

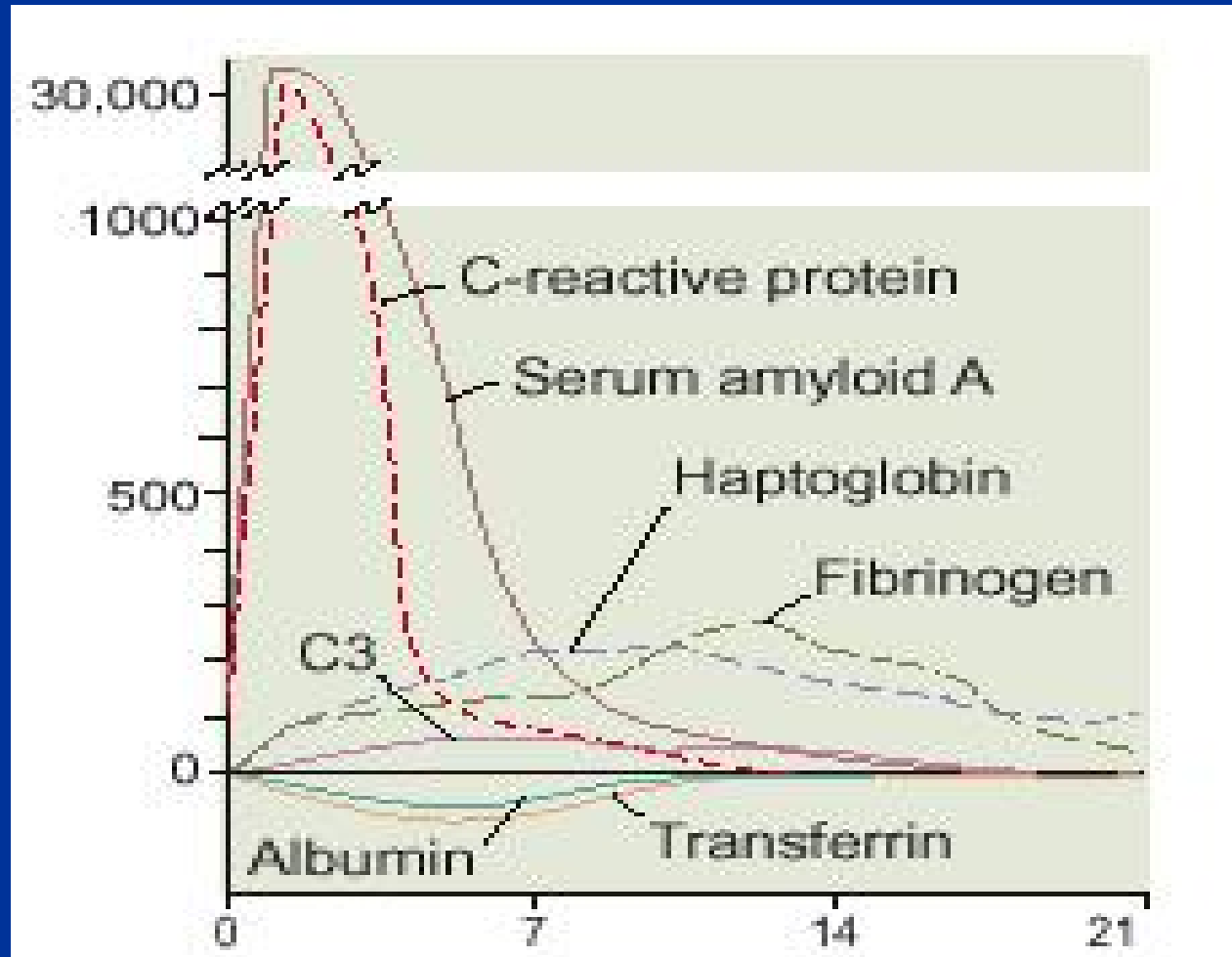
Comment suivre l'inflammation aiguë biologique ?

- Les protéines de l'inflammation
- Pourquoi la CRP
- Le concept de micro-inflammation



Les protéines de la phase aigüe

Taux plasmatique (% de variation)



Jours après le Stimulus

Gabay and Kushner, N. Engl. J. Med., 340:448-454, 1999

Les protéines de réponse rapide et intense :

- * Augmentation massive (X 10, 100, 1000)

- * Demi vie de 8 à 19 heures

- * SAA (Serum Amyloïd A)

 - Famille de protéines polymorphes (4 gènes)

 - Apolipoprotéines associées aux HDL3

 - Facilite l'uptake des HDL par les monocytes

 - Diminue l'uptake par l'hépatocyte

 - Capture du cholestérol sur le site inflammatoire

 - Redistribution secondaire pour la réparation

- * Pentraxines : CRP et Serum Amyloïd P Component (SAP)

Les protéines de réponse plus lente et d'intensité modérée :

*Augmentation modérée (X 1,5 à 4)

*Augmentent après 3-4 jours / Demi vie de 3 à 6 jours :

X1,5 : Fraction C3
 Céruleoplasmine

X 2-4: Orosomucoïde (α 1 acid glycoprotéine)
 α 1 antitrypsine
 Haptoglobine
 Fibrinogène

Les réponses dysharmonieuses

- Haptoglobine - hémolyse
- Fibrinogène - Coagulation intravasculaire
- Alpha 1-antitrypsine - vascularites
- Complement C3 - Maladies à complexes immuns
- Ferritine normale si carence martiale

En pratique : les protéines de la phase aigue

Le marqueur idéal :

- Spécifique de la réaction inflammatoire
- Indépendant des étiologies
- Cinétique rapide
- Augmentation importante pour une réaction faible
- Dosage facile, reproductible, standardisé
- Coût modéré

