

C-REACTIVE PROTEINE

DEFINITION

La C-réactive protéine (CRP) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Synthétisée par les hépatocytes sous le contrôle de cytokines comme l'interleukine 6, l'interleukine 1 et le *Tumor Necrosis Factor* alpha, sa demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures. La CRP est présente en très faible quantité chez les sujets en bonne santé. Sa concentration sanguine peut augmenter très rapidement et dans des proportions très importantes (jusqu'à 1000 fois) en réponse à des stimuli externes, puis revenir tout aussi rapidement à des valeurs normales. Ces caractéristiques font qu'elle est largement utilisée pour le diagnostic clinique et le suivi de nombreuses maladies infectieuses ou systémiques. Par ailleurs, la CRP a, depuis les années 2000, connu un regain d'intérêt comme marqueur de risque cardiovasculaire avec l'apparition de nouvelles techniques de dosage dites « ultrasensibles » (CRP_{us}).

Synonymes : protéine C-réactive, CRP.

BIOPATHOLOGIE

Le rôle physiologique exact de la CRP reste mal connu : elle jouerait un rôle central dans la défense contre des agents extérieurs en stimulant la synthèse de facteurs tissulaires et en activant le complément. Sa forte amplitude de variation et sa demi-vie courte en font un marqueur de choix de la réaction inflammatoire aiguë.

Par ailleurs, il est aujourd'hui bien établi que l'inflammation fait partie intégrante de l'athérosclérose. Il était donc logique de s'intéresser à des marqueurs de l'inflammation comme la CRP pour prédire l'athérosclérose ou évaluer un pronostic de la maladie athéromateuse. Il a récemment été proposé d'inclure la CRP ultrasensible (cf. *Méthodes de dosage*) comme marqueur de risque supplémentaire dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, mais l'intérêt de cette détermination reste discuté et actuellement limité à certains sous-groupes de patients.

INDICATIONS DU DOSAGE

CRP : marqueur d'inflammation et/ou d'infection utilisé pour :

- le diagnostic précoce d'une infection bactérienne ou fongique, notamment en néonatalogie, en pédiatrie et chez les sujets à risque (patients neutropéniques, greffés de moelle) ; la détection d'une complication infectieuse après une intervention chirurgicale... ;
- le suivi d'une antibiothérapie ;

- apprécier l'activité d'une maladie inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn...);
- l'établissement des profils protéiques inflammatoires et nutritionnels.

CRP_{us} : ce dosage est recommandé (*American Heart Association/American College of Cardiology, 2010*) :

- chez des sujets coronariens à risque cardiovasculaire intermédiaire, ainsi que chez les patients en angor instable, afin de disposer d'arguments pour aider à mettre en place une démarche de prévention (contrôle des facteurs de risque).
- A ce jour, le dosage de CRP_{us} reste déconseillé dans les autres indications potentielles (marqueur de resténose après angioplastie, dépistage systématique du risque cardiovasculaire dans la population générale...).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ? Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) augmente la CRP. Une utilisatrice régulière de THS a des valeurs de CRP augmentées d'un facteur voisin de 2 ; chez les anciennes utilisatrices, la CRP sérique reste légèrement supérieure à celle mesurée chez les femmes jamais traitées. L'influence de la contraception orale sur la CRP reste discutée. Les statines (Zocor®, Lescol®, Vasten®, Tahor®...) entraînent une diminution de la CRP (effet indépendant de la dose) dès l'initiation du traitement (baisse de 15 à 25 % après 6 semaines de traitement). Certains fibrates (Lipanthyl® et Sécalip®) diminuent également la CRP.

METHODES DE DOSAGE

En fonction des objectifs, il est possible d'utiliser :

- la technique « conventionnelle » pour l'évaluation de l'inflammation (domaine de mesure ≥ 5 mg/l) ;
- la technique ultrasensible pour le dépistage du risque cardiovasculaire (domaine de mesure 0,1 à 20 mg/l) ;
- les techniques de 3^e génération (domaine de mesure étendu de 0,1 à 200 mg/l).

De nombreuses méthodes et combinaisons analytiques sont disponibles :

- techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide : turbidimétrique ou néphélométrique.
- ELISA, immunodiffusion radiale, techniques

d'agglutination de particules de latex... Il est recommandé d'utiliser une technique immunoturbidimétrique ou immunonéphélométrique quantitative et adaptée à l'urgence. Il n'existe pas actuellement de méthode de référence, mais la méthode de comparaison la plus courante (utilisée dans le consensus américain, *Center of Disease Control-American Heart Association*) est la méthode néphélométrique Siemens.

