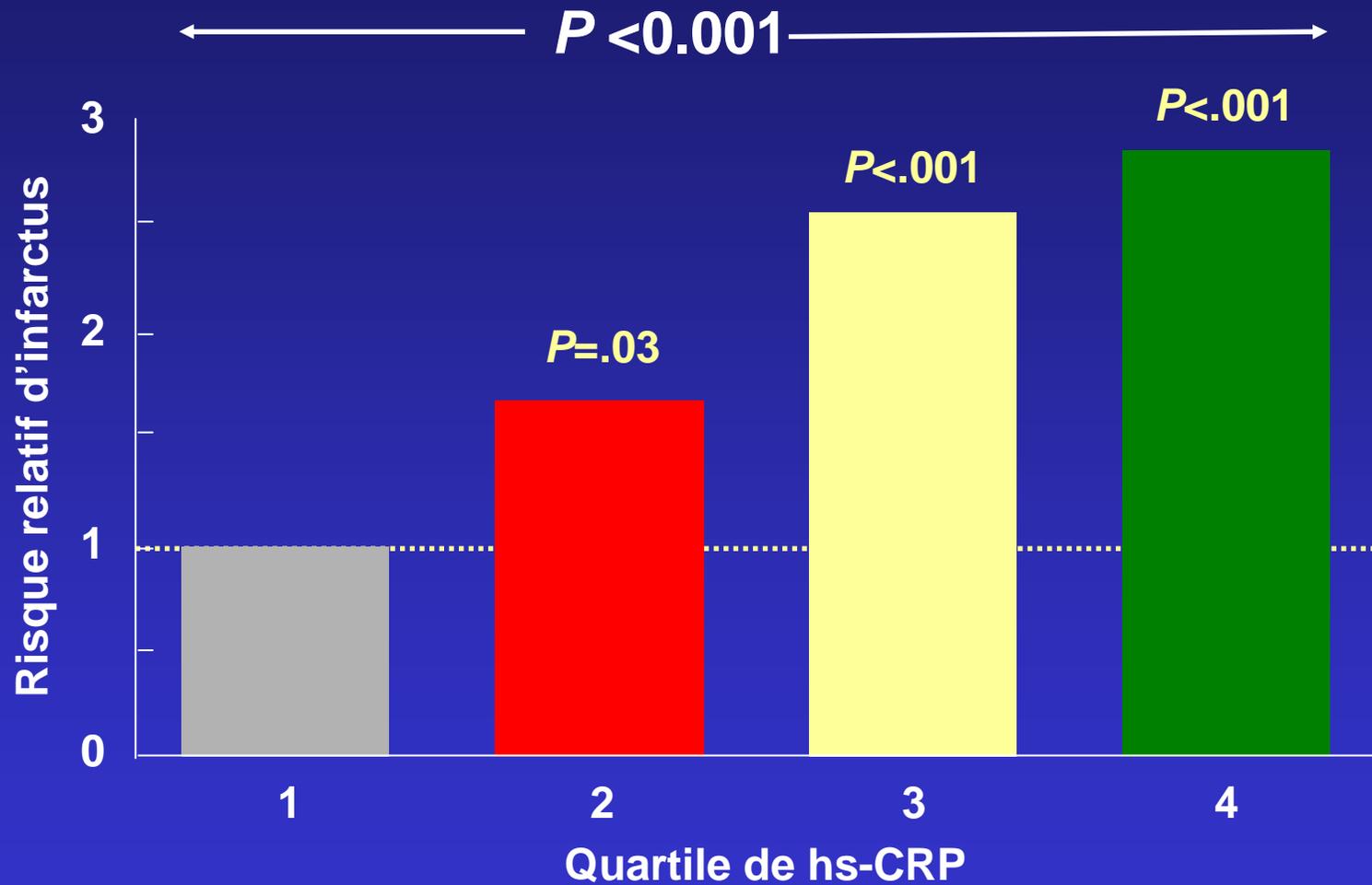
	Athérosclérose	Polyarthrite rhumatoïde
TNF- α	↑	↑
IL-6	↑	↑
Métalloprotéases	↑	↑
Récepteur soluble de l'IL-2	↑	↑
Balance TH1/TH2	TH1 ↑	TH1 ↑
Molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM1 selectine E)	↑	↑
endothéline	↑	↑
Antigènes possibles	Hsp, Ox-LDL	Collagène I, HSP, agents infectieux

L'inflammation et athérosclérose:



**Les marqueurs de l'inflammation
permettent ils de prédire des
évènements coronariens ?**

hs-CRP et risque d'infarctus du myocarde chez des sujets sains



Facteurs de risques de futurs évènements cardiovasculaires

Lipoprotéine(a)

