

Laboratoire 101

ce que vous auriez préféré ne pas savoir!

Tasnime Akbaraly

EPS-CA19-9-ACE-CA125-VS-CRP-TSH... votre résident récite un étrange code secret. Selon lui, « Églantine ne devrait pas quitter l'hôpital aujourd'hui, car ses bilans sont anormaux. Continuons l'évaluation », dit-il ! Votre protégé vous assaille de questions. Parviendrez-vous à le convaincre que les résultats de laboratoire ne sont pas la boule de cristal que nous souhaiterions tous avoir ?

LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES nous fournissent de plus en plus de tests diagnostiques dont les résultats sont faciles et rapides à obtenir. Le dilemme est perpétuel, à savoir si le test prescrit est véritablement utile pour le devenir du patient... ou s'il sert faussement à pallier l'insécurité du médecin !

Des marqueurs tumoraux positifs sont-ils nécessairement le signe d'un destin tragique ?

Vous déplorez la naïveté de votre résident : notre vie professionnelle serait tellement plus facile si on détenait le marqueur idéal ! Positif exclusivement chez les patients atteints de cancer, en corrélation directe avec le stade du cancer et la réponse au traitement, bon marché et facilement reproductible. À ce jour, aucun marqueur ne remplit l'ensemble de ces critères. Les études n'ont révélé aucun avantage des marqueurs tumoraux sur le plan de la survie des patients lorsqu'ils sont utilisés comme tests de dépistage dans la population générale¹.

La D^{re} Tasnime Akbaraly, omnipraticienne, exerce au Département de médecine générale de l'Hôpital Charles LeMoyné, à Greenfield Park. Elle pratique aussi dans une clinique de santé-voyage, ainsi qu'au Programme régional d'accueil et d'intégration des demandeurs d'asile, au CLSC Côte-des-Neiges, à Montréal.

Antigène carcino-embryonnaire

L'antigène carcino-embryonnaire est une glycoprotéine sécrétée par les cellules mucoïdes. Il est surtout présent dans l'adénocarcinome colorectal, mais sa sensibilité atteint à peine 25 % dans les premiers stades. Cet antigène est associé non seulement à plusieurs autres cancers, mais également à des états non malins, voire non pathologiques. Par exemple, les fumeurs et 3 % de la population en santé présenteront un taux sérique d'antigène carcino-embryonnaire élevé¹ (*tableau I*). Le test de l'antigène carcino-embryonnaire ne doit donc jamais être demandé en cas de vague hypothèse de cancer.

Son utilité se situe dans sa variation longitudinale après la résection chirurgicale d'un cancer colorectal. Plusieurs études concluent que de tous les tests diagnostiques, c'est le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire qui a le rapport coût-efficacité le plus intéressant. L'association est à ce point forte qu'on doit considérer une récurrence du cancer même en l'absence d'examens d'imagerie qui corroborent nos doutes. L'American Society of Clinical Oncology recommande un dosage de cet antigène tous les deux mois pendant deux ans chez les patients présentant un risque élevé de récurrence de cancer colorectal². Selon une méta-analyse, il permet au bout de cinq ans une

Les études n'ont révélé aucun avantage des marqueurs tumoraux sur le plan de la survie des patients lorsqu'ils sont utilisés comme tests de dépistage dans la population générale.

Repère

Tableau I**Caractéristiques des marqueurs tumoraux**

	ACE*	CA 19-9	CA 125
Valeur de référence	< 2,5 ng/ml (non-fumeur) < 5,0 ng/ml (fumeur)	< 37 µ/ml	< 35 µ/ml
Sensibilité pour le cancer principal	25 % au stade initial 75 % au stade avancé Cancer colorectal	80 % – 90 % pancréas 60 % – 70 % voies biliaires	> 85 % ovaires 50 % au stade initial
Autres cancers	Sein, poumon, pancréas, vessie, thyroïde, foie, lymphome, mélanome	Côlon, œsophage, foie	Endomètre, seins, poumons, œsophage, estomac, foie, pancréas
États bénins	Tabagisme, ulcère gastroduodénal, maladies inflammatoires, pancréatite, hypothyroïdie, cirrhose	Pancréatite, kystes du pancréas, cholestase, cholangite, cirrhose, hépatite, maladies inflammatoires	Endométriose, cirrhose, menstruations, diabète, ascite, grossesse, kystes ovariens, épanchement pleural ou péricardique, lupus, pneumonie
Valeur de malignité probable	> 10 ng/ml	> 1000 µ/ml	> 200 µ/ml