VALEURS DE REFERENCE

Chez les sujets sains, les valeurs de CRP sont habituellement < 6 mg/l ; pour la CRPus, un seuil < 3 mg/l a été proposé dans l'évaluation du risque cardiovasculaire par l'*American Heart Association/American College of Cardiology*, 2003.

Matériau de référence : il en existe un de l'Organisation mondiale pour la Santé (WHO IRP 85/556) et un européen (CRM 470), titré à 39 mg/l par rapport au précédent, tous deux adaptés à la mesure de la CRP traditionnelle. En France, le CRM 470 est couramment utilisé par les industriels, mais il serait préférable de disposer d'un matériel de référence secondaire pour les techniques ultrasensibles ou à domaine de mesure étendu.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS BIOLOGIQUES

- **L'âge** : chez le nouveau né, la CRP sérique est légèrement plus élevée dans les 2 premiers jours de vie : 5 mg/l à la naissance, 14 mg/l à J1 et 9,7 mg/l en moyenne à J2. Chez l'adulte, elle augmente avec l'âge et cette augmentation est généralement associée à un risque cardiovasculaire accru. Toutefois, le dosage de la CRPus chez les seniors est difficile car il existe de nombreux facteurs interférents (infections légères et passagères, inflammation souvent subclinique...).
- **Le sexe** : la CRP ne varie pas de manière significative entre hommes et femmes de 5 à 39 ans. Au-delà, il convient de tenir compte de l'existence ou non d'un traitement hormonal substitutif.
- **L'obésité** : la CRP augmente chez les sujets ayant un index de masse corporelle élevé (l'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire connu chez l'adulte et l'enfant).
- **Le tabac** : la CRP augmente chez le fumeur et cette augmentation accroît le risque cardiovasculaire.
- **L'alcool** : la CRP diminue pour une consommation modérée d'alcool puis augmente si la consommation s'élève.
- **Variations intra-individuelles** : la CRP est relativement stable tout au long de la journée, toutefois, il existe des variations intra-individuelles (selon une étude menée

chez 20 individus sains suivis 6 mois, la dispersion des valeurs atteint 30 à 63 %, ou environ 10 % après exclusion des valeurs aberrantes).

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUE

■ Au cours d'une réaction inflammatoire

La concentration sérique de la CRP augmente dans les premières heures (dès la 8^e heure) suivant le début d'un processus inflammatoire et son amplitude peut être très importante (x 1 000). Le retour au voisinage des valeurs normales est rapide (3 à 5 jours), si la réaction inflammatoire évolue favorablement.

Parmi les marqueurs de l'inflammation dosés dans le profil protéique inflammatoire (CRP, orosomucoïde, haptoglobine), la CRP est la première dont la concentration sérique s'élève, ce qui en fait plus un marqueur de la phase aiguë, alors que l'orosomucoïde est plutôt un marqueur d'inflammation chronique. En pratique, l'interprétation conjointe de ces deux protéines permet de suivre l'évolution de l'inflammation. Initialement, seule la CRP est élevée ; en phase d'état, les deux sont augmentées ; au cours d'un traitement efficace, la CRP est la première à diminuer, puis l'orosomucoïde se normalise, signant la guérison.

Syndrome inflammatoire	CRP	Orosomucoïde	Haptoglobine
Aigu débutant	+++	+	N ou +
Aigu, phase d'état	+++	+++	+++
Régressif	N ou +	+	++
Chronique	N ou +	+ ou ++	++

D'après J. Rousseaux, www.med.univ.lille2.fr

■ Interprétation en pathologie

Diagnostic des infections bactériennes et fongiques – diagnostic différentiel avec les infections virales

La CRP sérique est le marqueur diagnostique le plus sensible et le plus précoce de ces infections. Au delà de 200 mg/l, elle doit conduire à rechercher une infection profonde ou généralisée.

Dans cette indication, elle est très utilisée notamment en néonatalogie : une valeur > 20 mg/l à 12 heures de vie est fortement évocatrice d'une infection bactérienne, tandis qu'une valeur < 5 mg/l à 24 heures permet généralement d'écarter le diagnostic d'infection bactérienne (attention toutefois, des cas de CRP «normales» ont été décrits chez des nouveau-nés faisant une infection très sévère, notamment à streptocoques B).

Chez des sujets neutropéniques ou greffés de moelle, une augmentation des valeurs > 40 mg/l par rapport à la valeur de base évoque une complication infectieuse, 24 à 48 heures avant la survenue des signes cliniques d'infection.

En pédiatrie, la CRP aide à discriminer l'origine virale ou bactérienne d'une infection (pneumonie, méningite essentiellement) : avant 6 ans, le seuil décisionnel est de 20 mg/l (au-dessus, il s'agit d'une infection bactérienne ; en dessous, d'une infection virale) ; après 6 ans, le seuil proposé est compris entre 50 et 75 mg/l.