Homocystéine

IL-6

TC

LDLC

sICAM-1

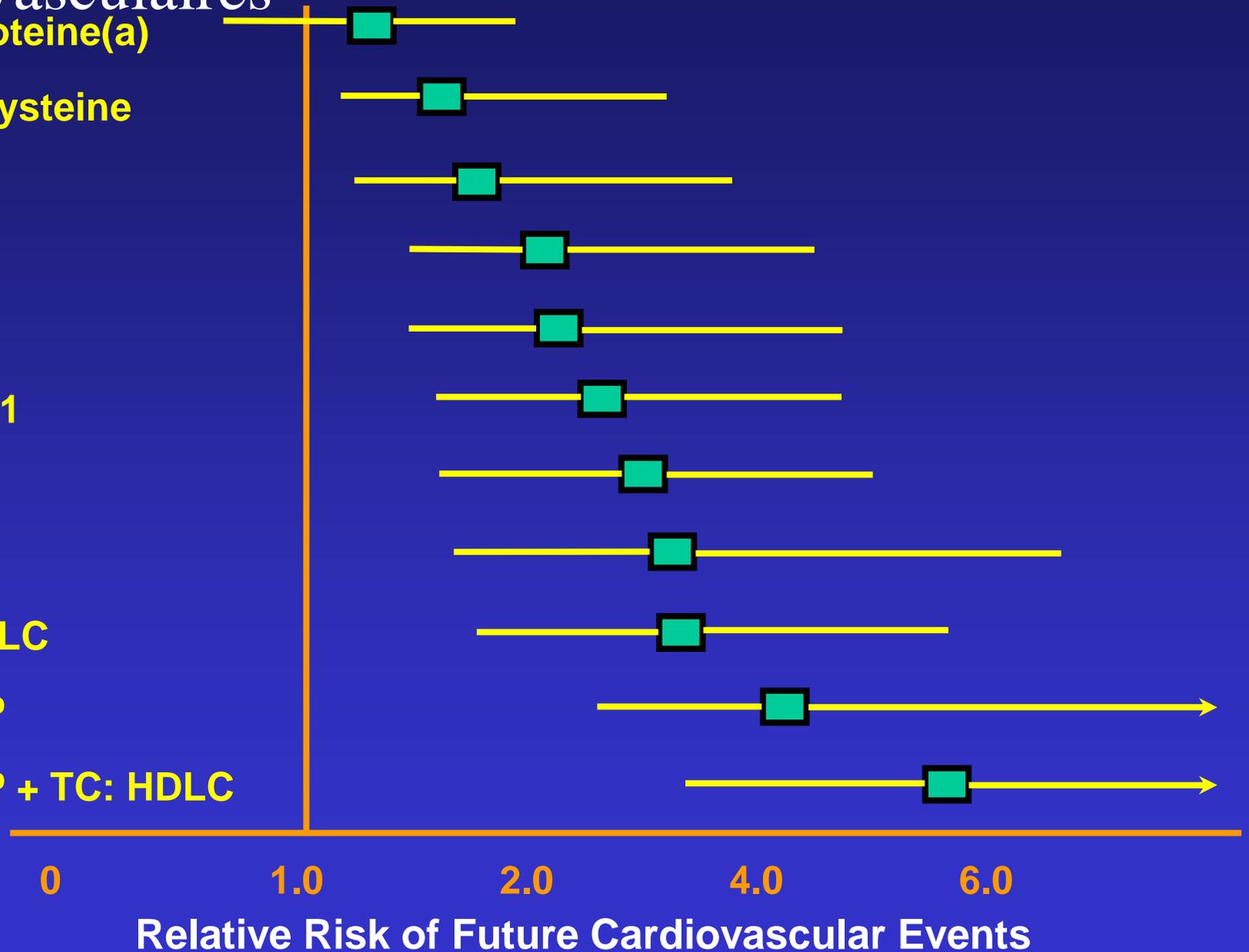
SAA

Apo B

TC: HDLC

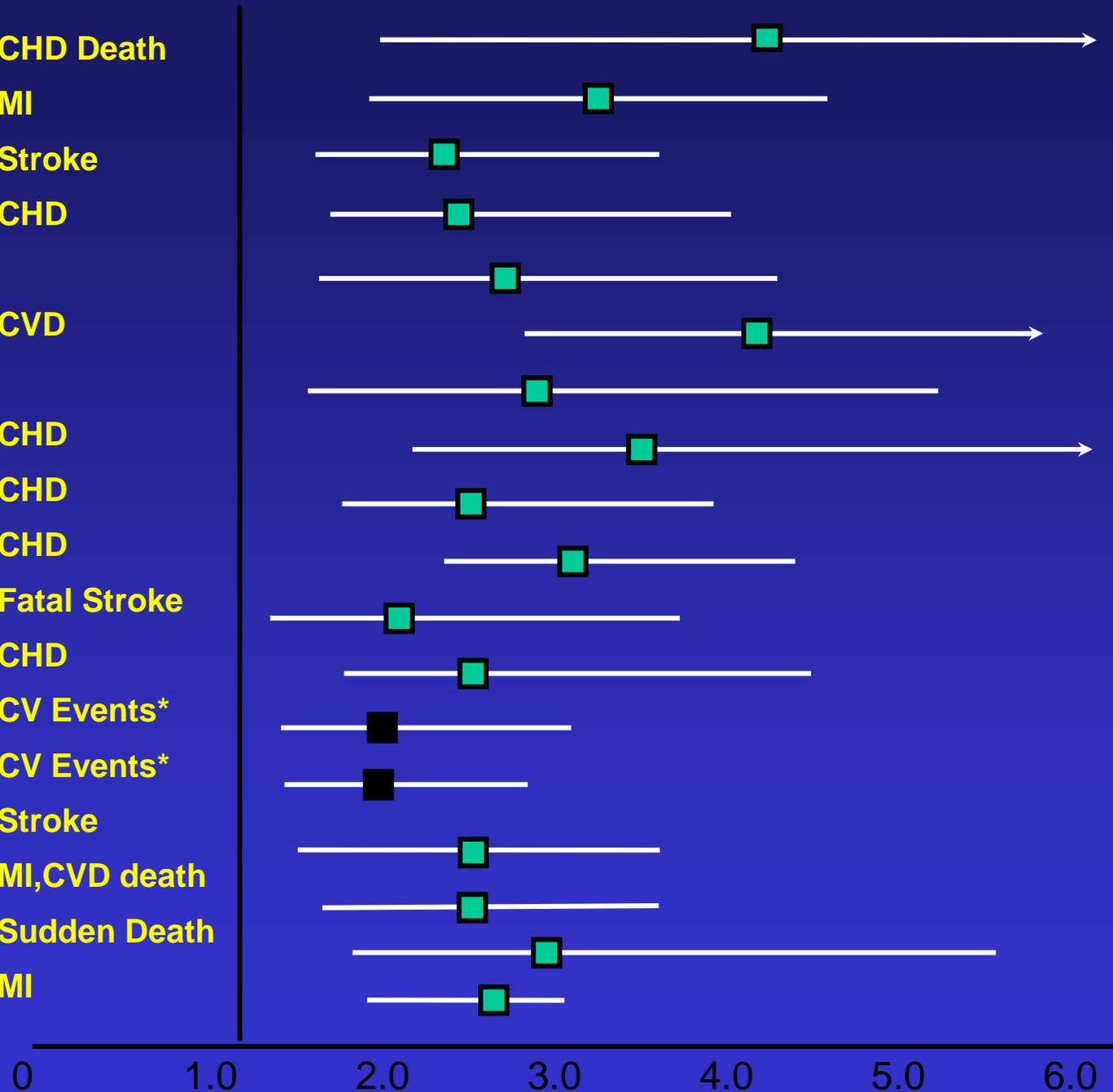
hs-CRP

hs-CRP + TC: HDLC

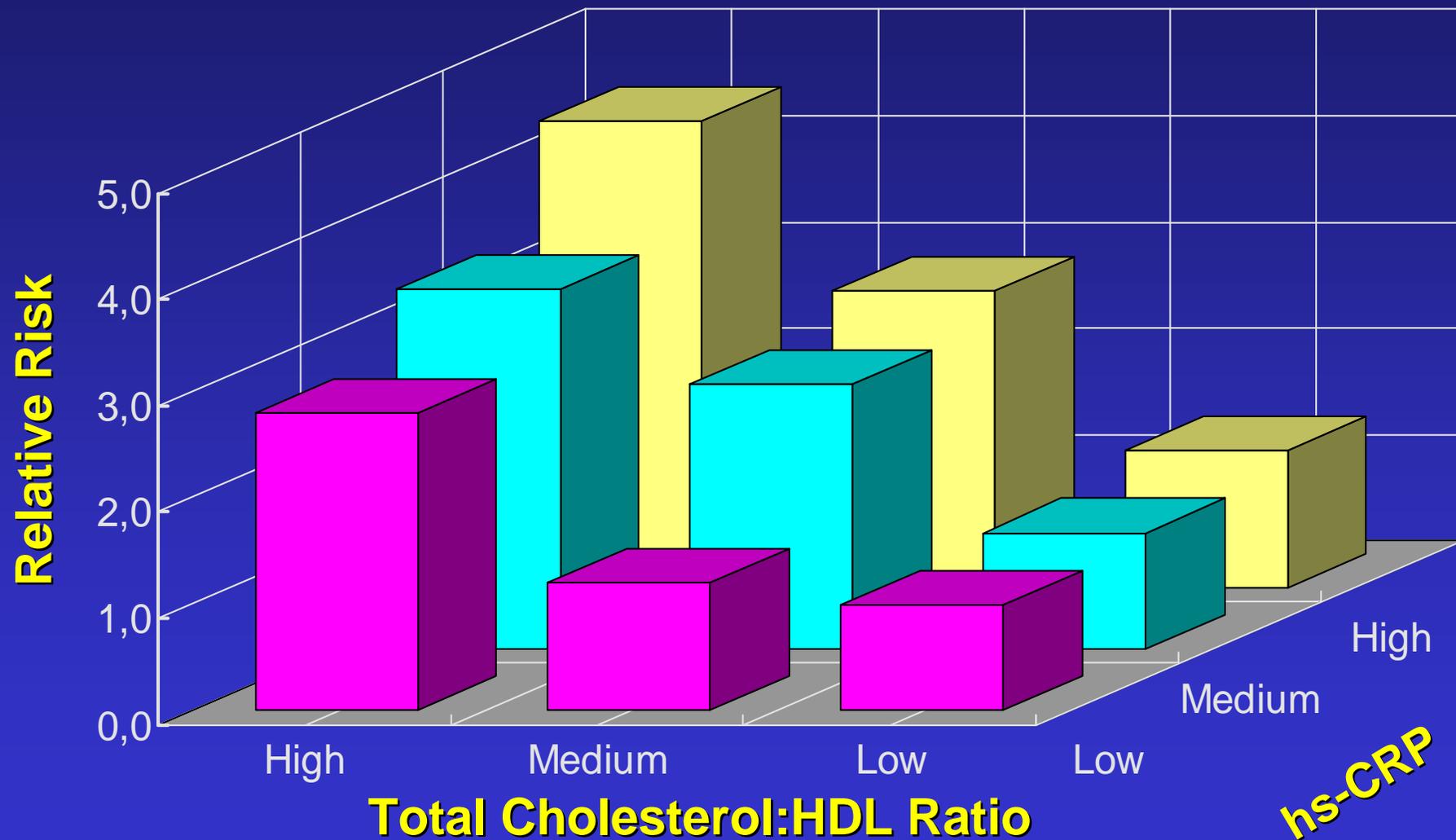


hs-CRP as a Risk Factor For Future CVD : Primary Prevention Cohorts

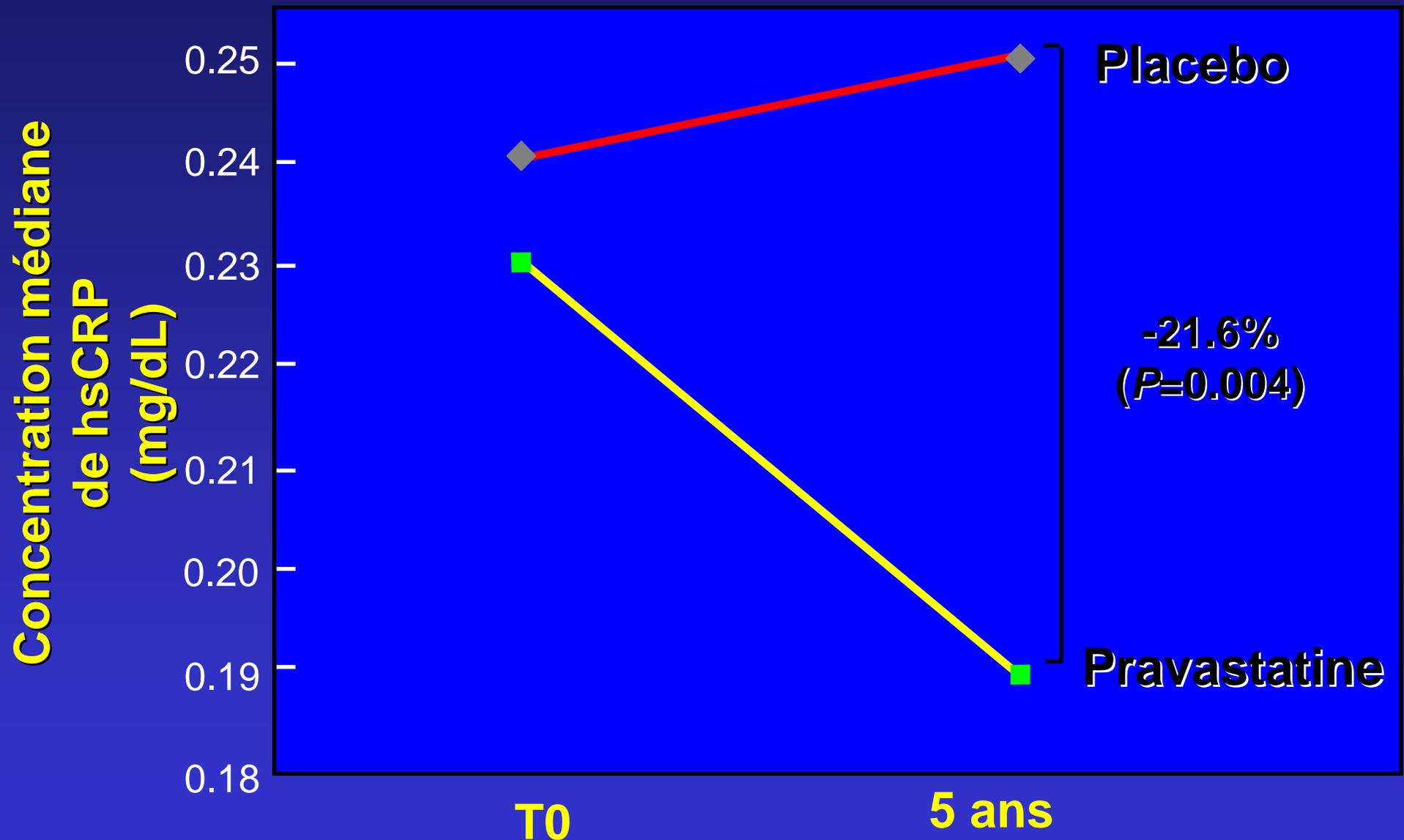
Kuller <u>MRFIT</u> 1996	CHD Death
Ridker <u>PHS</u> 1997	MI
Ridker <u>PHS</u> 1997	Stroke
Tracy <u>CHS/RHPP</u> 1997	CHD
Ridker <u>PHS</u> 1998,2001 PAD	
Ridker <u>WHS</u> 1998,2000,2002	CVD
Koenig <u>MONICA</u> 1999 CHD	
Roivainen <u>HELSINKI</u> 2000	CHD
Mendall <u>CAERPHILLY</u> 2000	CHD
Danesh <u>BRHS</u> 2000	CHD
Gussekloo <u>LEIDEN</u> 2001	Fatal Stroke
Lowe <u>SPEEDWELL</u> 2001	CHD
Packard <u>WOSCOPS</u> 2001	CV Events*
Ridker <u>AFCAPS</u> 2001	CV Events*
Rost <u>FHS</u> 2001	Stroke
Pradhan <u>WHI</u> 2002	MI,CVD death
Albert <u>PHS</u> 2002	Sudden Death
Sakkinen <u>HHS</u> 2002	MI