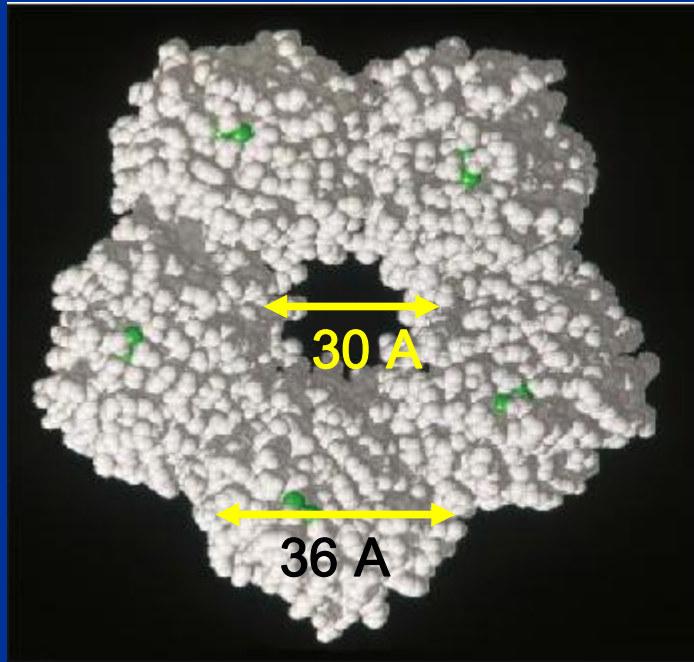
Le(s) marqueur(s) accessible(s) en pratique :

- Une protéine à cinétique rapide : CRP (B25)
- Une protéine à cinétique plus lente : orosomucoïde (B35),
Fibrinogène (B20),
Haptoglobuline (B35)

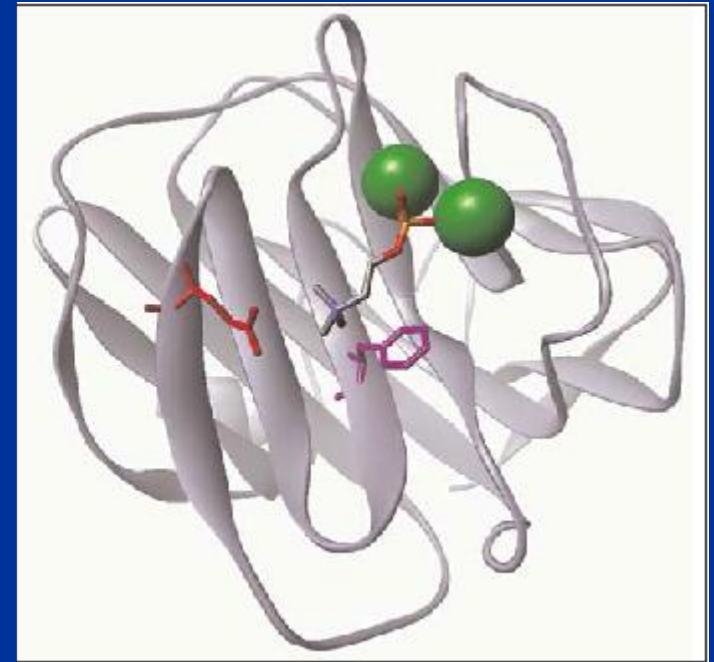
Que reste-t-il de la VS ?

- Fable spécificité :
 - Faux positifs (Anémie, IRC, S. Néphrotique, Hyperlipidémie, Hypergamma ...)
 - Facteurs de diminution de la VS (polyglobulie, Cryo, hypofibrinémie ...)
- Marqueur tardif : > 48 heures car dépend de la fibrine
- Seul intérêt le LED ?

Pourquoi la CRP ?



102 A



207 Acides aminés :
Feuillets Béta
antiparallèles

La CRP un marqueur précoce et spécifique

1) Régulation de synthèse uniquement transcriptionnelle :

L'inducteur principal : L'IL-6

Doit agir en synergie avec IL-1b, Glucocorticoïdes, Complément ...

Instabilité du transcript, Plus de stimulus, plus de synthèse

2) Lieu de synthèse :

Foie :

En condition basale :

Assemblage des pentamères

Rétention par 2 estérases-

Après stimulation :

Temps de sécrétion réduit de 18 h à 75 min. Par diminution de l'affinité vis à vis des estérases

Sécrétion extrahépatique : Neurones, lymphocytes, plaques d'athérome

3) Catabolisme majoritairement hépatique :

Demi-vie de 19 heures (quelque soit le niveau)