Une métaanalyse de 14 études, publiée en 2011, a recherché quels étaient les examens biologiques les plus pertinents à réaliser chez un enfant fébrile pour aider à sa prise en charge. Les résultats montrent que ce sont la CRP et la procalcitonine (PCT). Les auteurs établissent une valeur seuil pour la CRP à 80 mg/l au-delà de laquelle le risque relatif de présenter une infection grave est élevé: 8,4 (IC 95 %: 5,1 à 14,1). A l'inverse, une concentration sérique de CRP inférieure à 20 mg/l permet d'écarter ce diagnostic (retenu dans moins de 5 % des cas) et d'autoriser le retour au domicile de l'enfant, sous la surveillance des parents. Concernant la PCT, le seuil retenu pour évoquer une infection sévère est de 2 µg/l, tandis qu'une valeur < 0,5 µg/l permet, *a priori*, d'écarter ce diagnostic.

Les auteurs concluent que l'attitude la plus performante devant un enfant fébrile, serait d'associer les dosages de la CRP et la PCT à un examen des urines, permettant d'obtenir un ratio de probabilité diagnostique positive de 4,92 (3,26 à 7,43) et surtout de probabilité diagnostique négative de 0,07 (0,02 à 0,27). Toutefois, ces études ayant été menées en Services d'Urgences hospitaliers, les résultats ne sont pas nécessairement applicables à la pratique de ville.

Suivi d'une antibiothérapie

Après 24 à 48 heures de traitement antibiotique efficace, la concentration sérique de CRP doit diminuer (critère d'efficacité). Sinon, cela signifie que le traitement est inapproprié et qu'il doit être modifié. Dans cette indication, la normalisation de l'orosomucoïde, marqueur de guérison souvent dosé conjointement, aide à la décision d'arrêter le traitement.

Après une intervention chirurgicale

La persistance d'une concentration sérique élevée de CRP après le 5^e jour ou une remontée franche des valeurs signent en général l'existence d'une complication septique.

Au cours des maladies de système, des maladies inflammatoires chroniques

La CRP permet d'apprécier l'activité de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique juvénile ou la maladie de Crohn. Elle permet également d'en suivre l'évolution sous traitement. Une élévation très importante de la CRP sérique (jusqu'à 500 à 600 mg/l) au cours de syndromes inflammatoires intenses témoigne d'une nécrose tissulaire. Cependant, des concentrations normales ou peu élevées peuvent aussi être observées dans ces circonstances, peut-être du fait d'une élimination accrue.

Principales causes d'élévation de la CRP sérique (d'après Bienvenu F., 2003)

	Élévation importante (mg/l)	Élévation modérée (mg/l)
Infections	Bactériennes - Septicémies (100 - 600) - Arthrites septiques (80 - 200) - Méningites (80 - 200) - Pneumonies (80 - 200)	Virales - Méningites (10 - 30) - Pneumonies (10 - 30) - Grippe (10)
Maladies de système	Polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique juvénile (30 - 200)	Lupus érythémateux (10 - 40) Sclérodémie (10 - 40) Dermatomyosite (10 - 40) Gougerot-Sjögren (10 - 40)
Entéropathies	Maladie de Crohn (50 - 200)	Rectocolite hémorragique (10 - 50)
Affections malignes		Leucémies (10 - 40)
Cardiopathies	Infarctus du myocarde (50 - 200)	
Traumatismes	Chirurgie, brûlures (50 - 200)	

Profil protéique nutritionnel

La CRP permet d'évaluer l'importance de la réaction inflammatoire, principale cause de variation des protéines sériques, notamment des protéines dosées pour évaluer l'état nutritionnel : albumine, pré-albumine, orosomucoïde, *Retinol binding protein* (RBP). Elle participe aussi au calcul du PINI, indice nutritionnel qui n'est toutefois quasiment plus utilisé aujourd'hui.

Évaluation de l'état nutritionnel à l'aide du PINI

(*Prognostic Inflammatory and Nutritional Index*)

PINI = CRP (mg/l) x orosomucoïde (mg/l) / albumine (g/l) x préalbumine (mg/l)

(d'après Ingelbleek Y et coll. *Int J Vit Nutr Res* 1985; 55:91-101).

PINI < 1 : absence de risque PINI > 30 : risque vital.

La CRPus : un marqueur de risque cardio-vasculaire ?