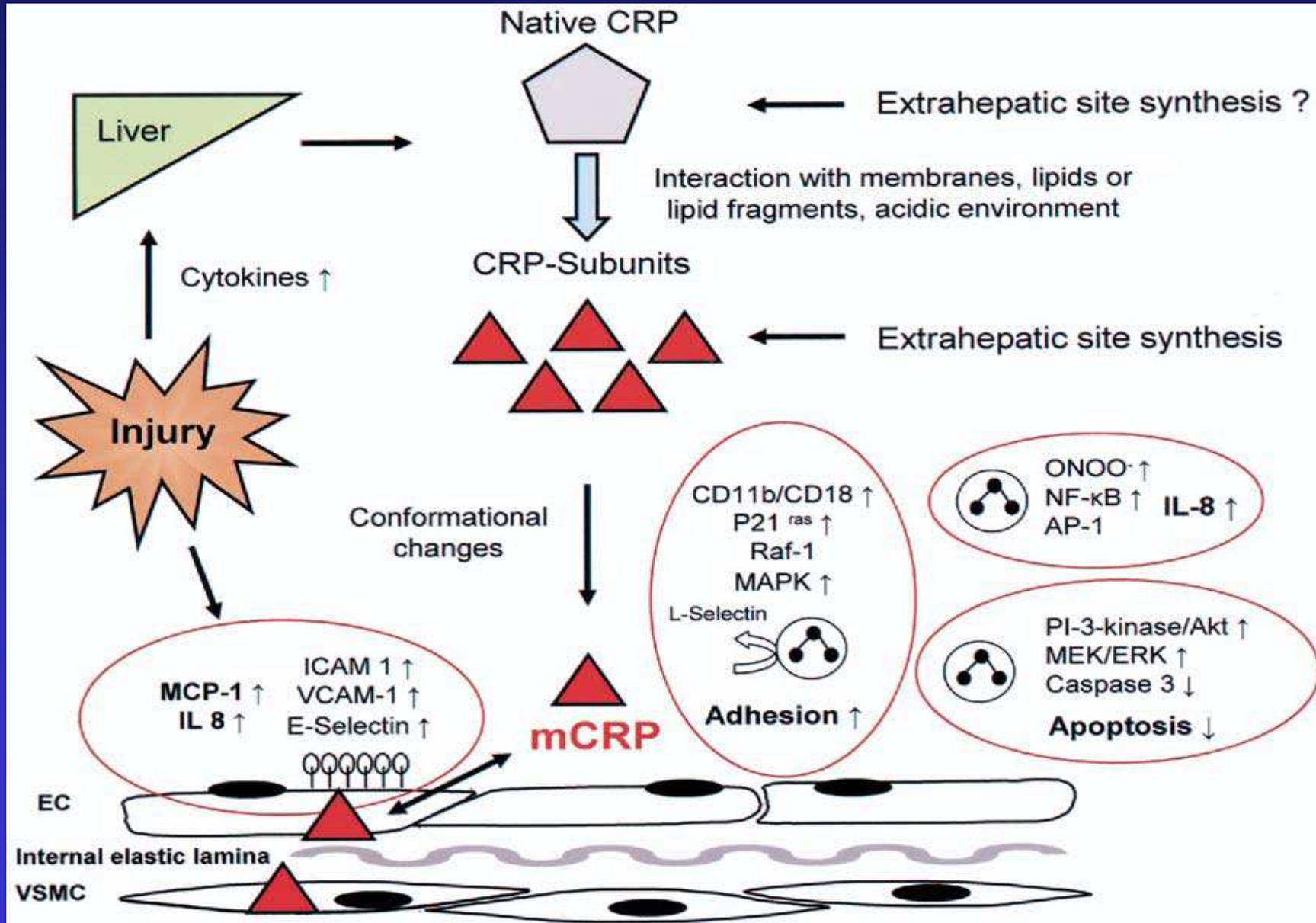
hs-CRP Adds to Predictive Value of TC:HDL Ratio in Determining Risk of First MI



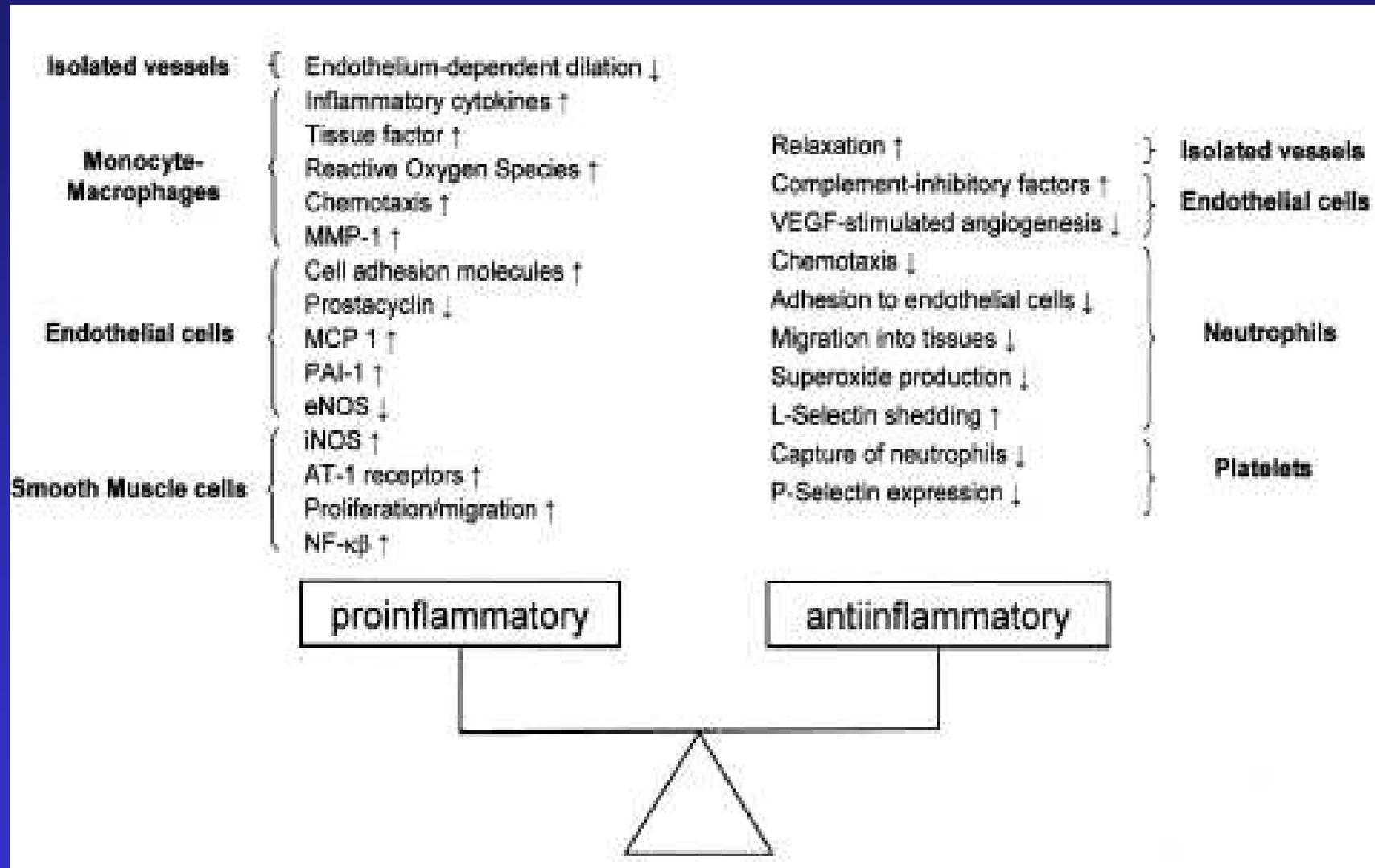
Effet à long terme des statines sur hsCRP : Essai CARE



