

CRP et infections ostéoarticulaires (IOA) : rien de nouveau sous le soleil en 2018 ?



Dr Stéphane Liguori
Service de Biologie Polyvalente
CH Antibes Juan Les Pins



Conflits d'intérêts

AUCUN



« Mais que diable allait-il faire dans
cette galère »?

LES
FOURBERIES
DE
SCAPIN.
COMEDIE.
PAR I. B. P. MOLIERE.



Et se vend pour l'Auteur,
A PARIS,
Chez PIERRE LE MONNIER, au Palais
vis-à-vis la Porte de l'Eglise de la S. Chapelle,
à l'Image S. Louis, & au Feu Divin.
M. DC. LXXI.
AVEC LE PRIVILEGE DU ROY.

La C-réactive protéine (CRP) :
histoire d'une championne de la
prescription d'analyse de
Biologie Médicale



- * Au CHDAJLP en 2017 :
 - * **40 000 CRP** réalisées par le LBM sur 680 000 examens et **120 000** dossiers
 - * Soit 1 dossier biologique /3.....
 - * Aucune règle de redondance n'est appliquée à ce jour
 - * Prestation de conseil ?
 - * B9 dans la NABM (moins de 3 euros ...)



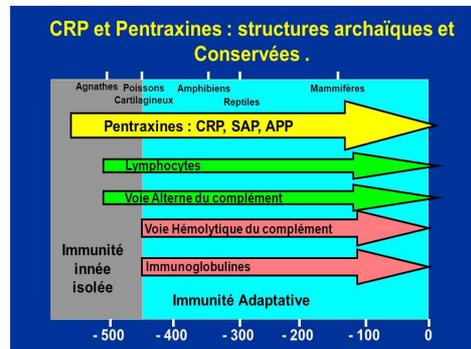
Historique du nom

Dénomination liée à sa propriété de réagir avec le polysaccharide C du pneumocoque en présence d'ions Ca^{++} comme décrit historiquement par Tillet et Francis en 1930 [1]

[1]Tillet, W.S.; Thomas Francis, J. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-protein Somatic fraction of Pneumococcus. J. Exp. Med. 1930, 52, 561-571.



CRP : un biomarqueur archaïque extrêmement bien conservé



CRP et marqueurs de l'inflammation
Pr Jean-Paul Cristol Laboratoire de Biochimie U.F. des Lipides et du Stress Oxydant Hôpital Lapeyronie, Montpellier (2015)

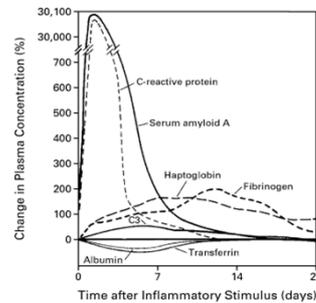
Synthèse, Structure et Fonctions

- * Synthèse Hépatocytaire.
- * Sous le contrôle de cytokines, essentiellement l'interleukine IL6.
- * Action synergique de L'IL1 [2]
- * Production extrahépatique de CRP : cellules T et cellules natural killer (NK)
- * élévation rapide de sa concentration sérique (8 à 12 heures après le stimulus inflammatoire), forte amplitude de variation et demi-vie courte (19 heures) [3]
- * Aucun déficit constitutionnel rapporté à ce jour

[2]Baumann H, Gaudie J The acute phase response. Immunol Today 1994 ; 15 : 74-80

[3]Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J Clin Invest 1993 ; 91 : 1351-1357

CRP : en théorie le meilleur marqueur sérique de l'inflammation aiguë en pratique courante