=> Le principal déterminant du taux plasmatique est la vitesse de synthèse

La CRP : une molécule à double face

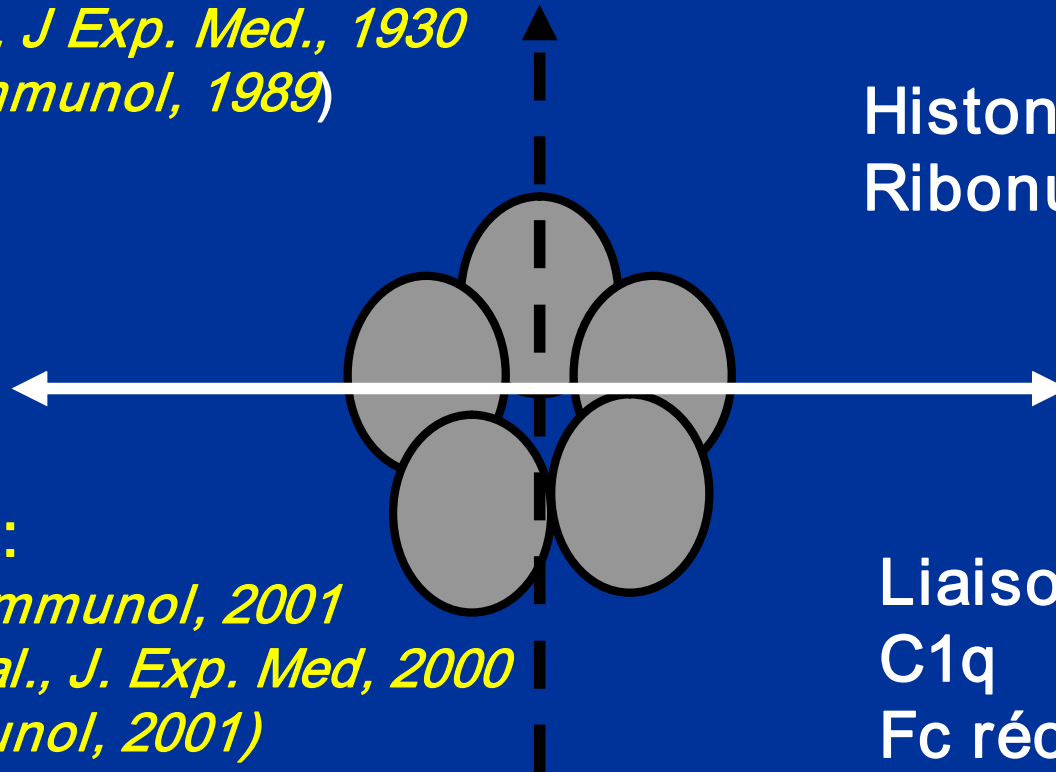
Face de reconnaissance :

*(Tillet and Francis, J Exp. Med., 1930
Du Clos et al., J Immunol, 1989)*

Phosphocholine

Ca⁺⁺ dépendante

Histones,
Ribonucléoprotéines...



Face effectrice :

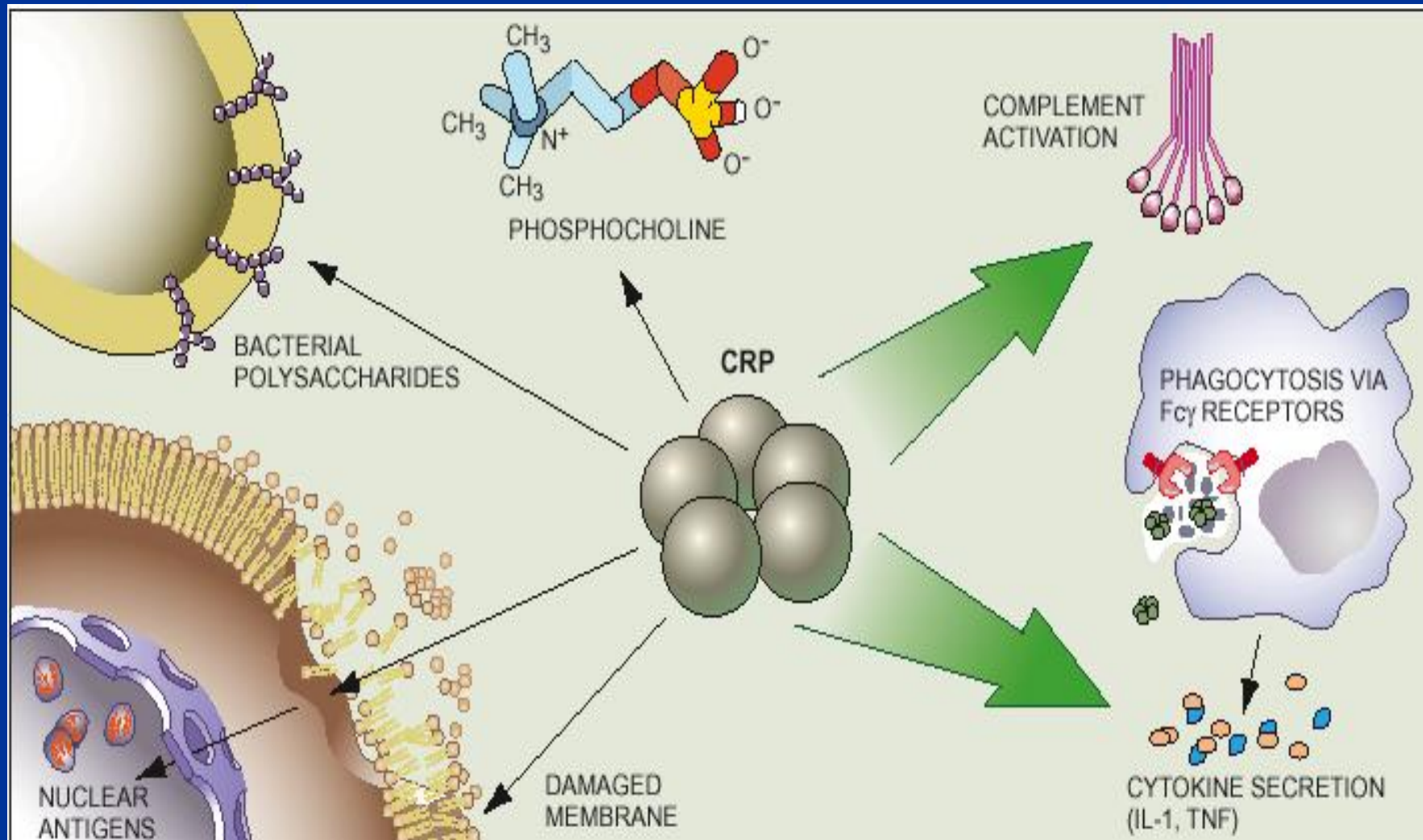
*(Agrawal et al., J Immunol, 2001
Gershov et al., et al., J. Exp. Med, 2000
Mold et al., J Immunol, 2001)*