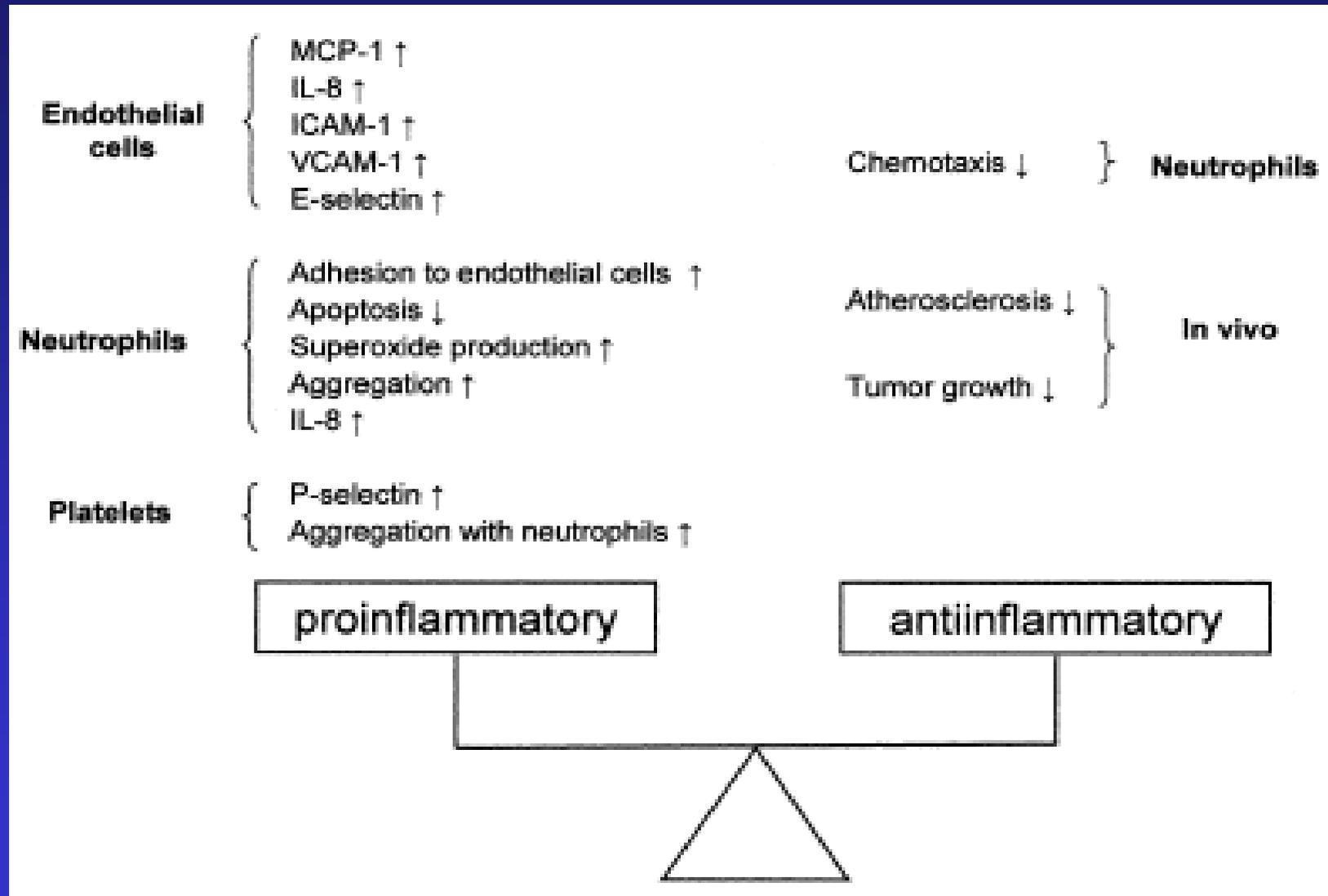
Formation de la CRP modifiée



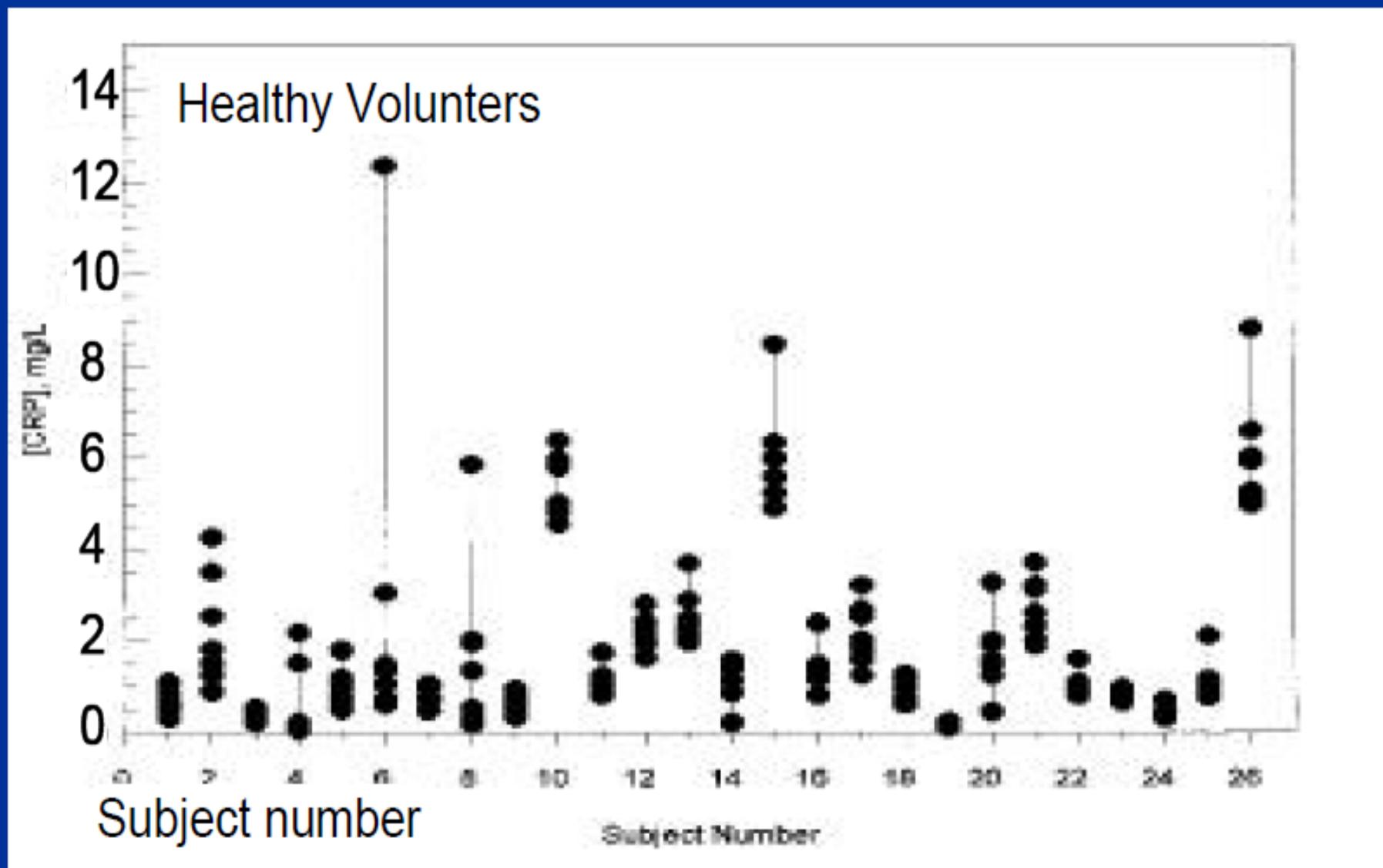
Effets biologiques de la CRP native



Effets biologiques de la CRP « monomère »



Variabilité intraindividuelle de la CRP ?



Campbell et al., Ann. Clin. Biochem., 2002; 39:85-88

Facteurs de variabilité interindividuelle:

1) Age :

Elévation modérée en fonction de l'âge

médiane entre 1 et 1,50 mg/l (*Ledue et al., Clin Chem 2003*)

Données du POLA médiane (> 60 ans) : 1,9 mg/l

2) Sexe :

TABLE 1. Gender-specific population distributions of high-sensitivity C-reactive protein*

	Percentile						
	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
American women†	0.2	0.3	0.6	1.5	3.5	6.6	9.1
American men	0.3	0.4	0.8	1.5	3.2	6.1	8.6
European women†	0.3	0.4	0.9	1.7	3.4	6.2	8.8
European men	0.3	0.6	0.8	1.6	3.3	6.5	8.6

*Data from Rifal et al.¹⁴⁰ and Imhof et al.¹⁴⁹

†Only women not using hormone replacement therapy.

Bassuk et al., NEJM 2004

3) Race :

Peu de données

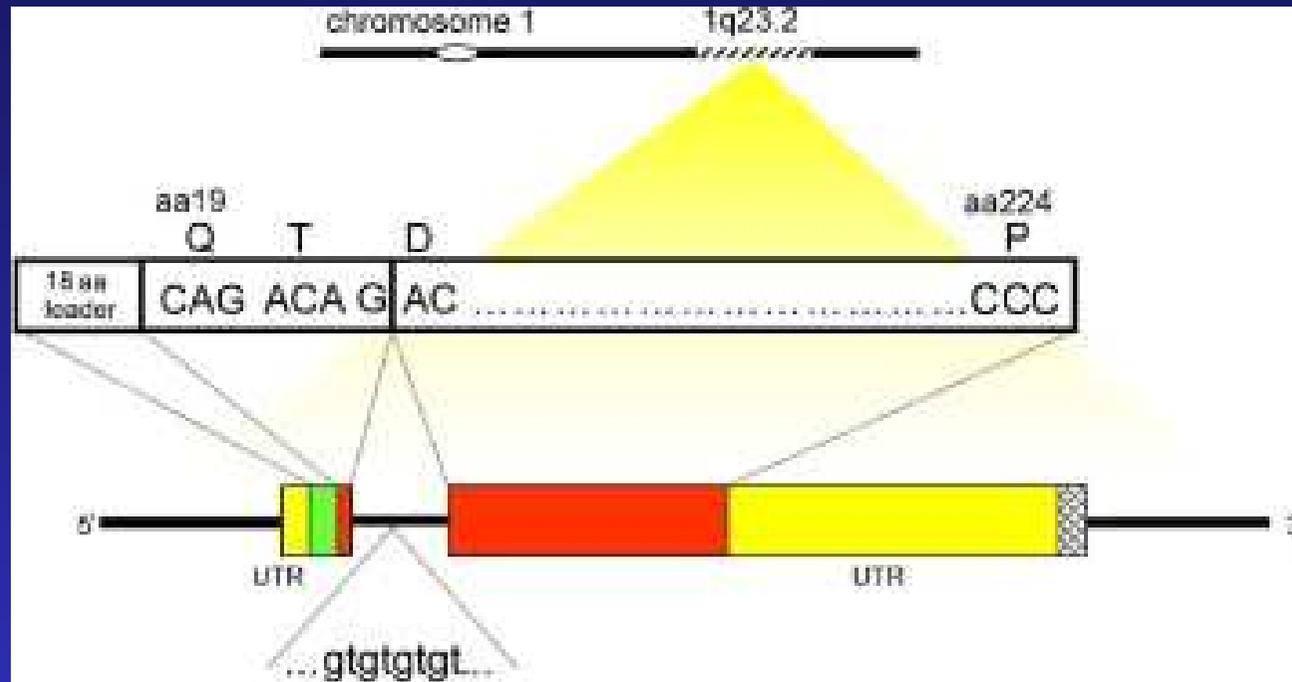
4) Facteurs exogènes :

Hormonothérapie substitutive : augmente la CRP (*Pradhan et al., JAMA 2002*)

Alcool : courbe en U (*Imhof A et al., Lancet 2001*)

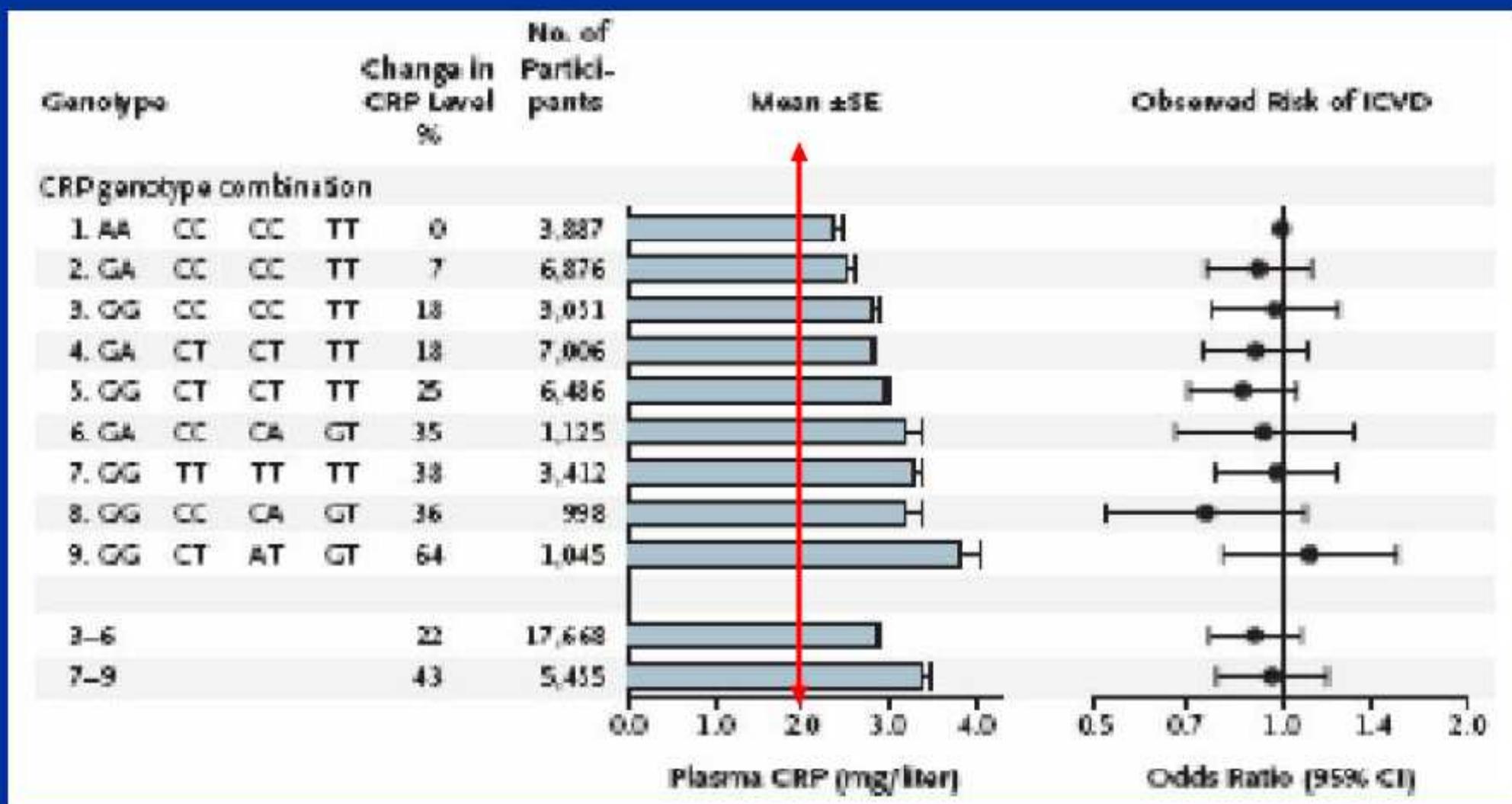
5) Facteurs génétiques ?