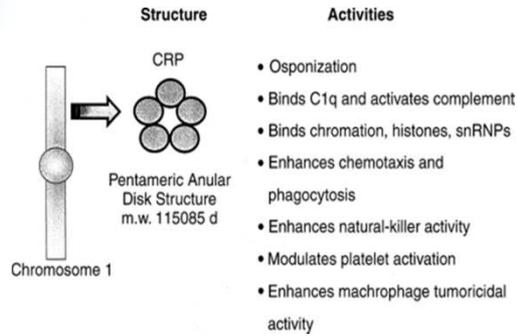


Gaba et Kushner, N Engl J Med 1999; 340 : 448-54

Synthèse, Structure et Fonctions

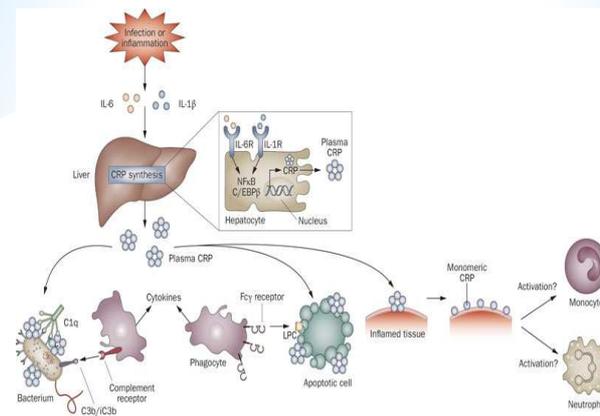
- ❖ Fonctions biologiques de la CRP encore mal élucidées.
- ❖ Possède une affinité dépendante du calcium pour de nombreux ligands permettant l'activation de différents systèmes de défense de l'hôte.
- ❖ Chaque monomère de CRP possède un site de liaison pour la phosphorylcholine (site de liaison de la CRP sur son ligand de référence, le polysaccharide C du pneumocoque)
- ❖ La CRP se fixe sur les membranes cellulaires altérées et reconnaît les cellules lésées (liaison à des composants nucléaires tels que la chromatine, les histones ...)

Synthèse, Structure et Fonctions



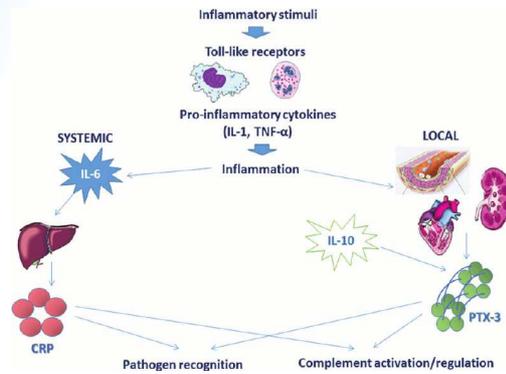
*Panichi et al: Biocompatibility and cytokines
Kidney International 2000 58, S96-S103DOI: (10.1046/j.1523-1755.2000.07612.x)*

Synthèse, Structure et Fonctions

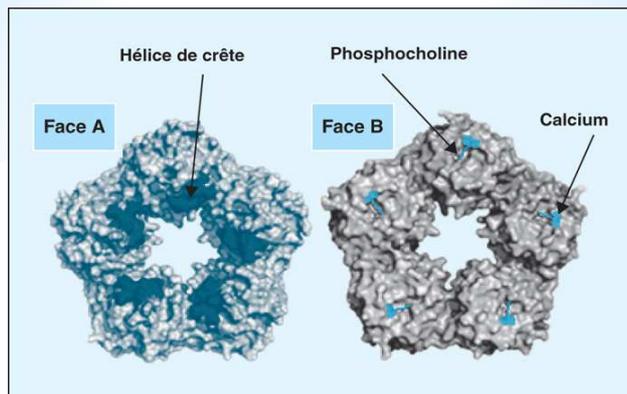


C-reactive protein in rheumatology; biology and genetics
Rhodes, B. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 282-289 (2011);

Synthèse, Structure et Fonctions



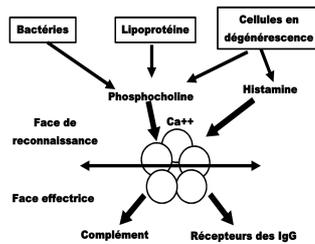
C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics
Rhodes, B. et al. Nat. Rev. Rheumatol. 7, 282-289 (2011)



Représentation de la structure de la CRP

(http://www.jle.com/fr/revues/abc/edocs/caracteristiques_immunoanalytiques_de_la_proteine_c_reactive_et_de_la_proteine_c_reactive_ultrasensible_309474/article.phtml?tab=references#xref_note_bib2)

Structure/Fonction



Le dosage

- ❖ La CRP est mesurée essentiellement dans le sérum ou le plasma.
- ❖ Pas d'influence de la grossesse et de l'imprégnation estrogénique.
- ❖ Pas de variations nyctémérales [4]
- ❖ Chez le nouveau-né, les concentrations de la CRP sont indépendantes de celles de la mère
- ❖ L'influence du sexe n'est pas clairement établie.