Liaison aux

C1q

Fc récepteurs des IgI
(Fc γ RI et Fc γ RIIa)

Fonction : « Opsonophagocytosis »



Détermination de la CRP en pratique :

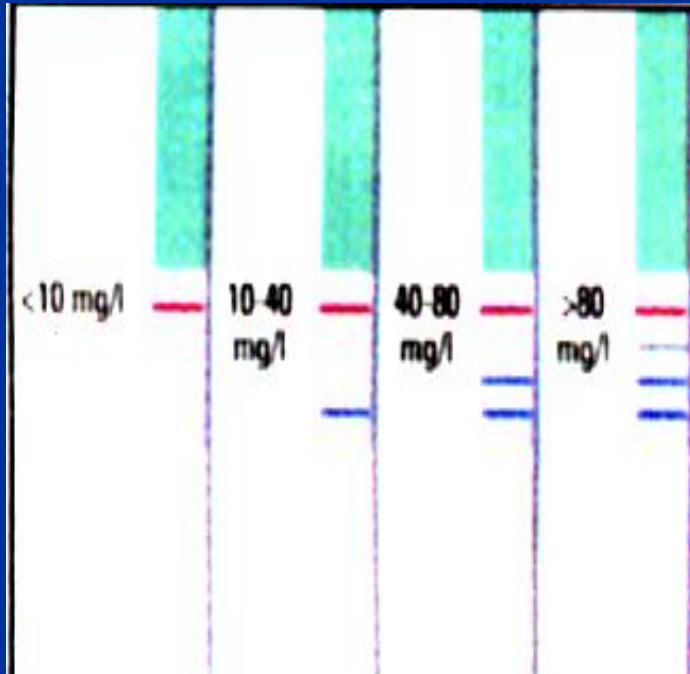
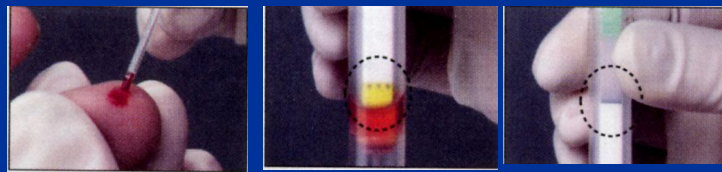
Les limites de détection

- “Méthodes historiques” :
 - Agglutination latex : 10 mg/L
- Standard:
 - Immunonéphélémétrie : 2-5 mg/L
 - Immunoturbidimétrie : 5-10 mg/l
- CRP ultrasensible (hs-CRP) :
 - “Particle-enhanced nephelometry” : 0,05-2 mg/L
 - “Particle-enhanced turbidimetry” : 0,05-5 mg/L

Quels marqueurs sont pertinents pour une évaluation rapide ?

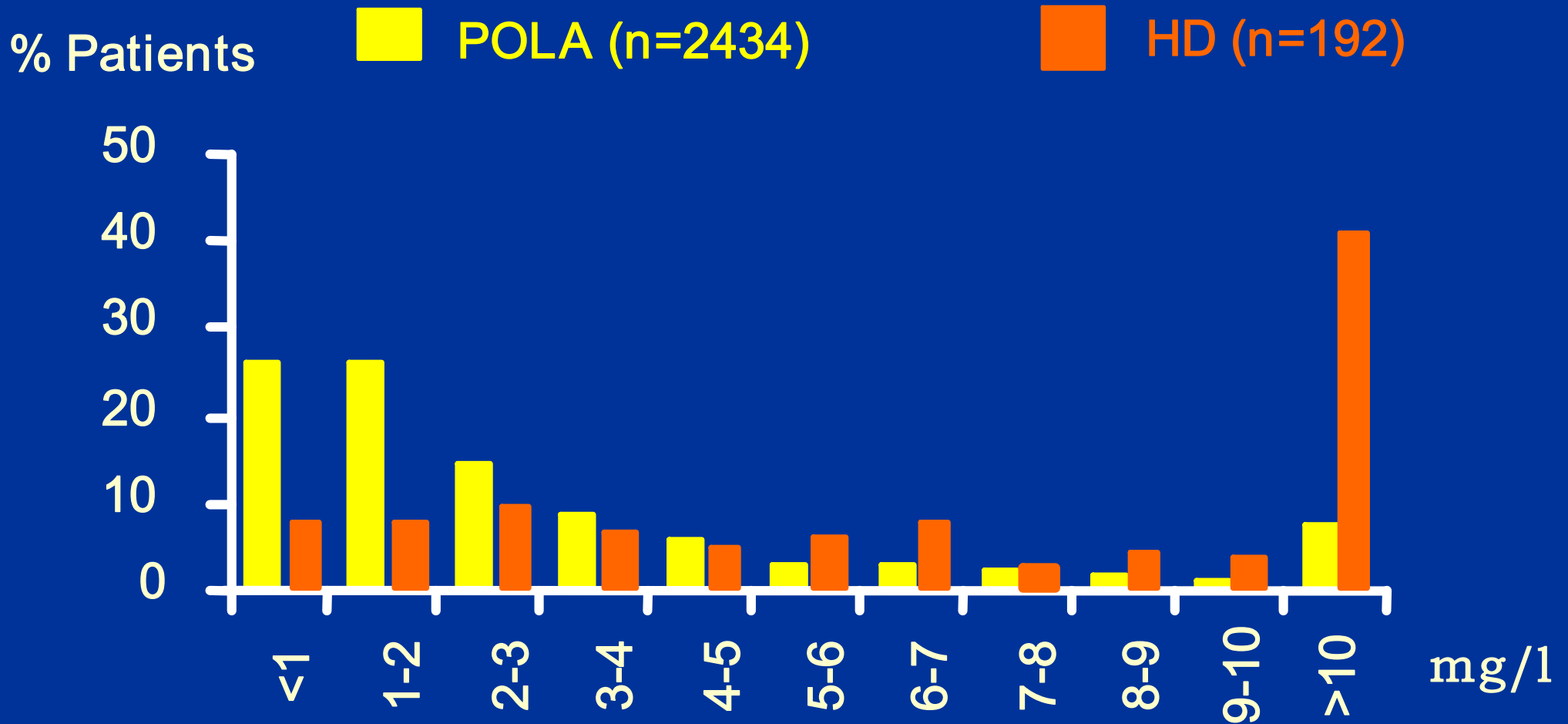
Dans les services d'urgence ? En délocalisée ?

