

Université de Nantes
Faculté de médecine

Année 2003

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Cyril LECONTE

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2003

**EVALUATION PROSPECTIVE DE LA CONTRIBUTION DE LA
PROTEINE C-REACTIVE POUR LA PRISE EN CHARGE DES
PATIENTS SUSPECTS D'INFECTION BACTERIENNE AUX
URGENCES DE NANTES**

BU Santé
Nantes

Président : Monsieur le Professeur Gilles POTEL
Directeur de thèse : Docteur Nathalie ASSERAY

Sommaire

Sommaire	6
Figures et tableaux	8
Introduction	12
I- Généralités	14
II- Etude	31
Conclusion	90
Bibliographie	92
Table des matières	100
Annexes	104

Figures et tableaux

Figure 1 : Sexe des patients (page 44)

Figure 2 : Age des patients (page 44)

Figure 3 : Valeurs croissantes de C.R.P. (mg/l) (page 47)

Figure 4 : Groupes « diagnostic » des « experts » (page 48)

**Figure 5 : Distribution des valeurs de C.R.P. dans chaque groupe
« diagnostic » (page 49)**

**Figure 6 : Distribution des valeurs de leucocytose dans chaque groupe
« diagnostic » (page 51)**

**Figure 7 : Distribution des valeurs de température corporelle dans
chaque groupe « diagnostic » (page 53)**

Figure 8 : Groupes « antibiotique » des « experts » (page 56)

**Figure 9 : Distribution des valeurs de C.R.P. dans chaque groupe
« antibiotique » (page 57)**

**Figure 10 : Distribution des valeurs de leucocytose dans chaque groupe
« antibiotique » (page 59)**

**Figure 11 : Distribution des valeurs de température corporelle dans
chaque groupe « antibiotique » (page 61)**

**Figure 12 : Répartition des avis du « clinicien 1 » par rapport aux
diagnostics des « experts » (page 63)**

Figure 13 : Répartition des avis du « clinicien 1 » par rapport aux diagnostics des « experts » (en associant les groupes 1 et 2) (page 65)

Figure 14 : Répartition des avis du « clinicien 2 » par rapport aux diagnostics des « experts » (page 66)

Figure 15 : Répartition des avis du « clinicien 2 » par rapport aux diagnostics des « experts » (en associant les groupes 1 et 2) (page 67)

Figure 16 : Répartition des avis du « clinicien 1 » sur l'indication d'antibiothérapie (page 68)

Figure 17 : Répartition des avis du « clinicien 2 » sur l'indication d'antibiothérapie (page 69)

Figure 18 : Courbe R.O.C. pour la C.R.P. en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 4 (page 71)

Figure 19 : Courbe R.O.C. pour la température corporelle en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 4 (page 73)

Tableau I : Pathologies et valeurs extrêmes de C.R.P. (page 46)

Tableau II : Rapports de vraisemblance en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 4 (page 74)

Tableau III : Rapports de vraisemblance en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 3 (page 75)

Tableau IV : Rapports de vraisemblance en confrontant les groupes « antibiotique » (page 76)

Tableau V : Sensibilités, spécificités et valeurs prédictives en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients non infectés (groupe 4 des « experts ») (page 77)

Tableau VI : Sensibilités, spécificités et valeurs prédictives en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients présentant une infection focale ou virale (groupe 3 des « experts ») (page 78)

Tableau VII : Sensibilités, spécificités et valeurs prédictives par rapport aux groupes « antibiotique » des « experts »(page 80)

Introduction

La Protéine C-Réactive ou C-Reactive Protein (C.R.P.) est un marqueur inflammatoire qui croit rapidement avec de grandes amplitudes de variations. Sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic des infections bactériennes en font naturellement un test très utilisé dans les services d'Urgences, où l'on rencontre toutes sortes de pathologies. En effet, la nécessité de débiter rapidement une antibiothérapie dans ce type d'infection se heurte aux conséquences écologiques et économiques de nombreuses prescriptions non justifiées. Cependant, elle n'avait, semble t-il, encore jamais été confrontée à l'avis clinique du médecin afin d'évaluer son intérêt pratique, aux Urgences, pour poser le diagnostic d'infection bactérienne et l'indication d'antibiothérapie.

I- Généralités

I- 1- Les infections bactériennes systémiques aux Urgences

Les Services d'Accueil et d'Urgences (S.A.U.) des établissements hospitaliers sont, par vocation, confrontés à toutes sortes de pathologies. Ainsi, le praticien « urgentiste » doit gérer, tout au moins initialement, des patients pouvant présenter des affections diverses touchant chacun des appareils: respiratoire, cardiologique, digestif, urinaire, locomoteur... La proportion de pathologies infectieuses, nécessitant une prise en charge spécifique, médicale ou chirurgicale, est variable. Certaines de ces affections sont bénignes, pouvant être mises « en observation » afin de poser un diagnostic et ainsi de décider d'une thérapeutique. D'autres, de par leur nature ou leur caractère préoccupant, requièrent un traitement urgent, adapté, afin d'améliorer leur pronostic. En dehors des tableaux éloquents, où la clinique oriente d'emblée vers un diagnostic, l'une des difficultés à laquelle est confronté quotidiennement le médecin est de reconnaître les pathologies infectieuses et, parmi elles, celles qui sont d'origine bactérienne, réclamant une antibiothérapie. Il faut aussi pouvoir juger de la nécessité d'une hospitalisation ou de la possibilité d'une sortie avec suivi ambulatoire. Distinguer, lors d'une décompensation respiratoire, l'origine infectieuse ou cardiaque, différencier une bronchite aiguë d'une pneumopathie, une méningite virale ou bactérienne, une infection urinaire basse d'une pyélonéphrite par exemple, va entraîner une attitude différente, tant du point de vue de la surveillance que de la thérapeutique. L'évaluation

clinique du malade ne permet pas toujours à elle seule de décider d'une hospitalisation ou de porter un diagnostic. Le médecin doit alors avoir recours à des examens complémentaires, qui, intégrés dans une démarche méthodique, servent à orienter sa prise en charge. Parmi les outils dont il dispose pour appuyer son raisonnement, le praticien a toujours recherché le test permettant de dépister le plus de malades possible (bénéficiant de la meilleure sensibilité), sans inclure de sujets non malades (avec la meilleure spécificité). Si un examen biologique distinguait les infections bactériennes systémiques des affections non bactériennes, virales ou autres, on pourrait diminuer le nombre d'antibiothérapies inutiles, sans toutefois retarder une indication justifiée. On peut aussi imaginer qu'une proportion de patients gardés en observation aurait pu être dirigée à domicile si un test suffisamment fiable avait pu écarter l'hypothèse d'une infection bactérienne débutante devant un syndrome infectieux indéterminé, évitant ainsi quelques hospitalisations.

I- 2- La C.R.P. aux Urgences : quelques chiffres

C'est, la plupart du temps, dans le but d'affirmer ou d'écarter le diagnostic d'infection bactérienne aiguë et de poser l'indication d'antibiothérapie que l' « urgentiste » a recours au dosage de la C.R.P..

Il est difficile de comparer le nombre de dosages effectués par différents services d'Urgences, ceux-ci n'ayant pas les mêmes activités : nombre et type de patients reçus (urgences médicales, médico-chirurgicales, urgences pédiatriques...). La comparaison des coûts de ces dosages est, elle aussi, difficile : ceux-ci pouvant comprendre le prix des réactifs utilisés plus ou moins le calibrage des automates, le contrôle des résultats, l'amortissement du matériel, le temps passé par les techniciens...

Nous indiquons les prix que différents établissements hospitaliers ont bien voulu nous communiquer, en « coût moyen du test rendu », toutes taxes comprises . Ces prix comprennent les réactifs, le calibrage et le contrôle du test, mais ni l'amortissement du matériel ni le « coût des techniciens » ne sont pris en compte.

Pour information, le dosage de la C.R.P. pour un laboratoire « de ville » est côté B 35, soit 9,45 euros.

En plus du Centre Hospitalier Universitaire (C.H.U.) de Nantes, trois établissements de la région ont accepté de nous communiquer quelques chiffres relatifs à leur activité sur les deux dernières années :

- Etablissement 1 :

Centre Hospitalier Départemental (C.H.D.) de « moyenne importance » avec un service d'urgences médico-chirurgicales et traumatologiques, admettant également quelques urgences pédiatriques (suspensions de pathologies chirurgicales comme les syndromes appendiculaires).

Environ 30000 entrées par an.

Nombre de C.R.P. demandées par le S.A.U. (sans inclure l'unité d'hospitalisation de courte durée du service) : 5896 dosages en 2001.

Technique de dosage utilisée : immunoturbidimétrie avec particules de latex sensibilisées par anticorps spécifiques (« Roche »).

Coût du « test rendu » estimé à 1,52 euros.

- Etablissement 2 :

C.H.U. de « moyenne importance » avec un service d'urgences médicales adultes distinct des unités de pédiatrie et de traumatologie.

Environ 48000 entrées par an (48222 en 2002 dont 29621 en traumatologie et 18601 en médecine).

Nombre de C.R.P. demandées par le S.A.U. : 8598 dosages en 2002.

Techniques utilisées : Immunoturbidimétrie avec particules sensibilisées (« Dade Behring ») pour le service de garde,

Immunonéphélémétrie sensibilisée avec des particules de polystyrène (« Dade Behring ») pour la « routine ».

Coût moyen du « test rendu » estimé à 5 euros (le dosage par néphélémétrie étant beaucoup plus cher que le dosage par turbidimétrie).

- Etablissement 3 :

C.H.U. de « moyenne importance » avec un service d'urgences médicales adultes distinct des unités de pédiatrie et de traumatologie.

Nombre de C.R.P. demandées par le S.A.U. : 7773 en 2002, 7191 en 2001.

Technique utilisée : immunoturbidimétrie (« Tina Quant »).

Coût du « test rendu » estimé à 0,83 euros.

- C.H.U. de Nantes :

Contrairement à ce qui se fait dans la plupart des services d'Urgences, la C.R.P. ne fait que très rarement partie des examens complémentaires demandés :

Service d'urgences médicales adultes distinct des unités de pédiatrie et de traumatologie .

En 2002, 29588 entrées en médecine, 31688 en traumatologie (28905 et 30702 en 2001).

Nombre de C.R.P. demandées par le S.A.U. : 31 en 2002.

Technique utilisée : Immunonéphélémétrie (« Dade Behring »).

Coût du « test rendu » estimé à 1 euro.

I- 3- Historique

La C.R.P. est connue depuis 1930, date à laquelle Tillet et Francis mettent en évidence une protéine qui a la propriété de précipiter en présence du polysaccharide C du Pneumocoque (59). Albernathy et Averty montrent en 1941 que cette précipitation est calcium dépendante et n'a lieu que dans le sérum des malades infectés (2). Lofstrom, en 1944, décrit la C.R.P. comme une protéine de l'inflammation, présente lors de tout état inflammatoire systémique, infectieux ou non (39). En 1966, Hurlimann, Thorbecke et Hochwald localisent la synthèse de la C.R.P. au niveau du foie (32). Les méthodes biochimiques ne permettent pas une utilisation courante du dosage de la C.R.P. jusque dans les années quatre-vingt, où de nouvelles techniques permettent d'obtenir, rapidement et avec une bonne sensibilité, sa concentration sérique. C'est alors qu'elle a vu son utilisation se développer progressivement. En effet, sa cinétique rapide et ses grandes amplitudes de variation en font à la fois un marqueur précoce de l'inflammation et un marqueur de suivi puisqu'elle retrouve rapidement un taux normal après résolution du syndrome inflammatoire. Elle présente aussi l'avantage de ne pas être modifiée par différents états non inflammatoires comme l'anémie, par exemple, à la différence de la vitesse de sédimentation. Initialement, les études portent surtout sur son dosage en pédiatrie et particulièrement sur le dépistage précoce des infections néonatales, ainsi qu'en chirurgie. Rapidement, son utilisation s'est vulgarisée pour devenir un des examens biologiques de base d'un « bilan

d'entrée standard » dans la plupart des services de médecine. Actuellement, elle fait toujours l'objet de discussions et de nombreux articles portent sur son intérêt dans telle ou telle spécialité, devant telle ou telle pathologie.

I- 4- Physiopathologie : la réaction inflammatoire aiguë

La survenue d'une atteinte de l'intégrité tissulaire, quelle qu'en soit la cause, engendre une série de modifications biochimiques, locales et systémiques, avec notamment la sécrétion par le foie de protéines connues sous le nom de protéines de la phase aiguë (acute phase proteins), réaction normale, précoce et transitoire à toute agression physique, chimique ou biologique. La C.R.P. en fait partie.

Les conséquences biochimiques d'une lésion tissulaire sont complexes et variables selon l'agent « agresseur » et l'organisme « agressé ». Cependant, la réponse inflammatoire déclenchée par un stress reste assez stéréotypée (Annexe 1 : Cytokines et réaction inflammatoire aiguë). L'activation macrophagique, provoquée par l'intermédiaire du récepteur de surface CD14 lors d'une agression bactérienne, est à l'origine d'une « cascade » cytokinique avec notamment sécrétion d'Interleukine 1 bêta ($IL\beta 1$), de Tumor Necrosis Factor alpha ($TNF\alpha$), et d'Interleukine 6 ($IL6$). D'autres inducteurs de cette

cascade cytokinique sont connus, mettant ou non en jeu le récepteur CD14 des monocytes-macrophages, faisant par exemple intervenir le système HLA de type II. Ces trois cytokines jouent un rôle déterminant dans le déclenchement de la réaction inflammatoire en agissant sur plusieurs cellules cibles, mais plus spécifiquement en stimulant l'expression des gènes des protéines de la phase aiguë au niveau des hépatocytes. Le $\text{TNF}\alpha$ serait l'une des premières secrétée. Ses effets sont nombreux, il est notamment lié à la sécrétion d'IL6 en coopération avec l'IL1. Par ailleurs, $\text{TNF}\alpha$ et $\text{IL}\beta$ favorisent le recrutement et l'adhérence des cellules circulantes en activant les cellules endothéliales. Ils amplifient la réaction inflammatoire en induisant la production de médiateurs exerçant soit une cytotoxicité, soit un rôle de second messenger. L'IL6 à elle aussi plusieurs fonctions, mais on retiendra surtout son action sur les hépatocytes, essentielle à la synthèse des protéines de la phase aiguë.

Ces protéines sont diverses quant à leur structure biochimique, leur activité biologique, leur demi-vie plasmatique, leur concentration sérique et leur amplitude de variation. Elles ont, encore aujourd'hui, un rôle complexe dont on ne connaît pas toutes les implications. Certaines auraient une activité pro-inflammatoire, les autres une action plutôt anti-inflammatoire. La C.R.P. active la voie classique du complément à partir de la C3 convertase, après fixation de la fraction C1q, aboutissant à la formation de C3a et C3b. Elle est responsable de l'opsonisation non spécifique des germes et sert à l'élimination des produits de destruction bactériens jouant ainsi un rôle d'épuration et détoxification. En diminuant l'expression de la L-Sélectine, elle inhibe l'adhésion des neutrophiles sur l'endothélium. La C.R.P. diminue également la production de superoxyde

par les neutrophiles et stimule la synthèse de l'antagoniste du récepteur de l'IL1.

I- 5- Biochimie

D'un point de vue biochimique, il s'agit d'une molécule pentamérique formée de cinq monomères identiques de 21,5 kilodaltons. Synthétisée par les hépatocytes, elle est détectable dans le sérum dès la huitième heure. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 6 à 8 heures, si bien que son taux se normalise rapidement après la disparition du stimulus responsable de l'inflammation. En dehors de tout état pathologique, son taux plasmatique avoisine le milligramme par litre. On considère en pratique que sa concentration normale est inférieure à 5 milligrammes par litre, pouvant s'élever et atteindre des valeurs cinq cent fois supérieures, lors d'une infection bactérienne par exemple. Sa stabilité et les techniques actuelles de dosage en font une molécule dosable en routine, dans le sérum, à partir d'un prélèvement sanguin, le plus souvent veineux. Elle peut aussi être mesurée dans d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalo-rachidien, l'urine ou le liquide d'ascite. Actuellement, les principales techniques de dosages sont l'immunonéphélométrie et l'immunoturbidimétrie avec particules sensibilisées, méthodes de dosages quantitatives, fiables et rapides.

I- 6- Intérêt de la C.R.P. en pathologie infectieuse: quelques données de la littérature

I- 6- 1- La C.R.P. pour poser l'indication d'antibiothérapie

Chez l'adulte, dans les infections des voies respiratoires, la C.R.P. permettrait de distinguer les affections atteignant l'arbre bronchique de celles touchant le parenchyme pulmonaire (54,55), notamment dans les populations où les signes cliniques ou radiologiques peuvent être pris à défaut, comme chez les personnes âgées (1). Par contre, elle ne permettrait pas de faire la différence entre les pneumopathies à germe typique et les pneumopathies à germe atypique (29) et ainsi de choisir l'antibiothérapie initiale. Par ailleurs, selon une étude réalisée au Danemark la comparant à l'impression clinique du praticien dans les infections respiratoires, la C.R.P. n'apporte pas de bénéfice dans la prise en charge globale du patient en médecine générale (13).

Aux Urgences médicales ou dans les services de médecine, elle ne distingue pas les infections bactériennes ou virales (51). Elle ne permet pas d'orienter le clinicien quant à l'origine du germe responsable d'une méningite (61). Une étude évoque un seuil de 200mg/l de C.R.P. en médecine interne

pour poser l'origine infectieuse d'un syndrome inflammatoire avec polynucléose neutrophile, mais sa sensibilité devient alors médiocre (16). Au total, il semblerait que la C.R.P. n'ait que peu de place aux Urgences pour poser le diagnostic d'infection bactérienne et l'indication ou non d'antibiothérapie (11).