[4]Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges EF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001 ; 47 : 426-430

Le dosage

- ❖ La distribution de la CRP chez l'adulte est log-normale.
- ❖ La très grande majorité des concentrations de CRP observée chez les individus normaux est inférieure à 5 mg/L et se situe parfois en dessous de la limite de détection des méthodes classiques.
- ❖ Dans la littérature, les médianes des valeurs de référence sont comprises entre 0,6 et 1 mg/L, avec des extrêmes situés entre 0,07 et 29 mg/L [5]
- ❖ Pour un individu sain donné, la concentration de la CRP est relativement stable au cours du temps, alors que les variations interindividuelles sont très importantes

[5]Erlandsen EJ, Randers E Reference intervals for serum C-reactive protein in healthy blood donors using the Dade Behring N-latex CRP mono assay. Scand J Clin Lab Invest 2000 ; 60 : 37-43

Le dosage

article original

abc

Ann Biol Clin 2008 ; 66 (1) : 63-78

Turbidimétrie ou néphélométrie : quel choix pour les dosages de l'albumine, l'ApoA, la CRP, l'haptoglobine, l'IgM et la transthyréine ?

Nephelometry or turbidimetry for the determination of albumin, ApoA, CRP, haptoglobin, IgM and transthyretin: which choice?

Progrès constants des dosages en Immuno-précipitation sur milieu liquide : L'automatisation standardisée des techniques en Immuno-turbidimétrie et Immuno-néphélométrie a réduit les différences de performance inter techniques. Les CV sont de plus en plus bas.

Le dosage : exemple Antibois (Fiche technique CRP 3^{ème} génération Roche® Cobas system)

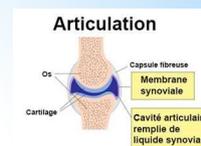
- ❖ Test immunoturbidimétrique sur particules de latex. La CRP humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP. Les amas de particules sont déterminés par turbidimétrie
- ❖ Traçabilité: La méthode a été standardisée selon une méthode interne traçable par rapport au CRM 470 (RPPHS - Reference Preparation for Proteins in Human Serum)
- ❖ Pas d'interférence significative de l'ictère, l'hémolyse et la lactescence
- ❖ Le facteur rhumatoïde n'interfère pas jusqu'à 1200 UI/mL.

Le dosage : exemple Antibois (Fiche technique CRP 3^{ème} génération Roche® Cobas system)

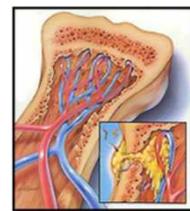
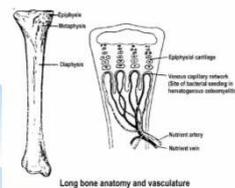
- ❖ Effet crochet: Pas de résultats erronés jusqu'à une concentration en CRP de 1200 mg/L (11424 nmol/L)
- ❖ Médicaments: Aucune interférence n'a été trouvée aux concentrations thérapeutiques dans un panel de médicaments fréquemment administrés
- ❖ Dans de très rares cas, les gammopathies, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.
- ❖ Limite de Quantification (sensibilité fonctionnelle) : 0.6 mg/L (5.7 nmol/L).

