

Liste des Abréviations (classées par ordre alphabétique)

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire
AEG : altération de l'état général
AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs
APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASR: assistant spécialiste régional
AUROC: area under receiver operating characteristic curve
CAMU : capacité en médecine d'urgence
CARS : compensatory anti-inflammatory réponse syndrome
CCA : chef de clinique assistant
CH : centre hospitalier
CHU : centre hospitalier universitaire
CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée
CRP : C-Reactive Protein
DAMPs : Danger associated molecular pattern
DESCMU : diplôme d'études spécialisées complémentaires en médecine d'urgence
ECBU : examen cyto bactériologique des urines
Fc γ RIIa : récepteurs du fragment Fc des IgG de type IIa
Fc γ RI: récepteurs du fragment Fc des IgG de type I
FR : fréquence respiratoire
HTA : hypertension artérielle
IC : Intervalle de confiance
IL : interleukine
IRB : infection respiratoire basse
LCR : liquide céphalo-rachidien
MADD : maintien à domicile difficile
NO : oxyde nitrique
PAC : pneumopathie aigue communautaire
PAM : pression artérielle moyenne
PAMPs: pathogene associated molecular pattern
PCR: polymerase chain reaction
PCT : Procalcitonine
PH : praticien hospitalier
PHC : praticien hospitalier contractuel
PPR: pseudo polyarthrite rhizomélisque
Pro-ADM: midregional fragment of proadrenomedullin
PRR: pattern recognition receptor
qSOFA : Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment
ROC: Receiver operating characteristic
Se: sensibilité
SIRS: Systemic Inflammation Response Syndrome
SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment
Sp: spécificité
SPILF: société de pathologie infectieuse de langue française
sTREM-1: triggering receptor expressed on myeloid cells
TAS : tension artérielle systolique
TNF alpha : Tumor Necrosis factor
VPN : valeur prédictive négative

Index des Tableaux

Tableau 1 : le score de SIRS	3
Tableau 2 : critères de diagnostic du sepsis selon Sepsis-2.....	5
Tableau 3 : le score de SOFA,	6
Tableau 4 : synthèse des méta-analyses comparant la CRP et la PCT	18
Tableau 5 : interprétation du kappa de Cohen selon Landis et Koch	20
Tableau 6 : synthèse des caractéristiques de la population étudiée	29
Tableau 7 : comparatif des caractéristiques des médecins évaluateurs de Caen et de Saint-Lô.....	32
Tableau 8 : valeurs du kappa de Cohen pour le diagnostic d'infection à Caen.....	36
Tableau 9 : valeurs du kappa de Cohen pour la décision d'antibiothérapie à Caen	38
Tableau 10 : valeurs des kappa de Cohen pour la décision d'hospitalisation à Caen	40
Tableau 11 : analyse univariée des groupes de patients avec et sans changement de décision à Caen	41
Tableau 12 : valeurs du kappa de Cohen pour le diagnostic d'infection à Saint-Lô.....	45
Tableau 13 : valeurs du kappa de Cohen pour la décision d'antibiothérapie à Saint-Lô	47
Tableau 14 : valeurs du kappa de Cohen pour la décision d'hospitalisation à Saint-Lô.....	49
Tableau 15 : analyse univariée des groupes de patients avec ou sans changement de décision à Saint-Lô	51

Index des Figures

Figure 1 : la structure de la CRP.....	9
Figure 2 : mécanisme d'opsonisation des débris cellulaires et des microorganismes par la CRP ..	10
Figure 3 : questionnaire portant sur les caractéristiques des évaluateurs	25
Figure 4 : diagramme de flux.....	26
Figure 5: motifs d'admission.....	30
Figure 6: diagnostic retenu par l'urgentiste.....	30
Figure 7 : résultats des CRP non prescrites à Caen	33
Figure 8: valeurs de la CRP chez les patients qui auraient eu une PCT à Caen	34
Figure 9 : valeurs des CRP ayant influencé le diagnostic d'infection à Caen	35
Figure 10 : valeurs des CRP ayant influencé la décision d'antibiothérapie à Caen,.....	37
Figure 11 : valeurs des CRP ayant influencé la décision d'hospitalisation à Caen.....	39
Figure 12: valeurs des CRP qui n'auraient pas été prescrites à Saint-Lô.....	42
Figure 13: valeur de la CRP chez les patients qui auraient eu un dosage de PCT à Saint-Lô.....	43
Figure 14: valeurs des CRP ayant influencé le diagnostic d'infection à Saint-Lô	44
Figure 15: valeurs des CRP ayant influencé la décision d'antibiothérapie à Saint-Lô.	46
Figure 16: valeurs de la CRP ayant influencé la décision d'hospitalisation à Saint-Lô	48

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION	1
A. LE SEPSIS	1
I. GENERALITES	1
I.1. Epidémiologie	1
I.2. Historique	1
II. PHYSIOPATHOLOGIE :	2
III. DEFINITIONS DU SEPSIS	2
III.1 La conférence Sepsis – 1	2
III.1.1 Le SIRS :	3
III.1.2 Infection	3
III.1.3 Le Sepsis :	3
III.1.4 Sepsis sévère :	3
III.1.5 Le choc septique	3
III.2 La conférence Sepsis 2:	4
III.3 La conférence Sepsis 3:	5
III.3.1 Le sepsis :	6
III.3.2 Le choc septique	7
III.4 Critiques des nouvelles définitions	7
B. LES BIOMARQUEURS DU SEPSIS	8
I. GENERALITES :	8
I.1. Définition d'un biomarqueur	8
I.2. Le biomarqueur idéal :	8
I.3. Biomarqueurs du sepsis :	8
II. LA CRP	9
II.1. Généralités :	9
II.2. Cinétique :	9
II.3. Fonctions biologiques :	10
II.4. Concentration plasmatique:	10
II.5. Utilité dans la pratique :	11
II.5.1. Intérêt diagnostique :	11
II.5.2. Intérêt pronostique :	12
II.5.3. La CRP dans les recommandations	12
III. LA PCT	13
III.1. Généralités	13

III.2.	Voie de synthèse	13
III.3.	Fonction :	13
III.4.	Cinétique.....	13
III.5.	Limites de la PCT :	14
III.5.1.	Faux positifs :	14
III.5.2.	Faux négatifs :	14
III.6.	Applications cliniques.....	14
III.6.1.	Pour le sepsis :	15
III.6.2.	Méningite.....	15
III.6.3.	Les infections respiratoires basses :.....	16
C.	LA NOTION DE CONCORDANCE :.....	19
I.	Définition de la concordance :	19
II.	Analyse de la concordance	19
III.	Le kappa de Cohen	19
IV.	Interprétation du kappa de Cohen.....	20
	DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE	21
I.	INTRODUCTION.....	21
II.	METHODE	22
II.1.	Type d'étude:	22
II.2.	Objectif principal :	22
II.3.	Objectifs secondaires :.....	22
II.4.	Critères d'inclusion :	22
II.5.	Critères d'exclusion :.....	22
II.6.	Recueil de données :	23
II.7.	Préparation des dossiers :	23
II.8.	La relecture :	24
II.9.	Analyse statistique :	25
III.	RESULTATS DE LA PROCEDURE D'INCLUSION.....	26
III.1.	Effectif d'inclusion :	26
III.2.	Description de la population d'étude	27
III.2.1.	Caractéristiques générales :	27
III.2.2.	Antécédents :	27
III.2.3.	Paramètres cliniques et biologiques.....	27
III.2.4.	Infections documentées :	28
III.2.5.	Tableau récapitulatif des caractéristiques de la population d'étude :	29
III.2.6.	Motifs de recours	29
III.2.7.	Diagnostic retenu par l'urgentiste.....	30

III.2.8.	Caractéristiques des évaluateurs :	31
a.	Pour le CHU de Caen	31
b.	Pour le CH de Saint-Lô	31
c.	Comparatif des deux populations de médecins.....	31
IV.	RESULTATS DE LA RELECTURE A CAEN.....	33
IV.1.	Analyse des prescriptions de CRP et de PCT :	33
IV.1.1	Prescription de CRP :	33
IV.1.2	Prescription de PCT.....	34
IV.2.	Analyse de la concordance :	35
IV.2.1.	Diagnostic d'infection.....	35
a.	Analyse globale :	35
b.	Analyse en sous-groupes :	36
IV.2.2.	Décision d'antibiothérapie	37
a.	Analyse globale	37
b.	Analyse en sous-groupes :	38
IV.2.3.	Décision d'hospitalisation	39
a.	Analyse globale :	39
b.	Analyse en sous-groupes :	40
IV.3.	Variables associées à un changement de décision	41
V.	RESULTAT DE LA RELECTURE A SAINT-LO.....	42
V.1.	Analyse des prescriptions de CRP et de PCT :	42
V.1.1.	Taux de Prescription de CRP :.....	42
V.1.2.	Prescription de PCT.....	43
V.2.	Analyse de la concordance :	44
V.2.1.	Diagnostic d'infection	44
a.	Analyse globale :	44
b.	Analyse en sous-groupes	45
V.2.2.	Décision d'antibiothérapie.....	46
a.	Analyse globale	46
b.	Analyse en sous-groupes	47
V.2.3.	Décision d'hospitalisation	48
a.	Analyse globale :	48
b.	Analyse en sous-groupes :	49
V.3	Variables associées à un changement de décision.....	50
IV.	DISCUSSION	52
IV.1.	Discussion sur la méthode	52
IV.1.1	Limites de l'étude :	52