En pédiatrie, elle est utilisée depuis une vingtaine d'années. Son intérêt en néonatalogie pour le diagnostic précoce des infections bactériennes permettant de débiter rapidement l'antibiothérapie n'est guère remis en cause. En effet, les autres étiologies de syndrome inflammatoire à cet âge sont rares et cliniquement faciles à identifier (43,63). Il semble aussi qu'elle permettrait de prédire, devant un enfant fébrile, sans point d'appel clinique, les infections bactériennes sévères et donc d'inciter à débiter plus rapidement une antibiothérapie probabiliste ou tout au moins d'orienter la prise en charge (37). Cependant d'authentiques septicémies à C.R.P. basse ne sont pas exceptionnelles. Son dosage ne permet pas de distinguer, chez l'enfant, les pyélonéphrites des simples cystites (23). De même, quand la clinique ne suffit pas à trancher entre l'origine virale ou bactérienne d'une infection, la C.R.P. n'apporte pas de réponse plus significative (angines, diarrhées, méningites, pneumonies) (22,41).

I- 6- 2- La C.R.P. dans les services de chirurgie

Afin de réduire le nombre toujours important d'appendicectomies jugées, *a posteriori*, comme injustifiées aux vues de l'examen anatomo-pathologique, le dosage de la C.R.P. a pu être proposé, seul ou bien dans un panel d'examens complémentaires (45). Seule, la C.R.P. a une sensibilité et une spécificité faibles pour le diagnostic d'appendicite, mais couplée à la numération leucocytaire, la valeur prédictive négative devient rentable (62). Toutes les études semblent s'accorder sur le fait que la C.R.P. n'a d'intérêt qu'intégrée dans une démarche clinique. Ainsi, après que l'examen clinique d'un chirurgien expérimenté ait retenu les patients pouvant présenter une appendicite effective, elle permettrait d'orienter la conduite à tenir (chirurgie immédiate, surveillance hospitalière, poursuite des investigations complémentaires...) (24,45).

De même, Il semble que la sensibilité de l'échographie des voies biliaires soit optimisée lorsqu'elle est associée à une C.R.P. élevée pour reconnaître les cholécystites aiguës qui nécessitent une opération chirurgicale urgente (34).

I- 6- 3- La C.R.P. comme outil de surveillance

Dans les services de chirurgie, osseuse ou viscérale, le monitoring de la C.R.P. permet de surveiller l'efficacité d'une opération ou la survenue de complications post-chirurgicales : son maintien à un taux élevé ou sa ré-augmentation est un signe de persistance de foyer infectieux profond ou de surinfection secondaire (11,33,53).

Dans les services de soins intensifs, elle est supérieure à la fièvre (sensible mais peu spécifique) et à la numération formule leucocytaire pour le dépistage des complications infectieuses nosocomiales (48,60). On sait cependant qu'il existe des septicémies à C.R.P. basse et qu'une antibiothérapie justifiée ne doit pas être retardée par un dosage biologique faussement rassurant (57).

L'efficacité d'une antibiothérapie en médecine peut être évaluée par la décroissance du taux de C.R.P.. Ceci semble vérifié dans le traitement des pneumopathies, aussi bien dans la population générale (54,55) que chez les personnes âgées (1,12), dans les infections bactériennes en pédiatrie (19,21), en néonatalogie (63) et dans les services de soins intensifs adultes (64). Selon certains auteurs, c'est aussi un bon critère d'efficacité thérapeutique dans les infections gynécologiques hautes (5). Le coût générés par ces dosages successifs serait compensé par les économies réalisées du fait de la réduction de la durée d'hospitalisation de certains patients (26).

I- 6- 4- La C.R.P. dans un contexte inflammatoire chronique sous jacent

Lorsqu'il existe un contexte inflammatoire chronique, le dosage de la C.R.P. semble garder un intérêt. Ainsi, parmi les maladies de système susceptibles de complications infectieuses, certaines, comme le lupus, la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, la dermatopolymyosite, ont des C.R.P. basses, y compris lors des poussées. Une élévation de son taux conserverait alors toute sa valeur dans la démarche diagnostique face à un tableau d'allure infectieuse (25).

Le dosage de la C.R.P. n'apporterait pas d'orientation quant à l'origine bactérienne ou paranéoplasique d'une fièvre chez un patient ayant une tumeur solide connue (47), alors qu'une infection peut compliquer, parfois sévèrement, l'évolution de la maladie et requière une antibiothérapie probabiliste rapide.

En cas de fièvre chez un patient neutropénique, le dosage de la C.R.P. paraît moins rentable que celui de l'IL8 , par exemple, pour prédire une infection à Gram négatif (18).

I- 6- 5- La C.R.P. et les populations âgées

On sait que les mécanismes physiologiques de défense d'un individu diffèrent selon ses antécédents et son âge. Il semble que les variations de la C.R.P. uniquement dues à l'âge soient mineures en pratique et ne gênent pas son utilisation lors d'une affection aiguë (15). Ceci n'est pas vrai pour d'autres marqueurs comme la fièvre ou l'hyperneutrophilie dont l'absence, en cas d'infection bactérienne, n'est pas exceptionnelle dans cette population. La clinique étant souvent plus frustrée, en présence d'une infection respiratoire par exemple, il n'y a parfois pas d'élément physique permettant de distinguer l'atteinte parenchymateuse de la surinfection bronchique. La C.R.P. semble présenter des différences significatives dans ces deux affections (1). Chez la personne âgée, la C.R.P. reste un bon marqueur inflammatoire et son élévation serait corrélée à un taux de morbi-mortalité supérieur (12,31).

II- Etude

II- 1- Objectifs

La C.R.P. ne pourrait-elle pas être ce test permettant de guider « l'urgentiste » dans sa prise en charge quotidienne des patients se présentant au S.A.U. ? Cette question est largement débattue et a déjà fait l'objet d'une abondante littérature. La plupart des articles traitent de la sensibilité et de la spécificité de la C.R.P. dans certaines pathologies bactériennes rencontrées aux Urgences, en la comparant à d'autres marqueurs biologiques tels que la leucocytose. Cependant, peu d'entre eux la confrontent à l'impression clinique globale du praticien, incluant les données cliniques et paracliniques élémentaires dont il dispose, pour évaluer son intérêt pratique dans le diagnostic des infections bactériennes systémiques aux Urgences.

Notre étude a été réalisée en 2001 au C.H.U. de Nantes, dans le service de Médecine Polyvalente d'Urgence (M.P.U.) à partir de patients hospitalisés par le S.A.U. dont le motif d'entrée pouvait correspondre à une infection bactérienne systémique. Le dosage de la C.R.P. est alors comparé au diagnostic posé par le médecin sur les simples données cliniques, radiologiques, Electro-Cardio-Graphiques (E.C.G.) et biologiques. La rentabilité du dosage est-elle supérieure à celle du diagnostic posé par le clinicien ? La C.R.P. permet-elle de poser un diagnostic d'infection bactérienne systémique plus rapidement et, ainsi, de gagner un temps précieux dans la mise en route

du traitement ? Permet-elle d'écarter les pathologies infectieuses virales ou les décompensations non infectieuses, évitant alors un grand nombre d'antibiothérapies inutiles avec les conséquences écologiques et économiques que l'on connaît ? Permet-elle d'orienter l'indication d'antibiothérapie aux Urgences ? Telles sont les questions auxquelles nous nous proposons de répondre.

II- 2- Patients et méthode

II- 2- 1- Patients

Les patients admis dans le service de Médecine Polyvalente d'Urgence du C.H.U. de Nantes (après prise en charge initiale au S.A.U.), sur une période s'étalant de mars 2001 à octobre 2001, ont été retenus selon leur motif d'hospitalisation . Dès lors qu'il présentait une affection ou un signe potentiellement en rapport avec une pathologie infectieuse, le patient pouvait être inclus.

Ainsi, les personnes admises pour :

- de la fièvre ;
- des signes respiratoires tels que toux ou dyspnée (sans préjuger de leur origine cardiaque ou pulmonaire) ;
- une possible infection cutanée : signes tels que rougeur, œdème, plaie, douleur ;
- des signes urologiques ou digestifs tels que pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleurs abdominales, vomissements ou diarrhées ;
- une suspicion d'infection ostéo-articulaire : signes tels que douleur, rougeur, gonflement, chaleur cutanée ;
- une suspicion d'infection neurologique (convulsion, syndrome méningé) ;

étaient incluses.

Les patients aux antécédents de pathologie évolutive inflammatoire chronique ou néoplasique ont été écartés de l'étude.

II- 2- 2- Données recueillies

II- 2- 2- 1- C.R.P.

Lors de son arrivée dans le service, chaque patient remplissant les critères d'inclusion précités se voyait prélever, en plus des tests biologiques sanguins relatifs à sa prise en charge, un tube en vue du dosage de la C.R.P.. Les résultats étaient conservés au laboratoire de biochimie du C.H.U. jusqu'au moment du recueil final des données, afin de rester inconnus des différents intervenants de l'étude. Les patients dont les C.R.P. ont été prélevées à plus de 24 heures de leur admission aux Urgences étaient exclus. Le laboratoire de biochimie du C.H.U. de Nantes utilise une technique de dosage immunonéphélométrique (« Dade Behring »), et les C.R.P. sont exprimées en milligrammes par litre (mg/l).

II- 2- 2- 2- Température corporelle

Pour tous les patients retenus, la température la plus élevée mesurée aux Urgences (prise de température axillaire par thermomètre digital) était relevée, secondairement, à partir de la feuille de surveillance infirmière.

II- 2- 2- 3- Leucocytose

La numération leucocytaire réalisée à l'admission était notée également pour chaque patient (exprimée en nombre d'éléments/mm³).

II- 2- 2- 4- Avis des cliniciens

Un double du dossier des Urgences contenant les données d'interrogatoire, d'examen clinique, les examens complémentaires réalisés (E.C.G., radiologie, biologie et bactériologie direct...) et la feuille de surveillance infirmière (avec les constantes hémodynamiques et les relevés de température corporelle) était soumis, tour à tour, à deux cliniciens. Ces deux médecins, de spécialités différentes (anesthésie-réanimation, médecine interne), sont deux praticiens hospitaliers expérimentés en médecine d'urgences. Ils seront dénommés « clinicien 1 » et « clinicien 2 » dans la suite de notre étude. Une grille d'évaluation (annexe 2 : Grille de cotation du clinicien) accompagnait les dossiers où l'on demandait à chacun des cliniciens de répartir, aux vues des données disponibles aux Urgences, en aveugle l'un de l'autre et en aveugle des résultats des dosages de C.R.P., les patients dans quatre groupes.

Ces quatre groupes « diagnostic » sont les suivants :

- Groupe 1 : patients présentant une infection systémique certaine.
- Groupe 2 : patients présentant une infection systémique probable.
- Groupe 3 : patients présentant une infection focale (bronchite sans atteinte parenchymateuse ou infection urinaire basse par exemple) ou virale.
- Groupe 4 : patients ne présentant pas de pathologie infectieuse.

On demandait par ailleurs aux cliniciens s'il y avait ou non une indication à débiter une antibiothérapie aux Urgences, en classant ces mêmes patients dans deux groupes « antibiotique » :

- Groupe « ATB O » : patients nécessitant une antibiothérapie aux Urgences.
- Groupe « ATB N » : patients ne requérant pas d'antibiothérapie aux Urgences.

II- 2- 2- 5- Diagnostic des « experts »

Deux médecins devaient, conjointement, *a posteriori* et en aveugle du dosage de la C.R.P., classer les patients inclus dans un des quatre groupes

« diagnostic », puis dans un des groupes « antibiotique ». Ils bénéficiaient pour cela de l'intégralité du dossier médical du patient, avec les données de toute son hospitalisation, incluant l'évolution clinique et les résultats des examens complémentaires réalisés, y compris des cultures bactériologiques éventuellement effectuées. Ce dossier était accompagné d'une grille d'évaluation (annexe 3 : fiche diagnostique des « experts »).

Ces deux praticiens ont été choisis notamment pour leur compétence en infectiologie, le premier étant professeur de thérapeutique, le second réanimateur médical (tous deux prenant régulièrement des gardes au service d'urgences médicales). L'avis de ces deux médecins « experts » représente notre « standard de référence externe » quant au caractère infectieux ou non de l'affection présentée, au diagnostic et quant à l'indication d'antibiothérapie aux S.A.U..

II- 2- 2- 5- Synthèse des données

Afin d'en faciliter l'analyse, toutes les données collectées ont été regroupées à l'aide d'une « fiche de synthèse » (annexe 4 : fiche de synthèse).

II- 2- 3- Analyse des résultats

Les données recueillies ont été saisies à l'aide d'un logiciel tableur (Excel© 2000-Microsoft® Corporation) puis d'un logiciel statistique (Statview©-Abacus Concept-Berkeley-CA) afin d'être traitées.

II- 2- 3- 1- Distribution des variables continues : C.R.P., leucocytose et fièvre

Les distributions des variables quantitatives continues ont été comparées à l'aide de deux tests statistiques :

Un test de Kruskal-Wallis, test non paramétrique applicable aux petits échantillons, permettant de vérifier si les valeurs de C.R.P. de chaque groupe appartiennent à la même population et, si non, de conclure à une différence significative de ces valeurs dans au moins un des groupes définis par les « experts » (seuil de signification de 0,05). Ce même test était appliqué ensuite aux valeurs de leucocytose, puis de température corporelle relevées aux Urgences (44).

Un test-t de Student, étudiant la distribution des valeurs de C.R.P. permettait ensuite de comparer les moyennes, recherchant s'il existait une différence entre chacun des groupes deux à deux (seuil de signification de 0,05). Ce même test était lui aussi appliqué aux moyennes de leucocytose, puis de température corporelle (44).

Cette analyse statistique était, dans un premier temps, réalisée par rapport aux groupes « diagnostic » des « experts » puis, secondairement, par rapport aux groupes « antibiotique ».

II- 2- 3- 2- Répartition des avis des cliniciens

Les répartitions des avis des cliniciens, variables discrètes, dans les groupes « diagnostic », puis « antibiotique », ont été représentées à l'aide d'histogrammes à colonnes. Les taux de concordance ont été calculés pour chacun des groupes définis par les cliniciens par rapport aux groupes des « experts ».

II- 2- 3- 3- Définition de valeurs seuils

L'examen idéal doit bénéficier de la meilleure sensibilité possible (fréquence d'un signe chez les sujets malades) tout en gardant la plus grande spécificité (fréquence d'absence d'un signe chez les sujets non malades). Or, généralement, sensibilité et spécificité varient en sens inverse. Il existe ainsi pour des variables continues un « seuil optimal » pour lequel un test peut être considéré comme positif avec une sensibilité et une spécificité les plus grandes possible. Afin de calculer cette valeur seuil, on peut tracer une courbe R.O.C. (Receiving Operating Characteristic) en représentant les sensibilités pour chaque valeur de C.R.P. en fonction des spécificités (1- spécificité) de chacune de ces valeurs. L'intersection avec la deuxième bissectrice de l'axe des abscisses donne ainsi une valeur seuil optimale de C.R.P. (7). Cette valeur seuil a été calculée par rapport aux diagnostics posées par les « experts », en comparant les groupes 1 et 2 au groupe 4, puis au groupe 3, ainsi que sur l'indication d'antibiothérapie (selon les « experts »), en comparant les groupes « ATB O » et « ATB N ». Une valeur seuil de température corporelle pour ces même groupes a également été calculée.

II- 2- 3- 4- Rapports de vraisemblance

Des rapports de vraisemblance ont été calculés pour différents intervalles de valeurs de C.R.P. (rapports du pourcentage des « vrais positifs » sur celui des « faux positifs »). Ces rapports sont des indices permettant d'évaluer l'intérêt pratique d'une variable continue : un rapport de vraisemblance égal à 4 signifie que le test est quatre fois plus souvent positif chez les sujets « malades » que chez les « non malades » (7).

II- 2- 3- 5- Comparaison des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives des variables

A partir des valeurs seuils calculées précédemment, les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives (probabilité d'être malade lorsqu'on a le signe), valeurs prédictives négatives (probabilité de ne pas avoir la maladie lorsque l'on n'a pas le signe) de la C.R.P. et de la fièvre ont été calculées (nous verrons ultérieurement que les valeurs de leucocytose n'ont pas de distributions significativement différentes dans nos groupes). Nous avons ensuite comparé ces valeurs aux sensibilités, spécificités et valeurs prédictives des avis des cliniciens afin d'évaluer l'intérêt pratique de ces signes pour le diagnostic

d'infection bactérienne systémique et pour poser l'indication d'antibiothérapie aux Urgences.

II- 3- Résultats

II- 3- 1- Patients, pathologies et C.R.P.

II- 3- 1- 1- Patients

76 patients ont finalement été inclus. Parmi ces patients dont la moyenne d'âge est de 74,4 ans, on compte 46 femmes pour 30 hommes.