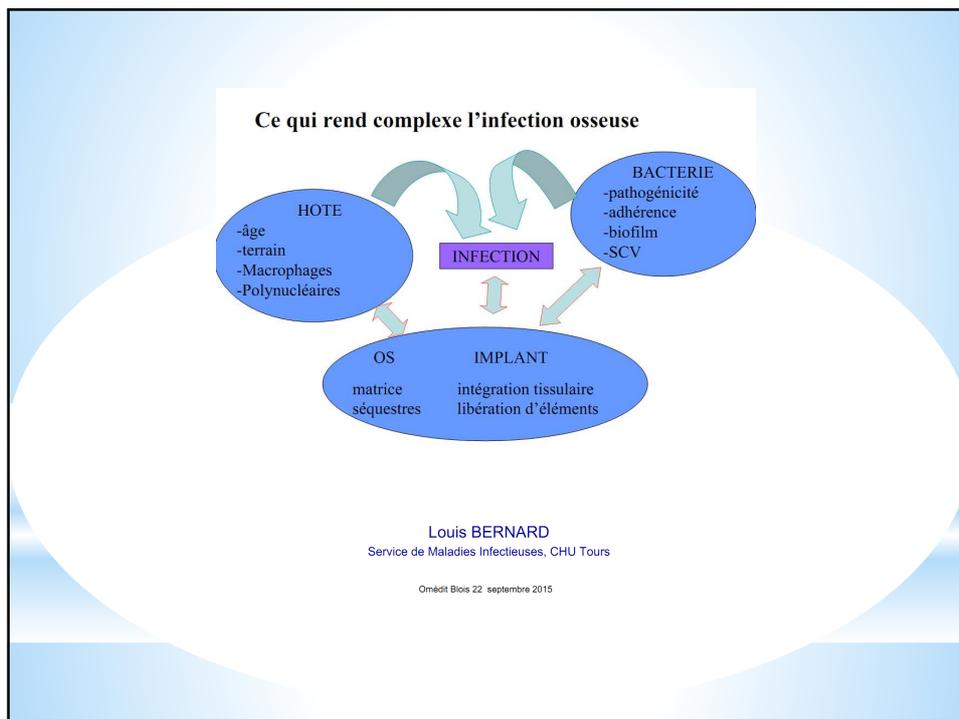
Indications du dosage de la CRP

- *Pathologies infectieuses
- *Maladies de Système
- *Profil protéique inflammatoire
- *Marqueur prédictif du risque cardiovasculaire



Et les infections ostéo-articulaires (IOA) dans tout ça ?





Définitions

- * Ostéomyélite : infection osseuse bactérienne hémotogène.
- * Ostéite : terme générique regroupant les I.O post traumatiques ou après un geste chirurgical, d'expression précoce ou tardive.
- * Ostéo-arthrite : arthrite septique avec atteinte osseuses/jacente
- * Durée d'évolution : aiguë < 1 mois > chronique.
- * Séquestres osseux : dénominateur évolutif obligé

Compte rendu de Consensus de la SPILF. Tours janvier 1991

Mécanismes

- * Atteinte Osseuse :
 - * Voie directe : traumatisme, sport (15 - 25 %)
chirurgie orthopédique (1 - 4 %)
 - * Contiguïté : troubles vasculaires
 - * Voie hématogène : métastase septique
 - * Porte d'entrée
 - * Bactériémie
 - * Auto-inoculations
- * Atteinte Articulaire :
 - * Mécanismes identiques + injections, arthroscopies...

Une étiopathogénie différente en fonction de la localisation de l'Infection

Principaux agents pathogènes selon la localisation de l'infection

Arthrite aiguë hématogène	S aureus gonocoque (adulte <30 ans), Streptococcus, entérobactéries (60 ans), Pasteurella multocida, canimorsus (après morsure), Borrelia (maladie de Lyme)
Ostéomyélite aiguë	S aureus, S.pyogenes, H.influenzae (enfant)
Spondylodiscite aiguë	S aureus, entérobactéries dont S.pyogenes, Streptococcus sp, entérocoque (souvent associée), Mycobactérie, Brucella
Infection sur prothèse	S aureus, Staphylococcus, classe négative, germes anaérobies (Proteus, Clostridium, Corynebactéries (C. striatum, J. elikium), Paenibacillus, BGN, champignons (levures, aspergillus)
Ostéite et ostéo-arthrite post traumatique	S aureus, entérobactéries, P.aeruginosa
Pied diabétique*	S aureus, S.pyogenes, P.aeruginosa, Bacteroides sp (et autres anaérobies), Staphylocoques à coagulase négative, entérocoque
Spondylodiscite, infection chronique	Il faut toujours penser à la tuberculose

* Infections souvent polymicrobiennes

Dr M.Saïdani
Pr I.Boutiba Ben Boubaker
Cours collège Maladies infectieuses-Microbiologie et Parasitologie -Mycologie & Collège d'orthopédie
30-octobre 2009

Une physiopathologie différente en fonction des facteurs de risque et des comorbidités

Principaux pathogènes selon les circonstances étiologiques (classé par fréquence décroissante)