IV.1.2 Forces de l'étude	52
IV.2. Discussion sur les résultats	53
IV.2.1 Critère de jugement principal	53
IV.2.2 Critères de jugement secondaires	53
b) Prescription de CRP :	54
c) Prescription de la PCT :	54
IV.2.3 Analyses en sous-groupes :	55
a) Pour le diagnostic d'infection :	55
b) Pour la décision de prescription d'antibiotiques :	56
c) Pour la décision d'hospitalisation :	56
d) Comparatif des groupes avec et sans changement de décision:	57
V.CONCLUSION	58
Bibliographie.....	59
Annexe : grille de réponse.....	64

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

A. LE SEPSIS

I. GENERALITES

I.1. Epidémiologie

En France, la mortalité des patients atteints de sepsis est de 27%, mais la mortalité de la forme la plus grave (le choc septique) peut atteindre 50%. On estime à 30 000 le nombre de décès consécutifs au sepsis en France. Les projections dans l'avenir suggèrent un doublement du nombre de cas d'ici cinquante ans, s'expliquant notamment par le vieillissement de la population. (1)

I.2. Historique

Le terme Sepsis est dérivé du grec ancien et désigne la décomposition de matière organique animale ou végétale. Sans utiliser le terme, Hippocrate faisait la première description du choc septique (entre 460 et 370 avant J.C.) : « quand une fièvre continue est présente, elle est dangereuse si les parties externes sont froides, mais les parties internes sont brûlantes ». (2)

En 1914 Hugo Schott Muller a fourni la première définition scientifique du terme sepsis : « le sepsis est un état causé par le passage dans la circulation sanguine d'un agent microbien depuis une source d'infection locale, qui conduit à des signes de maladie systémique atteignant les organes à distance ». William Osler (1849-1919) a été le premier à reconnaître l'importance de la réponse de l'hôte à l'infection : « excepté en de rares occasions, le patient semble mourir plutôt de la réaction de son organisme à l'infection que de l'infection elle-même ». (2)

Au cours du 20^{ème} siècle, le sepsis était défini de façons différentes à travers le monde, les termes sepsis, septicémie, syndrome septique étaient utilisés de façon interchangeable. Il faudra attendre 1991 pour que le sepsis (et le vocabulaire associé) soit défini de façon internationale, comme un syndrome caractérisé par la présence simultanée d'une infection et d'une réaction inflammatoire systémique.

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du sepsis n'est pas totalement connue. En contexte infectieux, la réponse inflammatoire initiale est induite par les PAMPs (pathogene associated molecular pattern). Les PAMPs sont des motifs moléculaires caractéristiques des micro-organismes qui activent les cellules de l'immunité innée, comme les macrophages, via un récepteur de la famille des PRR (pattern recognition receptor). Suite à l'activation des cellules immunitaires, les cytokines pro-inflammatoires TNF alpha – IL1-B – IL-6 sont libérées et engendrent la réponse inflammatoire systémique ou SIRS.(3)

Un mécanisme identique est observé par exemple en cas de traumatisme majeur. La réaction est induite par les DAMPs (Danger associated molecular pattern), molécules similaires aux PAMPs, qui sont des dérivés des cellules endommagées de l'hôte. Les DAMPs sont eux aussi reconnus par les récepteurs PRR des cellules de l'immunité innée, ce qui entraîne la libération des cytokines pro-inflammatoires.

Les similitudes entre ces deux mécanismes expliquent la difficulté à différencier l'origine infectieuse ou non de la réaction inflammatoire.

Dans le cas du sepsis, la réponse immunitaire est exagérée et devient délétère pour l'organisme. On observe chez les patients ayant survécu à la phase hyper inflammatoire initiale, une phase de diminution de la réponse immunitaire appelée CARS (compensatory anti-inflammatory réponse syndrome) qui repose essentiellement sur la sécrétion de la cytokine IL-10. Le CARS se manifeste par une anergie cutanée, une hypothermie, une leucopénie et il est à l'origine d'échecs de traitement de l'infection initiale. Il favorise également l'apparition d'infections secondaires.(4)

III. DEFINITIONS DU SEPSIS

III.1 La conférence Sepsis – 1

La définition et les critères diagnostiques du sepsis ont été définis en 1991 par une conférence de consensus tenue à Chicago aujourd'hui appelée SEPSIS – 1. Cette conférence est à l'origine d'une standardisation internationale des définitions s'appliquant au sepsis, qui ont été utilisées pendant plus de 20 ans. La standardisation de la terminologie et l'établissement de critères de diagnostic étaient des étapes nécessaires, tant pour faciliter la reconnaissance du sepsis en pratique clinique, que pour harmoniser les protocoles de recherche. Parmi ces définitions, on retrouve le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique. Il existe une notion de continuum entre ces différentes entités et une mortalité croissante associée.

III.1.1 Le SIRS :

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique décrit la réponse inflammatoire de l'organisme à une agression quelle qu'en soit la cause. Le SIRS est observable dans de nombreuses situations sans rapport avec une infection, comme la pancréatite, l'ischémie, les poly-traumatismes, les maladies auto-immunes et le choc hémorragique entre autres.
(5)

Le diagnostic de SIRS est posé en présence d'au moins 2 des critères suivants :

SIRS	
-Température	> 38° ou < 36°C
-Fréquence cardiaque	> 90 battements par minute
-Fréquence respiratoire	> 20 par minute ou PaCO ₂ < 32 mmHg
-Hyperleucocytose	> 12 000/mm ³ ou leucopénie < 4000/mm ³

Tableau 1 : le score de SIRS

III.1.2 Infection

L'infection est un phénomène microbien caractérisé par une réponse inflammatoire (locale) en réaction à la présence d'un microorganisme au sein d'un tissu normalement stérile de l'hôte.(5)

III.1.3 Le Sepsis :

Le Sepsis est défini par la réponse inflammatoire systémique (deux ou plus des critères du SIRS) en lien avec une infection.(5)

III.1.4 Sepsis sévère :

Le terme sepsis sévère a été utilisé pour caractériser un sepsis compliqué d'une défaillance d'organe, d'une hypoperfusion, ou d'une hypotension induite par le sepsis (corrigée par le remplissage vasculaire). L'hypoperfusion comprend l'acidose avec hyperlactatémie, l'oligurie et l'altération de la vigilance. L'hypotension induite par le sepsis est définie par une tension artérielle systolique < 90mmHg ou une diminution de 40mmHg par rapport à sa valeur habituelle.(5)

III.1.5 Le choc septique

Le choc septique correspond à un sepsis associé à une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat, se manifestant par une hypoperfusion et/ou une défaillance d'organe.(5)

III.2 La conférence Sepsis 2:

En 2001, les définitions du sepsis ont été mises à jour au cours d'une nouvelle conférence de consensus. Les concepts de sepsis, sepsis sévère et choc septique n'ont subi que des modifications mineures.

La nouvelle définition de l'infection est : « un processus pathologique causé par l'invasion d'un tissu, fluide ou cavité normalement stérile de l'organisme, par un microorganisme pathogène ou potentiellement pathogène. »(6)

Le concept de sepsis comme syndrome clinique correspondant à la présence simultanée d'une infection et d'une réaction inflammatoire systémique n'est pas modifié, mais le diagnostic d'infection peut désormais être confirmé par la microbiologie ou fortement suspecté.

En revanche, les critères diagnostiques du SIRS ont été élargis et les variables correspondant à une défaillance d'organe ont été précisées. Les nouvelles variables ont été regroupées en 6 catégories :

- variables générales
- variables inflammatoires
- variables hémodynamiques
- variables décrivant la défaillance d'organe
- variables décrivant la perfusion tissulaire

Parmi ces variables celles du SIRS tel qu'il a été décrit en 1991 étaient intégrées, le diagnostic n'est plus porté sur la présence de deux critères du SIRS mais sur la présence de « certaines des variables » décrites. Par ailleurs deux biomarqueurs ont été ajoutés aux variables inflammatoires : la CRP et la PCT. Les définitions du sepsis sévère et du choc septique n'ont pas été modifiées.