Figure 1 : Sexe des patients :

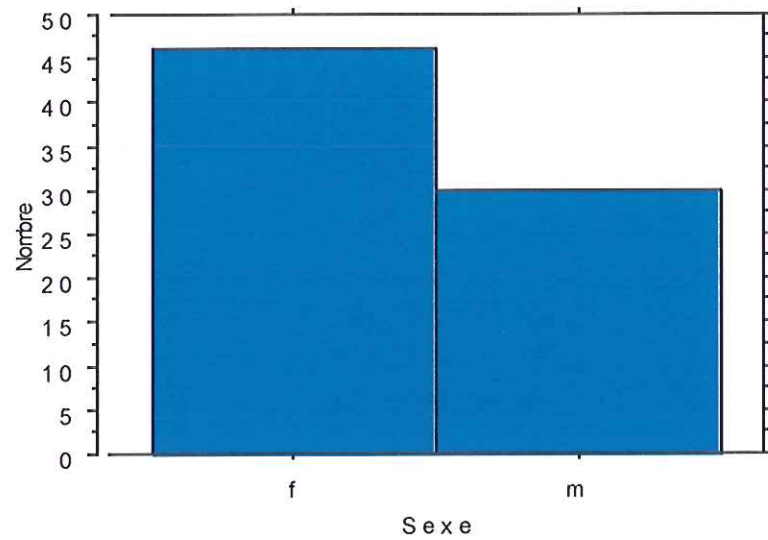
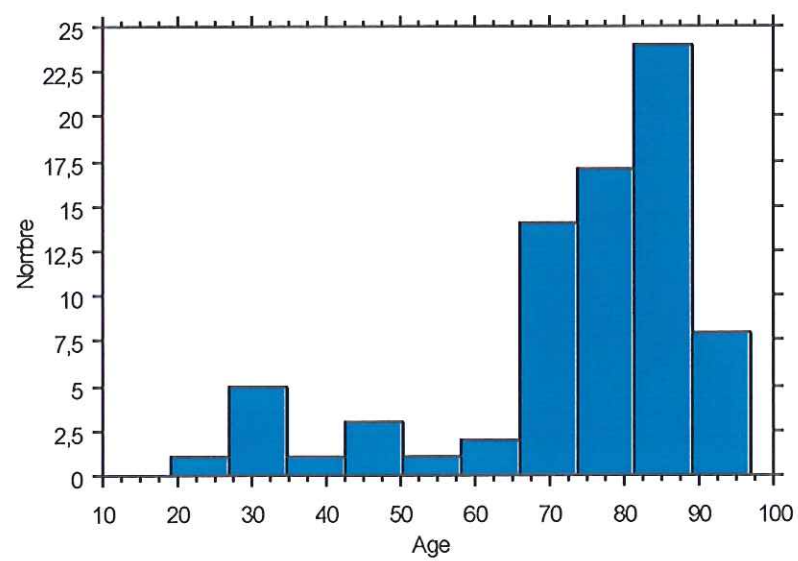


Figure 2 : Age des patients :



II- 3- 1- 2- Pathologies

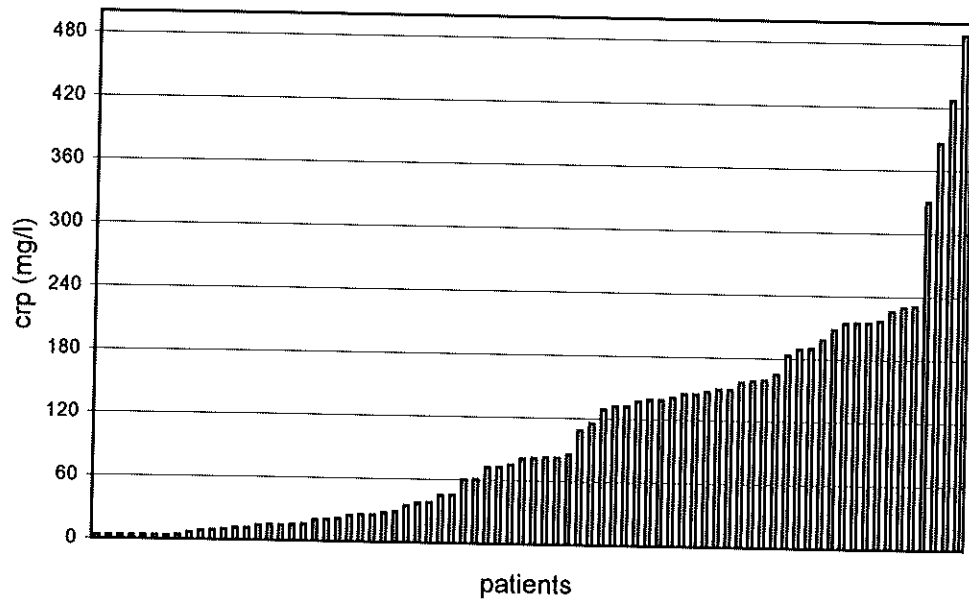
Le « tableau I » ci-après regroupe les différents diagnostics posés par les « experts ». Il s'agit des affections principales retenues pour chaque patient en privilégiant, lorsqu'il existait deux affections contemporaines, les pathologies infectieuses (par exemple, le diagnostic retenu pour un patient présentant une décompensation cardiaque aiguë faisant suite à une pyélonéphrite sera « pyélonéphrite »). Pour chaque diagnostic, le nombre de patients et les valeurs maximale et minimale de C.R.P. mesurées sont indiquées.

Tableau I : Pathologies et valeurs extrêmes de C.R.P. :

Pathologies	Nombre de patients	Valeurs extrêmes de C.R.P.(mg/l)
Décompensation cardiaque	25	3,8-189
Pneumopathie	13	20,6-226
Bronchite	8	4-141
Pyélonéphrite	4	82,5-386
Infection neuro-méningée	4	60,8-427
Affection neurologique non infectieuse	4	38,4-183
Septicémie	3	73-330
Insuffisance coronarienne aiguë	3	9,3-208
Décompensation oedémato-ascitique	1	27,8
Infection d'ascite	1	196
Pancréatite aiguë	1	16,1
Hyponatrémie	1	129
Embolie pulmonaire	1	61,2
Varicelle	1	24,8
Rougeole	1	35,2
Arthrite septique	1	488
Spondylodiscite	1	230
Staphylococcie maligne de la face	1	4,1
Endocardite infectieuse	1	75,2
Gastro-entérite virale	1	116

II- 3- 1- 3- Valeurs de C.R.P.

Figure 3 : Valeurs croissantes de C.R.P. (mg/l) :

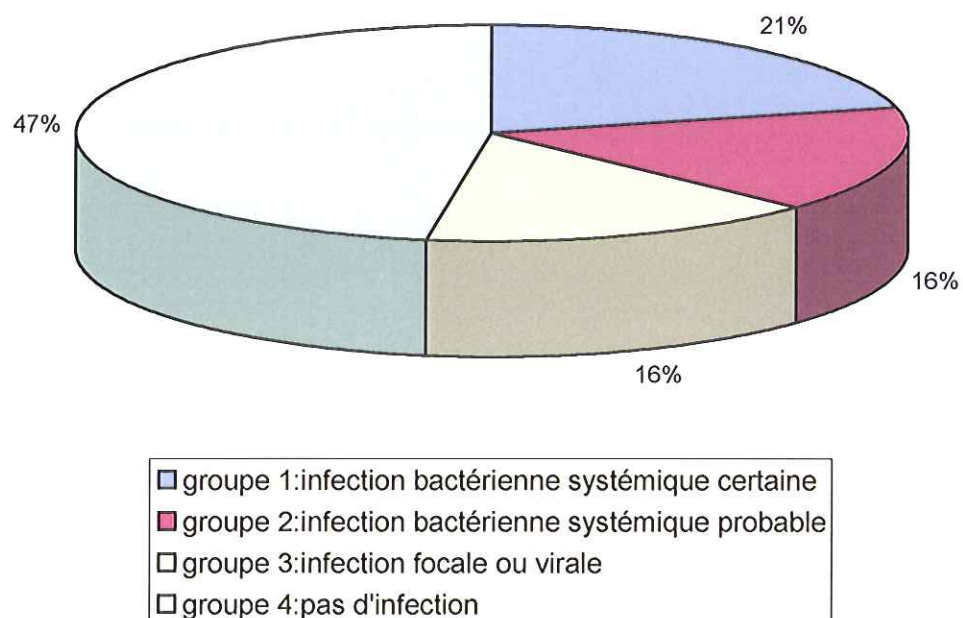


Les valeurs de C.R.P. vont de 3,8 mg/l à 488 mg/l. Il y a autant de dosages compris entre 0 et 60 mg/l (42%) que de dosages supérieurs à 120 mg/l (42%). Seulement 16% des C.R.P. sont compris entre 60 et 120 mg/l (intervalle où se situe le seuil de C.R.P. retenu dans la plupart des études).

II- 3- 2- Distribution des variables continues dans chaque groupe « diagnostic » des « experts »

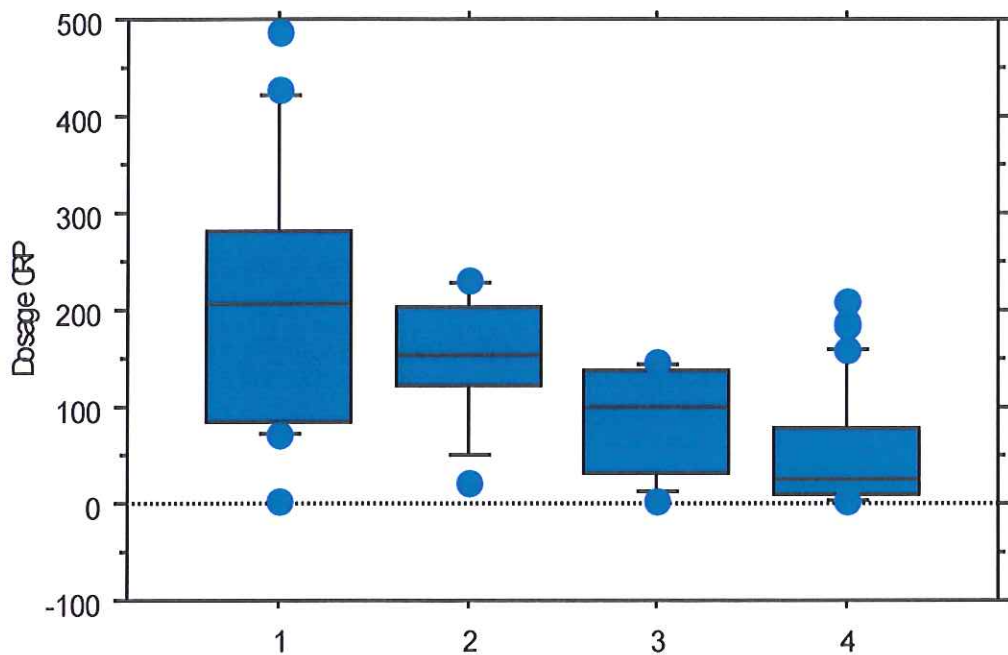
Les « experts » classent les 76 patients retenus dans quatre groupes « diagnostic » de tailles différentes : l'effectif de chacun de ces groupes est, respectivement, du premier au quatrième, de : 16, 12, 12 et 36 patients (Figure 4).

Figure 4 : Groupes « diagnostic » des « experts » :



II- 3- 2- 1- C.R.P.

Figure 5: Distribution des valeurs de C.R.P. dans chaque groupe
« diagnostic » :



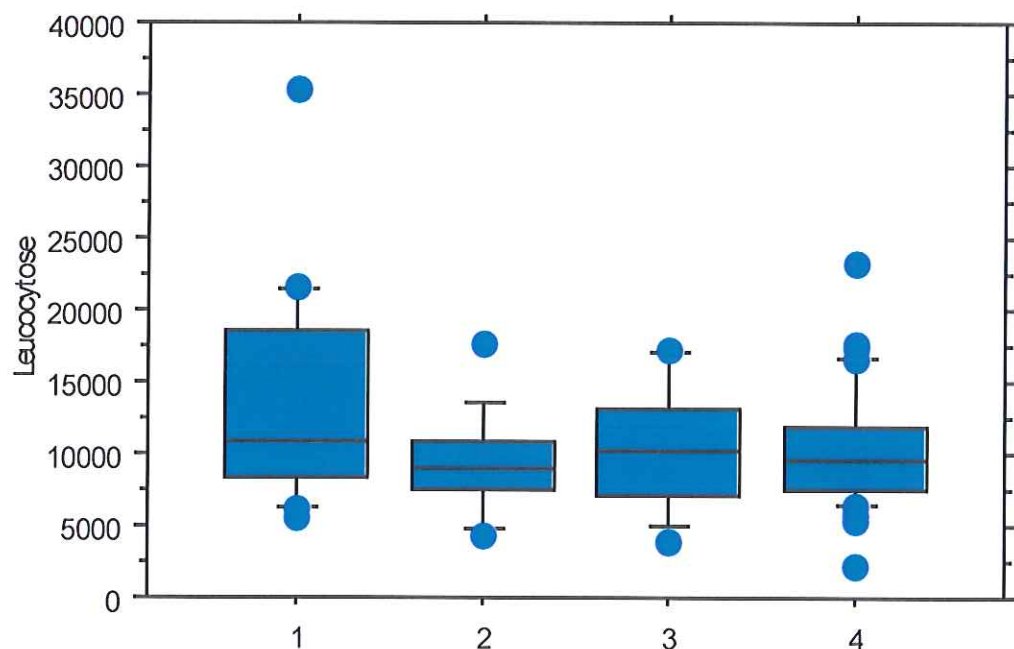
Les valeurs de C.R.P. sont réparties entre 3,8 et 488 mg/l.

Les valeurs minimales de chaque groupe sont équivalentes alors que la valeur maximale de C.R.P. mesurée dans le groupe 1 (infection systémique certaine) est bien supérieure à celles observées dans les trois autres groupes (488 mg/l).

infection bactérienne systémique (certaine ou probable) est significativement différente de celle des patients présentant une infection focale ou virale et de celle des patients qui n'ont pas d'infection. Par contre, on ne peut conclure à l'existence d'une différence des moyennes de C.R.P. entre les groupes 1 et 2 et entre les groupes 3 et 4.

II- 3- 2- 2- Numération leucocytaire

Figure 6 : Distribution des valeurs de leucocytose dans chaque groupe « diagnostic » :



Les valeurs observées vont de 2330 à 35490 éléments/mm³.

La valeur de leucocytose la plus forte mesurée dans le groupe 4 (patients ne présentant pas d'infection) est de 23260 éléments/mm³. La valeur la plus faible mesurée dans le groupe 1 (patients présentant une infection systémique bactérienne certaine) est de 5540 éléments/mm³.

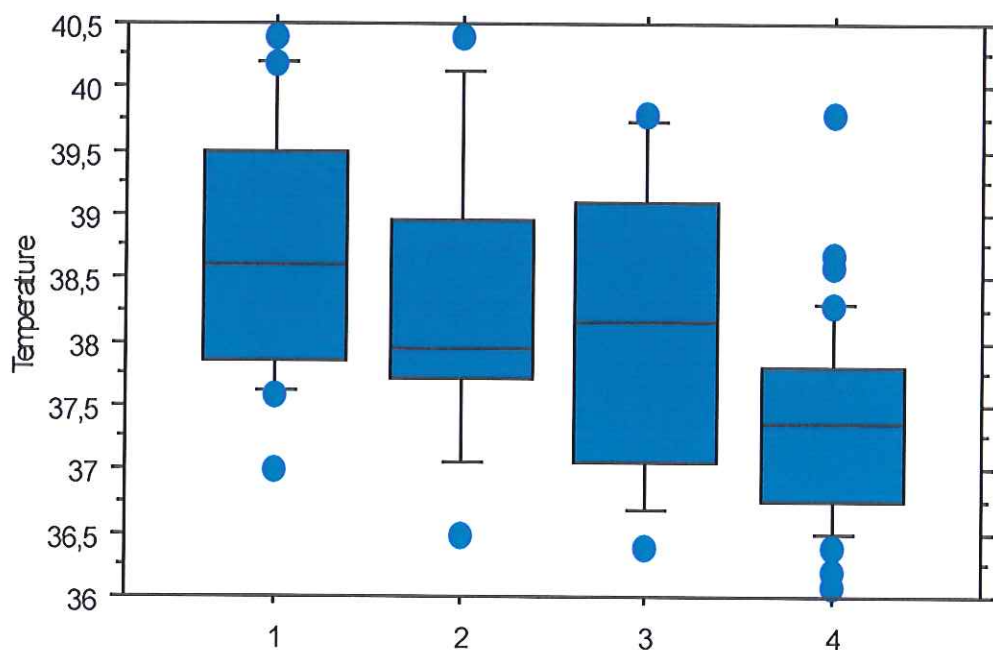
La moyenne de leucocytose dans le groupe 1 est de 13805, 9326 dans le groupe 2, 10464 dans le groupe 3 et 10461 dans le groupe 4 (moyennes arrondies à l'unité la plus proche).

Les distributions dans les trois derniers groupes semblent assez superposables. La moitié des valeurs (entre le premier et le troisième quartile) y est comprise entre 7500 et 13000 éléments/mm³. Les médianes des quatre groupes sont sensiblement équivalentes. Elle est supérieure à 10000 éléments/mm³ dans le groupe 3 ce qui signifie que la moitié des chiffres de leucocytose est supérieure à 10000 éléments/mm³ dans ce groupe et elle avoisine 9000 éléments/mm³ dans le groupe 4 (pas d'infection) où pratiquement un quart des valeurs dépasse 12000 éléments/mm³ (troisième quartile). Plus de trois quarts des chiffres de leucocytose observés dans le groupe 2 (infection bactérienne systémique probable) sont inférieurs à 11000 éléments/mm³ (valeur observée du troisième quartile).

On ne peut, par un test de Kruskal-Wallis, conclure à l'existence d'une différence entre les valeurs de ces groupes, de même que si l'on compare les distributions de chaque groupe deux à deux par un test-t.

II- 3- 2- 3- Température corporelle

Figure 7 : Distribution des valeurs de température corporelle dans chaque groupe « diagnostic » :



Les valeurs sont comprises entre 36,1° et 40,4°.