* ACE : antigène carcino-embryonnaire

Source : Perkins GL, Slater ED, Sanders GK et coll. Serum Tumor Markers. *Am Fam Physician* 2003 ; 68 : 1075-82. © 2003 American Family Physician. Tous droits réservés. Traduction et adaptation autorisées.

amélioration de 9 % de la survie des patients qui ont été soumis à ce type de suivi³.

CA 19-9

Le marqueur CA 19-9 est un antigène principalement synthétisé par le pancréas et la vésicule biliaire, mais aussi plus modestement par l'épithélium du tube digestif et de l'utérus. Sa sensibilité et sa spécificité sont impressionnantes pour les cancers du pancréas et des voies biliaires (*tableau I*). Toutefois, sa valeur prédictive positive reste inférieure à 1 %, en raison de la très faible prévalence de ces deux problèmes, même chez les patients à risque élevé (pancréatite chronique ou antécédents familiaux importants)¹. Notons que le CA 19-9 est associé à n'importe quelle affection, maligne ou non, des organes mentionnés précédemment. Fait intéressant : chez de 5 % à 10 % de la population – personnes ayant un groupe sanguin Lewis négatif – le taux de CA 19-9 sera toujours nul⁴.

Le CA 19-9 est pertinent seulement si on observe des symptômes évocateurs de cancer du pancréas, comme l'association d'un ictère et d'une masse à l'examen d'imagerie, par exemple. Toutefois, les études ne sont pas concluantes quant à la diminution de la morbidité ou de la mortalité lors de la détection précoce des cancers du pancréas⁴.

Le dosage de l'antigène CA 19-9 n'est pas suggéré dans le suivi post-traitement. Même s'il a été prouvé que le taux de CA 19-9, régulièrement dosé après une intervention, s'élève de un à vingt mois avant le diagnostic radiologique d'une récurrence, cette longueur d'avance ne fournit aucun avantage quant à la survie⁴.

CA 125

L'antigène CA 125 tapisse certains organes cavitaires ainsi que les annexes utérines. Le dosage du CA 125, dont la sensibilité est de 85 %, a eu des débuts prometteurs en ce qui concerne le cancer des ovaires. Malheureusement, sa sensibilité chute à 50 % pour les stades précoces. Par ailleurs, les études ne révèlent aucune amélioration de la survie des femmes chez qui on a diagnostiqué un cancer des ovaires grâce au CA 125⁵. De plus, ce marqueur a une faible spécificité et son taux augmente dans de nombreuses situations anodines, comme les menstruations, et même chez 1 % des femmes en santé⁶ (*tableau I*). Les troubles liés à la stimulation des surfaces séreuses, tels que l'ascite et l'épanchement pleural, provoquent aussi une augmentation du CA 125.

Le dosage de cet antigène est principalement d'intérêt chez les femmes ménopausées qui ont une masse pelvienne palpable : la valeur prédictive positive du

Tableau II

Indications pour la prescription d'une électrophorèse des protéines sériques

- Hyperviscosité sanguine ou vitesse de sédimentation très élevée
- Anémie *de novo* avec fatigue, perte de poids ou douleurs osseuses
- Ostéopénie, lésions ostéolytiques, fractures spontanées
- Insuffisance rénale avec sédiment urinaire
- Protéinurie de Bence-Jones
- Hypercalcémie
- Neuropathie périphérique inexplicquée
- Myélome multiple, maladie de Waldenström, amyloïdose

CA 125 pour un cancer de l'ovaire est alors de 98 %. Toujours pour cette affection, les différentes instances en oncologie recommandent aussi l'usage du CA 125 dans le suivi post-traitement tous les trois mois pendant deux ans¹.

Électrophorèse des protéines sériques : comme les lignes de la main ?