Polymorphisme du gène de la CRP



- Polymorphisme de la répétition des séquences gt associées à la concentration basale de la CRP
- Différents SNP dans le promoteur ont été corrélés avec différentes pathologies (diabète, résistance à l'insuline,...)

Polymorphisme de la CRP et risque vasculaire ?



Variabilité de la CRP : Les recommandations CDC (Centers for Disease Control) et AHA (American Heart Association)

1) Eliminer les CRP > 10 mg pour le risque vasculaire :

- Contexte inflammation aigue
- Refaire la détermination après stabilisation
Si persiste : inflammation chronique
=>risque vasculaire ?

2) Considérer 2 mesures de hs-CRP :

- Réaliser à 2 ou plus semaines d'intervalle
- considérer la moyenne des valeurs

Recommandations pour l'utilisation de la CRP ultra sensible

Hs-CRP and AHA / CDC Guidelines (2003)

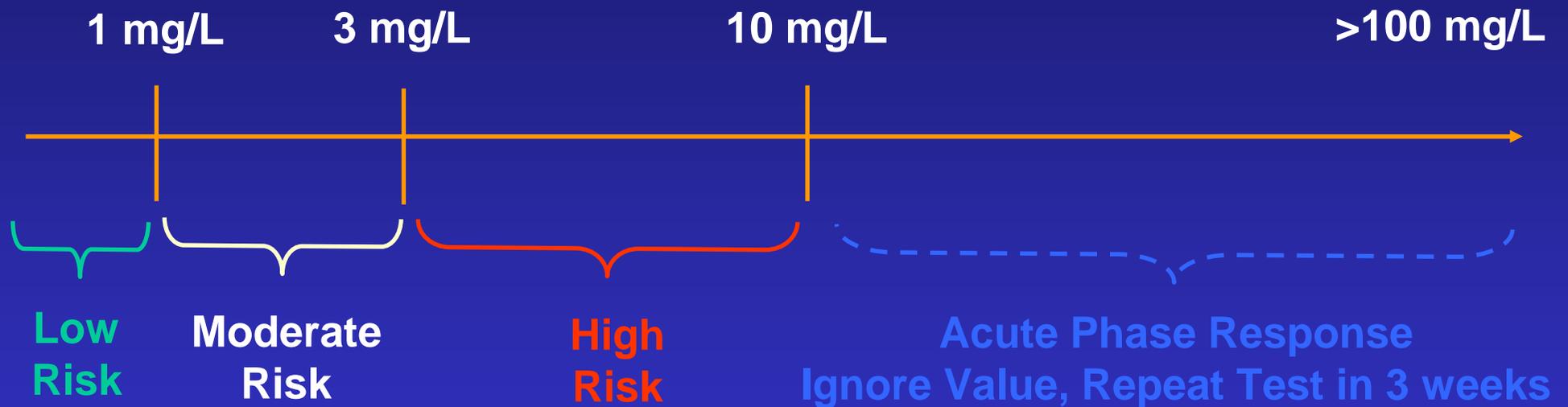
Recommendation

- To limit current assays on inflammatory markers to hs-CRP (measured twice): 3 risk categories (low, average, high) = ~ tertiles of values (<1.0, 1.0 to 3.0, and 3.0 mg/L)

Limitations

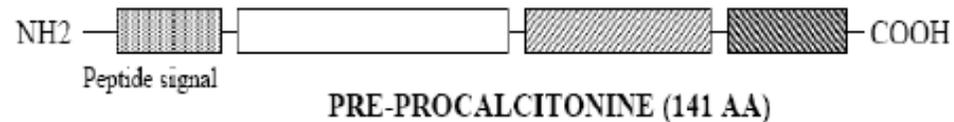
- Not validated for screening of the entire adult population
- Optional measurement (Evidence Level C), rather only in persons with 10-years risk 10% to 20%
- No cost-effectiveness analyses completed to assess the use of such tests
- If ≥ 10 mg/L: may be due to acute diseases

Application clinique de la hsCRP pour la prédiction de risque cardiovasculaire



La procalcitonine

1993 : la PCT



↳ CELLULES C DE LA THYROÏDE

PROCALCITONINE 1-116 (116 AA, 13kDa)



N-PCT 1-57 (57 AA)



Calcitonine 60-91 (32 AA)

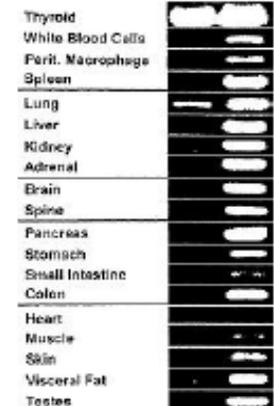


Katacalcine 96-116 (21 AA)



Tissue

Calcitonin
Control Sepsis



↳ ETATS SEPTIQUES (monocytes, hépatocytes)

PROCALCITONINE 3-116 (12kDa)



8 kDa



10 kDa



Précurseur hormonal
N < 0,1 ng/ml

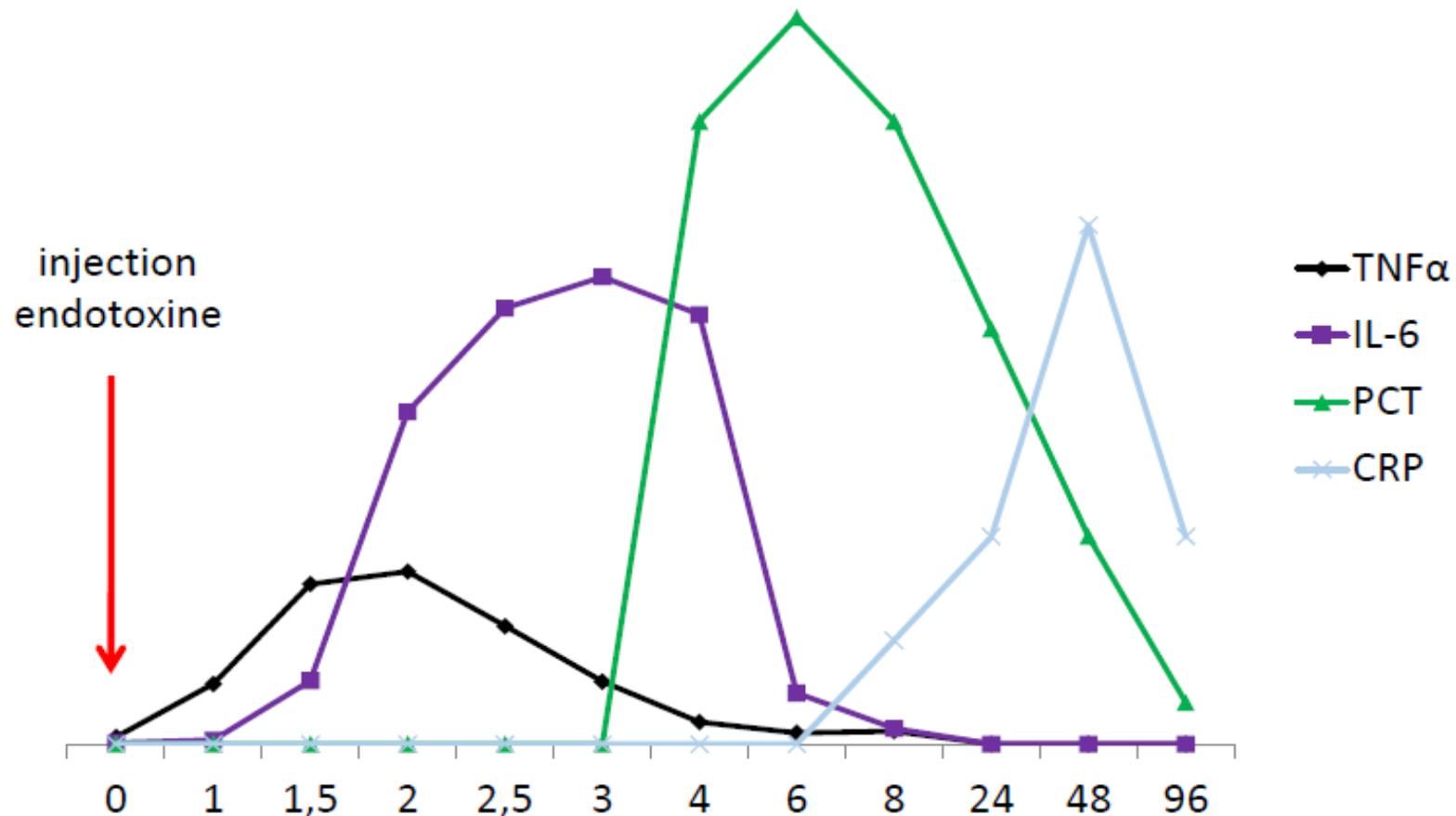


Peptide délétère au cours
du sepsis ?

son injection augmente la mortalité et sa neutralisation, la survie d'un modèle murin de sepsis (Nylen, CCM 1996) : production de NO, sécrétion IL-1, IL-8, TNF- α