Infection, connue ou soupçonnée, et certains des éléments suivants :
Variables générales Fièvre ($> 38,3$ °C) Hypothermie (température de base < 36 °C) Fréquence cardiaque $> 90/\text{min}^{-1}$ ou plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge Tachypnée Altération de l'état mental Oedème important ou équilibre électrolytique positif (> 20 ml/kg, sur 24 h) Hyperglycémie (glycémie plasmatique > 140 mg/dl ou $7,7$ mmol/l) en l'absence de diabète
Variables inflammatoires Leucocytose (nombre de leucocytes $> 12\ 000\ \mu\text{l}^{-1}$) Leucopénie (nombre de leucocytes $< 4\ 000\ \mu\text{l}^{-1}$) Nombre normal de leucocytes avec une valeur supérieure à 10 % des formes immatures Protéine C-réactive plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale Procalcitonine plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale
Variables hémodynamiques Hypotension artérielle (TAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou une baisse de la TAS > 40 mmHg chez les adultes ou moins de deux déviations standard en dessous de la normale pour l'âge)
Variables de défaillance viscérale Hypoxémie artérielle ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 300$) Oligurie aiguë (diurèse $< 0,5$ ml/kg/h pour au moins 2 h malgré une réanimation liquidienne adéquate) Augmentation de la créatinine $> 0,5$ mg/dl ou $44,2\ \mu\text{mol/l}$ Anomalies de la coagulation (RIN $> 1,5$ ou temps de thromboplastique partielle activée > 60 s) Iléus (bruits intestinaux absents) Thrombocytopénie (nombre de plaquettes $< 100\ 000\ \mu\text{l}^{-1}$) Hyperbilirubinémie (bilirubine totale plasmatique > 4 mg/dl ou $70\ \mu\text{mol/l}$)
Variables d'irrigation des tissus Hyperlactatémie (> 1 mmol/l) Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

Tableau 2 : critères de diagnostic du sepsis selon Sepsis-2. (7)

III.3 La conférence Sepsis 3:

Les dernières recommandations datent de 2013 et sont issues d'un groupe de travail de la « Society of Critical Care Medicine » et de la « European Society of Intensive Care Medicine ». Les définitions précédentes maintenaient les concepts de sepsis, sepsis sévère et choc septique proposés depuis Bone en 1991. Ces définitions reposaient largement sur le niveau d'inflammation et une hypothèse de continuum entre les trois concepts. Les nouvelles définitions du sepsis sont basées sur la dysfonction d'organe et le niveau de mortalité observé.

III.3.1 Le sepsis :

Le sepsis est désormais défini comme « une défaillance d'organe menaçant le pronostic vital, causée par une réponse inappropriée de l'hôte à l'infection ».(8)

La défaillance d'organe est identifiée par le score de SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), qui est un score prédictif de la mortalité. Une augmentation de 2 points sur ce score pose le diagnostic de défaillance d'organe ; si la défaillance d'organe est associée à une infection, on parle de sepsis. La mortalité associée à une augmentation de 2 points du score de SOFA dans le cadre du sepsis est de 10%.

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Tableau 3 : le score de SOFA, issu de la conférence sepsis-3 (8)

Le score de SOFA est couramment utilisé dans les services de soins intensifs, mais les variables qui le composent ne sont pas toujours mesurées en routine, en particulier dans les services d'urgence.

Un autre score, le score de Quick SOFA (qSOFA), permettant le dépistage des patients à risque de mauvais pronostic, a été proposé. Ce score est utilisable en dehors des services de réanimation/soins intensifs.

Le score de qSOFA repose sur trois variables cotées chacune 1 point et faciles à mesurer par n'importe quel soignant :

- pression artérielle <100 mmHg
- Fréquence respiratoire > 20 cycles par minute
- Score de Glasgow < 15

Issu de sepsis-3(8)

Un score supérieur ou égal à 2 sur 3 chez un patient suspect d'infection doit conduire à la recherche d'une défaillance d'organe, et donc au calcul d'un score de SOFA. Chez les patients qui n'étaient initialement pas suspects d'infection, un score de qSOFA supérieur ou égal à 2 sur 3 doit conduire à la recherche d'une infection.

III.3.2 Le choc septique

Le choc septique est défini comme un sous-groupe de sepsis caractérisé par des anomalies circulatoires et métabolique importantes, la mortalité qui lui est associée est d'environ 40%.

Les critères diagnostiques sont :

- Sepsis
- Nécessité de recourir aux drogues vasopressives pour maintenir une PAM > 65 mmHg
- Lactates artériels > 2 mmol/l malgré un remplissage approprié.

Ces nouvelles définitions mettent au second plan la réaction inflammatoire, qui est considérée comme une réponse normale de l'organisme à l'infection tant qu'elle n'entraîne pas de défaillance d'organe. Les auteurs suggèrent néanmoins que la mesure des variables inflammatoires comme l'hyperleucocytose reste utile pour reconnaître l'infection.

III.4 Critiques des nouvelles définitions

La modification des définitions suscite déjà des critiques. D'abord sur la méthodologie employée pour construire la définition du sepsis utilisant le score de SOFA, qui repose sur une analyse rétrospective de données collectées dans seulement deux pays (les USA et l'Allemagne). Certains auteurs contestent donc d'une part la validité des critères en dehors de ces deux pays, en particulier dans les pays de niveaux socio-économiques différents, d'autre part la validité de ces critères en pratique clinique puisqu'elle n'a pas été démontrée de façon prospective.

Ensuite, l'utilisation du score de qSOFA en dehors des services de soins intensifs est critiquée. Le score est dérivé de données rétrospectives, concernant des patients qui ont été recrutés dans différents services d'hospitalisation ; la validité du score lorsqu'il est appliqué aux patients des services d'urgences n'est donc pas démontrée.

Dans les services de soins intensifs, les scores de SOFA et qSOFA sont plus performants que ne l'était le SIRS pour prédire la mortalité mais cette amélioration de la spécificité se fait au prix d'une détection moins précoce (9).

L'utilisation du score de qSOFA comme outil de screening du sepsis est contestée puisqu'il est peu sensible et s'apparente plus à un outil de stratification du risque.(10)

B. LES BIOMARQUEURS DU SEPSIS

I. GENERALITES :

I.1. Définition d'un biomarqueur

Un biomarqueur peut être défini comme « une mesure quantifiable de l'homéostasie biologique qui permet de définir la normalité, fournissant ainsi une référence pour détecter ce qui est anormal. » (2) ou encore comme « une caractéristique mesurée objectivement et donnant une indication sur la normalité d'un processus biologique, le caractère pathologique d'un processus biologique, ou évaluant la réponse à une intervention thérapeutique » (11)

I.2. Le biomarqueur idéal :

Un biomarqueur idéal pour le diagnostic de sepsis devrait avoir :

- une cinétique rapide, permettant une détection précoce de la maladie.
- Il devrait aussi être à la fois sensible, c'est-à-dire détecter les patients atteints, et spécifique c'est-à-dire être négatif lorsque le patient n'est pas atteint.
- Pour être utile à l'évaluation pronostique, ce marqueur devrait avoir une concentration plasmatique corrélée à l'intensité de la réaction inflammatoire.

I.3. Biomarqueurs du sepsis :

Plus de 180 molécules ont été proposées comme biomarqueur potentiel du sepsis, mais seulement 20% ont été évaluées spécifiquement dans des études appropriées pour leur utilité dans le diagnostic du sepsis (12). On peut citer :

- Les cytokines, parmi lesquelles TNF-alpha, IL-6, IL-8 et IL-10 ont été les plus étudiées. Si les cytokines ont une valeur pour l'évaluation de la réponse inflammatoire, elles manquent de pouvoir de discrimination entre les causes infectieuses et non infectieuses. (2)
- Les biomarqueurs de coagulation comme les D-dimères, la prothrombine ou le fibrinogène. Ces marqueurs peuvent apporter des informations sur le pronostic du sepsis (présence d'une CIVD) mais sont très peu spécifiques. Ils ne peuvent donc pas être utilisés à visée diagnostique. (2)
- Le sTREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells), marqueur prometteur mais dont l'application clinique comme marqueur diagnostique et pronostique nécessite encore d'être étudié. (2)
- Le Pro-ADM (midregional fragment of proadrenomedullin), qui apparaît comme un bon marqueur pronostique dans les pneumonies communautaires. (2)

En pratique courante dans les services d'urgence, la plupart de ces molécules ne sont pas utilisables. Les leucocytes, la CRP et la PCT sont les plus fréquemment utilisées.