Le résident regarde le résultat de l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) d'Églantine avec appréhension. Avouons qu'il est plus facile de s'en remettre à l'hématologue ! Cependant, faisons fi de notre paresse intellectuelle ! Sans se substituer au spécialiste, il est important de reconnaître les maladies déterminantes dans l'évolution des patients.

EPS normale

L'EPS constitue une méthode de séparation des protéines plasmatiques dans un substrat sous l'influence d'un champ magnétique. Les protéines en question, soit l'albumine, les alpha-1 et 2 globulines, les bêtaglobulines et les gammaglobulines, migrent à des vitesses différentes selon leurs propriétés physiques respectives. Elles vont se fractionner naturellement en plusieurs zones (figure 1). C'est la portion gamma qui revêt le plus d'intérêt clinique, car elle n'est pratiquement

Figure 1

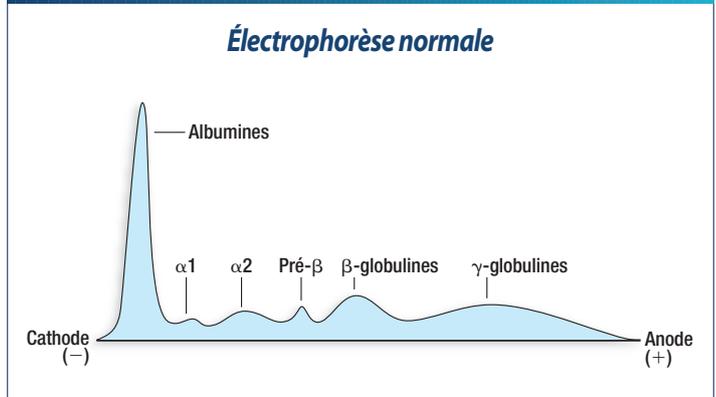


Figure 2

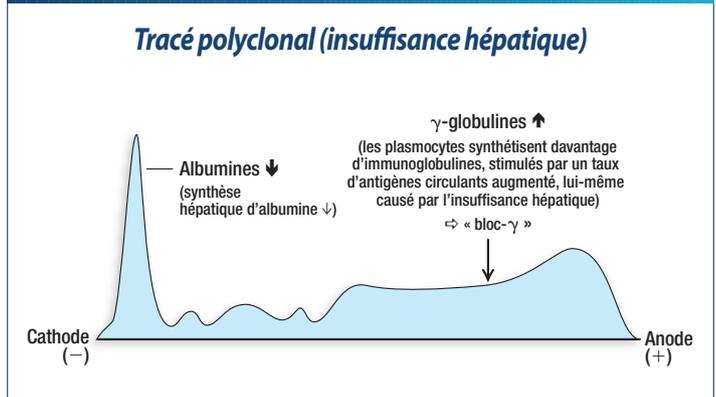
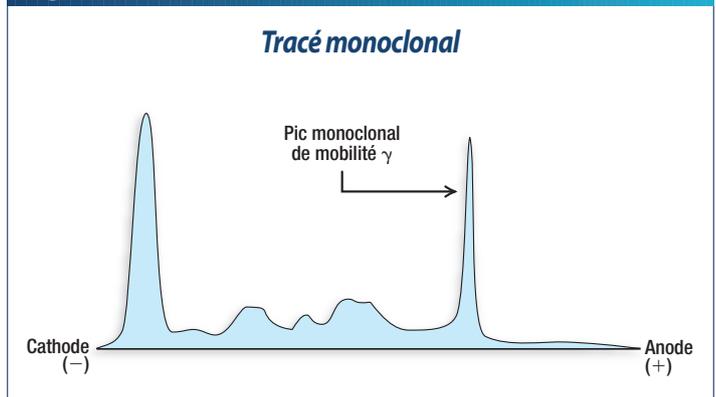


Figure 3



constituée que d'immunoglobulines synthétisées par des plasmocytes et qui font office d'anticorps.