Toxicomanie IV	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , autres BGN
Drépanocytose	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Contact avec animal, ingestion produits laitiers crus	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pasteurella</i>
En post opératoire <1mois	<i>S. aureus</i> , streptocoque, BGN dont <i>P.aeruginosa</i>
En post opératoire tardif >1mois	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , streptocoques, BGN dont <i>P.aeruginosa</i>
Porte d'entrée gynéco ou urinaire	BGN dont <i>P.aeruginosa</i>
Infiltration articulaire	<i>S. aureus</i> , streptocoque, BGN
Diabète, arthrite	<i>S. aureus</i> , BGN dont <i>P.aeruginosa</i>
Cathéter veineux, hémolyse	Staphylocoques, BGN dont <i>P.aeruginosa</i>
Exposition	<i>Borrelia burgdorferi</i>

BIA BLA BLA (ils le savent mieux que toi ...)

Dr M.Saïdani
Pr I.Boutiba Ben Boubaker
Cours collège Maladies infectieuses-Microbiologie et Parasitologie -Mycologie & Collège d'orthopédie
30-octobre 2009

Une étiopathogénie dépendante de l'âge

Principaux pathogènes selon âge

Bactérie	Nouveau-né	enfant	adulte
<i>S. aureus</i>	+++	++	+++
Streptocoque A			++
Streptocoque B	+++		+
<i>S. pneumoniae</i>			+
Entérobactéries	+++		+
<i>Haemophilus spp</i>		+	+
		<i>H. influenzae</i> (jusqu'à 3 ans)	
Salmonelles		++	+
		(ostéomyélite aigüe)	
<i>P. aeruginosa</i>		++	+
		(arthrite septique)	
<i>Kingella kingae</i>		+++	
Entérocoque			+
Anaérobies			+
<i>Neisseria meningitidis</i>		+	
<i>Shigella</i>			Adolescent, adulte jeune

BIA BLA BLA (ils le savent mieux que toi ...)

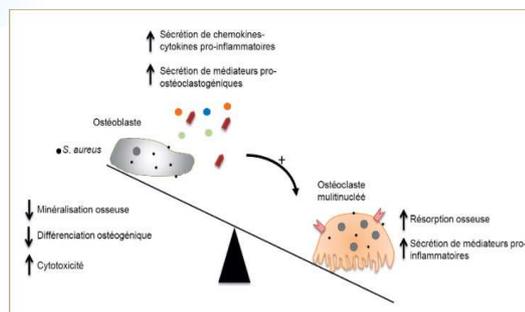
Dr M.Saïdani
Pr I.Boutiba Ben Boubaker
Cours collège Maladies infectieuses-Microbiologie et Parasitologie -Mycologie & Collège d'orthopédie
30-octobre 2009

Le tissu osseux : un renouvellement constant

- * Synthèse : ostéoblastes
- * Origine mésenchymateuse
- * Sécrétion matrice protéique puis minéralisation
- * Résorption : ostéoclastes
- * Origine myéloïde
- * Minéralisation puis résorption matrice protéique

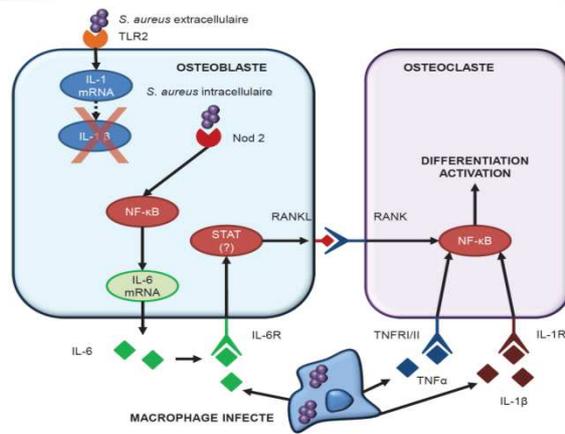
BIA BLA BLA (ils le savent mieux que toi ...)