II. LA CRP

II.1. Généralités :

La CRP (C-réactive Protéine) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation appartenant à la famille des pentraxines. Elle a été découverte en 1930 par William Tillet et Thomas Francis dans le sérum des patients atteints de pneumonie à *S.pneumoniae*. Ils observèrent une précipitation entre les polysaccharides C de la membrane des streptocoques avec la CRP en présence de calcium. (13)

Le gène codant pour la CRP est porté par le chromosome 1. Cette protéine de 23 000 dalton est composée de 5 sous-unités identiques de 206 acides aminés chacune.

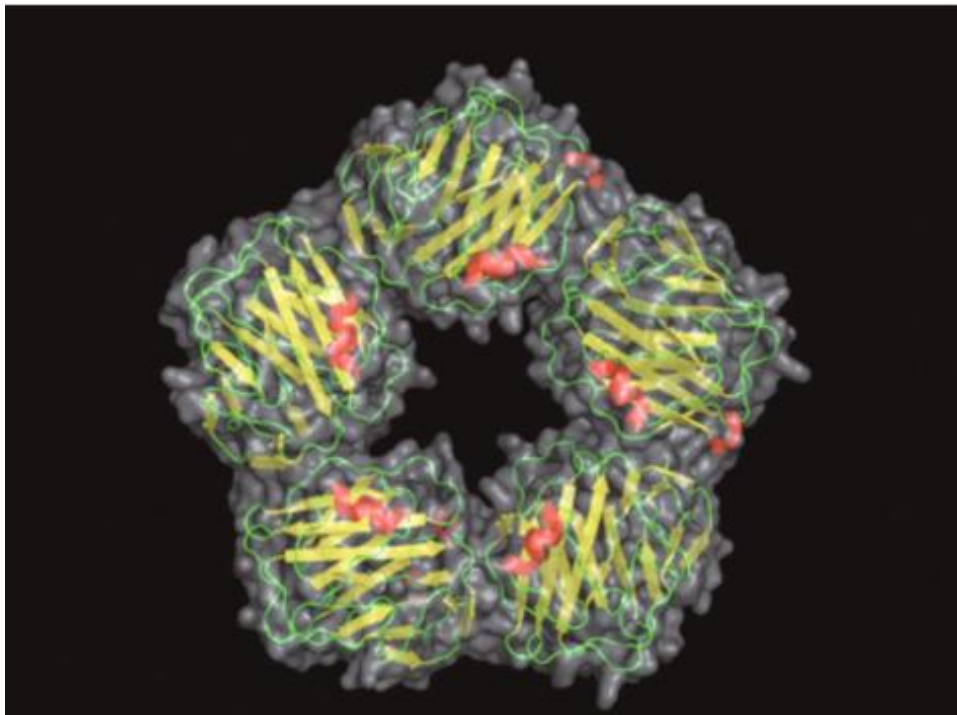


Figure 1 : la structure de la CRP

La protéine est synthétisée essentiellement par les hépatocytes sous l'influence des cytokines pro inflammatoires IL-1B, TNF-alpha et surtout IL-6(14). Une synthèse par les macrophages présents dans les plaques d'athérome a été décrite, et une implication de la CRP dans la rupture des plaques d'athérome est discutée ; son intégration dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire global est actuellement étudié.

II.2. Cinétique :

En réponse à un stimulus, une augmentation de la CRP est détectable dès la 6^{ème} heure, le pic plasmatique est atteint entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure. La demi-vie plasmatique est d'environ 18h.

II.3. Fonctions biologiques :

La CRP a plusieurs types de ligands. Elle peut se lier aux phosphocholines présentes dans les polysaccharides de la paroi des micro-organismes bactériens (comme le polypeptide C) ou fongiques, via une liaison calcium dépendante. Le même mécanisme de liaison calcium dépendante est observé avec les constituants des cellules endommagées comme des débris membranaires ou du matériel nucléaire comme les histones et la chromatine.

Le complexe CRP-calcium-Ligand est reconnu par le fragment C1q du complément, ce qui conduit à l'activation de la voie classique du complément, aboutissant à l'opsonisation et la phagocytose des micro-organismes contenant des phosphocolines. (14)

Le complexe ligand-calcium-CRP peut aussi se fixer sur les récepteurs Fc γ RI et Fc γ RIIa (récepteurs du fragment Fc des IgG) des polynucléaires et des macrophages entraînant la phagocytose du micro-organisme ou du débris cellulaire de l'hôte fixé par la CRP.

La CRP joue donc un rôle important dans la médiation de la phagocytose et participe au système de l'immunité innée.

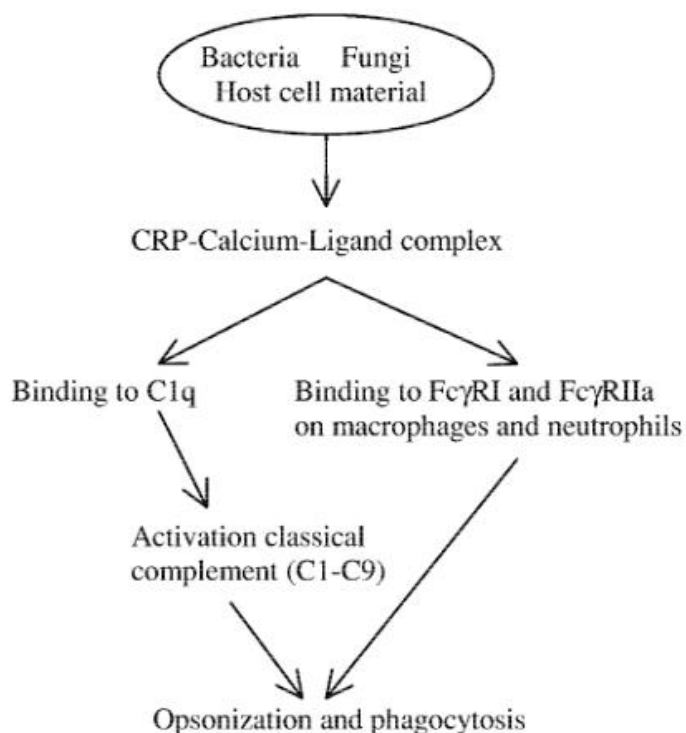


Figure 2 : mécanisme d'opsonisation des débris cellulaires et des microorganismes par la CRP

II.4. Concentration plasmatique:

Dans la population saine, la concentration plasmatique de la CRP est inférieure à 10mg/l. La concentration plasmatique de la CRP augmente dans la plupart des processus pathologiques impliquant une réaction inflammatoire de l'organisme, ce qui lui confère une forte sensibilité mais une faible spécificité.

En effet la CRP augmente au cours des processus infectieux, mais aussi dans le cadre des maladies inflammatoires comme les vascularites, la maladie de Crohn, ou encore dans les situations de nécrose tissulaire comme au cours des pancréatites ou des infarctus du myocarde. Une augmentation de la CRP est également possible dans le cadre des maladies néoplasiques ou traumatiques comme au décours d'une chirurgie, après une fracture ou une brûlure. La grande variété de processus pathologiques aboutissant à une élévation de la CRP lui confère une faible spécificité.

Une façon de contourner le manque de spécificité est de raisonner sur les seuils de concentration de la CRP. On constate généralement une augmentation plus faible en cas d'infection virale (inférieure à 40mg/l) (15), tandis qu'une concentration très élevée (supérieure à 200 mg/l) n'apparaît le plus souvent que dans des cas d'infection bactérienne sévère. (13)

Pour le diagnostic de sepsis, la sensibilité de la CRP est estimée entre 71 et 100% pour une spécificité allant de 66 à 85% selon les études, avec des seuils variant entre 40 et 100mg/l. (16)

La CRP n'augmente que de façon relativement faible au cours des poussées de certaines maladies, comme le lupus érythémateux disséminé, la polymyosite, le syndrome de Sjorgen, la rectocolite hémorragique et la leucémie aiguë.

Certains médicaments comme les statines, les corticoïdes ou les immunosuppresseurs peuvent diminuer les concentrations sériques de CRP et conduire à un résultat faussement négatif.

II.5. Utilité dans la pratique :

II.5.1. Intérêt diagnostique :

Son utilité aux urgences devant les suspicions d'infection est de plus en plus contestée, notamment depuis l'apparition sur le marché de la PCT, même si elle est toujours largement utilisée dans les services d'urgence du fait de sa disponibilité et de son faible coût.

Le dosage de la CRP reste néanmoins utile pour le diagnostic des maladies inflammatoires comme les vascularites, les arthrites microcristallines, ou encore chez les patients consultant aux urgences pour douleur abdominale, en particulier les syndromes appendiculaires. (16)

Dans les services de chirurgie, la CRP est fréquemment utilisée pour détecter les infections du site opératoire. L'étude de Codine et al. de 2008, portant sur le diagnostic d'infection du site opératoire après une chirurgie orthopédique, concluait que lors d'une forte suspicion clinique d'infection du site opératoire le dosage de la CRP est une aide au diagnostic. Lorsqu'en postopératoire elle reste élevée (plus de 12 fois la normale) ou augmente secondairement au-delà de cette valeur, le diagnostic d'infection du site opératoire est hautement probable. (17)

Du fait de sa forte sensibilité, une mesure de la CRP normale à distance du début des symptômes rend très improbable le diagnostic d'infection bactérienne grave. Ceci remet donc en question l'utilité de la CRP pour éliminer une infection bactérienne chez les patients fébriles. La fièvre témoignant d'un processus inflammatoire la CRP ne devrait pas être normale.