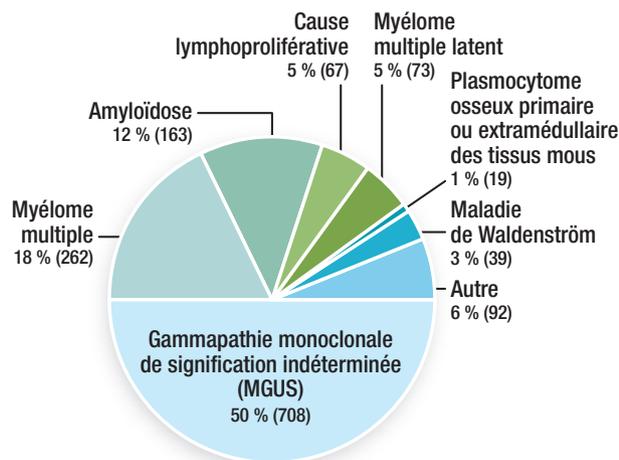
Plusieurs raisons peuvent nous amener à prescrire une EPS^{7,8} (tableau II). Toutes les maladies indiquées

Il n'est pas pertinent de connaître les tracés d'EPS spécifiques à chaque affection chez des patients hospitalisés. Par contre, il est primordial de distinguer un tracé polyclonal d'un autre monoclonal.

Repère

Figure 4

Causes des gammopathies monoclonales*



*Causes de 1423 cas de gammopathie monoclonale diagnostiqués en 2004 à la Clinique Mayo.

Source : Goldman L, Bennett JC. *Cecil Textbook of Medicine*. 21^e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2000. Figure 181-3 B, p. 979. Reproduction, traduction et adaptation autorisées.

dans le *tableau II* s'expriment en « gammopathies », c'est-à-dire qu'elles produisent des immunoglobulines caractéristiques en quantités déterminées. Il n'est pas pertinent de connaître les tracés d'EPS spécifiques à chaque affection chez des patients hospitalisés. Par contre, il est primordial de distinguer un tracé polyclonal d'un autre monoclonal (*figures 2 et 3*).

Tracé polyclonal

Un tracé polyclonal se caractérise par un pic à base élargie qui se limite généralement à la portion gamma de l'EPS (*figure 2*). Il peut être causé par n'importe quel processus inflammatoire, infectieux ou néoplasique (*tableau III*). Chaque zone aura une hauteur différente selon la maladie en question. On déplore toutefois de nombreux faux positifs et faux négatifs⁸. Bref, l'EPS avec tracé polyclonal manque de sensibilité et de spécificité pour une maladie précise et est peu utile en soi. Par contre, elle nous permet d'éliminer (à moins d'un doute clinique persistant) la possibilité d'une gammopathie monoclonale.

Tableau III

Diagnostiques différentiels des gammopathies polyclonales

- Infections virales (mononucléose, varicelle, VIH, etc.)
- Infections bactériennes (endocardite, ostéomyélite, etc.)
- Maladies du tissu conjonctif (lupus, artérite temporale, etc.)
- Maladies hépatiques (consommation d'alcool, cholangite, cirrhose, etc.)
- Cancers

Tracé monoclonal

Il est primordial de différencier la gammopathie polyclonale de la forme monoclonale. Cette dernière se démarque par la protéine M : un pic étroit et bien défini en « clocher d'église » (*figure 3*) qui se situe généralement dans la portion gamma mais s'étend parfois au-delà. La protéine M est un amalgame hétérogène de deux chaînes polypeptidiques légères (kappa et lambda) et de deux des chaînes lourdes parmi les suivantes : IgG, IgM, IgA, IgD ou IgE. L'EPS ne permet pas de repérer ces chaînes polypeptidiques, mais seulement de quantifier le pic M dans son ensemble.

Huit pour cent de la population âgée présente des gammopathies monoclonales⁷ qui incluent des états néoplasiques ou qui peuvent potentiellement le devenir (comme une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) (*figure 4*)⁸. Ces affections provoquent une prolifération disproportionnée d'un clone cellulaire. Ce dernier synthétise une immunoglobuline constituée des chaînes polypeptidiques mentionnées plus haut dans des proportions spécifiques.