La température corporelle la plus forte relevée dans le groupe 4 (patients ne présentant pas d'infection) est de 39,8°. La plus faible mesurée dans le groupe 1 (patients présentant une infection systémique bactérienne certaine) est de 37°.

La moyenne des températures corporelles mesurées dans le groupe 1 est de 38,7, elle est de 38,3 dans le groupe 2, 38,1 dans le groupe 3, 37,4 dans le groupe 4 (moyennes arrondies au dixième le plus proche).

Les distributions des valeurs des deux premiers groupes apparaissent assez superposables. Les trois quarts des valeurs sont supérieurs à 37,7°, alors que trois quarts des valeurs du groupe 4 sont inférieurs à 37,8° : si l'on accepte une température corporelle de 37,8° comme seuil de fièvre, trois quarts des patients des deux premiers groupes (infection bactérienne systémique certaine ou probable) sont fébriles, et trois quarts du groupe 4 (pas d'infection) sont apyrétiques. La distribution des valeurs du groupe 3 est plus étendue, avec plus de la moitié des températures corporelles au-dessous de 38°.

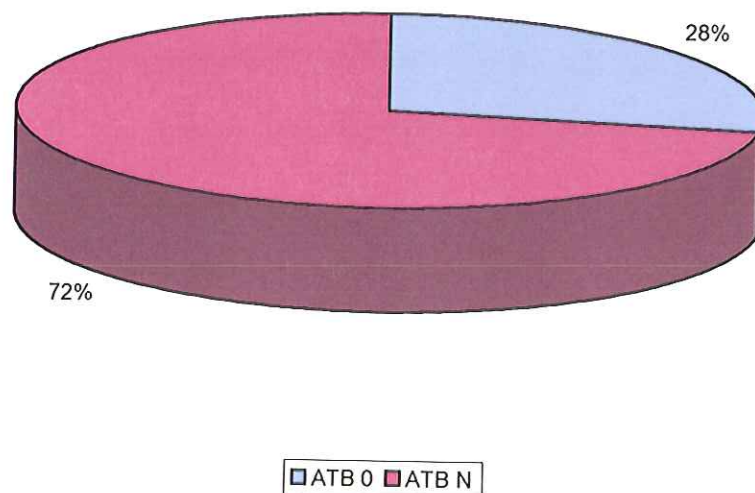
En appliquant un test de Kruskal-Wallis aux distributions de ces quatre groupes, on constate qu'il existe une différence significative des valeurs de température corporelle .

Si l'on compare les groupes deux à deux à l'aide d'un test-t, on constate que la moyenne du groupe 4 est différente de celle du groupe 1, de celle du groupe 2 et de celle du groupe 3 : les patients qui ne sont pas infectés ont des températures corporelles significativement plus faibles que ceux qui présentent une infection (bactérienne systémique, virale ou focale). Par contre, on ne peut pas conclure à une différence des moyennes de températures corporelles entre le groupe 1 et le groupe 2, entre le groupe 1 et le groupe 3 et entre le groupe 2 et le groupe 3.

II- 3- 3- Distribution des variables continues dans chaque groupe « antibiotique » des « experts »

Les « experts » regroupent 21 des patients inclus dans le groupe « il y a indication à débiter une antibiothérapie aux Urgences » (groupe « ATB O ») et 55 dans le groupe sans indication d'antibiothérapie aux Urgences (groupe « ATB N »).

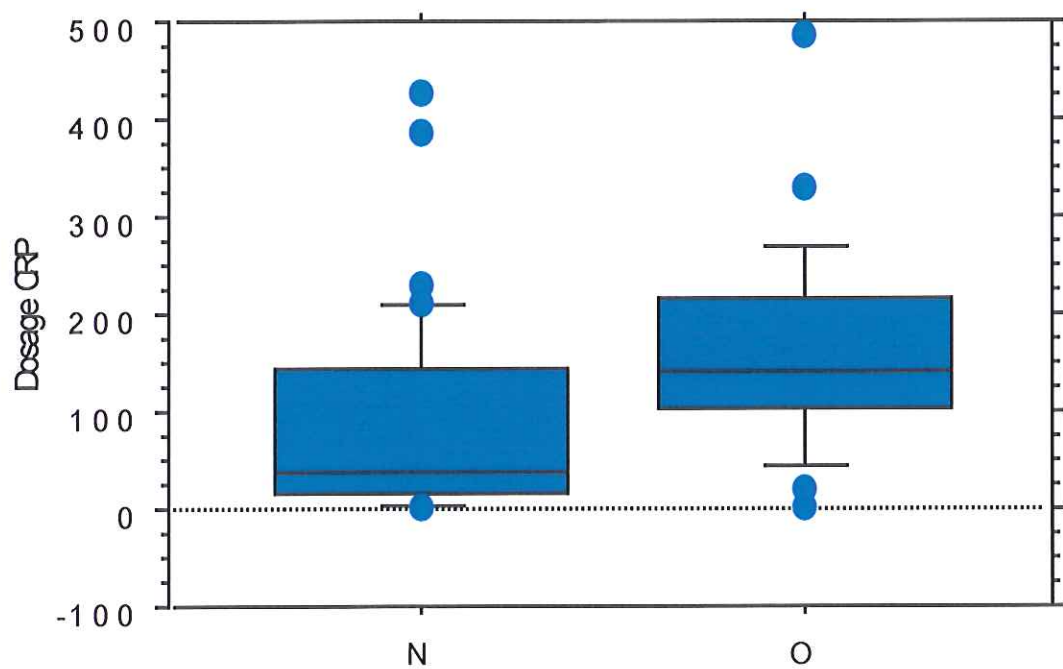
Figure 8 : Groupes « antibiotique » des « experts » :



II- 3- 3- 1- C.R.P.

Figure 9: Distribution des valeurs de C.R.P. dans chaque groupe

« antibiotique » :



La plus grande valeur de C.R.P. dans le groupe « ATB N » est de 427 mg/l. La plus petite valeur de C.R.P. du groupe « ATB O » est de 4,1 mg/l.

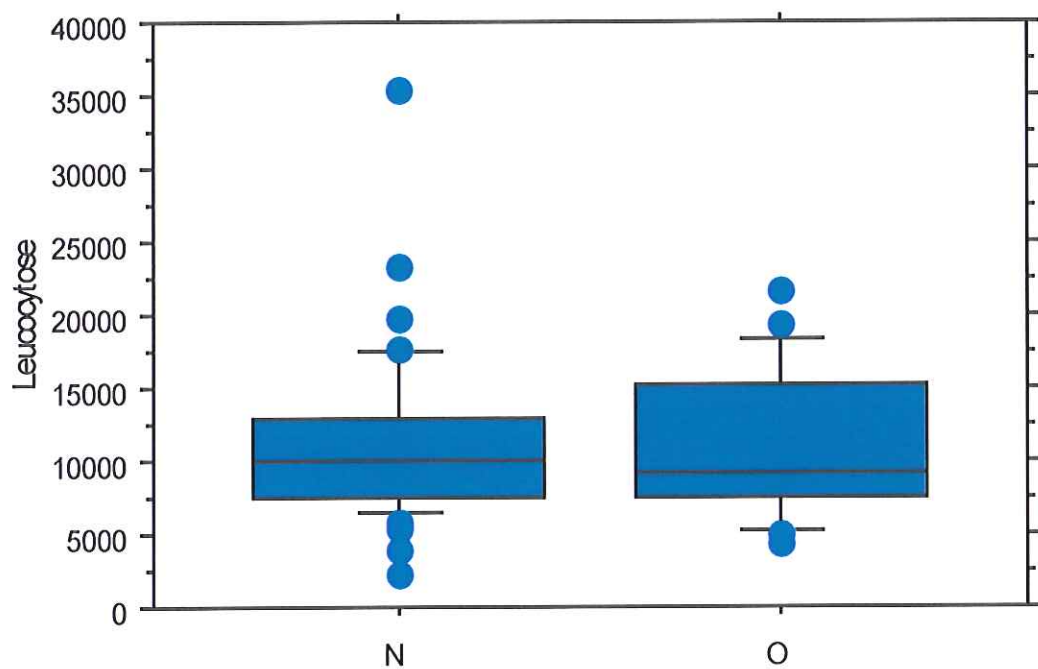
La moyenne des C.R.P. du groupe « ATB O » est de 163. Elle est de 83 dans le groupe « ATB N » (moyennes arrondies à l'unité la plus proche).

Les trois quarts des C.R.P. du groupe « ATB O » sont supérieurs à 100 mg/l (valeur observée du premier quartile) et environ la moitié est supérieure à 150mg/l (médiane de ce groupe) alors que trois quarts des C.R.P. du groupe « ATB N » sont inférieurs à 150 mg/l (troisième quartile).

La comparaison des moyennes de C.R.P. de ces deux groupes par un test-t permet de retrouver une différence significative selon qu'il y ait ou non indication d'antibiothérapie aux Urgences.

II- 3- 3- 2- Numération leucocytaire

Figure 10 : Distribution des valeurs de leucocytose dans chaque groupe « antibiotique » :



La plus forte valeur de leucocytose du groupe « ATB N » est de 35490 éléments/mm³. La plus faible valeur du groupe « ATB O » est de 4360 éléments/mm³.

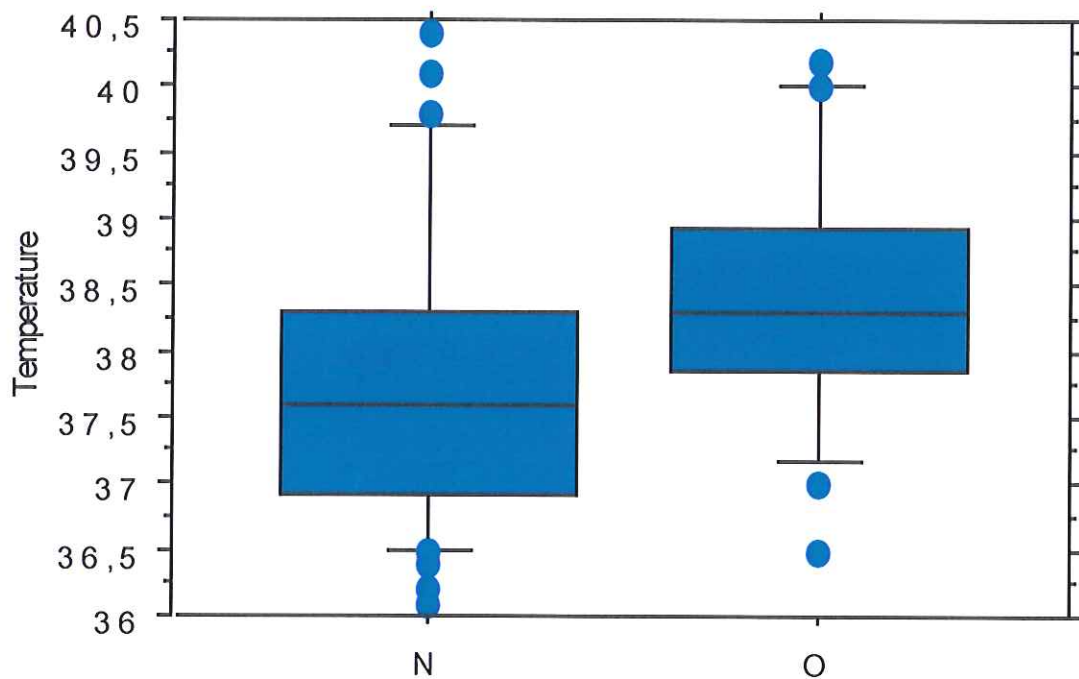
Les moyennes de chaque groupe sont, respectivement, de 10964 dans le groupe « ATB O » et de 10995 dans le groupe « ATB N » (moyennes arrondies à l'unité la plus proche).

Les distributions dans ces deux groupes semblent assez superposables avec à peu près trois quarts des chiffres inférieurs à 15000 éléments/mm³ dans le groupe « ATB O » (troisième quartile) et la moitié des chiffres du groupe « ATB N » supérieure à 10000 éléments/mm³ (médiane observée dans ce groupe).

On ne peut conclure à l'existence d'une différence des moyennes de chacun de ces groupes lorsqu'on les compare à l'aide d'un test-t.

II- 3- 3- 3- Température corporelle

Figure 11 : Distribution des valeurs de température corporelle dans chaque groupe « antibiotique » :



La plus forte température corporelle relevée dans le groupe « ATB N » est de 40,4°. La plus faible mesurée dans le groupe « ATB O » est de 36,5°.

Les moyennes de température corporelle sont de 38,4 dans le groupe « ATB O » et de 37,7 dans le groupe « ATB N » (moyennes arrondies au dixième d'unité le plus proche).

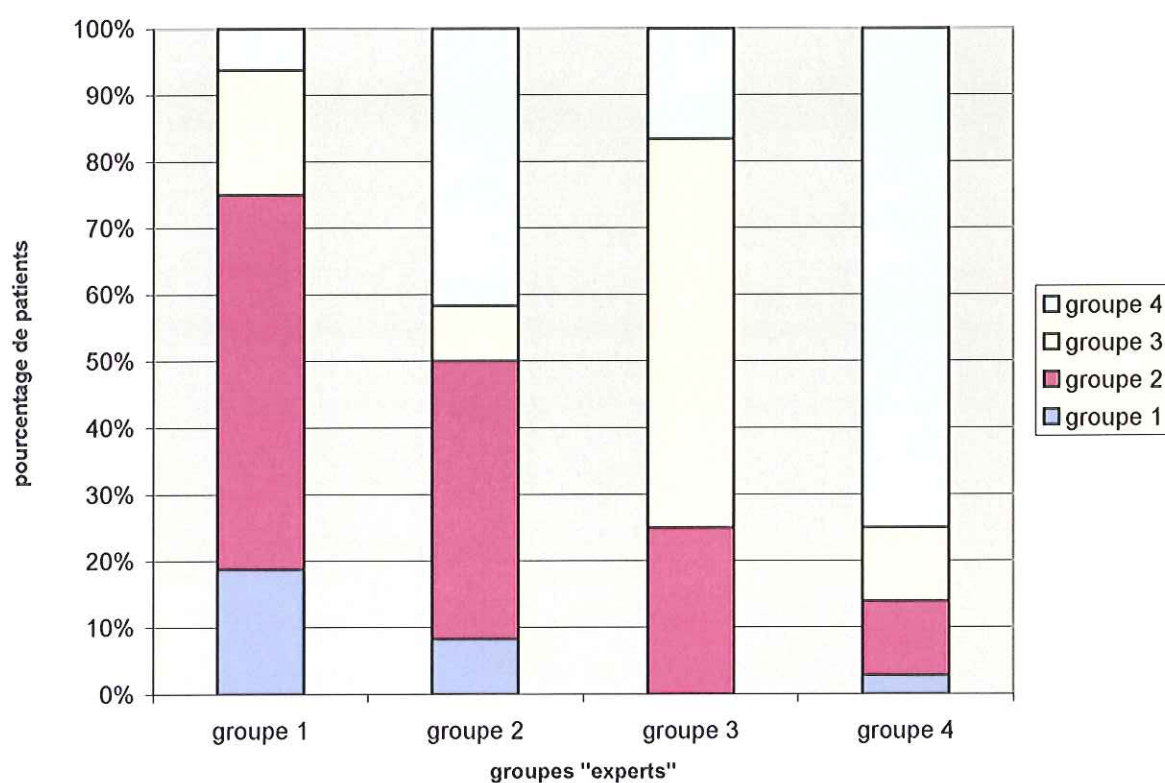
Les valeurs de température corporelle sont plus dispersées dans le groupe « ATB N » et la valeur la plus forte (40,4°) se retrouve dans ce groupe. Trois quarts des valeurs de température du groupe « ATB N » sont inférieurs à 38,25° (troisième quartile), alors que la moitié des valeurs du groupe « ATB O » y est supérieure (médiane). En acceptant la température corporelle de 37,8° comme seuil de fièvre, on peut dire que trois quarts des patients requerrant une antibiothérapie aux Urgences sont fébriles (valeur observée du premier quartile du groupe « ATB O »).

L'application d'un test-t pour comparer les distributions dans ces deux groupes permet de conclure à l'existence d'une différence significative des valeurs de température corporelle entre les groupes « ATB O » et « ATB N ».