PCT, CRP et syndrome inflammatoire



modifié d'après Dandona, *J Clin Endocrinol Metab* 1994

PCT : marqueur diagnostique

L'optimisme de la jeunesse



High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection

MARCEL ASSICOT DOMINIQUE GENDREL HERVÉ CARVIN
 JOSETTE RAYMOND JEAN GUILBAUD CLAUDE BOHUON

Lancet 1993 ; 341 : 515-8

69 enfants (< 12 ans) hospitalisés

	absence d'infection (n=21)	sepsis sévères (n=19)	infections bactériennes localisées (n=11)	infections virales (n=18)
PCT (ng/ml)	< 0,1	6-53	0,1-1,5	
	p<0,05		p<0,05	

et diminution rapide lors de l'antibiothérapie

PCT : marqueur diagnostique

L'optimisme de la jeunesse

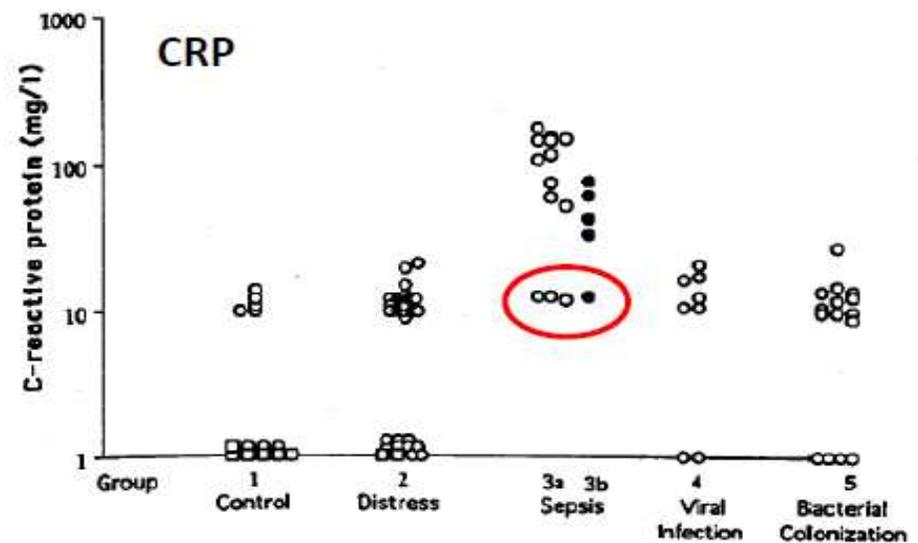
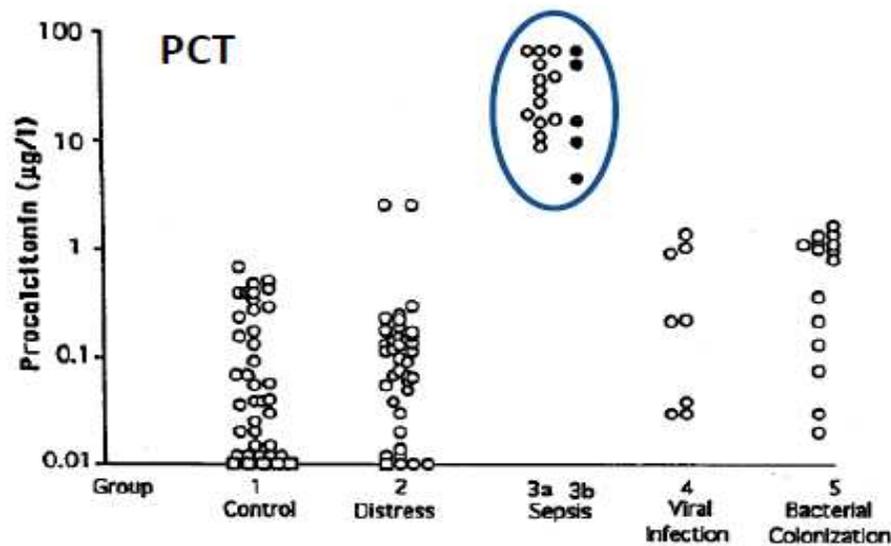


Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection

Dominique Gendrel, MD, Marcel Assicot, PhD, Josette Raymond, MD, Florence Moulin, MD, Christine Francoual, MD, Jean Badoual, MD, and Claude Bohuon, PhD

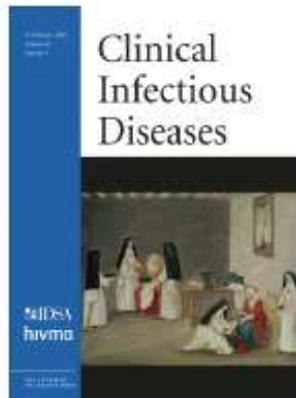
J Pediatr 1996 ; 128 : 570-3

étude prospective PCT vs CRP de 177 NN



PCT : marqueur diagnostique

L'optimisme de la jeunesse



Low Serum Procalcitonin Level Accurately Predicts the Absence of Bacteremia in Adult Patients with Acute Fever

Catherine Chirouze,¹ Hélène Schuhmacher,³ Christian Rabaud,³ Helder Gil,² Norbert Khayat,¹ Jean-Marie Estavoyer,¹ Thierry May,³ and Bruno Hoen¹

CID 2002:35 (15 July)

PCT vs CRP vs VS au cours des infections (n = 165, hors ICU) bactériémiques (13%) ou non (87%)

Parameter	Bacteremic episode group	Nonbacteremic episode group	P
Serum procalcitonin level, ^a ng/mL			
Mean ± SD	32.9 ± 82.9	2.6 ± 10.2	<.001
Range	0.2–353	0.05–87	
C-reactive protein level, ^b mg/L			
Mean ± SD	217 ± 136	141 ± 114	.007
Range	74–560	5–542	
Erythrocyte sedimentation rate, ^c mm/h			
Mean ± SD	59 ± 40	40.17 ± 30	.024
Range	13–151	1–119	

- performance PCT > CRP > VS

- cut-off PCT < 0,4 ng/ml

Se 95,2%

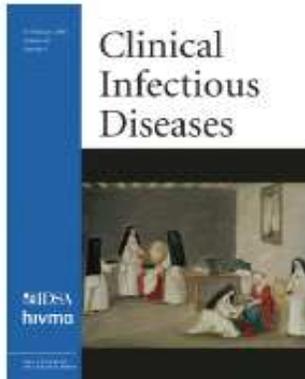
Sp 57,4%

VPN 98,9% (la seule bactériémie avec PCT

inférieure était une IHC)

PCT : marqueur diagnostique

L'optimisme de la jeunesse

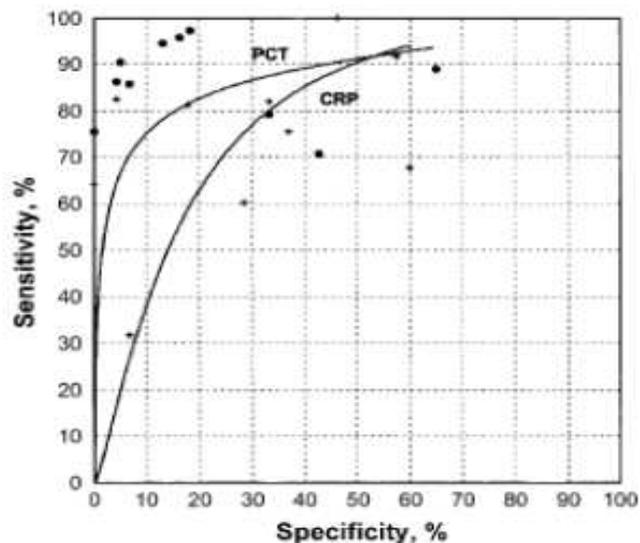


Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and **Meta-analysis** (12 études -dont 3 pédiatriques- entre 1999 et 2002)

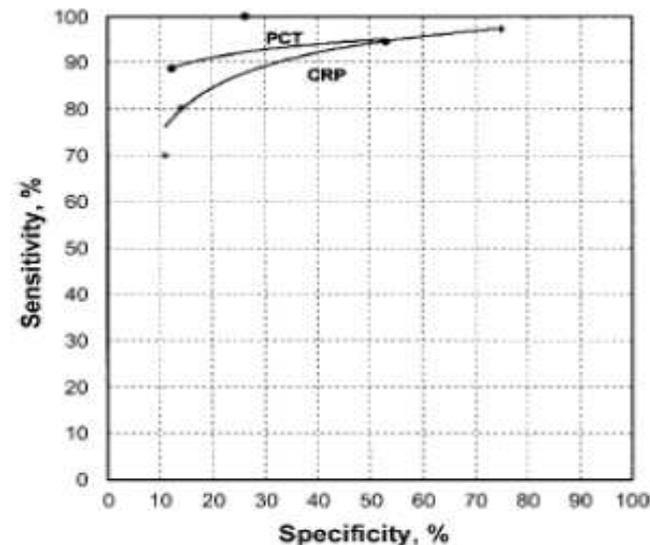
Liliana Simon,¹ France Gauvin,² Devendra K. Anre,² Patrick Saint-Louis,¹ and Jacques Lacroix²

- 684 enfants
- 702 adultes
- 50% en ICU

CID 2004;39 (15 July)



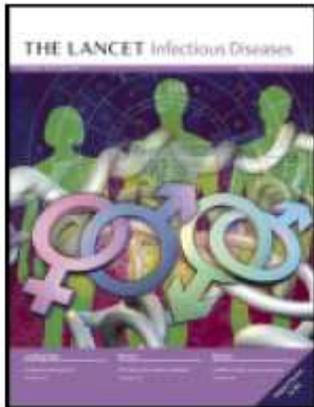
PCT > CRP pour distinguer sepsis et SIRS
cut-off entre 0,6 et 6,1



PCT > CRP pour distinguer les infections bactériennes et virales
cut-off entre 0,5 et 1

PCT : marqueur diagnostique

Les premières déceptions



Lancet Infect Dis 2007 ; 7 : 210-7

Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis

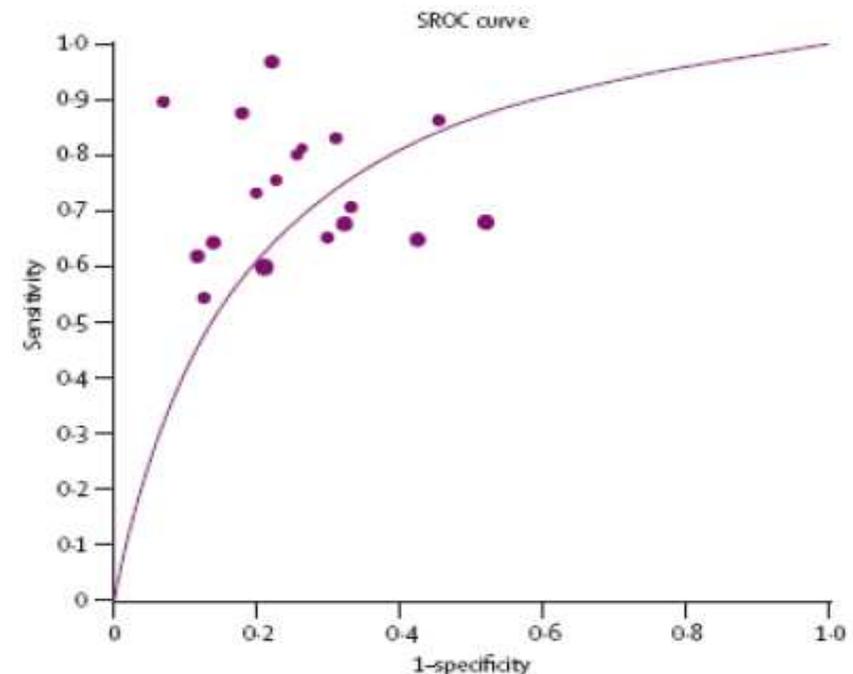
Benjamin M PTang, Guy D Eslick, Jonathan C Craig, Anthony S McLean