II.5.2. Intérêt pronostique :

Les données de la littérature concernant l'intérêt pronostique de la CRP sont assez contradictoires et ne permettent pas de conclure dans un sens ou dans l'autre.

Ainsi Bauer et al. dans leur étude sur la pneumonie acquise dans la communauté stipulent que « de nombreuses études s'intéressent à l'utilité de la CRP, pour évaluer le pronostic des patients mais six études sur dix ne trouvent pas d'association entre la CRP à l'admission et la mortalité à 30 jours, cinq études sur huit ne retrouvent pas d'association entre la valeur de la CRP à l'admission et les scores d'évaluation pronostique. » « Par rapport à l'intérêt dans le suivi, huit études sur dix retrouvent une association entre la persistance d'une CRP élevée sous antibiothérapie et l'échec de traitement. » (18)

Une étude réalisée en réanimation en Belgique en 2013, retrouvait quant à elle des scores d'APACHE et de SOFA à l'admission significativement plus élevés chez les patients ayant une CRP supérieure à 100mg/l à l'admission. (19)

II.5.3. La CRP dans les recommandations

Dans le domaine des maladies infectieuses, le dosage de la CRP est toujours fréquemment proposé dans les recommandations des sociétés savantes :

- pour les pyélonéphrites à risque de complication.(20)
- pour les infections respiratoires basses quand le diagnostic d'infection bactérienne n'est pas évident (CRP et/ou PCT).(21)
- pour les infections sur prothèses vasculaires et les endocardites.(22)
- pour les infections ostéo-articulaires, dont la spondylodiscite(23) et les infections précoces sur prothèse de genou ou de hanche.(24)
- pour le diagnostic d'appendicite, l'absence d'hyperleucocytose associée à une CRP négative plus de 12h après le début des symptômes aurait une VPN proche de 100%. (25)
- pour les méningites.(26)

Pour les infections cutanées, le diagnostic devrait être clinique et le recours à la biologie dont la CRP n'est pas nécessaire. (27)

III. LA PCT

III.1. Généralités

La procalcitonine a été identifiée pour la première fois en 1975. Son intérêt potentiel comme marqueur biologique a été mis en évidence dès les années 90, avec les travaux de l'équipe du professeur Bohuon qui a rapporté l'existence de concentrations sériques élevées d'un précurseur de la calcitonine chez des patients souffrant d'infection locale ou de septicémie, en dehors de toute pathologie thyroïdienne.(28)

III.2. Voie de synthèse

La procalcitonine est une prohormone de la Calcitonine. C'est une protéine de 116 acides aminés codée par le gène CALC-1 situé sur le chromosome 11. En conditions physiologiques, la PCT est synthétisée par les cellules C de la Thyroïde et certaines cellules neuroendocrines du poumon. En réponse à un stimulus hormonal, la procalcitonine subit une protéolyse spécifique dans les cellules C de la thyroïde aboutissant à l'excrétion de la calcitonine, hormone qui participe à la régulation de la calcémie.

Dans le cadre du sepsis, la reconnaissance d'endotoxine ou de micro-organismes par les cellules de l'immunité innée entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires IL-1B, IL-6 et TNF-alpha, qui stimulent une production ubiquitaire de PCT.

La production de PCT subit une down-régulation par l'interféron-gamma, cytokine libérée dans les situations d'infection virale (12), expliquant sa bonne spécificité pour les infections bactériennes.

III.3. Fonction :

Le rôle biologique de la PCT dans le cadre du sepsis n'est pas clairement élucidé, des études ont montré un effet délétère de l'injection de PCT sur la mortalité d'animaux atteints de sepsis. Selon certains auteurs, la PCT agirait comme une cytokine, modulerait la production de cytokines pro-inflammatoires et stimulerait la synthèse de l'oxyde nitrique synthétase (dans sa forme inductible) (29), enzyme présente dans les macrophages et associée à leur fonction cytotoxique via la production de NO.

III.4. Cinétique

La concentration sérique de la PCT augmente dès la 3^{ème} heure suivant l'infection. Le pic est atteint entre 6h et 8h, et suit le pic de TNF-alpha. L'intensité du pic de PCT est corrélée à l'intensité de l'infection, ce qui pourrait faire de la PCT un bon marqueur pronostique.

La demi-vie de la PCT est de 20h à 24h, sa voie d'élimination n'est pas clairement identifiée.

III.5. Limites de la PCT :

La PCT n'est pas un marqueur parfait, certaines situations sont associées à un risque de faux négatif, ou de faux positif, dont l'interprétation du test par le clinicien doit tenir compte.

III.5.1. Faux positifs :

- syndrome d'activation macrophagique
- coup de chaleur
- maladie de Kawasaki
- polytraumatisé (dans les premiers jours)
- grand brûlé (dans les premiers jours)
- nouveau-né dans les premiers jours de vie
- hépatite virale (cytolyse importante)
- thyroïdite de De Quervain
- fièvre dans le cadre de la réaction du greffon contre l'hôte
- carcinome bronchique à petite cellules
- foie multi-métastatique
- cancer médullaire de la thyroïde
- injection de muromonab

III.5.2. Faux négatifs :

- malade prélevé à la phase très précoce de l'infection
- pneumonie à germe atypique
- tuberculose
- brucellose
- maladie de Lyme
- infection localisée
- traitement par anti-TNF alpha

III.6. Applications cliniques

La PCT a fait l'objet de très nombreuses études, portant sur différents types de patients, différents types et sites d'infections. Pour la pratique médicale aux urgences, quatre domaines d'application semblent émerger de cette vaste littérature :

- Le diagnostic d'infection bactérienne
- L'évaluation du pronostic d'une infection
- La prise en charge de la méningite
- La prise en charge des infections respiratoires basses

III.6.1. Pour le sepsis :

- Intérêt diagnostique :

La plupart des études portant sur les performances de la PCT devant la suspicion de sepsis avaient été réalisées dans les services de réanimation et rapportaient un seuil de positivité de 0,5µg/l. Les études réalisées aux urgences suggèrent plutôt un seuil autour de 0,2µg/l - 0,25µg/l, les patients consultant généralement plus tôt dans l'évolution de la maladie. La littérature sur le sujet est généralement antérieure à la conférence sepsis-3.

La notion de sepsis fait donc ici référence à une infection associée à une réaction inflammatoire systémique sans qu'il y ait forcément une défaillance d'organe.

Une étude française réalisée sur des patients fébriles consultant aux urgences retrouvait une sensibilité de 77% et une spécificité de 59% pour l'identification de l'origine bactérienne ou parasitaire de la fièvre, avec un seuil de PCT à 0,2µg/l, l'ODDS ratio étant de 4,54. Dans cette étude la PCT était le meilleur marqueur pour la prédiction de la bactériémie avec une sensibilité de 87%. La VPN pour un seuil de 0,2µg/l était de 92%, rendant la bactériémie très improbable en-dessous de ce seuil. (30) De manière générale, la PCT est considérée comme étant le marqueur le plus performant pour prédire la bactériémie aux urgences.

- Intérêt pronostique :

L'intérêt pronostic du dosage de la PCT est reconnue par certains auteurs, c'est un bon marqueur de la sévérité d'une infection, et surtout sa cinétique est un bon marqueur du pronostic.(31) Mais cette affirmation est valable essentiellement dans les services de réanimation.

Une méta-analyse portant sur l'intérêt de la PCT comme marqueur pronostique des patients atteints de sepsis a été publiée en 2015. Les auteurs concluent que la PCT et la non clairance de la PCT sont associées à un risque de décès plus élevé chez les patients atteints de sepsis, mais reconnaissent cependant ne pas pouvoir appliquer leurs résultats aux patients des urgences du fait du faible nombre d'études disponibles. (32)

En effet la méta-analyse comportait seulement trois études réalisées aux urgences, dont une réalisée en Italie qui comparait la valeur de la PCT chez les patients atteints de sepsis à l'admission puis au cinquième jour d'hospitalisation. Les auteurs concluent que la PCT est un bon marqueur pour prédire la mortalité des patients admis aux urgences pour une infection. Pourtant la valeur moyenne de la PCT à l'admission était plus élevée chez les patients ayant survécu que chez ceux qui sont décédés (respectivement 20,8 ng/ml et 6,1 ng/ml, $p < 0,0001$). (33)

La valeur pronostique du dosage de la PCT aux urgences est donc plus controversée.