CRP bandelette (Actim) :



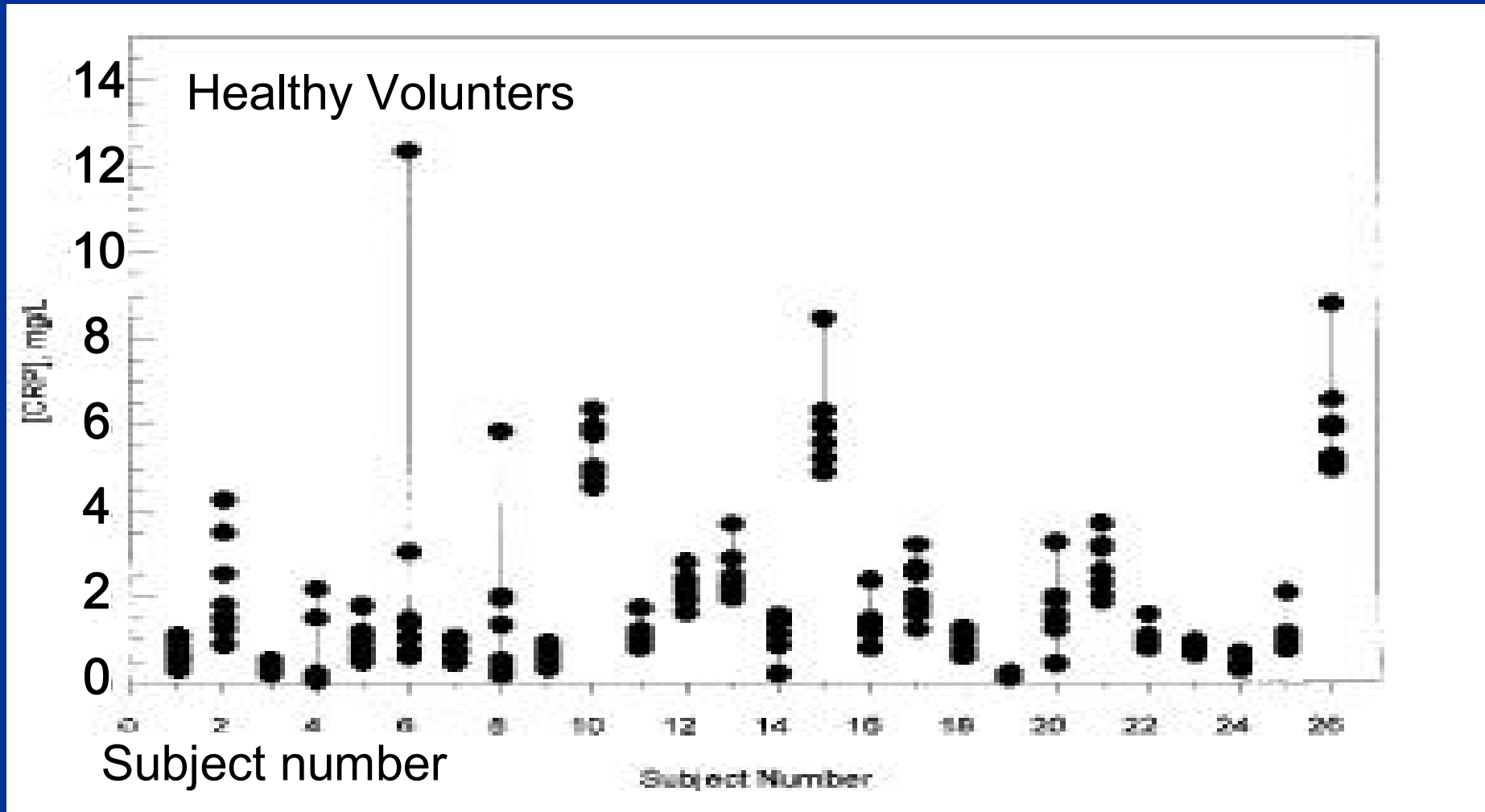
	n	Concordants (%)	Discordants (%)	Faux +	Faux -
< 10 mg/l	64	58 (90,62)	6 (9,37)	5 (7,81)	0
10 – 40 mg/l	49	42 (85,71)	7 (14,28)	4 (8,16)	3 (6,12)
40 – 80 mg/l	21	16 (76,19)	5 (23,81)	2 (9,52)	3 (14,28)
➤ 80 ➤ mg/l	43	31 (72,90)	12 (27,91)	0	12 (27,91)
Total	177	147 (83,05)	30 (16,95)	11 (6,21)	18 (10,17)

Répartition de la CRP : le concept de microinflammation



Dupuy et al., Néphrologie, 2003;

Variabilité intraindividuelle de la CRP ?