18 études entre 1996 et 2005

- 2097 adultes
- 80% en ICU

Pas d'aide formelle à la prise en charge

- Se et Sp = 71%
- faible performance diagnostique entre SIRS et sepsis (OR diagnostique $< 8^1$)
 - si probabilité de sepsis pré-test = 40%, la PCT accroît la proba à 66%
 - si probabilité de non sepsis = 43%, la PCT diminue la proba à 23%



¹risque d'avoir une PCT élevée chez les infectés : significatif au-delà de 25 voire 100

La PCT en pratique



Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations

Kenneth L. Becker, MD, PhD; Richard Snider, PhD; Eric S. Nylan, MD

La PCT en pratique clinique en 2008

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 3

- **Limites**

- **Faux négatifs**

- infections localisées
- normalisation ≠ arrêt antibiothérapie

- **Faux positifs**

- tumeurs neuro-endocrines (CMT, CPC, tumeurs carcinoïdes)
- SIRS non infectieux (pancréatites aiguës, hyperthermie maligne, inhalations, infarctus mésentérique)
- sepsis non bactériens (paludisme, viroses, infections fongiques)
- traumatismes (polytraumatismes, chirurgies lourdes, brûlures étendues, dialyse péritonéale)



hyperPCT de qq jours avec un pic à J_1 [2-3 → 20]

(Becker, CCM 2008)

La PCT en pratique



Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations

Kenneth L. Becker, MD, PhD; Richard Snider, PhD; Eric S. Nylén, MD

La PCT en pratique clinique en 2008

Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 3

- sepsis
 - marqueur pronostique aléatoire (**semble** > CRP)
 - au mieux identique aux scores APACHE II & III, IGS₂ et SOFA
 - globalement, plus la PCT est élevée, plus le pronostic est sombre
 - plus qu'une valeur isolée, c'est la cinétique qui est informative
 - PCT guidant l'antibiothérapie réservée au Kryptor® > LUMItest®

Analyse multiplexe des cytokines



Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis

Fernando A Bozza^{1,2}, Jorge I Salluh^{3,4}, André M Japiassu^{1,2,5}, Marcio Soares⁴, Edson F Assis⁶, Rachel N Gomes⁶, Marcelo T Bozza⁷, Hugo C Castro-Faria-Neto⁶ and Patricia T Bozza⁶

Dosage de 17 cytokines
(n = 60 dont 77% CS)

Plasma cytokine concentrations: severe sepsis versus septic shock (IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MIP-1 : NS)

Cytokine	Severe sepsis (n = 14)	Septic shock (n = 46)	P value ^a
IL-1 β	0.17 (0.00–0.79)	1.22 (0.01–7.33)	0.01
IL-6	1027 (583.1–4854)	5632 (1889–12170)	0.007
IL-7	0.00 (0.00–0.00)	8.475 (0.60–13.56)	< 0.001
IL-8	52.63 (24.16–122.4)	145.3 (74.37–520.2)	0.01
IL-10	2.270 (0.9500–11.72)	27.45 (6.835–116.3)	< 0.001
IL-13	0.27 (0.00–4.61)	7.21 (0.03–19.29)	0.008
IFN- γ	0.0000 (0.00–22.77)	33.10 (0.00–116.7)	0.03
MCP-1	6.295 (0.00–372.2)	753.9 (324.6–1689)	< 0.001
TNF- α	0.00 (0.00–2.78)	14.46 (2.68–47.00)	< 0.001

Analyse multiplexe des cytokines



Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis

Fernando A Bozza^{1,2}, Jorge I Salluh^{3,4}, André M Japiassu^{1,2,5}, Marcio Soares⁴, Edson F Assis⁶, Rachel N Gomes⁶, Marcelo T Bozza⁷, Hugo C Castro-Faria-Neto⁶ and Patrícia T Bozza⁶

Critical Care 2007, 11:R49

Plasma cytokine concentrations: survivors versus nonsurvivors

Cytokines	Survivors (<i>n</i> = 31)	Nonsurvivors (28-day mortality; <i>n</i> = 29)	<i>P</i> value ^a
IL-4	0.00 (0.00–0.03)	0.84 (0.00–26.28)	0.042
IL-6	1,957.77 (971.92–6,295.47)	6,254.96 (2,446.01–15,972.40)	0.014
IL-8	94.69 (20.94–138.35)	281.39 (83.99–773.51)	0.001
MCP-1	268.36 (0.00–759.30)	757.78 (324.61–1,966.88)	0.004

sTREM



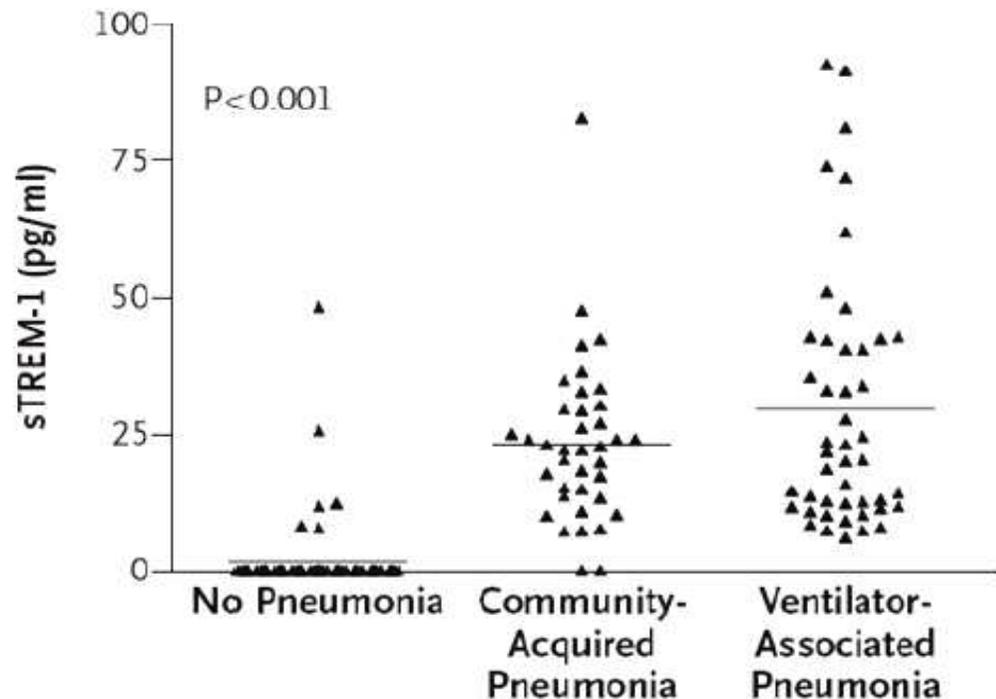
Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia

Sébastien Gibot, M.D., Aurélie Cravoisy, M.D., Bruno Levy, M.D., Ph.D.,
Marie-Christine Bene, M.D., Ph.D., Gilbert Faure, M.D., Ph.D.,
and Pierre-Edouard Bollaert, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2004

**valeur diagnostique du sTREM_{LBA}
dans les pneumonies (PAC = 38, PN = 46) vs contrôles (64)**

- cut-off = 5 pg/ml (Se = 98% Sp = 90%)
- GB, CRP et PCT non discriminants
- sTREM PAC = PN



Combinaison de marqueurs

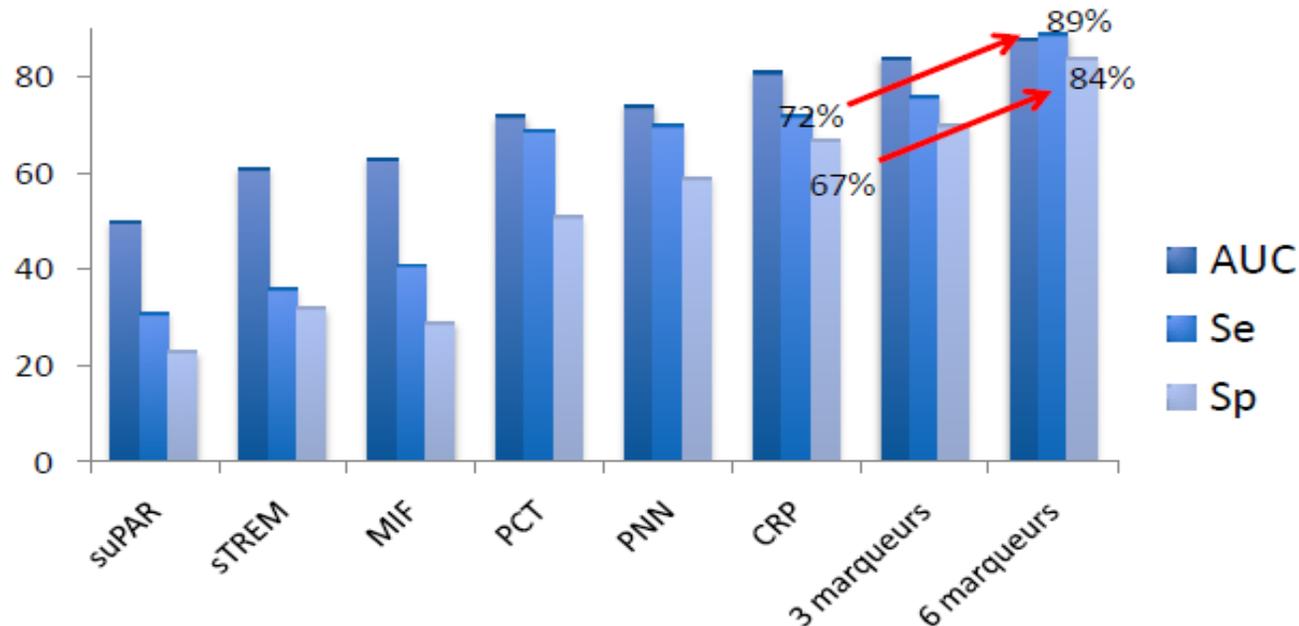


Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study

Kristian Kofoed^{1,2}, Ove Andersen^{1,2}, Gitte Kronborg², Michael Tvede³, Janne Petersen¹, Jesper Eugen-Olsen¹ and Klaus Larsen¹

Critical Care 2007, 11:R38

étude du pouvoir diagnostique d'une combinaison de biomarqueurs
(n = 151 SIRS dont 96 infections bactériennes, hors ICU)



Marqueurs de l'inflammation classiques et infections materno-fetales

- Faible sensibilité entre H0 et H12 de la vie
- Nombreuses causes de faux positifs :
 - Hématomes, lésions cutanées, érythèmes fessiers
 - Incompatibilités foeto-placentaires
 - Traumatismes obstétricaux
 - Pathologies inflammatoires non spécifiques :
pneumothorax, administration de surfactant, gestes invasifs
de réanimation...