III.6.2. Méningite

La méningite a été l'un des premiers domaines d'application reconnu de la PCT. Dans ses recommandations de 2008, la SPILF proposait déjà son utilisation. Le texte précisait que : « la PCT est performante pour distinguer précocement les méningites bactériennes des méningites virales. Une méta-analyse regroupant treize articles avec un total de 1 774 enfants admis pour sepsis ou méningite rapporte une sensibilité de 83% à 100% pour le

diagnostic des méningites bactériennes et une spécificité de 70% à 100%, globalement meilleures que celles de la CRP. La PCT au seuil de 0,5µg/l semble un bon marqueur biologique, indépendant, pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 99%, IC (97%-100%) et une spécificité de 83%, IC (76%-96%). Le jury recommande de réaliser un dosage de la PCT sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne. »

Les recommandations pour la prise en charge de la méningite sont en cours d'actualisation. Le nouveau texte devrait proposer le dosage de la PCT en particulier pour les méningites ayant un examen direct du LCR négatif.

III.6.3. Les infections respiratoires basses :

Une étude Suisse réalisée en 2004, portant sur les infections respiratoires basses (IRB) a évalué la possibilité d'utiliser la PCT avec un seuil à 0,25 µg/l pour guider la prescription d'antibiotiques. Les résultats montraient une diminution de 50% de la prescription d'antibiotiques sans modifier l'issue de l'épisode infectieux. (34)

En 2006, la même équipe a démontré que la PCT pouvait être utilisée pour décider d'arrêter une antibiothérapie en réalisant des mesures répétées. (35)

L'étude PORATA est une étude française réalisée dans les services de réanimation. Cette étude proposait de guider la durée d'antibiothérapie par la cinétique de la PCT et a montré une diminution de la durée d'antibiothérapie (11,6 jours dans le groupe PCT contre 14,3 jours en moyenne), avec un pronostic similaire. (36)

Deux méta-analyses évaluant la prise en charge des IRB par un algorithme basé sur la PCT ont été publiées : celle de Tang et al. (37), et celle de Schuetz et al. (38). Ces deux études concluent qu'un algorithme de prescription d'antibiotiques basé sur la mesure de la PCT diminue la prescription d'antibiothérapies inutiles et la durée d'antibiothérapie sans affecter l'évolution ou le pronostic des patients.

- Dans la dernière version de la *Surviving Sepsis Campaign* publiée en 2016, les auteurs recommandent :

- que la mesure des niveaux de procalcitonine soit utilisée pour soutenir la réduction de la durée du traitement antimicrobien chez les patients septiques (faible recommandation, faible qualité de preuve). (39)

- que les niveaux de procalcitonine soient utilisés pour soutenir l'arrêt des antibiotiques empiriques chez les patients qui semblaient initialement atteints de sepsis, mais qui présentent plus tard des preuves cliniques limitées d'infection (faible recommandation, faible qualité de preuve). (39)

En France le dosage de la PCT était déjà préconisé dans les recommandations de 2006 comme aide au diagnostic de pneumopathie : « Une franche hyperleucocytose, des valeurs de CRP et de procalcitonine élevées sont en faveur d'une PAC bactérienne. A l'inverse, des valeurs basses de CRP (< 11 mg/l) et de procalcitonine (< 0,25 µg/l) confirmées à J2 s'inscrivent contre une pneumonie relevant d'une antibiothérapie. » (21)

Mais il n'est pas fait mention d'une décision d'antibiothérapie guidée par un algorithme basé sur la PCT.

IV. ETUDES COMPARANT PCT ET CRP

La comparaison des performances diagnostiques de la PCT et de la CRP dans la détection des infections bactériennes a fait l'objet de très nombreuses études. Onze méta-analyses sont disponibles sur ce sujet (chez l'adulte). Les résultats de ces études sont en faveur d'une supériorité de la PCT sur la CRP dans huit cas sur onze, celle-ci ayant une meilleure spécificité pour une sensibilité souvent comparable mais inférieure à celle de la CRP. Les études sur lesquelles sont basées ces méta-analyses sont assez hétérogènes et la comparaison entre la CRP et la PCT est souvent indirecte (données issues d'études différentes). Toutes les études sont réalisées sur des patients hospitalisés. Les seuils de PCT et CRP utilisés sont variables au sein des études, mais également les critères du diagnostic d'infection bactérienne (preuve microbiologique ou diagnostic clinique) ce qui rend difficile la comparaison.

Le tableau 4 résume les résultats des onze méta-analyses:

auteur	année	sujet	Sensibilité/spécificité	conclusion
Lu et al. (40)	2013	Diagnostic d'infection bactérienne chez l'insuffisant rénal chronique.	PCT : Se = 0,73 ; Sp = 0,88 CRP : Se = 0,78 ; Sp = 0,84	Equivalence entre les 2 marqueurs
Simon et al. (41)	2004	Diagnostic d'infection bactérienne versus SIRS non bactérien	PCT : Se = 0,88 ; Sp = 0,81 CRP : Se = 0,75 ; Sp = 0,67	PCT > CRP
Wu et al. (42)	2012	Diagnostic d'infection bactérienne chez les patients avec maladie auto-immune	PCT : Se = 0,75 ; Sp = 0,9 CRP : Se = 0,77 ; Sp = 0,56	PCT > CRP pour sa spécificité.
Hu et al. (43)	2017	Diagnostic d'infection bactérienne devant une fièvre sans point d'appel	PCT : Se = 0,85 ; Sp = 0,8 CRP : Se = 0,69 ; Sp = 0,75	PCT > CRP
Shen et al. (44)	2013	Diagnostic d'infection ostéo-articulaire	PCT : Se 0,67 ; Sp = 0,9 CRP : Se = 0,85 ; Sp = 0,37	PCT > CRP pour le diagnostic positif, ne permet pas d'exclure une arthrite septique
Song et al. (45)	2015	Diagnostic d'infection bactérienne chez les patients avec une maladie inflammatoire systémique	PCT : Se = 0,66 ; Sp = 0,89 CRP : Se = 0,81 ; Sp = 0,63	PCT > CRP (aire sous la courbe ROC de la PCT supérieure à celle de la CRP)
Tan et al. (46)	2019	Diagnostic différentiel entre Sepsis et SIRS sans infection	PCT : Se = 0,8 ; Sp = 0,77 CRP : Se = 0,8 ; Sp = 0,61	PCT > CRP pour la spécificité.
Wu et al. (47)	2015	Diagnostic d'infection bactérienne devant une neutropénie fébrile	PCT : Se = 0,65 ; Sp = 0,88 CRP : Se = 0,77 ; Sp = 0,58	PCT > CRP (meilleure aire sous la courbe ROC)
Yu et al. (48)	2012	Diagnostic d'appendicite	PCT : Se : 0,33 ; Sp 0,89 CRP : Se 0,57 ; Sp 0,87	CRP > PCT sauf si l'appendicite est compliquée
Zhao et al. (49)	2017	Diagnostic d'arthrite septique	PCT : Se = 0,54 ; Sp 0,95 CRP : Se = 0,45 ; Sp = 0,08	PCT > CRP
Yu et al. (50)	2012	Diagnostic d'endocardite	PCT : AUC 0,71 CRP : AUC 0,80	CRP > PCT

Tableau 4 : synthèse des méta-analyses comparant la CRP et la PCT

C. LA NOTION DE CONCORDANCE :

I. Définition de la concordance :

La concordance peut être définie comme la capacité d'une méthode de mesure à fournir une valeur d'un paramètre quantitatif aussi proche que possible de celle obtenue avec une autre méthode de mesure considérée comme la référence. La concordance peut aussi s'apprécier pour la cotation de variables ordinales ou binaires, cas classique de la comparaison de jugements fournis par plusieurs lecteurs. C'est un modèle d'étude fréquemment utilisé dans le domaine de l'imagerie médicale pour comparer les interprétations de différents examinateurs.

II. Analyse de la concordance

Une erreur couramment commise est d'utiliser une recherche de corrélation dans le cas de données quantitatives ou un test de contingence comme le χ^2 pour des données qualitatives. Ces deux techniques testent non pas la concordance entre les variables étudiées, mais leur degré de « liaison ». Or, l'existence d'une liaison est à l'évidence le minimum que l'on puisse attendre entre deux mesures de la même chose. Tester la concordance entre deux séries d'observations impose donc d'utiliser d'autres méthodes statistiques, comme le kappa de Cohen. (51)

III. Le kappa de Cohen

Le test kappa est un test non paramétrique qui a été proposé par J. Cohen en 1960. C'est un coefficient destiné à mesurer l'accord entre deux variables qualitatives ayant les mêmes modalités. Classiquement, il est utilisé afin de mesurer le degré de concordance entre les codages établis par deux juges (concordance inter-observateurs) mais il peut également être appliqué afin de mesurer un accord entre deux avis indépendants d'un seul juge (concordance intra-observateur).