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

Facteurs de variabilité interindividuelle:

1) Age :

Élévation 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 Rifai 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

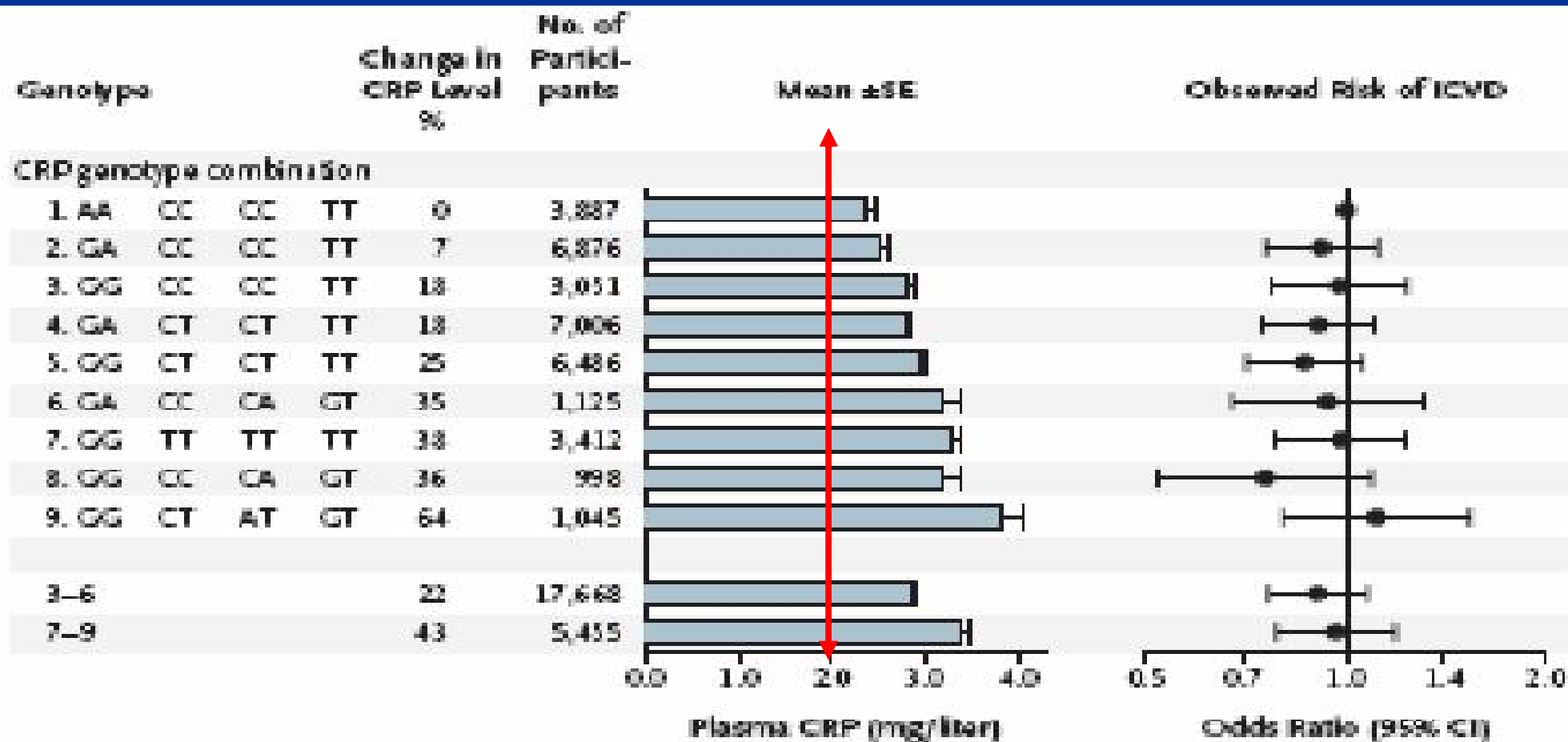
4) Facteurs exogènes :