Infection et syndrome inflammatoire : pourvoyeurs de déséquilibre dans l'ostéorégulation



Physiopathologie de la perte osseuse au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques.
Rasigade et al : Infections ostéo-articulaires à staphylocoques (RFL 2016)

Réponse inflammatoire et remodelage osseux: Exemple pour *S. aureus*



D'après Hodille Elisabeth (service de bactériologie CHU de Lyon)
UE13 Agents infectieux - FGSM3 - Mardi 13 octobre 2015

Répondre à des questions simples concernant le dosage de la CRP dans les IOA

- ❖ Utilisation pour quelles IOA ?
 - * Quelle(s) articulation(s)
 - * Aiguë/Chronique ?
 - * Matériel ou non ?
 - * Nosocomiale ?
 - * Trauma ?
 - * Hématogène/Inoculation directe?
- ❖ Quel(s) germe(s)?
- ❖ Quels patients ?
 - * Adulte/Enfant?
 - * Facteurs de risque, comorbidité (diabète, Immunosuppression, néo ...)
- ❖ Quel but du dosage ?
 - * Diagnostic ?
 - * Pronostic ?
 - * Suivi ?
 - * Adaptation thérapeutique ?
- ❖ Modalités de dosage ? (Technique, fréquence, seuil décisionnel...)
 - * Technique de référence ?
 - * Dosage tous les jours ? Semaine ? Mois ?
 - * Existe-il un seuil décisionnel établi pour la prise de décision ?



Pilly 2018

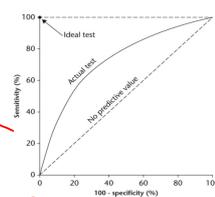
Répondre à la question philosophique « Qu'est ce qu'un bon Biomarqueur ? »

Selon la définition proposée par le National Institute of Health, un biomarqueur est: « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ».

AFFSAPS 2011, CAHIER d'ACTEURS

L'analyse de la performance diagnostique d'un biomarqueur est souvent limitée à ses qualités intrinsèques, c'est-à-dire à sa sensibilité, sa spécificité, aux valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN), ainsi qu'aux courbes ROC (receiver operating characteristic). Ces paramètres sont fixés pour une maladie donnée et sont ~~indépendants de sa prévalence.~~

Les courbes ROC permettent de choisir le seuil qui permettra de combiner les meilleures sensibilités et spécificités en fonction de ce que l'on veut privilégier. L'aire sous la courbe ROC (AUC) est équivalente à la probabilité pour le biomarqueur d'avoir une valeur plus élevée pour un malade que pour un non-malade et évalue donc son pouvoir discriminant.



Données de la littérature

...

Entrée en matière ...

« Le diagnostic d'infection ostéo-articulaire repose avant tout sur des arguments cliniques.

Les marqueurs inflammatoires représentent seulement une aide au diagnostic ».[6]

J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1590-1593
doi:10.1093/pic/akr182 Advance Access publication 11 May 2011

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection

Philip Bejaoui^{1,2*}, Ivar Byrne¹, Bridget L. Atkins^{1,3}, Matthew Scarborough¹, Andrew Woodhouse¹, Peter McLardy-Smith¹, Roger Gundle¹ and Anthony Z. Beaudin²

« Les examens biologiques n'aident pas à déterminer la durée de l'antibiothérapie »[7]

[6] M. Lorrot et al. /Archives de pédiatrie 14 (2007) 886-890
[7] Examens paracliniques et durée de l'antibiothérapie des infections ostéoarticulaires
P.-M. Roger et al. / Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 242-247

Recommandations, « guidelines » et dogmes



Recommandation de bonne pratique

Prothèse de hanche ou de genou :
diagnostic et prise en charge de l'infection
dans le mois suivant l'implantation

Mars 2014

Biologie

En cas de suspicion clinique d'infection, il est indispensable de réaliser un suivi de la cinétique de la CRP. Toute ascension du taux sérique de la CRP ou son absence de normalisation est une alarme.

Recommandation 4

AE Il est recommandé de réaliser un dosage du taux sérique de la CRP devant l'existence de signes cliniques évocateurs.
Si le diagnostic n'est pas établi, il est recommandé de répéter le dosage du taux sérique de la CRP.

Recommandation 5

AE Il n'est pas recommandé d'effectuer la mesure de la VS ni de doser la procalcitonine pour le diagnostic de l'infection sur prothèse dans le premier mois postopératoire.