L'EPS est donc un excellent outil de dépistage. Par contre, elle peut manquer de sensibilité pour les pics M très discrets ou non restreints à la portion gamma. De plus, l'EPS ne permet pas de trouver les chaînes polypeptidiques qui composent le pic M. Si votre impression clinique est forte, mais n'est pas confirmée par un

La fonction thyroïdienne ne devrait pas être évaluée chez les patients hospitalisés, à moins qu'on puisse imputer la raison de l'admission à une maladie de la thyroïde.

Repère

tracé monoclonal ou encore si l'EPS montre effectivement un pic monoclonal, vous devez continuer votre évaluation par une immunofixation et d'autres tests diagnostiques, comme l'électrophorèse des protéines urinaires. Ces méthodes sont plus sensibles que l'EPS pour le dépistage d'une gammopathie monoclonale et, surtout, peuvent permettre de repérer les chaînes polypeptidiques qui la composent⁹ (encadré 1).

Et si le malade n'était pas vraiment malade ?

Élémentaire, mon cher résident. Nous traitons des patients et non des chiffres ! Un dernier effort !

Hormone thyroïdienne (TSH)

Toutes les raisons sont bonnes pour prescrire un dosage de la TSH. Ce test est disponible, de bonne qualité et facile à interpréter. En outre, le prélèvement n'est lié à aucune contrainte temporelle. Pourtant, chez les patients âgés hospitalisés pour des maladies graves, des études ont prouvé que le taux de TSH pouvait être diminué ou augmenté, même en l'absence de maladie thyroïdienne sous-jacente¹⁰⁻¹². Jusqu'à 15 % des patients hospitalisés présenteraient des taux de TSH, de T₃ ou de T₄ anormaux en réponse à une maladie non thyroïdienne ou à des médicaments¹³.

Ce phénomène est appelé « syndrome des maladies générales chez un euthyroïdien » ou *euthyroid sick syndrome* en anglais. Sa pathogenèse est mal comprise, mais met probablement en cause une multitude de mécanismes, dont le transport et l'élimination des hormones thyroïdiennes. On avance l'hypothèse que le patient euthyroïdien souffrant de certaines maladies aiguës ou chroniques¹⁰⁻¹² (tableau IV) présenterait une hyperthyroïdie transitoire, puis une hypothyroïdie¹⁴.

La mortalité et la morbidité associées à ce syndrome

Encadré 1

Exemple d'application de l'EPS

À l'électrophorèse des protéines sériques d'Églantine, vous observez un pic M supérieur à 2,5 g/dl, ce qui évoque un myélome multiple si on tient compte de sa lombalgie. Il pourrait aussi s'agir d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Vous procédez à l'immunofixation, qui vous révèle que la protéine M est constituée à 60 % de la chaîne lourde IgG. Une électrophorèse des protéines urinaires montre également des chaînes légères de protéines de Bence-Jones lambda et kappa.

dépendent de l'état du patient. Aucun traitement n'est indiqué, et le taux de TSH revient à sa valeur de base lors de la guérison du patient¹⁵.

La fonction thyroïdienne ne devrait donc pas être évaluée chez les patients hospitalisés, à moins qu'on puisse imputer la raison de l'admission à une maladie de la thyroïde.

Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation a été découverte en 1897. Son utilisation, selon la méthode de Westergren telle que nous l'appliquons aujourd'hui, date de 1977¹⁶. C'est donc un test qui jouit d'une littérature abondante.

Rappelons qu'il s'agit de la vitesse, en mm/h, à laquelle les érythrocytes s'amalgament entre eux et se dissocient du liquide plasmatique dans la première heure après le prélèvement. Un état inflammatoire se traduit par une synthèse excessive de protéines diverses, dont le fibrinogène, ce qui aura pour conséquence d'« alourdir » les globules rouges qui formeront des amas plus rapidement¹⁷.