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

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

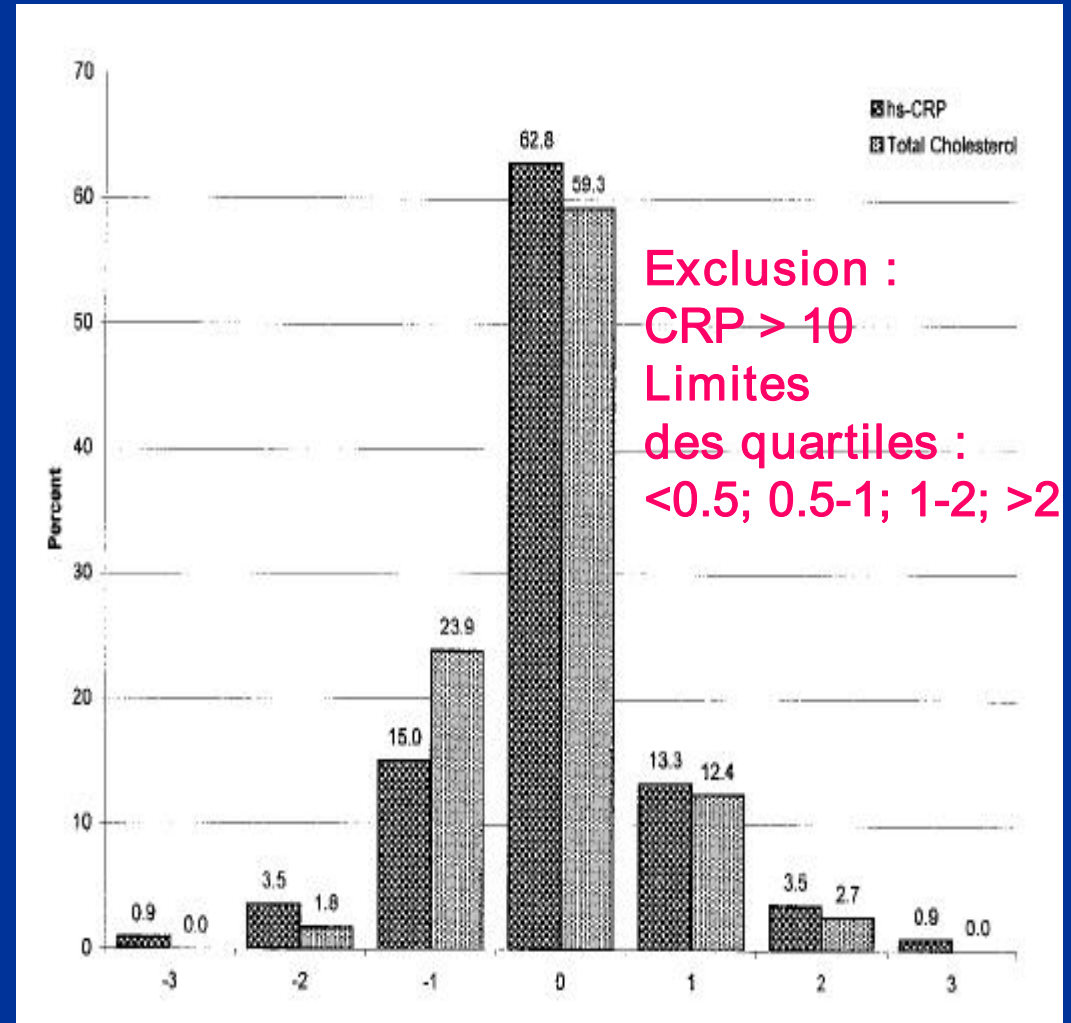
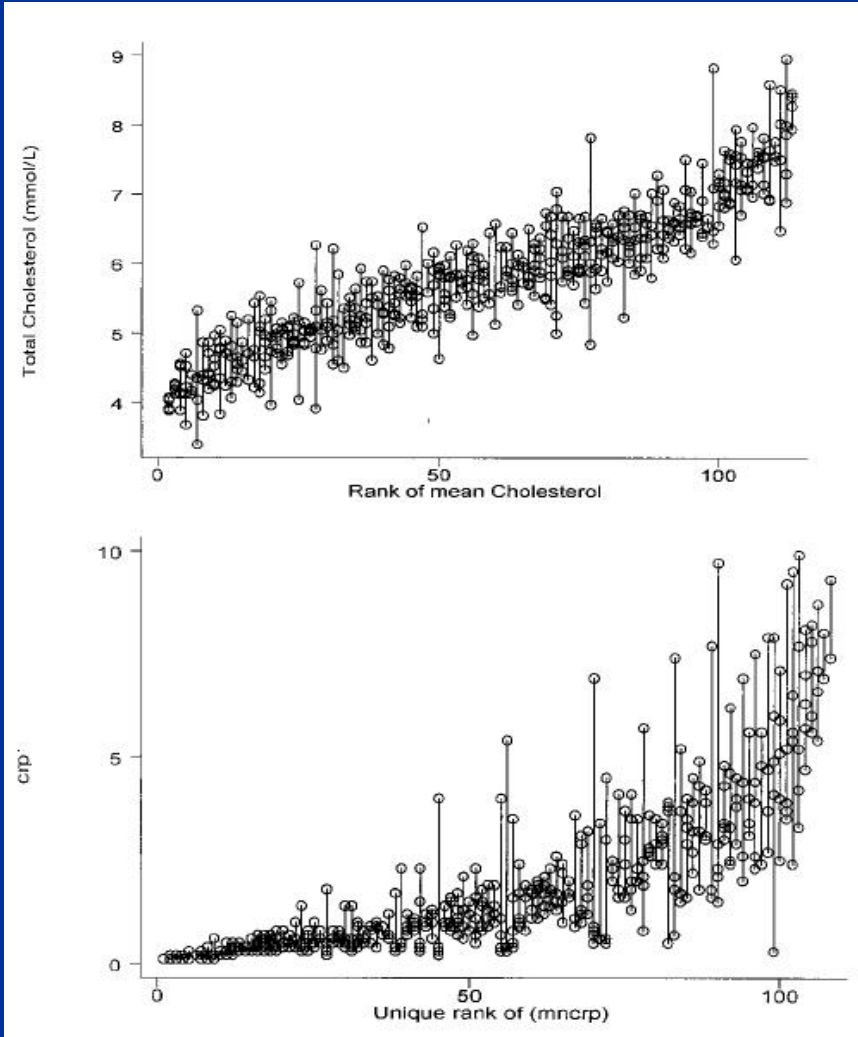
5) Facteurs génétiques ?

Polymorphisme de la CRP et risque vasculaire ?



Variabilité en population :

(N= 113 sous groupe de Season; 4 mesures sur 1 an)