II- 3- 4- Répartition des avis des cliniciens dans chaque groupe « diagnostic » des « experts »

II- 3- 4- 1- « Clinicien 1 »

Figure 12 : Répartition des avis du « clinicien 1 » par rapport aux
diagnostics des « experts » :

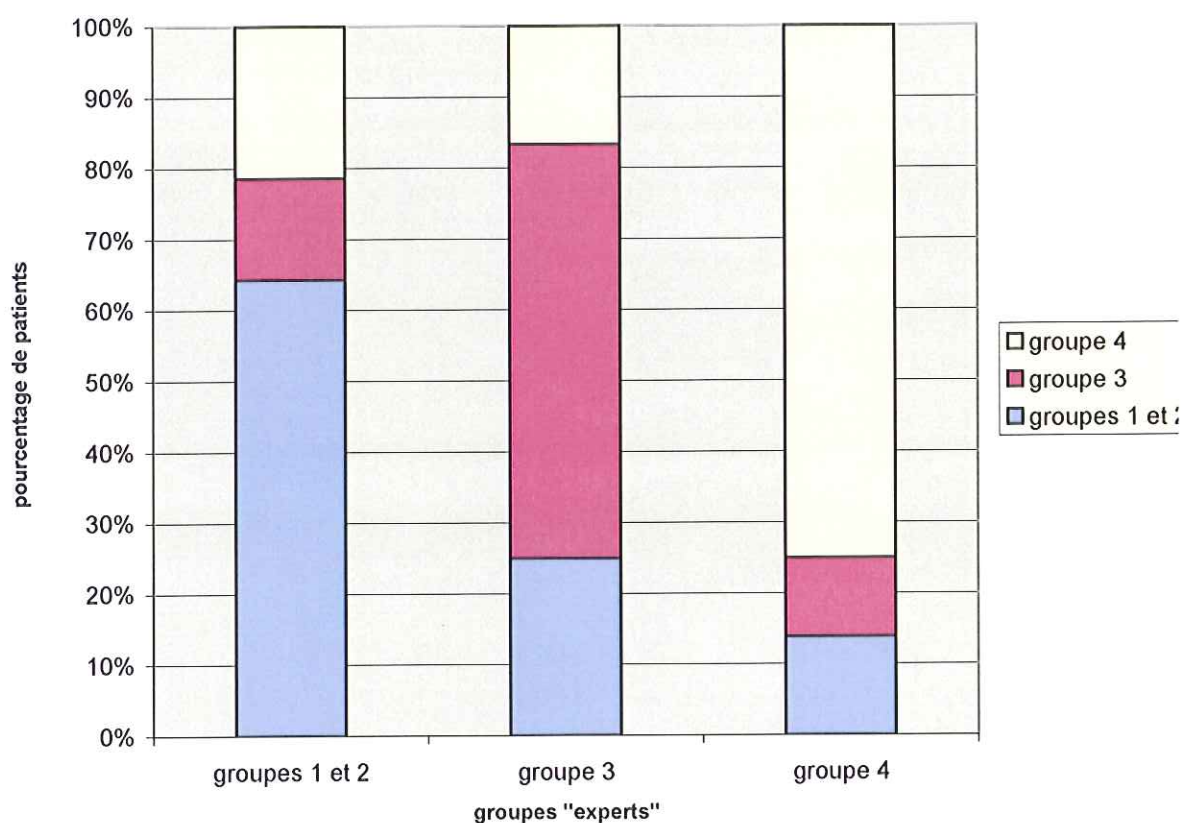


Le taux de concordance calculé pour les avis diagnostiques du « clinicien 1 » par rapport aux diagnostics des « experts » est de 55%.

Il classe 56% des sujets qui présentent une infection systémique bactérienne certaine (groupe 1 des « experts ») dans le groupe 2, et 19% sont correctement inclus dans le groupe 1. Il diagnostique convenablement 42% des patients présentant une infection systémique probable (groupe 2 des « experts »), mais considère également que 42% de ces patients ne présentent pas d'infection (groupe 4). 58% des patients présentant une infection bactérienne focale ou virale sont correctement répartis dans le groupe 3, 25% sont « étiqueté » comme présentant une infection systémique probable (groupe 2). Enfin, le « clinicien 1 » reconnaît 75% des sujets non infectés (groupe 4) et ne porte un diagnostic d'infection systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2) que pour 11% de ces patients.

La certitude diagnostique de l'origine bactérienne d'une infection, reposant essentiellement sur le résultat de cultures bactériologiques, est rare en pratique aux Urgences. Par ailleurs, la prise en charge d'une infection bactérienne systémique, qu'elle soit probable ou certaine, y est sensiblement identique. Nous regroupons donc les groupes « diagnostic » 1 et 2 pour la suite de notre analyse.

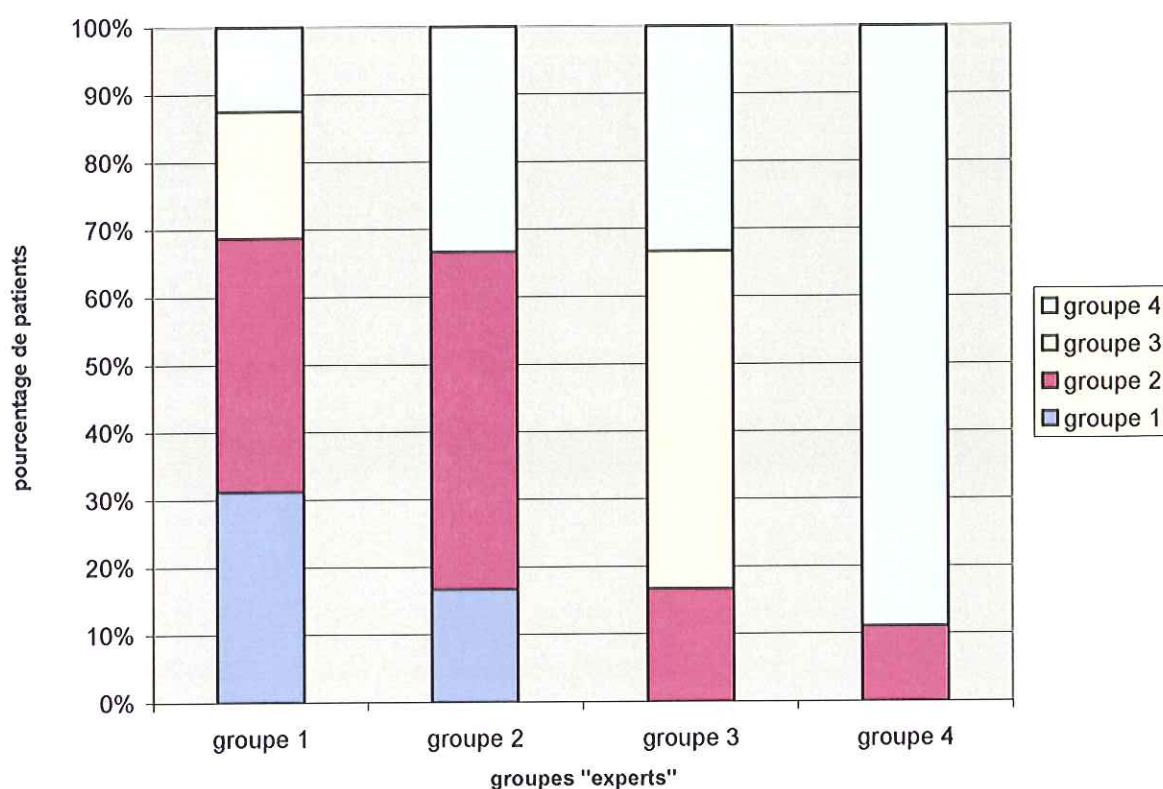
Figure 13 : Répartition des avis du « clinicien 1 » par rapport aux diagnostics des « experts » (en associant les groupes 1 et 2) :



En regroupant les patients des groupes 1 et 2, patients présentant une infection systémique probable ou certaine, le taux de concordance est de 68% : 64% des patients des groupes 1 et 2 sont alors bien classés, et 21% restent dans le groupe « non infecté » (groupe 4).

II- 3- 4- 2- « Clinicien 2 »

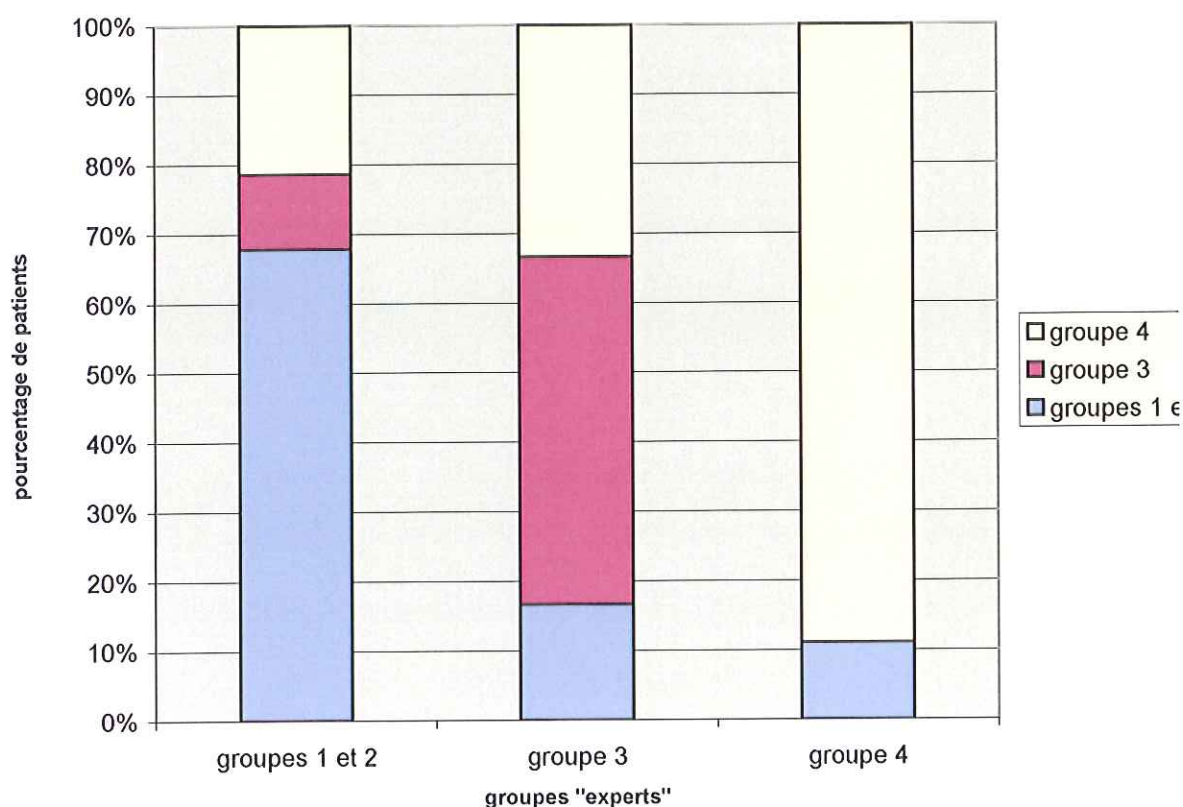
Figure 14: Répartition des avis du « clinicien 2 » par rapport aux diagnostics des « experts »:



Le taux de concordance calculé entre les avis diagnostiques du « clinicien 2 » et des « experts » est de 64% . Il classe correctement 31% des patients présentant une infection bactérienne systémique certaine dans le groupe 1 et 38% de ces patients dans le groupe 2. 50% des patients des

groupes 2 et 3 des « experts » sont convenablement répartis et un tiers des patients de ces groupes est diagnostiqué comme non infecté (groupe 4). Enfin 89% des patients non infectés sont bien classés dans le groupe 4 et les 11% restant sont intégrés dans le groupe 2.

Figure 15 : Répartition des avis du « clinicien 2 » par rapport aux diagnostics des « experts » (en associant les groupes 1 et 2) :

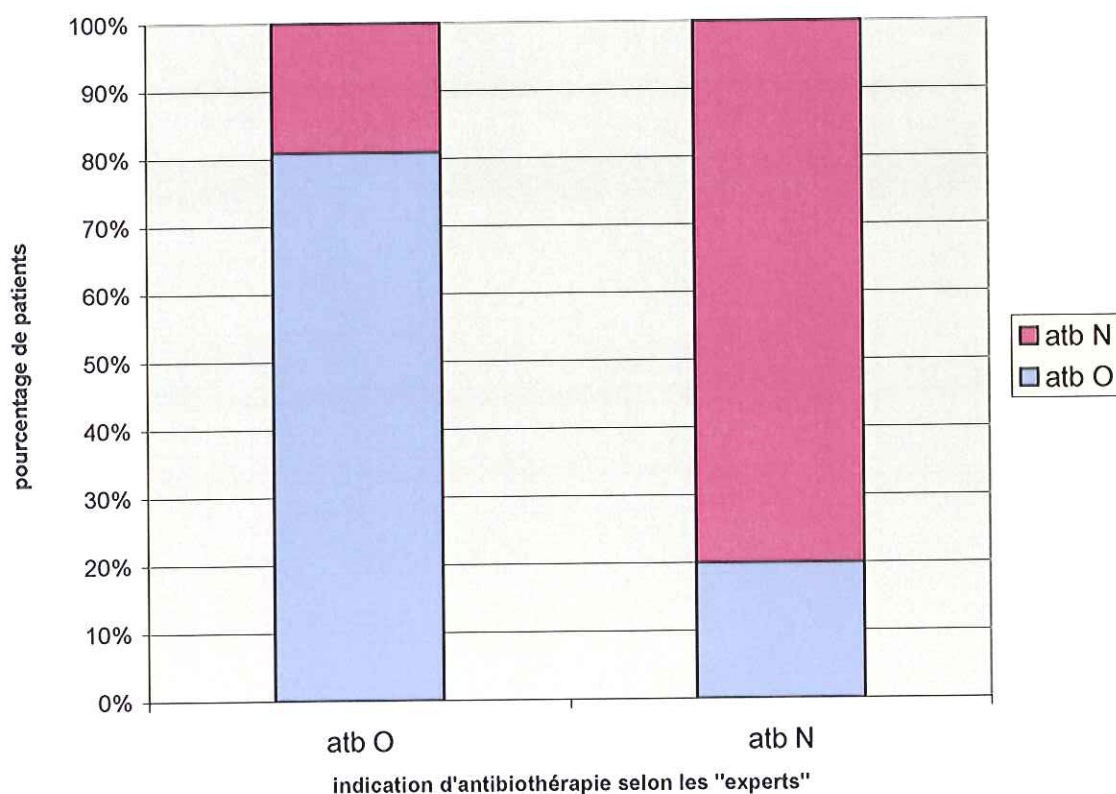


En regroupant les patients des groupes 1 et 2, le taux de concordance atteint 75% : 68% des malades sont bien classés dans les groupes 1 et 2 et 21% restent diagnostiqués comme non infectés.

II- 3- 5- Répartition des avis des cliniciens dans chaque groupe « antibiotique » des « experts »

II- 3- 5- 1- « Clinicien 1 »

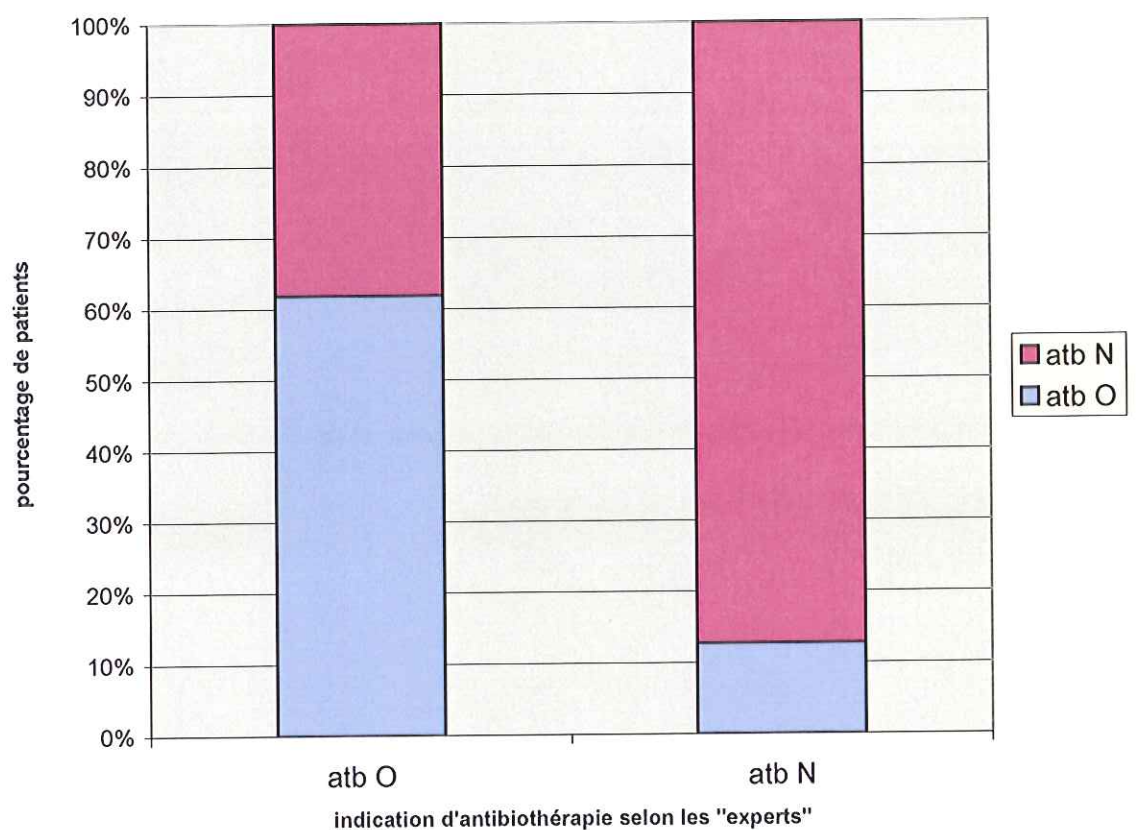
Figure 16: répartition des avis du « clinicien 1 » sur l'indication d'antibiothérapie :



Le taux de concordance calculé entre les groupes « antibiotique » du « clinicien 1 » et des « experts » est de 80 %.

II- 3- 5- 2- « Clinicien 2 »

Figure 17: répartition des avis du « clinicien 2 » sur
l'indication d'antibiothérapie :



Le taux de concordance calculé entre les groupes « antibiotique » du « clinicien 2 » et des « experts » est également de 80 %.

II- 3- 6- Calculs des valeurs seuils

Nous avons vu qu'il n'existe pas de différence significative entre les moyennes de leucocytose des différents groupes (II-3-2-2 et II-3-3-2), aussi, nous ne traiterons ici que les variables continues « C.R.P. » et « température corporelle ».