La compréhension de la physiopathologie de la vitesse de sédimentation nous fait réaliser pourquoi elle n'est

Facteurs ayant un effet sur le taux de TSH



- Malnutrition
- Période suivant un infarctus
- Insuffisance rénale chronique
- Hépatite
- Cirrhose
- VIH



- Jeûne
- Insuffisance rénale chronique
- Maladies hépatiques
- Sepsis



- Obésité
- Intervention chirurgicale
- Cancer
- Hématome sous-dural

Tableau V

Facteurs influant sur la vitesse de sédimentation

↑	↓
⊗ Insuffisance cardiaque	⊗ Cholestase
⊗ Anémie	⊗ Hépatite aiguë
⊗ Hypothyroïdie	⊗ Cachexie
⊗ Insuffisance rénale chronique	⊗ Produits de contraste
⊗ Grossesse	⊗ Cortisone
⊗ Hypoalbuminémie	⊗ Anti-inflammatoires non stéroïdiens
⊗ Contraceptifs hormonaux	⊗ Aspirine
⊗ Obésité	⊗ Acide valproïque
⊗ Âge	
⊗ Sexe féminin	

ni sensible ni spécifique. Plusieurs facteurs ont un effet sur la valeur, d'où la nécessité de faire quelques ajustements¹⁷ (tableau V et encadré 2).

Ajoutons que la vitesse de sédimentation a une cinétique très lente, sa demi-vie variant de 96 à 144 heures¹⁶. Il faut donc quelques jours avant qu'une affection augmente la vitesse de sédimentation et quelques jours après le traitement pour en voir l'effet anti-inflammatoire.

Il est généralement admis que la vitesse de sédimentation est utile dans les cas de polymyalgia rheumatica et d'artérite temporale. Pourtant, selon de vastes études, la valeur serait normale dans de 7 % à 20 % des cas de polymyalgia rheumatica et 1,5 % des cas d'artérite temporale^{16,18} !

Protéine C réactive ?

Devant tous ces désavantages de la vitesse de sédimentation, le dosage de la protéine C réactive semble attrayant. Cette protéine, synthétisée par le foie, est produite en quantité excessive lors d'un état inflammatoire. C'est donc un marqueur direct. La spécificité de cette protéine est meilleure que celle de la vitesse de sédimentation et sa demi-vie est plus courte (24 h)¹⁷. Le taux de protéine C réactive va donc s'élever et s'abaisser plus rapidement que la vitesse de sédimentation. Tout comme pour cette dernière, le dosage de la protéine C réactive a une corrélation avec

Encadré 2

Vitesse de sédimentation selon le sexe et l'âge

$$\otimes \text{ Hommes} = \text{âge (années)} \div 2$$

$$\otimes \text{ Femmes} = (\text{âge [années]} + 10) \div 2$$

l'étendue et la gravité de la plupart des maladies inflammatoires rhumatismales.

La protéine C réactive ne constitue pas une panacée pour autant. En effet, plusieurs études ont révélé une variation importante du taux de cette protéine dans la population asymptomatique, probablement attribuable à des états inflammatoires bénins, comme une plaie ou une gingivite par exemple. De nombreuses situations non inflammatoires peuvent aussi faire légèrement augmenter le taux de protéine C réactive, telles qu'un indice de masse corporelle élevé ou l'utilisation de contraceptifs oraux. Et c'est sans compter la controverse autour de la valeur prédictive de la protéine C réactive dans la maladie coronarienne.

Parfois, les résultats de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C réactive sont discordants. Cette dissociation est généralement temporelle ou attribuable à la vitesse de sédimentation. Une des rares exceptions à cette règle est le lupus érythémateux disséminé actif, dans lequel la vitesse de sédimentation sera élevée et le taux de protéine C réactive, normal.

On réalise donc qu'aucun paramètre n'est totalement spécifique et que la vitesse de sédimentation ou le taux de protéine C réactive peuvent être élevés pour une autre raison qu'un syndrome inflammatoire. C'est pourquoi les différentes associations internationales d'hématologie recommandent de ne jamais se fier à un seul marqueur dans ses évaluations¹⁸.

VOUS CONCLUEZ qu'Églantine souffre d'un myélome multiple. Les autres bilans sont peu significatifs dans ce contexte. L'hématologue confirme votre diagnostic et suivra la patiente en externe. Quant à votre résident, il semble avoir bien compris : le vampirisme ne doit pas supplanter un examen clinique minutieux !

Les différentes associations internationales d'hématologie recommandent de ne jamais se fier à un seul marqueur dans ses évaluations.