Pour l'essentiel, ce coefficient peut s'interpréter comme la proportion d'accord (ou de jugements concordants) : proportion d'éléments classés de la même manière par les deux juges. Par rapport au calcul direct d'une proportion, il prend en compte l'accord au hasard au sens probabiliste du terme, calculé sur des variables indépendantes.

Le calcul du coefficient kappa se réalise à l'aide des paramètres suivants :

$$k = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

- p_o représente la concordance observée (proportion des avis identiques, matérialisés par la diagonale directe du tableau de contingence)
- p_e représente la concordance calculée (proportion de cas où, selon la théorie des probabilités, on peut s'attendre à un accord simplement dû au hasard, ne tenant donc compte que des proportions de chaque alternative de chaque codeur)

IV. Interprétation du kappa de Cohen

Il n'y a pas de coefficient kappa « significatif » ou non. Il s'agit d'une mesure de l'accord entre observateurs, qui doit être analysée en fonction du contexte. On attendra un coefficient kappa d'autant plus élevé que la variable étudiée est « objective ».

Une grille de lecture a été proposée par Landis et Koch (1977) mais elle n'est pas universellement acceptée, notamment car elle ne prend pas en compte le fait que l'interprétation du kappa de Cohen doit être modulée par le nombre de stades possibles. En effet, le kappa aura toujours tendance à être plus faible pour un grand nombre de stades possibles que pour seulement deux stades à attribuer : il est plus facile de se mettre d'accord sur Plutôt Noir / Plutôt Blanc que sur toute une palette comportant 5 000 gris.

Coefficient Kappa	Estimation du degré de concordance
0,8 à 1	Excellent
0,6 à 0,8	Bon
0,4 à 0,6	Moyen
0,2 à 0,4	Faible
0 à 0,2	Négligeable
< 0	Mauvais

Tableau 5: interprétation du kappa de Cohen selon Landis et Koch

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

I. INTRODUCTION

La littérature sur la place de la CRP dans la prise en charge des pathologies infectieuses aux urgences est très abondante et parfois contradictoire. Ces études évaluent généralement la performance du test (sensibilité, spécificité, meilleur seuil) sur le diagnostic ou le pronostic. Pour certains auteurs, l'évaluation de la sensibilité ou de la spécificité d'un biomarqueur n'a que peu d'intérêt clinique : ces deux paramètres étant définis dans une population où le statut septique ou non septique est déjà connu, ils ne répondent pas à la question que se pose le clinicien dans sa démarche diagnostique. (19)

Les pratiques concernant le dosage de la CRP aux urgences ne sont pas homogènes. Dans certains services d'urgence, à l'image du CHU de Nantes, la CRP n'est plus prescrite, tandis que dans d'autres centres comme le CHU de Caen, la CRP fait partie du bilan « standard » et est prescrite de façon très large. Par ailleurs son utilité est de plus en plus contestée depuis l'arrivée sur le marché de la PCT.

Pourtant l'utilisation d'outils biologiques paraît d'autant plus justifiée dans les services d'urgence, où les patients atteints d'infection ou de sepsis peuvent présenter des tableaux très variés et aspécifiques, à l'image de l'altération de l'état général chez les personnes âgées. La CRP est un marqueur sensible mais peu spécifique, et peut constituer une aide précieuse à la décision pour le clinicien, tant pour le diagnostic que pour la thérapeutique ou la nécessité d'une hospitalisation. Cependant, dans quelle mesure la CRP influence-t-elle nos décisions ?

A notre connaissance, aucune étude n'a comparé, aux urgences, les décisions d'hospitalisation d'un clinicien avec ou sans CRP chez les patients suspects d'infection.

II. METHODE

II.1. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude de concordance intra-évaluateur, rétrospective et bi-centrique.

II.2. Objectif principal :

L'objectif principal est d'évaluer l'impact du résultat de la CRP sur la décision d'hospitalisation chez les patients suspects d'infection, aux urgences.

II.3. Objectifs secondaires :

Plusieurs critères secondaires étaient également étudiés :

- Evaluation de l'impact sur la décision d'introduction d'une antibiothérapie
- Evaluation de l'impact sur le diagnostic d'infection
- Description des habitudes de prescription de CRP
- Description des habitudes de prescription de PCT

II.4. Critères d'inclusion :

Les dossiers de tous les patients admis au service d'accueil des urgences adulte du CHU de Caen entre le 1^{er} et le 14 janvier 2019 ont été examinés. Pour être éligibles, les patients devaient avoir bénéficié d'un dosage de la CRP et présenter au moins l'un des critères suivants :

- Température > 38° à l'admission ou rapportée dans l'anamnèse
- Prescription d'antibiotiques par le médecin urgentiste
- Prescription par le médecin urgentiste d'examens microbiologiques (ECBU, hémocultures, ponction lombaire, coproculture, prélèvement microbiologique à l'écouvillon)
- Prescription par le médecin urgentiste de sérologies virales ou de PCR multiplex pour recherche de virus respiratoires
- Prescription par le médecin urgentiste d'examens parasitologiques (goutte épaisse)

II.5. Critères d'exclusion :

Afin de ne conserver que les patients dont l'hospitalisation ne s'imposait pas sur la clinique seule, les critères d'exclusion suivants, dérivés du score de qSOFA ont été appliqués :

- Oxygénodépendance (FR rarement disponible dans les dossiers médicaux)
- Tension artérielle systolique < 100 mmHg
- Score de Glasgow <15

La fréquence respiratoire était absente dans 95% des dossiers. Avec les critères d'exclusion ci-dessus, les patients ont tous un score de qSOFA à 0 ou 1, en fonction de leur fréquence respiratoire.

L'étude portant sur la décision d'hospitalisation par le médecin urgentiste, les patients ayant bénéficié d'un avis spécialisé étaient exclus, sauf si la décision d'hospitalisation n'était pas mentionnée.

Les patients hospitalisés pour maintien à domicile difficile étaient exclus, tout comme ceux qui étaient partis du service sans attendre l'avis du médecin.

II.6. Recueil de données :

Le recueil de données a porté sur :

- Des informations cliniques : les constantes d'admission (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle et saturation en oxygène), la durée d'évolution des symptômes et l'orientation ou non par un médecin généraliste, ainsi que la prise d'antibiotiques avant l'admission
- Les antécédents des patients, en particulier ceux qui peuvent perturber l'interprétation de la CRP comme le diabète, les maladies inflammatoires, les cancers, la prise de traitements immunosuppresseurs ou une corticothérapie au long cours
- Les résultats des examens biologiques dont la CRP et les leucocytes
- Les résultats des examens microbiologiques prescrits aux urgences : hémocultures, ECBU, prélèvements à l'écouvillon, coproculture et frottis goutte épaisse
- Les résultats des examens virologiques : PCR multiplex pour recherche de virus respiratoires et sérologies virales
- L'interprétation de la radiographie thoracique par l'urgentiste, qui était regroupée en trois catégories : foyer pulmonaire, anomalie bilatérale ou absence d'anomalie
- Les éléments décisionnels : diagnostic de l'urgentiste, sa décision d'antibiothérapie et sa décision d'hospitalisation ou de prise en charge ambulatoire.

II.7. Préparation des dossiers :

Afin d'être préparés pour la relecture, les comptes-rendus des urgences des patients inclus ont été modifiés. Toutes les informations nominatives concernant le patient étaient effacées. Les identités du médecin, de l'interne et de l'infirmière qui avaient reçu le patient étaient effacées. Le résultat de la CRP était effacé, la mention « syndrome inflammatoire » était remplacée par la valeur des leucocytes.

La synthèse finale du dossier, les thérapeutiques prescrites et le devenir du patient (hospitalisation ou retour à domicile) étaient effacés.

Quand un dosage de la CRP avait été réalisé en ville avant l'admission aux urgences, celui-ci était communiqué à l'évaluateur. Les résultats de dosage de PCT n'étaient pas cachés à l'évaluateur.

Tous les résultats de biologie courante disponibles aux urgences étaient fournis à l'exception de la CRP.

Les résultats des hémocultures, des sérologies virales, recherche de virus respiratoires par PCR et coproculture n'étaient pas fournis, sauf si le patient était resté aux urgences suffisamment longtemps pour que le résultat soit connu de l'urgentiste. Le cas échéant, la mention du résultat de ces examens dans le dossier médical n'était pas cachée à l'évaluateur.

Pour les ECBU, la cytologie et l'examen direct étaient fournis mais pas la culture. Pour les ponctions lombaires, tous les résultats étaient fournis sauf les cultures et les recherches de virus.