La CRP et infections materno-fetales (IMF) précoces

Etude californienne incluant 1002 nouveau-nés suspects d'infection < J3

Trois CRP : (1) à l'admission, (2) entre 8 et 24 heures, et (3) entre 25 et 48 heures (seuil : 10 mg/l)

20 infections certaines, 74 infections probables

	Sensibilité	Spécificité
CRP 1	35 - 39%	90 - 93%
CRP 2	79 - 92%	78 - 84%
CRP 2 ou 3	89 - 98%	74 - 79%
CRP 1, 2 ou 3	89 - 98%	71 - 76%

W Benitz, Pediatrics 1998; 102: e41

Procalcitonone et IMF précoce : Utilisation difficile dans la 1ère semaine de vie

Synthèse :

- Cellules C de la thyroïde
- Monocytes et hépatocytes (en cas d'infection)

Cinétique (après injection de LPS)

- élévation 3 - 4 heures après
- Pic au bout de 6 - 8 heures
- $\frac{1}{2}$ vie : 25 - 30 heures

Rôle ? Interaction avec cytokines pour libération de NO par NOS inducible

Pic physiologique néonatal

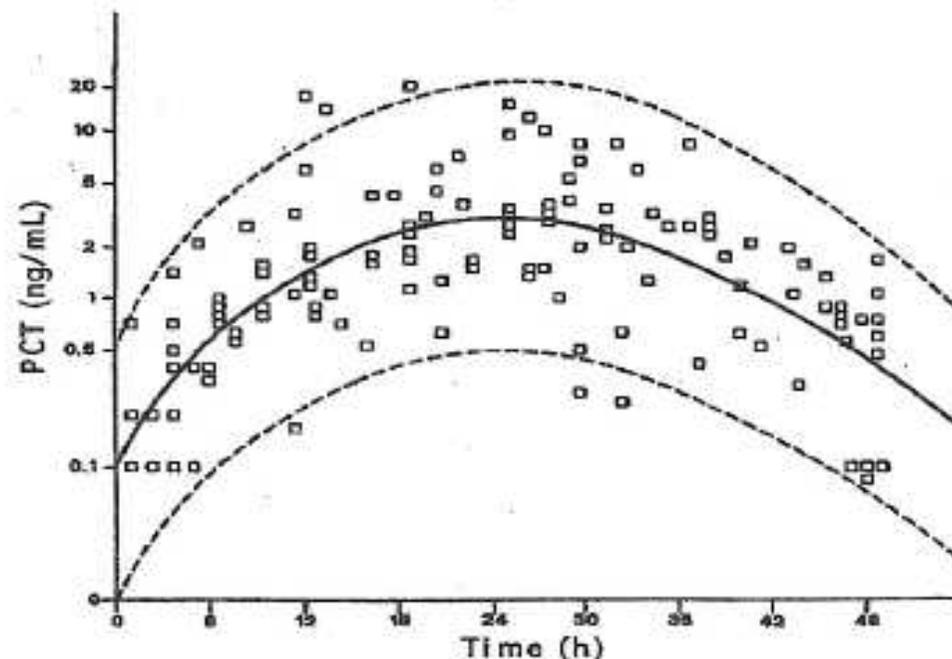


Figure 1. Age-specific 95% reference range for procalcitonin (PCT) in healthy neonates (group 0; see text) from birth to 48 hours of life. The squares represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the geometric mean.

Autres marqueurs de l'inflammation et IMF précoces

Nombreuses études :

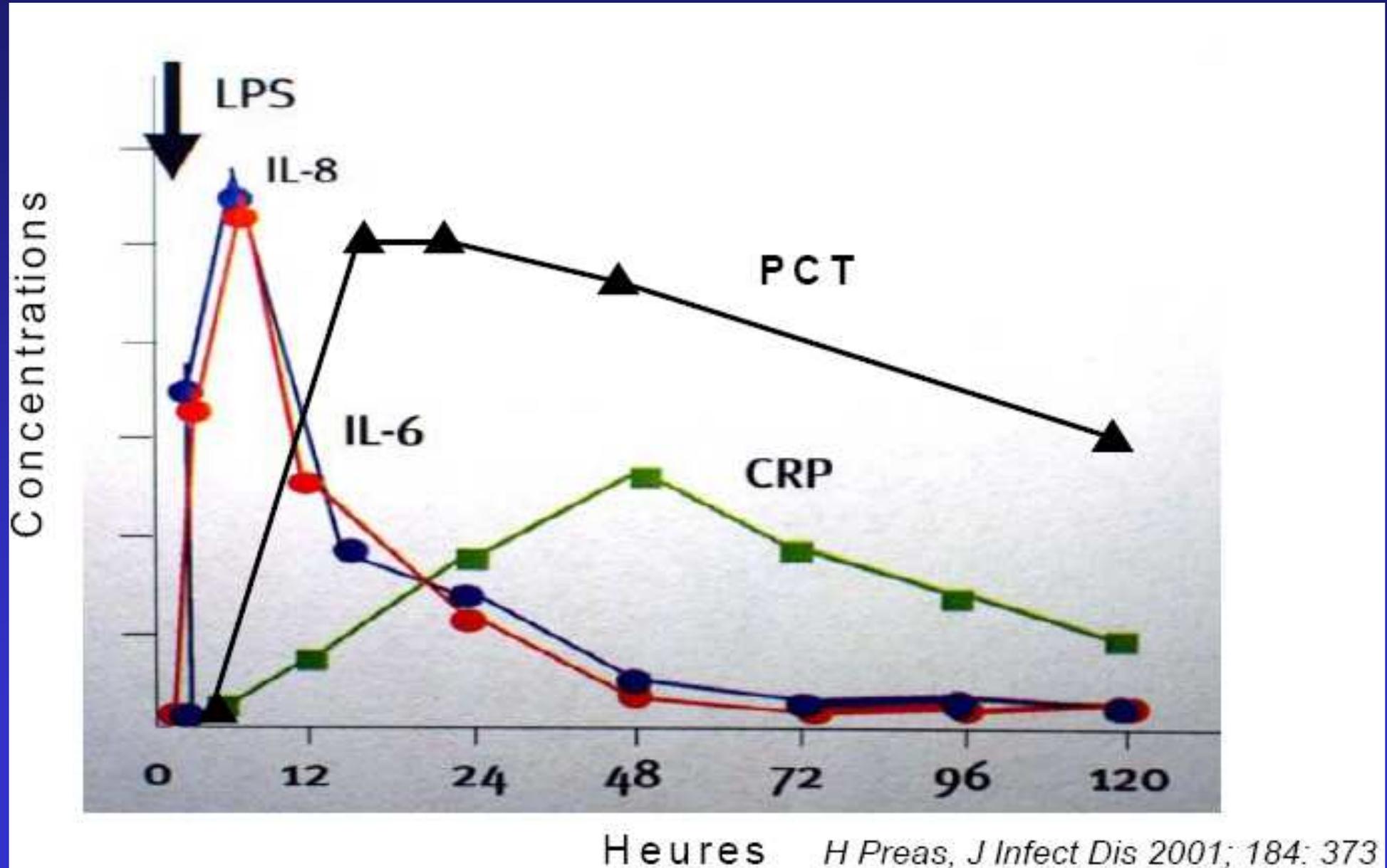
- Cytokines pro-inflammatoires : IL-1b, IL-2, **IL-6**, **IL-8**, IL-12, TNF- α , IFN- γ , IL-1ra, s IL-2R
- Cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-5, IL-10
- Adhésines : s ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine
- Fractions complément : C3a-desArg, C3b BbP, C5b-9
- Marqueurs de surface cellulaire : CD11b, CD64

Résultats encourageants mais grande variabilité dans la population étudiée, la méthodologie, la préparation et le stockage des échantillons, la technique de dosage, le seuil de positivité



Pas de méta-analyse possible
Peu d'utilisation en pratique clinique

Cytokines et infections



Cytokines et IMF précoces

IL-6

Sensibilité : 69 – 100%

Spécificité : 36 - 93%

Seuils : 10 – 500 pg/ml

Faux positifs

- Chorioamniotite
- SFA, asphyxie périnatale
- Score SNAP
- Défaillance hémodynamique
- Chirurgie

IL-8

○ Sensibilité : 69 – 91%

○ Spécificité : 73 - 93%

○ Seuils : 25 – 200 pg/ml

○ Faux positifs

- Hémolyse
- Chorioamniotite
- SFA, asphyxie périnatale
- Inhalation méconiale

Cytokines et IMF précoces

Nombreuses études sur intérêt des cytokines dans le diagnostic des IMF avec **résultats prometteurs mais**

- Méthodes de dosages longues et complexes
- Manque de reproductibilité
- Volume de sérum nécessaire pour quantifier 1 protéine ($\geq 100 \mu\text{L}$)
- Non disponibilité des résultats en temps réel
- Et / ou prix élevé

Progrès de la **cytométrie de flux** apparition de **techniques de dosage multiplexé** permettant la mesure simultanée de plusieurs marqueurs sur un très petit échantillon de sérum (dosage simultané de 6 à 40 marqueurs sur 10 à 50 μl de sérum).

Dosages multiplexés de cytokines et IMF précoces

	IMF certaine ou probable (n= 36)	IMF exclue (n = 267)	<i>P</i>
IL-6 (pg/mL)	1293,1 ± 1617,2 502,5 (16-5000)	154,1 ± 187,1 87 (0-1166)	< 0,001
IL-8 (pg/mL)	1302,8 ± 1702,1 374,5 (25-5000)	182,9 ± 197,1 131,0 (0-1602)	< 0,001
IL-10 (pg/mL)	241,9 ± 749,4 60,0 (0-4519)	44,9 ± 48,9 29,0 (0-314)	< 0,001
TNF- α (pg/mL)	9,4 ± 24,6 2,5 (0-145,0)	3,7 ± 5,3 0 (0-28,7)	NS
IL-1 β (pg/mL)	41,0 ± 81,0 8,5 (0-343,0)	15,9 ± 29,3 0 (0-218,0)	NS
IL-12 (pg/mL)	6,9 ± 13,8 0 (0-60,0)	4,8 ± 9,5 0 (0-44,0)	NS

Dosages multiplexés de cytokines et IMF précoces

	IL-6 ≥ 200 pg/ml	IL-8 ≥ 150 pg/ml	IL-6 ≥ 200 et IL-8 ≥ 150 pg/ml
Sensibilité, %	94,4	97,2	94,4
Spécificité, %	75,3	55,1	83,9
VPP, %	34,0	22,6	44,2
VPN, %	99,0	99,3	99,1
Rapport de vraisemblance +	3,82	2,16	5,86
Rapport de vraisemblance -	0,07	0,05	0,07