Dans les années 2000, la CRP est devenue un marqueur d'inflammation prometteur en pathologie cardiovasculaire. Plusieurs études prospectives, réalisées dans de larges et diverses populations (hommes, femmes, personnes âgées), ont montré que l'augmentation des concentrations sériques de marqueurs de l'inflammation, notamment de la CRP, chez des sujets apparemment sains, était associée à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou mort subite). Dosée par une méthode ultrasensible (les valeurs « d'intérêt » étant comprises entre 0,1 et 5 mg/l), la CRPus semble donc être un bon marqueur de risque prédictif de la survenue d'événements cliniques.

Ainsi, la *Women's Health Study* menée chez 28 000 femmes âgées de plus de 45 ans suivies pendant 8 ans a suggéré que la CRPus pourrait être un meilleur marqueur prédictif d'événement cardiovasculaire que le LDL-cholestérol. Il convient de souligner que, bien que le niveau de concentration de CRPus soit corrélé au risque de survenue de complications cliniques de l'athérosclérose, il ne semble pas associé aux indicateurs de sévérité et de progression de l'athérosclérose mesurés par scanner (score de calcification) ou échographie (épaisseur intima-média).

De même, chez les patients coronariens, la concentration sérique de CRPus peut être basse chez des malades ayant une atteinte athéromateuse sévère des trois artères coronaires mais cliniquement stables. En revanche, la survenue d'un événement coronarien aigu (thrombose intra-coronaire évoluant vers un infarctus transmural voire la mort subite) s'accompagne d'une élévation de la CRPus.

Prévalence d'une CRPus > 3 mg/l

< 10 % chez des sujets apparemment sains
< 20 % chez des patients avec athérome coronarien stable
> 65 % chez des patients ayant un syndrome coronarien instable
> 90 % chez les patients dont ce syndrome instable s'est compliqué d'une nécrose transmural (vs < 50 % si l'infarctus est survenu sans prodrome)

Par ailleurs, le niveau de la CRPus sérique a également été corrélé à la survenue d'une resténose après angioplastie coronaire ou d'une récurrence ischémique après pontage aorto-coronaire. Il serait également lié au risque de survenue d'un premier accident ischémique cérébral (cohorte de Framingham) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (*Physicians'Health Study*); enfin, la concentration de CRPus au moment de l'admission de patients hospitalisés pour IDM aigu avec décalage du segment ST est un élément prédictif indépendant de la survenue d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels au cours de l'évolution à long terme.

En pratique, chez des sujets coronariens asymptomatiques ou chez des patients en angor instable, le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire est considéré comme faible si la CRPus est inférieure à 1 mg/l et élevé si elle est supérieure à 3 mg/l. Au-delà de 10 mg/l, il convient de rechercher un foyer inflammatoire latent et le risque est très élevé (*American Heart Association, AHA*).

Toutefois, plusieurs auteurs soulignent l'existence d'une variabilité interindividuelle de la réponse inflammatoire au cours des pathologies cardiovasculaires : chez certains patients, l'élévation de la CRP sera faible (voire nulle), chez d'autres elle sera très importante. De fait, l'intérêt de l'évaluation du risque cardiovasculaire individuel reste discuté.

Néanmoins, dans les recommandations édictées par l'ACC (*American College of Cardiology*) et l'AHA en 2010, le dosage de la CRP est considéré légitime chez les patients à risque intermédiaire. En effet, son inclusion dans des modèles prédictifs globaux, en précisant le risque cardiovasculaire de ces patients, contribue à modifier leur prise en charge (traitement par statine) et améliorer la prévention cardiovasculaire.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Théron P., *Évaluation d'un état inflammatoire*, Cahier de formation Biochimie, tome II, Bioforma, Paris, 1994.
- Bienvenu F., *C-reactive protein*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.

- Ledru F., *CRP ultrasensible : un nouveau marqueur de risque cardiovasculaire?* In: CRP ultra sensible: intérêts et limites en biologie clinique, Abstract Atelier des XIIIes Journées nationales de Biologie, Lyon, 2003.

- Levinson S.S., Miller J.J., Flin R.J., *Poor predictive value of high-sensitivity C-reactive protein indicates need for reassessment*, Clin Chem 2004; 50 (10):1733-1734.

- Van den Bruel A et coll. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review*, BMJ 2011;342:d3082.

- Duk-Woo Park, Seung-Whan Lee, Sung-Cheol Yun, et al., *A Point-of-Care Platelet Function Assay and C-Reactive Protein for Prediction of Major Cardiovascular Events After Drug-Eluting Stent Implantation*, J Am Coll Cardiol 2011;58:2630-2639.

- The Emerging Risk Factors Collaboration, *C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction*, N Engl J Med 2012 ; 367:1310-1320.

- Makrygiannis SS., et al, *Prognostic Usefulness of Serial C-Reactive Protein Measurements in ST-Elevation Acute Myocardial Infarction*, Am J Cardiol, 2013; 111:26-30.