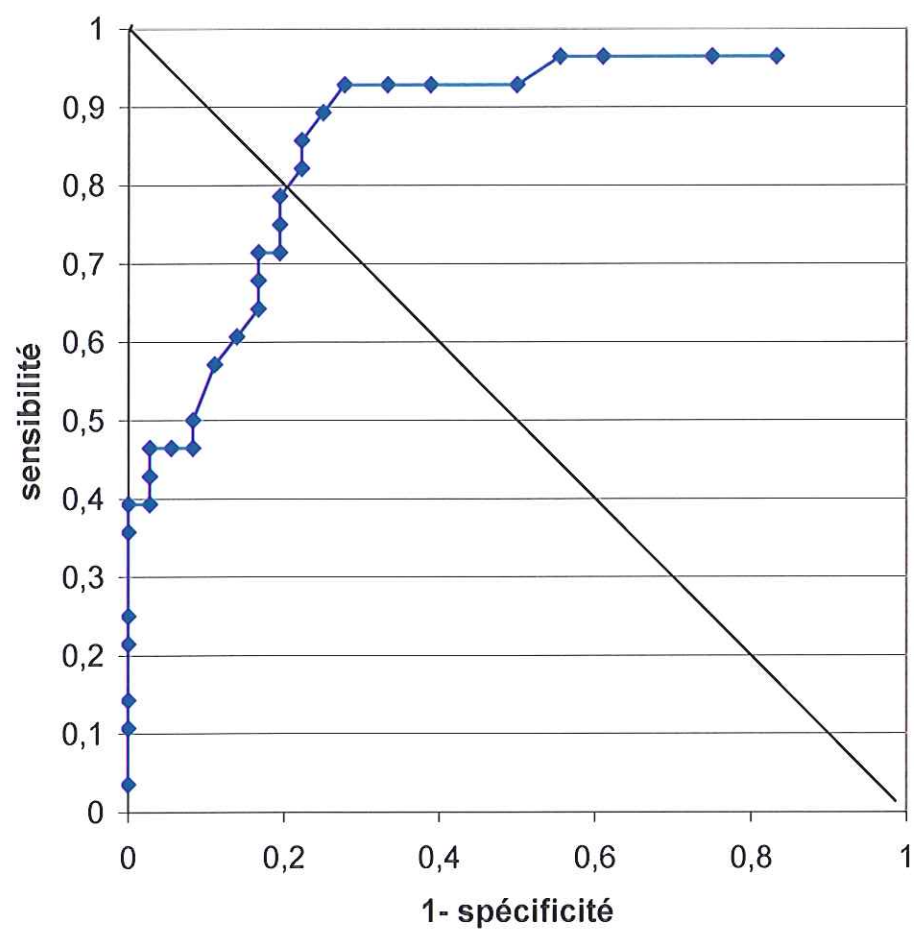
II- 3- 6- 1- C.R.P.

En traçant une courbe R.O.C., le seuil de C.R.P. obtenu en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients non infectés (groupe 4 des « experts ») est de 85 mg/l. (Figure 18).

Si l'on effectue la même démarche en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients présentant une infection focale ou virale (groupe 3 des « experts »), le seuil obtenu est de 135 mg/l.

Enfin, la même méthode appliquée aux groupes « antibiotique » des « experts » donne un seuil de 130 mg/l.

Figure 18 : Courbe R.O.C. pour la C.R.P. en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 4 :



II- 3- 6- 2- Température corporelle

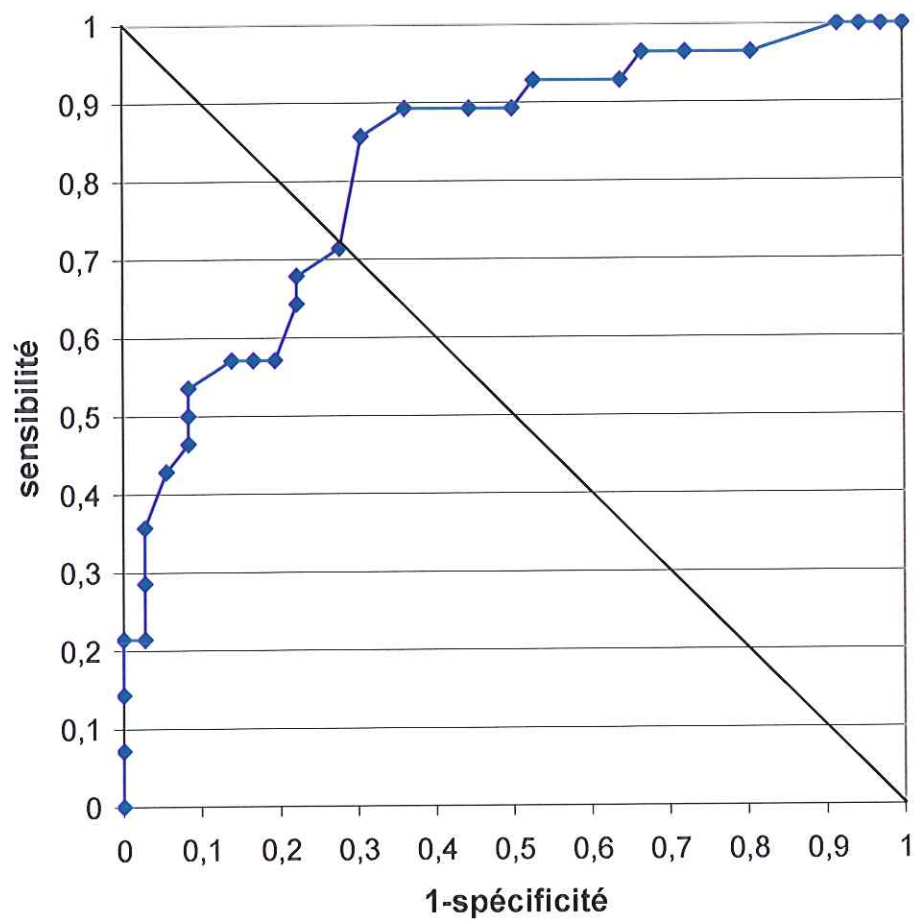
Le tracé de courbes R.O.C. permet également de définir des seuils de température corporelle optimaux :

Le seuil de température corporelle obtenu en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients non infectés (groupe 4 des « experts ») est de 37,8°.(Figure 19).

Lorsque l'on confronte les patients présentant une infection bactérienne systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients présentant une infection focale ou virale (groupe 3 des « experts »), le seuil obtenu est de 38,3°.

Enfin, le seuil obtenu à partir des groupes « antibiotique » des « experts » est de 38°.

Figure 19 : Courbe R.O.C. pour la température corporelle en
confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 4 :



II- 3- 7- Rapports de vraisemblance

Il est possible de calculer des rapports de vraisemblance pour différents intervalles de C.R.P. :

- en comparant les patients présentant une infection bactérienne systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients non infectés (groupe 4 des « experts »):

Tableau II : rapports de vraisemblance en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 4 :

C.R.P. (mg/l)	Groupes 1 et 2	Groupe 4	Rapports de vraisemblance
0-60	2	25	0,10
60-120	6	4	1,93
120-180	7	4	2,25
> ou = à 180	13	3	5,57

Le calcul des rapports de vraisemblance montre qu'il faut une C.R.P. supérieure à 180mg/l pour obtenir un rapport de 5,57. Pour une C.R.P.

comprise entre 120 et 180 mg/l, le patient n'a que 2,25 fois plus de « chance » de présenter une affection bactérienne systémique.

- en comparant les patients présentant une infection bactérienne systémique certaine ou probable (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients présentant une infection focale ou virale (groupe 3 des « experts »):

Tableau III : rapports de vraisemblance en confrontant les groupes 1 et 2 au groupe 3 :

C.R.P. (mg/l)	Groupes 1 et 2	Groupe 3	Rapports de vraisemblance
0-60	2	5	0,17
60-120	6	2	1,29
> ou = à 120	20	5	1,71

Le faible effectif du groupe 3 ne permet pas de prendre les mêmes intervalles que précédemment et il faut regrouper les valeurs des deux derniers intervalles pour obtenir des rapports cohérents. Il est alors difficile d'interpréter les rapports obtenus. En effet, il aurait été intéressant de pouvoir observer des rapports pour des intervalles de C.R.P. supérieurs.

- En comparant les groupes « antibiotique » des « experts » :

Tableau IV : Rapports de vraisemblance en confrontant les groupes « antibiotique » :

C.R.P. (mg/l)	Groupe ATB O	Groupe ATB N	Rapports de vraisemblance
0-60	2	30	0,17
60-120	4	8	1,31
120-180	7	9	2,04
> ou = à 180	8	8	2,62

Même avec une C.R.P. dépassant 180 mg/l, l'indication de débiter une antibiothérapie aux Urgences n'est que 2,6 fois plus probable.

II- 3- 8- Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives

II- 3- 8- 1- Pour différencier les infections bactériennes systémiques des pathologies non infectieuses

Tableau V : Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients non infectés (groupe 4 des « experts »):

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
C.R.P. (seuil : 85 mg/l)	79%	81%	76%	83%
Température corporelle (seuil : 37,8°)	71%	72%	67%	76%
Clinicien 1	75%	84%	78%	82%
Clinicien 2	76%	89%	83%	84%

La sensibilité de la C.R.P. est sensiblement supérieure à celles des cliniciens (79% contre 75% et 76%) mais la spécificité de chacun des cliniciens est plus grande (84% et 89% contre 81%).

L'observation des valeurs prédictives montre qu'avec des valeurs prédictives négatives comparables à celle de la C.R.P. (82% et 84% contre 83%), les cliniciens sont « supérieurs » en terme de valeurs prédictives positives (78% et 83% contre 76%) : pour poser un diagnostic correct d'infection bactérienne systémique, l'avis clinique est plus fiable que le dosage de la C.R.P..

II- 3- 8- 2- Pour différencier les infections bactériennes systémiques des infections focales ou virales

Tableau VI : Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives en confrontant les patients présentant une infection bactérienne systémique (groupes 1 et 2 des « experts ») aux patients présentant une infection focale ou virale (groupe 3 des « experts ») :

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
C.R.P. (seuil :135 mg/l)	68%	67%	83%	47%
Température corporelle (seuil : 38,3°)	57%	58%	76%	37%
Clinicien 1	82%	70%	86%	64%
Clinicien 2	86%	75%	90%	67%

Le faible effectif du groupe 3 ne reflète pas la prévalence des infections virales ou focales des patients se présentant au S.A.U. (probablement à cause du biais de recrutement secondaire à notre méthodologie, ces patients ne restant pas, pour la plupart, hospitalisés), aussi, nous ne pouvons tenir compte des valeurs prédictives relatives à ce groupe, celles-ci étant dépendantes de la prévalence de la maladie.

La spécificité de l'avis clinique n'est que très discrètement supérieure à celle de la C.R.P. pour différencier les infections bactériennes systémiques des infections focales ou virales (70 et 75% contre 67%). Par contre, la sensibilité de l'avis de chacun des cliniciens atteint 82 et 86% contre 68% pour la C.R.P.. L'avis clinique semble donc meilleur, au moins en terme de sensibilité, que la C.R.P. pour différencier les infections focales ou virales des infections bactériennes systémiques.

II- 3- 8- 3- Pour poser l'indication d'antibiothérapie

Tableau VII : Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives par rapport aux groupes « antibiotique » des « experts »:

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
C.R.P.(seuil 130 mg/l)	71%	71%	48%	87%
Température corporelle (seuil 38°)	71%	65%	44%	86%
Clinicien 1	81%	80%	61%	92%
Clinicien 2	62%	87%	65%	86%

L'indication d'antibiothérapie aux Urgences est plus subjective que le diagnostic de maladie, aussi, selon ses habitudes de prescription, le clinicien va avoir une sensibilité-spécificité variable. Le « clinicien 2 » qui prescrit peut être « moins rapidement » une antibiothérapie aux Urgences va ainsi avoir une bonne spécificité au prix d'une sensibilité plus faible.

La valeur prédictive positive de la C.R.P. sur l'indication d'antibiothérapie aux Urgences (pour un seuil de 130 mg/l) est médiocre (48%) alors que sa valeur prédictive négative est très bonne (87%) sans toutefois dépasser celle de l'avis clinique (92 et 86%).

II- 4- Discussion

II- 4- 1- Intérêts et limites de l'étude

II- 4- 1- 1- Intérêts

La bibliographie sur la C.R.P. est riche, mais nous ne connaissons pas d'article où ce dosage a été comparé à l'avis clinique pour évaluer son intérêt réel aux Urgences. Notre travail apprécie l'utilité de cet examen dans les S.A.U. : son utilité diagnostique pour reconnaître les infections systémiques bactériennes, mais aussi son utilité thérapeutique dans l'indication à débiter une antibiothérapie précoce, en confrontant sa rentabilité à celle de l'avis clinique. Il aborde ainsi un enjeu de santé publique quant à la consommation d'antibiotiques et les conséquences écologiques et économiques de prescriptions parfois non indiquées, tout en considérant le coût engendré par ces examens biologiques.

Il semble également être le premier à comparer la rentabilité du dosage de la C.R.P. à l'avis clinique du praticien alors qu'elle est habituellement comparée à d'autres tests biologiques telle que la leucocytose (n'ayant pas, dans notre étude, de valeur discriminative dans le diagnostic des infections

bactériennes systémiques aux Urgences) ou plus récemment la procalcitonine. Ainsi, il est possible d'évaluer son intérêt réel, dans les conditions d'utilisation des Urgences, en le comparant non pas à un seul paramètre biologique, n'ayant lui-même pas toujours de valeur dans cette indication, mais à l'ensemble des données que possède le médecin pour poser son diagnostic afin de mieux appréhender sa rentabilité pratique.

II- 4- 1- 2- Limites

Pour des raisons pratiques, les C.R.P. ont été dosées dans le service de Médecine Polyvalente d'Urgence ayant reçu les patients après leur prise en charge initiale au S.A.U. (les dosages étaient malgré tout réalisés dans les vingt-quatre premières heures de l'admission au C.H.U.). Les chiffres de C.R.P. obtenus peuvent donc sensiblement varier de ceux qui auraient pu être recueillis aux Urgences. Cela n'affecte nos résultats que dans le sens d'une éventuelle augmentation de la sensibilité du test puisque ce temps de latence permet aux quelques C.R.P. qui n'auraient encore pas augmenté, parce que prélevées trop précocement, de le faire. Cela induit surtout un biais dans la population étudiée puisque tous les patients retenus restaient hospitalisés suite à leur passage au S.A.U., ne tenant pas compte des patients non hospitalisés ou hospitalisés dans une autre unité que la nôtre.

Les avis des cliniciens et des « experts » ont été portés *a posteriori* à partir des dossiers médicaux et l'analyse des données a été rétrospective.

Malgré la durée de l'étude et le nombre de patients admis dans le service, seuls 76 patients ont été finalement retenus. Ce faible effectif résulte des patients secondairement exclus sur leurs antécédents, du nombre important de C.R.P. prélevées à plus de vingt-quatre heures de l'admission aux Urgences, des quelques dossiers indisponibles (utilisés par d'autres services lors de ré-hospitalisation, consultation ou examens complémentaires programmés)...

Les cliniciens choisis pour l'étude sont deux médecins spécialistes, seniors, expérimentés, habitués du S.A.U. où ils exercent régulièrement et dont l'expérience en médecine d'urgence est largement reconnue au sein de notre établissement. Ceci ne correspond pas toujours aux réalités d'un service d'Urgences, surtout lors des horaires de garde, qui doit souvent fonctionner avec de jeunes praticiens dont le niveau de formation et d'expérience n'est peut être pas toujours comparable. La qualité du diagnostic et de la décision thérapeutique rendus par les deux cliniciens est ainsi probablement optimisée.

II- 4- 2- Intérêt du dosage de la C.R.P. aux Urgences

La C.R.P. est un marqueur inflammatoire très utilisé, notamment dans les services d'Urgences, pour diagnostiquer les pathologies infectieuses aiguës, différencier celles qui sont d'origine bactérienne et porter l'indication d'antibiothérapie. Elle représente, parmi les actes de biologie, un poste budgétaire relativement important. Pourtant, la rentabilité diagnostique de ce paramètre n'est peut-être pas celle escomptée dans les conditions de l'urgence et le rapport coût-bénéfice n'est pas actuellement correctement évalué.

II- 4- 2- 1- Définition des seuils de C.R.P. et utilisation aux Urgences

Dans notre travail, la C.R.P. demeure un examen sensible et spécifique dans les trois indications étudiées dès lors que l'on retient un seuil suffisamment élevé : entre 85 et 135 mg/l (les seuils utilisés dans la plupart des études sont de 50 à 100 mg/l chez l'adulte et de l'ordre de 20 mg/l en pédiatrie). Elle est alors beaucoup plus rentable que la numération leucocytaire, dont les valeurs dans les infections bactériennes ne diffèrent pas de celles des pathologies non microbiennes. Cependant, cette variabilité des seuils, selon les

articles et selon l'indication étudiée, est un premier obstacle à son utilisation courante au S.A.U..

II- 4- 2- 2- Intérêt de la C.R.P. dans le diagnostic d'infection aux Urgences

Clyne et Olshaker (11) reprennent les derniers articles sur la C.R.P. et étudient chacune des principales infections bactériennes à laquelle peut-être confronté l'urgentiste. De manière générale, ils ne retiennent pas un quelconque intérêt à son utilisation aux Urgences.