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

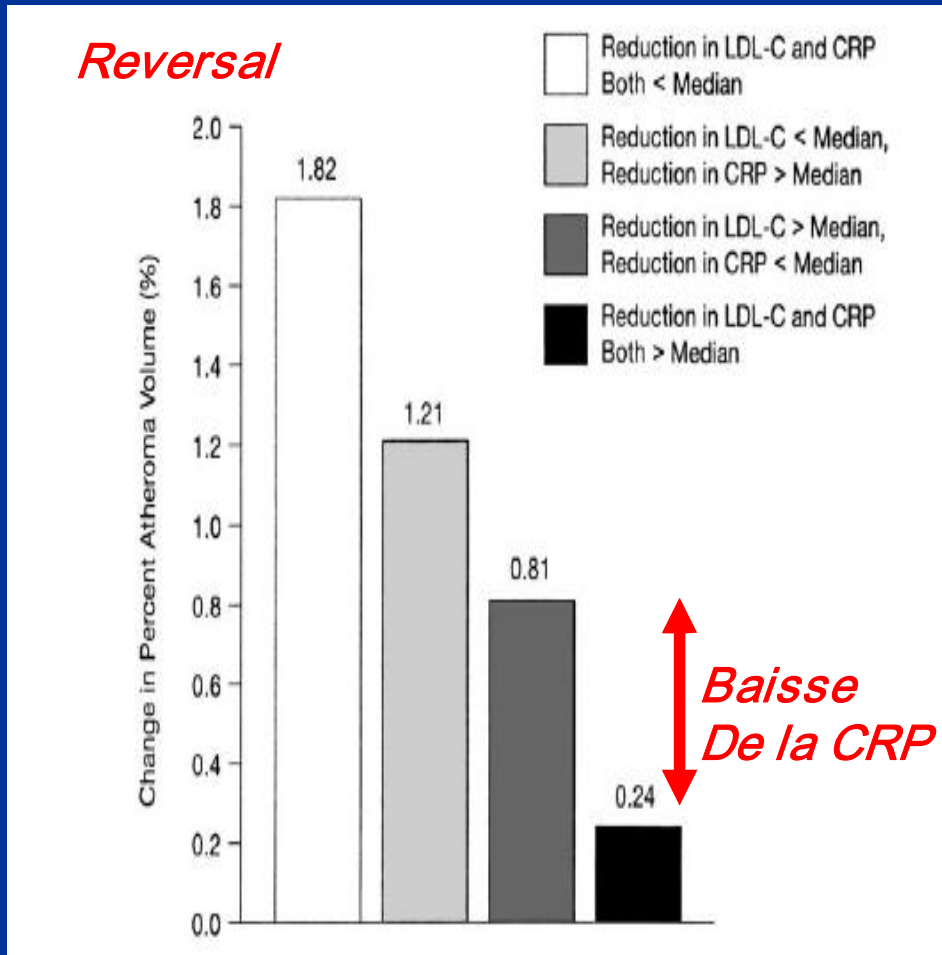
1) Eliminer les CRP > 10 mg pour le risque vasculaire :

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

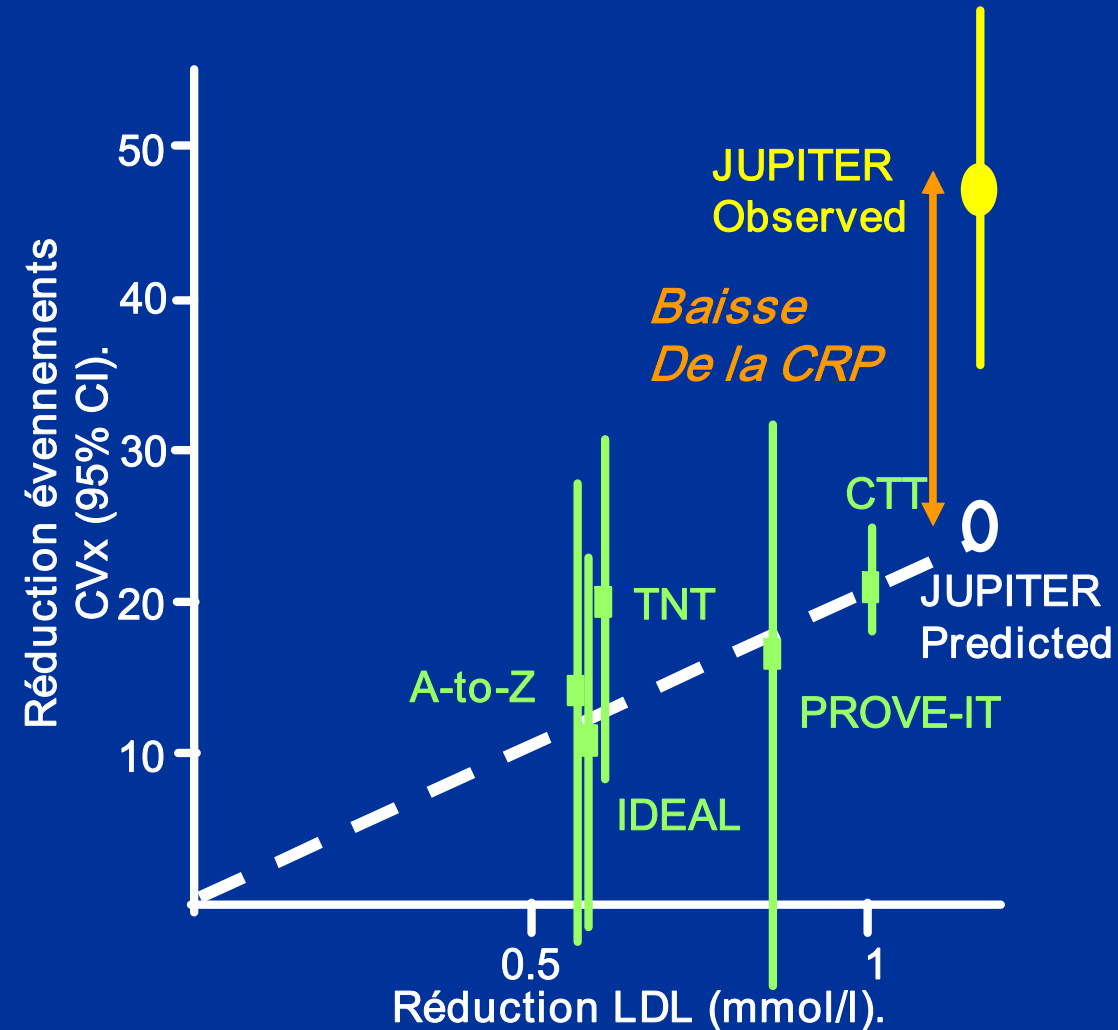
2) Considérer 2 mesures de hs-CRP :

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

La baisse de la CRP : une cible synergique avec le LDL cholestérol



Nissen, Am J Cardiol 2005; 96:61F-68F.



Ridker et al., NEJM, 2008.