En yrac

**CRP non spécifique ! Mais essentielle au suivi ...
VS : à oublier !**

Marqueurs sériques de l'inflammation

- **CRP**
Pas spécifique de l'infection
Élévation inconstante dans les IOA notamment dans les infections chroniques
Mais essentielle au suivi
- **Vitesse de sédimentation**
Peu spécifique cinétique plus lente que la CRP
Persistence d'une VS élevée (si N avant chir) : mauvais pronostic

Spondylodiscites :
L. Bernard et al. Lancet 2015

7% des patients avaient une CRP normale à J0
(surtout sujets non bactériémiques)

Suivi normalisation :
80% à J15
quasi totale à 6 semaines
PCT aucun intérêt

Marqueurs sériques de l'inflammation

□ **PCT**

60 patients IOA

D'après C.Plouzeau-Jayle
(CHU de Poitiers)

CRIOGO

Attention aux CRP normales ...

PCT manque de sensibilité pour le suivi des IOA...

POUR DISCUTER !!!

« La CRP est un bon marqueur diagnostique et de suivi des AS puisque son taux est > 10mg/L dans la majorité des cas. **Cependant**, l'absence d'élévation de ce taux au moment du diagnostic d'AS chez l'enfant peut atteindre 20 % des cas, même en cas d'infection par *S. aureus* et d'évolution de plus de 24heures (excluant les « fausses » négativités par exploration biologique trop précoce).
Ainsi, devant un premier épisode de mono-arthrite chez un enfant, **l'absence de syndrome inflammatoire biologique et de fièvre ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'AS**».

Arthrite septique de l'enfant à protéine C-réactive initialement normale : description clinique et biologique

Basmaci et al. Archives de Pédiatrie 2014

POUR DISCUTER !!!

- * "Serum biomarkers remain a fundamental part of the evaluation and diagnosis of hip and knee PJI.
- * While certain synovial markers have proven to be superior diagnostic tools, serum biomarkers are less invasive screening tests that should be implemented prior to joint aspiration.
- * Currently, ESR and CRP continue their role as first-line screening tests for PJI.
- * However, due to the lack of specificity, these tests are complemented by more specific synovial tests and microbiology findings, and should not be utilized alone in the diagnosis of PJI.
- * Other serum bio-markers have not demonstrated superior sensitivity and have failed to replace ESR and CRP as first-line screening tests".

ETUDE RETROSPECTIVE RECENTE :

CRP (et VS ?) reste le principal Biomarqueur de l'infection articulaire sur prothèse de genou ou de hanche

Meilleur compromis entre facilité de réalisation et sensibilité

Pas mieux dans le sang à l'heure actuelle...

Bone Joint Res 2018;7:85-93;
A. Saleh, J. George, M. Faour, A. K. Klika, C. A. Higuera

CRP intra-articulaire : à développer ?

- * « Le dosage de la CRP articulaire aide au diagnostic d'arthrite septique sur prothèse » [7]
- * « Le dosage de la C-reactive protein (CRP) articulaire : un nouveau marqueur de l'infection ostéoarticulaire ? »[8]
- * A priori CRP intra articulaire plus sensible et spécifique pour le diagnostic d'infection articulaire, mais peu d'études, faibles cohortes et modalités de réalisation en routine restant à définir

[7] C. Ronde-Ousteau et al, Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique Volume 99, numéro 75 pages 349-350 (novembre 2013)
[8] G. Bressy et al, Revue de Chirurgie orthopédique 2012

Pour conclure

- * Toute la bibliographie montre que la CRP sérique dans les contextes d'IOA **ne sera jamais un élément d'orientation prioritaire** en raison :
 - * d'un **manque** de sensibilité et **surtout spécificité** difficilement anticipable (physiopathologie variée et complexe des différentes IOA modulant la réponse inflammatoire, la synthèse et l'activité de la CRP , nombreux facteurs confondants ...)
- * CRP sérique oui maisJAMAIS TOUTE SEULE (CLINIQUE+++)
- * **Toujours approche multidisciplinaire** (Clinique, Microbiologie, Imagerie ...)
- * Constat en 2018 du manque de standardisation des pratiques de prescription de la CRP pour les IOA (timing /fréquence ?)
- * Idées à développer ? :
 - * Revoir le rendu des seuils pour les laboratoires ?
 - * Dosage de CRP intra-articulaire en pratique ?
- * IL-6, Leucocyte estérase et Alpha-defensine : en attendant de nouveaux biomarqueurs ...