Pour diagnostiquer les infections bactériennes systémiques, la C.R.P. est habituellement reconnue comme un marqueur fiable ayant une bonne spécificité dès qu'elle dépasse 100 mg/l. Un taux supérieur à 50 mg/l suggérerait fortement une infection bactérienne dans les services de soins intensifs (48). Pourtant, selon Ruiz-Laiglesia et al. (51) le dosage de la C.R.P. ne permet pas de différencier, devant un patient fébrile, les infections bactériennes des autres étiologies. Pour nous, c'est un examen très sensible (79%) et très spécifique (80%) lorsque l'on retient un seuil de 85 mg/l. Elle est alors presque aussi rentable isolément que l'avis clinique reposant sur l'examen physique et les données paracliniques « standards » que possède le médecin aux Urgences (valeurs prédictives négatives comparables, valeur prédictive positive sensiblement supérieure pour l'avis clinique). Cependant, l'analyse des

rapports de vraisemblance montre qu'il faut une C.R.P. supérieure à 180 mg/l pour obtenir un rapport de 5,57, ce qui ne concerne que 27% des patients présentant une infection bactérienne systémique. Les rapports obtenus pour des intervalles de C.R.P. inférieurs ne dépassent pas 2,25.

Pour différencier les infections bactériennes systémiques des infections focales ou virales, les auteurs sont assez partagés. En pédiatrie, la majorité des études s'accordent sur la mauvaise rentabilité de la C.R.P. à identifier l'origine, bactérienne ou virale, d'une infection (19,22,41). Chez l'adulte, aux Urgences, elle ne permet pas de discerner les méningites virales des méningites bactériennes (61). Pour la plupart des études cependant, elle distingue les infections touchant le parenchyme pulmonaire des infections bronchiques, tant dans la population générale (54,55) que chez les personnes âgées (1). Nous retenons, dans cette indication, un seuil de C.R.P. de 135 mg/l. L'interprétation de nos résultats est plus délicate du fait du faible effectif du groupe 3 et doit être nuancée. La sensibilité et la spécificité de la C.R.P. sont bonnes (68 et 67%), mais restent bien inférieures à celles de l'avis clinique. Il ne semble pas que le dosage de la C.R.P. soit d'un grand intérêt pour différencier les infections bactériennes focales ou virales des infections systémiques puisque le rapport obtenu pour des C.R.P. supérieures à 120 mg/l n'est que de 1,7.

II- 4- 2- 3- Intérêt de la C.R.P. pour décider d'une antibiothérapie aux Urgences

Elle ne permet pas de distinguer les pneumopathies à germes typiques des pneumopathies atypiques et ainsi d'orienter le choix de la molécule pour le traitement (29). Selon Diederichsen et al., son utilisation pour guider l'antibiothérapie dans les infections respiratoires en médecine générale ne peut être préconisée (13). Son taux n'est pas suffisamment corrélé à la sévérité d'une infection pour que son dosage ne permette d'identifier celles qui nécessiteraient une antibiothérapie probabiliste immédiate, tant en pédiatrie (28), que chez l'adulte (60). Le seuil de C.R.P. retenu dans notre travail est de 130 mg/l. Le dosage de la C.R.P. a alors une bonne sensibilité (71%) et une bonne spécificité (71%). En pratique, le dosage de la C.R.P. a une excellente valeur prédictive négative (87%) dans cette indication, ne dépassant toutefois pas celle de l'avis clinique, mais une valeur prédictive positive médiocre (48%). L'analyse des rapports de vraisemblance montre que, pour une C.R.P. comprise entre 120 et 180 mg/l, il n'y a que deux fois plus de « chance » que l'antibiothérapie aux Urgences soit indiquée et seulement deux fois et demi plus, environ, si la C.R.P. dépasse 180 mg/l (38% des patients requérant une antibiothérapie).

II- 4- 2- 4- Perspectives

Il conviendrait de pouvoir appuyer nos résultats par une nouvelle étude incluant une population plus grande et recrutée directement au S.A.U. pour tenir compte des patients ne restant pas hospitalisés et être plus proche de la population accueillie aux Urgences. Il faudrait, pour cela, pouvoir suivre ces patients en ambulatoire afin de poser un diagnostic final servant de « standard de référence externe » (avis des « experts »).

Par ailleurs, la C.R.P. pourrait garder de rares indications aux Urgences dans des circonstances définies en s'intégrant au reste des données cliniques et d'examens complémentaires. Par exemple, elle permettrait d'orienter la prise en charge d'un patient chez qui l'on suspecte une appendicite aiguë, sans toutefois se substituer à l'examen physique, dans le sens d'une poursuite des investigations (échographie, scanner...) ou d'une simple surveillance clinique (24).

De plus, ceci ne s'applique pas aux services hospitaliers de plus long séjour où elle garderait une utilité notamment comme critère d'efficacité thérapeutique (12,19,54,55), pour la surveillance de populations ciblées (néonatalogie, soins intensifs, chirurgie à risque septique...) ou comme marqueur inflammatoire en général. Elle mériterait d'être comparée à l'avis clinique du praticien dans ces indications.

Si la C.R.P. ne semble pas l'examen idéal d'aide à la décision pour le diagnostic et le traitement des infections bactériennes aux Urgences, d'autres marqueurs inflammatoires pourraient être plus performants. La procalcitonine semble être un test moins sensible mais plus spécifique que la C.R.P. pour distinguer les infections bactériennes systémiques sévères des infections virales. Son taux serait corrélé à la sévérité de l'infection (23,29,60) et elle serait plus spécifique de l'origine bactérienne (22,40,61). Elle permettrait donc peut-être à l' « urgentiste » de décider d'une antibiothérapie en évitant les indications non justifiées. Ainsi, elle mériterait à son tour d'être comparée à l'avis clinique du praticien avec une méthodologie comparable afin d'évaluer son intérêt pratique dans les Services d'Accueil d'Urgences.

Conclusion

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que le dosage de la C.R.P. n'est pas supérieur à l'avis de cliniciens expérimentés tant pour porter le diagnostic d'infection bactérienne systémique, que pour les différencier des infections focales ou virales ou poser l'indication d'antibiothérapie aux Urgences. N'ayant pas de meilleure rentabilité que l'avis clinique, dans aucune des indications étudiées, son utilité y paraît minime. Le coût engendré par l'utilisation massive de ce marqueur dans la plupart des S.A.U. ne paraît donc pas justifié par les bénéfices qu'il apporte dans la prise en charge du patient suspect d'infection bactérienne aux Urgences.

Bibliographie

1. **Albazzaz M.K., Pal C., Berman P., Shale D.J.** Inflammatory markers of lower respiratory tract infection in elderly people. *Age and Ageing*, 1994, 23, 299-302.
2. **Albernathy T.J., Averty O.T.** The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C-polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med*, 1941, 73, 173-182.
3. **Arpin D., Trillet-Lenoir V., Lasset C., Souquet P.J., Riou R., Yoanidis I., Guidollet J., Cordier J.F., Brune J.** Intérêt du dosage de la protéine C-réactive dans le cancer bronchique à petites cellules. *Bull Cancer* 1993, 80, 1063-1068.
4. **Benoit M.-O.** C.R.P. et prévention cardiovasculaire chez le sujet âgé. *Ann Biol Clin*, juillet-août 2001, vol.59, n° 4, 469-473.
5. **Berland M., Mein-Bottini M., Charvet P.Y., Revol A., Draï J., Pic J.C.** Intérêt du dosage de la protéine C-réactive dans les infections gynécologiques. *Rev. fr. Gynécol. Obstét.*, 1990, 85, 10, 539-544.
6. **Bienvenu J.** Les protéines de la réaction inflammatoire : définition, physiologie et méthode de dosage. *Ann. Biol. clin.*, 1984, 42, 47-52.
7. **Biochimie pour le clinicien : mécanismes moléculaires et chimiques à l'origine des maladies** / Borel J.-P., Maquart F.-X., Guillery PH., Exposito M.. Paris : Frison-Roche, 1999, 394 pages, pages 35 à 39.
8. **Biostatistiques au quotidien** / Huguier M., Flahault A.. Première édition. Paris : Elsevier, 2000. (éditions scientifiques et médicales).
9. **Bohuon C.** Cascade inflammatoire en réponse à la libération de toxines : perspectives thérapeutiques. *Ann Pharm Fr*, 2001, 59, 191-197.
10. **Cambeau E.** Protéine C-réactive : revue générale et place dans l'étude des infections. *Path Biol*, 1988, 36, n° 10, 1232-1236.

11. **Clyne B., Olshaker J.S.** The C-reactive protein. *Journal of Emergency Medicine*, november-december 1999, vol 17, issue 6, 1019-1025.
12. **Cox M.L, Rudd A.G., Gallimore R., Hodgkinson H.M., Pepys M.B.** Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age and Ageing*, 1986, 15, 257-266.
13. **Diederichsen Helle Z., Skamling M., Diederichsen A., Grinsted P., Antonsen S., Petersen Per H., Munck A. P., Kragstrup J.** Randomised controlled trial of C.R.P. rapid test as a guide to treatment of respiratory infections in general practice. *Scand J Prim Health Care*, 2000, 18, 39-43.
14. **Dinarello C.** Réponse de la phase aiguë. In *Traité de Médecine Interne* / Benett, Plum, Gill, Kokko, Mandel, Ockner, Smith. première édition française, Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1997, 2339 pages, pages 1535 à 1537.
15. **Dubost J.J., Soubrier M., Meunier M.N., Sauvezie B.** De la vitesse de sédimentation au profil inflammatoire. *Rev Méd Interne*, 1994,15, 727-733.
16. **Dupond J.L., De Wazieres B., Million P., Humbert Ph., Gibey R.** Polynucléoses neutrophiles d'origine systémique ou bactérienne : valeur discriminante de la C Réactive Protéine ? *Rev Med Interne*, 1990, 11, 289-292.
17. **El Hanache A., Gourrier E., Karoubi P., Merbouche S., Mouchnino G., Leraillez J.** Modification de la protéine C-réactive après instillation de surfactant exogène naturel. *Arch Pédiatr*, 1997, 4, 27-31.
18. **Engel A., Mack E., Kern P., Kern W.V.** An analysis of Interleukin-8 and C-Reactive Protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection*, 1998, 26, n° 4, 213-221.
19. **Gendrel D.** Infection urinaire et marqueurs biologiques : Protéine C réactive, interleukines et procalcitonine. *Arch Pédiatr*, 1998, 5 Suppl 3, 269-273.

-
20. **Gendrel D.** Marqueurs biochimiques de l'infection bactérienne. Arch Pédiatr, 2000, 7 Suppl 2, 322-324.
21. **Gendrel D.** Marqueurs de l'infection en pédiatrie. Pyrémie, avril-mai 2001, vol 5, n° 3, 91-95.
22. **Gendrel D., Raymond J., Coste J., Moulin F., Lorrot M., Guerin S., Ravilly S., Lefevre H., Royer C., Lacombe C., Palmer P., Bohuon C.** Comparaison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon α for differentiation of bacterial versus viral infections. Pediatr Infect Dis J, oct 1999, 18 (10), 875-881.
23. **Gervais A., Galetto-Lacour A., Gueron T., Vadas L., Zamora S., Suter S., Girardin E.** Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J, may 2001, 20 (5), 507-511.
24. **Gurleyik E., Gurleyik G., Unalmiser S.** Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. Dis Colon Rectum, december 1995, 38 (12), 1270-1274.
25. **Hachulla E.** Protéine de l'inflammation et maladies de système. Rev Méd Interne, 1989, 10, 235-245.
26. **Hansson L.-O., Lindquist L.** C-Reactive Protein : its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. Current Opinion in Infectious Diseases, 1997, 10, 196-201.
27. **Harris T.B., Ferrucci L., Tracy L.P., Corti C., Wacholder S., Ettinger W.H., Heimovitz H., Cohen H.J., Wallace R.** Associations of elevated Interleukin-6 and C-Reactive Protein levels with mortality in the elderly. Am J Med., 1999, 106, 506-512.
28. **Hatherill M., Tibby S.M., Sykes K., Turner C., Murdoch I.A.** Diagnostic markers of infection : comparaison of procalcitonin with C-reactive protein and leukocyte count. Arch Dis Child, nov 1999, 81 (5), 417-421.

29. **Hedlund J., Hansson L.-O.** Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels in Community-Acquired Pneumonia : correlation with etiology and prognosis. *Infection*, 2000, 28, 68-73.
30. **Henry O., Jourdan B., Duviquet M.** Analyse de la réponse inflammatoire chez les malades âgés hospitalisés. *Ann. Med. Interne* 1999, 150, n° 3, 189-194.
31. **Hogarth M.H., Gallimore J.R., Savage P., Palmer A.J., Starr J.M., Bulpitt C.J., Pepys M.B.** Acute phase proteins, C-Reactive Protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age and Ageing*, 1997, 26, 153-158.
32. **Hurlimann J., Thorbecke G.J., Hochwald G.M.** The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med*, 1966, 123, 365-378.
33. **Jenny J.-Y., Gaudias J., Bourguignat A., Férard G., Kempf I.** La protéine C-Réactive et la Transthyrétine dans le diagnostic précoce de l'infection après fracture ouverte des membres inférieurs (étude préliminaire). *Revue de chirurgie orthopédique*, 1999, 85, 321-327.
34. **Juvonen T., Kiviniemi H., Niemela O., Kairaluoma M.I.** Diagnostic accuracy of ultrasonography and C-reactive protein concentration in acute cholecystitis : a prospective clinical study. *Eur J Surg* jun-july, 1992, 158 (6-7), 365-369.
35. **Kono T., Otsuka M., Ito M., Misawa M., Hoshioka A., Suzuki M., Migita T., Seki I.** Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* octobre, 1999, 41 (5), 496-499.
36. **Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Leinonen M.** White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J*, may 1997, 10 (5), 1125-1129.
37. **Lacour A.G., Gervais A., Zamora S.A., Vadas L., Lombard P.R., Dayer J.M., Suter S.** Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1, receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*, february 2001, 160 (2), 95-100.

38. **Laurent P.** Relation entre protéines de la phase aiguë et défenses de l'organisme : application à la surveillance des états infectieux. *Ann. Biol. clin.*, 1984, 42, 53-59.
39. **Lofstrom G.** Comparison between the reactions of acute phase serum with pneumococcus C-polysaccharide and with pneumococcus type 27. *Br J Exp Pathol*, 1944, 25, 21-26.
40. **Lorrot M., Moulin F., Coste J., Ravilly S., Guérin S., Lebon P., Lacombe C., Raymond J., Bohuon C., Gendrel D.** Procalcitonine aux Urgences pédiatriques : comparaison avec la protéine C-réactive, l'interleukine 6, et l'interféron- α pour la différenciation des infections bactériennes et virales. *La presse médicale*, 29 janvier 2000, 29, n° 3, 128-134.
41. **Mangiarotti P., Moulin F., Palmer P., Ravilly S., Raymond J., Gendrel D.** Interferon α in viral and bacterial gastroenteritis : a comparaison with C-reactive protein and interleukin-6. *Acta Pediatr*, june 1999, 88 (6), 592-594.
42. **Martinot M., Hansmann Y., De Martino S., Lesens O., Coumaros G., Pencreach E., Bertrand M., Christmann D.** La procalcitonine dans les pyélonéphrites et les pneumopathies communautaires aiguës de l'adulte. *La presse médicale*, 30 juin 2001, 30, n° 22, 1091-1096.
43. **Messer J., Donato L., Casanova R., Willard D.** Les indicateurs biologiques d'infection bactérienne chez le nouveau-né. *Rev. Prat.*, 1991, 41, 15, 1345-1349.
44. **Mini Schaum's Statistique / Spiegel M.R.** Paris : EdiSciences Dunod, 2002. 148 p..
45. **Msika S.** Comment réduire les appendicectomies inutiles ? *J Chir*, 1999, 136, 299-300.
46. **Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A., Bögel D., Faßbinder Reinhart K.** Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and Interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 1999, vol 27, n° 9, 1814-1818.

-
47. **Penel N., Fournier C., Degardin M., Kouto H., N'Guyen M.** Fièvre et tumeur solide : valeur diagnostique de la procalcitonine et de la protéine C-réactive. *Rev Méd Interne*, 2001, 22, 706-714.
48. **Povoa E., Almeida E., Moreira P., Fernandes A., Mealha R., Aragao A., Sabino H.** C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*, 1998, 24, 1052-1056.
49. **Ricoux R., Pontet M., Tresca J.P., Engler R.** Concentration plasmatique de la protéine réactive C chez les patientes en situation de forte imprégnation oestrogénique. *Ann Biol Clin*, 1994, 52, 125-128.
50. **Rintala E., Pulkki K., Mertsola J., Nevalainen T., Nikoskelainen J.** Endotoxin, Interleukin-6, and Phospholipase-A2 as markers of sepsis in patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis*, 1995, 27, 39-43.
51. **Ruiz-Laiglesia F.J., Torrubia-Pérez C., Amiguet-Garcia J.A., Fiteni-Mera I.** Utilité de la protéine C-réactive dans la détection de bactériémie chez des patients fébriles. *La presse médicale*, 6-13 juillet 1996, 25, n° 24, 1105-1108.
52. **Traité de médecine** / Godeau P., Herson S., Piette J.C.. troisième édition française. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1995, 2968 pages, pages 100 à 102.
53. **Schentag J., O'Keeffe D., Marmion M., Wels P.B.** C-reactive protein as an indicator of infection relapse in patients with abdominal sepsis. *Arch Surg*, mars 1984, vol 119, 300-304.
54. **Smith R.P., Lipworth B.J.** C-Reactive Protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest*, 1995, 107, 1028-1031.
55. **Smith R.P., Lipworth B.J., Cree I.A., Spiers E.M., Winter J.H.** C-Reactive Protéin. A clinical Marker in Community-Acquired Pneumonia. *Chest*, 1995, 108, 1288-1291.
56. **Snyder B., Hayden S.R.** Accuracy of leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*, may 1999, 33, 565-574.