Repère

Les tests sont parfois plus faciles à prescrire qu'à interpréter. Vous vous attentez à l'évaluation de votre étudiant, et lui, à la préparation du congé d'Églantine. 🍷

Date de réception : 17 février 2009

Date d'acceptation : 17 mars 2009

La D^{re} Tasnime Akbaraly n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

- Perkins G, Slater E, Sanders G et coll. Serum Tumor Markers. *Am Fam Physician* 2003 ; 68 : 1075-82.
- Bast RC, Ravdin P, Hayes DF et coll. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1865-78.
- Bruinsvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et coll. Follow-up of patients in colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994 ; 219 : 174-82.
- Lévy P. Adénocarcinome du pancréas : le dosage du CA 19-9 a-t-il un intérêt ? *Press Med* 2008 ; 37 : 88-94.
- Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N et coll. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 1207-10.
- Carlson K. Screening for ovarian cancer. *UpToDate*, Version 16.3. Dernière révision : octobre 2008. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 18 janvier 2009).
- O'Connell T, Horita T, Kajrav B. Understanding and Interpreting Serum Protein Electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005 ; 71 : 105-12.
- Goldman L, Bennett JC. *Cecil Textbook of Medicine*. 21^e éd. Philadelphia : WB Saunders ; 2000. p. 979.
- Rajkumar S. Recognition of monoclonal proteins. *UpToDate*, Version 16.3. Dernière révision : octobre 2008. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 18 janvier 2009).
- Finucane P, Rudra T, Church H et coll. Thyroid function tests in elderly patients with and without an acute illness. *Age Ageing* 1989 ; 18 (6) : 398-402.
- Bhakri HL, Fisher R, Khadri A et coll. Longitudinal study of thyroid function in acutely ill elderly patient using a sensitive TSH assay-defer testing until recovery. *Gerontology* 1990 ; 36 (3) : 140-4.
- Ross D. Thyroid function in nonthyroidal illness. *UpToDate*, Version 16.3.

Summary

Laboratory 101: what you'd rather not know! Diagnostic tests are more and more numerous and available, but does it mean they are useful? For example, the carcinoembryonic antigen (CEA) must be used in colorectal cancer follow-up and CA 19-9 should be dosed when there is a suspicion of pancreatic cancer with suggestive symptoms. For its part, the main interest for CA 125 antigen levels concerns cases of postmenopausal women with a palpable pelvic mass. The electrophoresis of serous protein is helpful when a polyclonal gammopathy can be distinguished from a monoclonal gammopathy, which could be neoplastic. Moreover, TSH dosage is not advised during hospitalization; there are chances that the values might be altered by a non thyroid disease. Finally, when an inflammatory state is suspected, sedimentation rate and C-reactive protein should both be dosed since they are neither very sensitive nor specific. If laboratory analyses are easy to prescribe, their interpretation is not as simple. This is why they should not serve as a replacement for a thorough clinical exam.

Dernière révision : octobre 2008. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 17 janvier 2009).

- British Thyroid Association. UK guidelines for the use of thyroid function tests. 2006. Site Internet : www.british-thyroid-association.org/Guidelines (Date de consultation : le 18 janvier 2009).
- Hershman J. The Merck Manuals. Euthyroid Sick syndrome. 18^e éd ; 2005. Dernière révision : juin 2008. Site Internet : www.merck.com (Date de consultation : le 17 janvier 2009).
- Aytug S, Shapiro L. Euthyroid Sick Syndrome. Mis à jour en septembre 2007. Site Internet : www.emedicine.medscape.com (Date de consultation : le 16 janvier 2009).
- Lessing P, Delminico S. Une vitesse de sédimentation élevée. *Forum Med Suisse* 2007 ; 7 : 766-9.
- Collège français des enseignants en rhumatologie. Réaction inflammatoire ; aspects biologiques et cliniques ; 2005. Site Internet : <http://cofer.univ-lille2.fr> (Date de consultation : le 18 janvier 2009).
- Kushner L. Acute phase reactants. *UpToDate*, Version 16.3. Dernière révision : Octobre 2008. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 18 janvier 2009).