57. **Söderquist B., Sundquist K.-G., Jones I., Holmberg H., Vikerfors T..** Interleukin-6, C-reactive protein, Lactoferrin and white blood cell count in patients with *S. aureus* septicemia. *Scand J Infect Dis*, 1995, 27, 375-380.
58. **Steen Dahler-Eriksen B., Flensted Lassen J., Dalsgaard Lund E., Lauritzen T., Brandslund I..** C-Reactive Protein in general practice-how commonly is it used and why ? *Scand J Prim Health Care*, 1997, 15, 35-38.
59. **Tillet W.S., Francis T..** Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*, 1930, 52, 561-571.
60. **Urgate H., Silva E., Mercan D., De Mendonça A., Vincent J.L..** Procalcitonin is used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 1999, vol 27, n° 2, 498-504.
61. **Viallon A., Pouzet V., Zéni F., Tardy B., Guyomarc'h S., Lambert C., Page Y., Bertrand J.C..** Diagnostic rapide du type de méningite (bactérienne ou virale) par le dosage de la procalcitonine sérique. *La presse médicale*, 25 mars 2000, 29, n° 11, 584-588.
62. **Vons C..** Diagnostic des syndromes appendiculaires : ce qui a changé. *La revue du praticien*, 2001, 51, 237-238.
63. **Willard D., Messer J., Gilles C., Metais P., Ferard G..** Surveillance des marqueurs de l'inflammation et rationalisation de l'antibiothérapie chez l'enfant. *La presse médicale*, 21 septembre 1985, 14, n° 31, 1643-1644.
64. **Yentis S.M., Soni N., Sheldon J..** C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1995, 21, 602-605.
65. **Youinou P., Le Goff P., Saraux A..** Pratique et interprétation des examens biologiques dans les maladies systémiques. In *Maladies et syndromes systémiques* / Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Piette J.-C.. quatrième édition. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000, 1459 pages, pages 77 à 84.

Table des matières

Sommaire.....	6
Figures et tableaux.....	8
Introduction	12
I- Généralités.....	14
I- 1- Les infections bactériennes systémiques aux Urgences.....	15
I- 2- La C.R.P. aux Urgences : quelques chiffres	17
I- 3- Historique.....	21
I- 4- Physiopathologie : la réaction inflammatoire aiguë	22
I- 5- Biochimie	24
I- 6- Intérêt de la C.R.P. en pathologie infectieuse: quelques données de la littérature	25
I- 6- 1- La C.R.P. pour poser l'indication d'antibiothérapie.....	25
I- 6- 2- La C.R.P. dans les services de chirurgie.....	27
I- 6- 3- La C.R.P. comme outil de surveillance.....	28
I- 6- 4- La C.R.P. dans un contexte inflammatoire chronique sous jacent	29
I- 6- 5- La C.R.P. et les populations âgées	30
II- Etude	31
II- 1- Objectifs	32
II- 2- Patients et méthode	33
II- 2- 1- Patients	33
II- 2- 2- Données recueillies	35
II- 2- 2- 1- C.R.P.	35
II- 2- 2- 2- Température corporelle	35
II- 2- 2- 3- Leucocytose	36
II- 2- 2- 4- Avis des cliniciens	36
II- 2- 2- 5- Diagnostic des « experts »	37
II- 2- 2- 5- Synthèse des données	38
II- 2- 3- Analyse des résultats	39
II- 2- 3- 1- Distribution des variables continues : C.R.P., leucocytose et fièvre	39
II- 2- 3- 2- Répartition des avis des cliniciens.....	40
II- 2- 3- 3- Définition de valeurs seuils	41
II- 2- 3- 4- Rapports de vraisemblance	42

II- 2- 3- 5- Comparaison des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives des variables	42
II- 3- Résultats	43
II- 3- 1- Patients, pathologies et C.R.P.....	43
II- 3- 1- 1- Patients.....	43
II- 3- 1- 2- Pathologies.....	45
II- 3- 1- 3- Valeurs de C.R.P.	47
II- 3- 2- Distribution des variables continues dans chaque groupe « diagnostic » des « experts »	48
II- 3- 2- 1- C.R.P.....	49
II- 3- 2- 2- Numération leucocytaire.....	51
II- 3- 2- 3- Température corporelle	53
II- 3- 3- Distribution des variables continues dans chaque groupe « antibiotique » des « experts »	56
II- 3- 3- 1- C.R.P.....	57
II- 3- 3- 2- Numération leucocytaire	59
II- 3- 3- 3- Température corporelle	61
II- 3- 4- Répartition des avis des cliniciens dans chaque groupe « diagnostic » des « experts »	63
II- 3- 4- 1- « Clinicien 1 »	63
II- 3- 4- 2- « Clinicien 2 »	66
II- 3- 5- Répartition des avis des cliniciens dans chaque groupe « antibiotique » des « experts »	68
II- 3- 5- 1- « Clinicien 1 »	68
II- 3- 5- 2- « Clinicien 2 »	69
II- 3- 6- Calculs des valeurs seuils	70
II- 3- 6- 1- C.R.P.....	70
II- 3- 6- 2-Température corporelle	72
II- 3- 7- Rapports de vraisemblance.....	74
II- 3- 8- Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives	77
II- 3- 8- 1- Pour différencier les infections bactériennes systémiques des pathologies non infectieuses	77

II- 3- 8- 2- Pour différencier les infections bactériennes systémiques des infections focales ou virales	78
II- 3- 8- 3- Pour poser l'indication d'antibiothérapie	80
II- 4- Discussion.....	81
II- 4- 1- Intérêts et limites de l'étude.....	81
II- 4- 1- 1- Intérêts.....	81
II- 4- 1- 2- Limites	82
II- 4- 2- Intérêt du dosage de la C.R.P. aux Urgences	84
II- 4- 2- 1- Définition des seuils de C.R.P. et utilisation aux Urgences ...	84
II- 4- 2- 2- Intérêt de la C.R.P. pour le diagnostic d'infection aux Urgences	85
II- 4- 2- 3- Intérêt de la C.R.P. pour décider d'une antibiothérapie aux Urgences	87
II- 4- 2- 4- Perspectives	88
Conclusion	90
Bibliographie	92
Table des matières.....	100
Annexes	104

Annexes

Annexe 1: Polycopié tiré du site internet de l'université de Lyon

<http://cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/polycopiés/index.html>

Cytokines et réaction inflammatoire aiguë

dont le modèle est l'inflammation aiguë bactérienne passant , éventuellement en quelques heures , par 3 stades de plus en plus graves : local , régional et enfin général (en cas de septicémie).

A - A la phase locale , les macrophages par exemple , à la suite d'une **blessure** , sont **stimulés puissamment** par exemple par le liposaccharide **LPS** des parois bactériennes **Gram -** ou le staphylocoque doré **Gram +**. L'activation comporte toute une série **d'évènements cellulaires** comme l'explosion oxydative , la synthèse de radicaux libres et de NO , la synthèse de molécules comme des prostaglandines , des protéases en particulier **métalloprotéases** (collagénase , gélatinases etc...) ou de leurs inhibiteurs les TIMPs (*tissu inhibitor des métalloprotéases*) à action beaucoup plus large (morphogénie ou fibrinolyse p.e.) pour qu'ils soient des thérapeutiques , mais la modulation de leur production régule l'activité pro- ou anti-inflammatoire et des **cytokines** orchestrant les choses .

1 - IL-1 et TNF

- sont synthétisés sous forme d'un **précurseur coupé par protéolyse** .

- **Le précurseur de TNF** , membranaire et cytoplasmique , est déjà un **pro-inflammatoire puissant** mais le **TNF soluble** est libéré dans le milieu **extra-cellulaire** .

- Les **précurseurs cytoplasmiques de IL-1** et ont une taille de 30 000 daltons environ alors que les protéines matures n'ont que 14 à 15 000 daltons .

Si **IL-1 mature reste dans le cytoplasme** , tant que les cellules sont intactes , **IL-1 β est sécrétée** ; *l'IL-1 β converting enzyme* ICE , responsable de la maturation de IL-1 β , pourrait être inhibée par des **anti-inflammatoires à l'étude** .

- **TNF et IL-1** dont les gènes sont activés par les mêmes signaux agissent **en synergie** en se potentialisant l'un l'autre car les cellules cibles ont les mêmes récepteurs pour l'un et l'autre , cellules **endothéliales** et cellules **musculaires lisses des capillaires** , qui **sécrètent intensément IL-6** .

2 - Les chimiokines , petites cytokines à un peu moins de 100 AA , attirent , favorisent le déplacement de diverses cellules vers leur site de production , conduisant à un infiltrat cellulaire polymorphe , c'est le **chimiotactisme** .

- Celles du **sous-groupe CC** (à 2 premières cystéines contiguës) type IL-8 , attirent les **granulocytes neutrophiles** et certains lymphocytes .

- Celles du **sous-groupe CXC** (où un AA est intercalé entre les 2 premières cystéines) type MCP 1 (*monocyte chemo attractant protein n° 1*) attirent les **monocytes-macrophages** et certains lymphocytes .

- Les **récepteurs de ces chimiokines** ont **7 domaines transmembranaires** car ce sont des protéines G . Plusieurs ont une spécificité particulière pour plusieurs chimiokines des deux sous-groupes (CC-R et CXC-R).

Le CC-R 5 et le CXC-R 4 interagiraient avec la **molécule CD4** pour conditionner l'**entrée du virus HIV** dans les macrophages (CC-R 5) ou dans les lymphocytes (CXC-R 4).

3 - IL-6 intervient dans la prolifération des lymphocytes B , dans la thrombopoïèse , dans la prolifération des ostéoclastes et la mobilisation du calcium osseux , mais dans l'inflammation , sécrétée par les **macrophages activés** et bien plus encore par les **cellules vasculaires** à proximité du site inflammatoire , elle peut , **comme TNF et IL-1** , gagner la **circulation générale** et déclencher des effets régionaux et généraux .

B - Manifestations régionales de l'inflammation

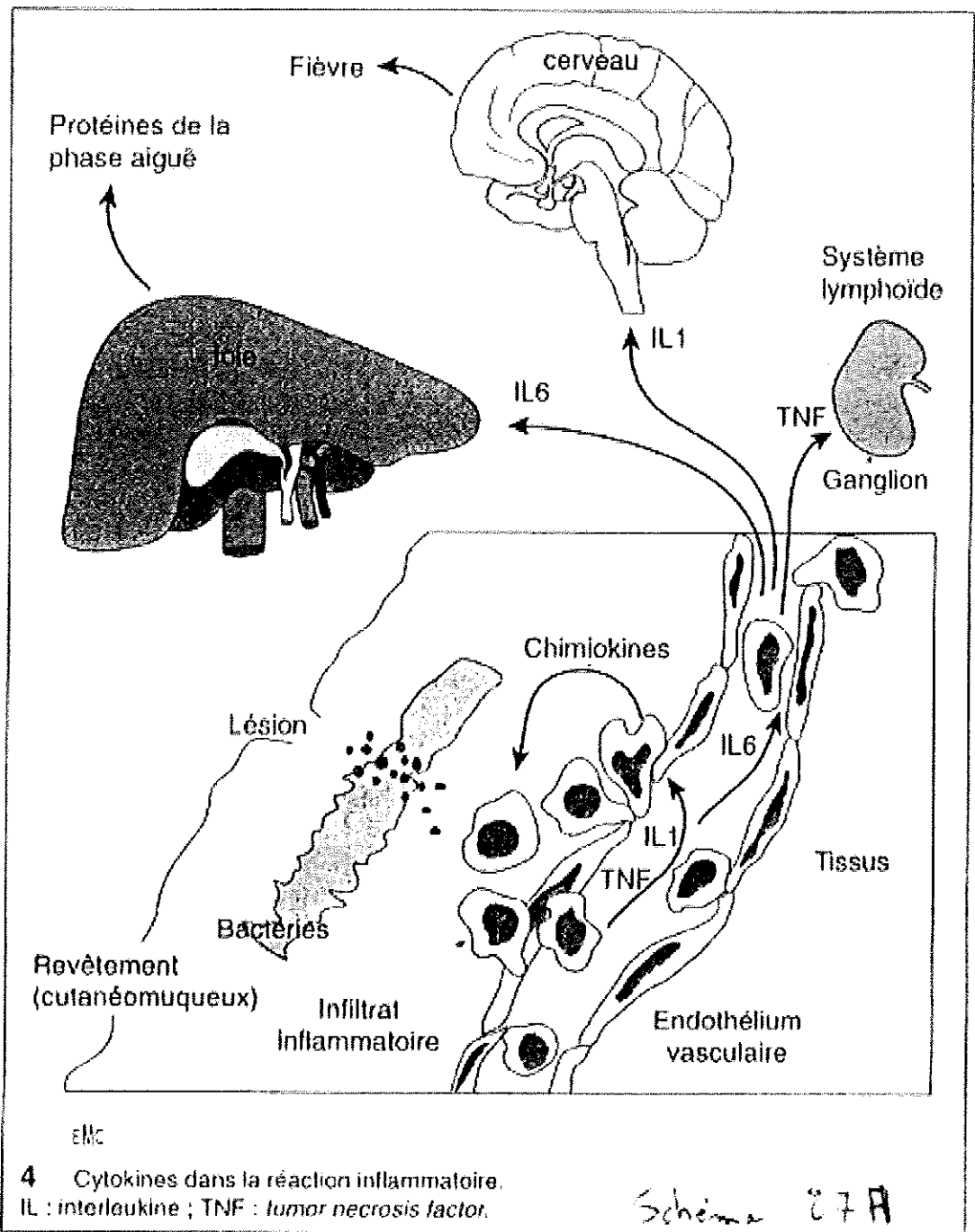
Le **foie** est la cible principale de **IL-6** qui stimule la sécrétion par les hépatocytes des "**protéines de la phase aiguë**" (APC), au nombre d'une cinquantaine : protéines du complément , protéines de la coagulation , protéines fixant les métaux , inhibiteurs des protéases , *C-reactive protein* (CRP), bon reflet d'une réaction inflammatoire .

L'augmentation de ces protéines APC **accélère la vitesse de sédimentation** , autre bon reflet des mêmes états , peu onéreux à mesurer .

C - Manifestations générales de l'inflammation

Il existe alors de la **fièvre** et un **ralentissement de l'activité cérébrale** .

IL-1 , TNF et IL-6 diffusent dans toute la circulation , gagnant le **cerveau** , ou induisent la production de neuromédiateurs qui le font . L'effet **pyrogène** est un fait **secondaire** à l'induction , probablement à l'**étage hypothalamique** , de synthèse de prostaglandines **PGE 2** ; les inhibiteurs de synthèse de PGE 2 par la cyclo-oxygénase , comme l'indométacine ou l'aspirine , sont donc intéressants .



Annexe 2: Grille de cotation du clinicien

Etude C.R.P. : Grille de cotation du clinicien

Docteur : _____

Patient :

Nom : _____

Prénom : _____

Groupe 1 : Je suis certain que ce patient présente une infection systémique

Groupe 2 : Je pense que ce patient présente probablement une infection systémique

Groupe 3 : Je pense que ce patient présente une infection focale ou virale

Groupe 4 : Je pense que ce patient ne présente pas d'infection

Je décide de débiter une antibiothérapie :

OUI :

NON :

Annexe 3: Fiche diagnostic des “experts”

Etude C.R.P. : Diagnostic des « experts »

Patient :

Nom : _____

Prénom : _____

- Classification diagnostique :

Groupe 1 : Ce patient présente une infection systémique certaine

Groupe 2 : Ce patient présente probablement une infection systémique

Groupe 3 : Ce patient présente une infection focale ou virale

Groupe 4 : Ce patient ne présente pas d'infection

- Diagnostic (en clair) :

.....

- Il y a une indication formelle à l'antibiothérapie par voie générale au S.A.U.:

OUI

NON

Annexe 4: Fiche de synthèse

Etude C.R.P. Fiche de synthèse

- **Identité**

NOM : Prénom :

SEXE : F M

AGE :

- **Résultats**

Fièvre :

Leucocytose : /mm3

Avis « clinicien 1 » :

G1	ATB :
G2	O
G3	N
G4	

Avis « clinicien 2 » :

G1	ATB :
G2	O
G3	N
G4	

- **Diagnostic “experts” :**

G1	ATB :
G2	O
G3	N
G4	

Diagnostic:
Code diagnostic:

- **C.R.P.:**

C.R.P.: mg/l

EVALUATION PROSPECTIVE DE LA CONTRIBUTION DE LA PROTEINE C-REACTIVE POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUSPECTS D'INFECTION BACTERIENNE SYSTEMIQUE AUX URGENCES DE NANTES

Resumé :

Les infections bactériennes représentent une part importante des pathologies qui sont rencontrées dans les Service d'Accueil d'Urgences. Leur gravité potentielle implique parfois une antibiothérapie rapide pour améliorer leur pronostic. Cependant, il n'est pas toujours aisé de les distinguer des autres affections. De nombreuses antibiothérapies sont ainsi délivrées par excès. Afin d'éviter ces prescriptions inadaptées, sans toutefois retarder une indication justifiée, l'« urgentiste » s'appuie sur des examens complémentaires comme la C.R.P. notamment. Nous avons comparé la rentabilité de ce dosage dans une étude prospective à celle de l'avis clinique de deux praticiens expérimentés pour poser le diagnostic d'infection bactérienne systémique, différencier ces infections des infections focales ou virales et poser l'indication d'antibiothérapie aux Urgences. Le dosage de la C.R.P. ne s'est révélé supérieur à l'avis des cliniciens dans aucune de ces trois indications.

Mots clefs :

Protéine C-réactive ; infection bactérienne systémique ; Urgences médicales ; antibiothérapie.