L'interprétation des radiographies pulmonaires inscrites dans le dossier médical était fournie, mais les clichés n'étaient pas disponibles. Les comptes-rendus des radiologues étaient communiqués pour les échographies et les scanners.

II.8. La relecture :

21 médecins des urgences du CHU de Caen ont participé à la relecture de tous les dossiers, chacun d'entre eux a évalué 5 à 6 dossiers. Les dossiers étaient répartis de façon à ce que le médecin n'évalue pas le dossier d'un patient qu'il avait réellement pris en charge.

15 médecins des urgences du CH de Saint-Lô ont également évalué la totalité des dossiers, aucun d'eux ne travaillait en temps partagé au CHU de Caen, les dossiers étaient donc répartis de façon aléatoire.

Avant d'évaluer les dossiers des patients, les médecins devaient répondre à un questionnaire destiné à décrire les caractéristiques des évaluateurs, reproduit dans la figure 3.

Caractéristiques des évaluateurs

Age :

Sexe :

Formation : DESCMU CAMU Autre

Statut : CCA ASR PH

Nombre d'années depuis la soutenance de thèse :

Lieu d'exercice :

DU d'infectiologie :

Figure 3 : questionnaire portant sur les caractéristiques des évaluateurs

Les dossiers des patients modifiés et les résultats de biologie étaient fournis à l'examineur en format papier. Sur la base de ces éléments l'évaluateur devait répondre au questionnaire suivant :

- 1) Auriez-vous prescrit une CRP ?
- 2) Auriez-vous prescrit une PCT ?
- 3) Pensez vous que ce patient souffre d'une pathologie infectieuse ?
- 4) Prescririez-vous une antibiothérapie ?
- 5) Hospitaliserez-vous ce patient ?

Après avoir répondu il devait ouvrir l'enveloppe contenant le résultat de la CRP et répondre à nouveau aux questions 3, 4 et 5.

II.9. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel XLSTAT, avec l'aide de François Boutin, statisticien à la retraite, dernièrement à l'Agence Régionale de Santé.

La concordance entre les réponses des évaluateurs a été mesurée par le kappa de Cohen de façon globale, puis en sous-groupes.

Afin d'identifier les sous-groupes pour lesquels la CRP avait eu un impact significatif, la population d'étude a été divisée en deux groupes :

- Un groupe de patients pour lesquels la CRP avait entraîné au moins un changement de décision dans l'un des trois critères évalués (infection, antibiothérapie et hospitalisation)
- Un groupe de patients pour lesquels le résultat de la CRP n'avait modifié aucune des réponses.

Les variables dont le kappa de Cohen était inférieur à 0,70 ont fait l'objet d'un comparatif entre ces deux populations de patients à l'aide du test de Khi2 ou du test exact de Fisher pour les effectifs inférieurs à 5 patients. Les variables dont la p-value était inférieure à 0,2 en analyse univariée ont été examinées en analyse multivariée par la méthode de la régression logistique.

III. RESULTATS DE LA PROCEDURE D'INCLUSION

III.1. Effectif d'inclusion :

Les dossiers de 2 209 patients admis au service d'accueil des urgences du CHU du Caen entre le 1^{er} et le 14 janvier 2019 ont été examinés. Les patients ciblés étaient ceux pour lesquels le motif de recours ou les prescriptions du médecin évoquaient une suspicion d'infection, mais ne présentant pas de critère de gravité clinique.

Parmi ces patients, 334 présentaient les critères d'inclusion. 224 patients ont ensuite été exclus pour les motifs suivants :

- 149 patients avaient fait l'objet d'un avis spécialisé mentionnant la décision d'hospitalisation.
- 48 patients nécessitaient une oxygénothérapie
- 16 patients ont été hospitalisés pour le motif de maintien à domicile difficile
- 5 patients avaient une tension artérielle systolique < 100 mmHg
- 4 patients avaient un score de Glasgow inférieur à 15
- 2 patients sont partis du service sans attendre la décision du médecin

A l'issue de la procédure, 110 patients ont été inclus dans l'étude. :

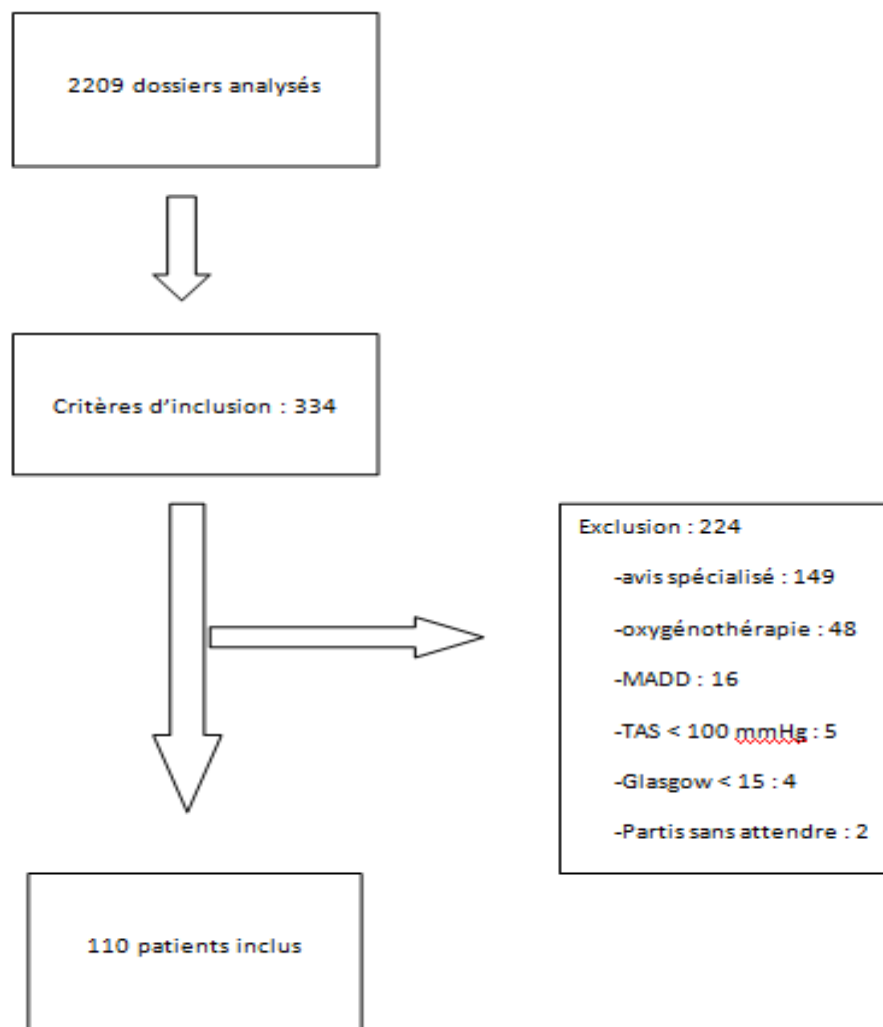


Figure 4 : diagramme de flux

III.2. Description de la population d'étude

III.2.1. Caractéristiques générales :

Parmi les 110 patients inclus, 66 ont bénéficié d'une prise en charge ambulatoire (60%), et 44 ont été hospitalisés (40%). L'effectif comptait une majorité de femmes, dont le nombre s'élevait à 66 (60%). La moyenne d'âge de l'ensemble était de 58 ans. Pour les patients hospitalisés elle atteignait 75 ans, et 48 ans chez les patients ambulatoires.

III.2.2. Antécédents :

La comorbidité majoritaire était représentée par les pathologies cardio-vasculaires (ACFA, cardiopathie ischémique, HTA ou AOMI) qui étaient présentes chez 40,9% des patients (n=45), suivi par l'antécédent de cancer avec 17% (n=19) et les maladies inflammatoires chroniques (Horton, PPR, lupus, Wegener, polychondrite atrophique, pemphigoïde bulleuse, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn et sarcoïdose) présentes chez 12% des patients (n=13).

10,9% étaient suivis pour un trouble ventilatoire obstructif (Asthme et BPCO).

Dix patients suivaient une corticothérapie au long cours (9%), et dix étaient traités par immunosuppresseurs (9%).

III.2.3. Paramètres cliniques et biologiques

La fréquence cardiaque moyenne était de 89 battements par minute. Elle était supérieure à 90 battements par minute pour 48 patients. Dans 7% des cas la fréquence cardiaque n'avait pas été mesurée (n=8).

Onze patients (10%) étaient fébriles à l'admission. La température moyenne était de 36,8°C. Seulement dix patients (9%) n'avaient pas eu de mesure de la température.

La moyenne des leucocytes était de 10,8 G/l. Dans 53 cas la valeur des leucocytes était supérieure à 10 000 G/l (48%).

La fréquence respiratoire n'était disponible que dans 6 dossiers soit 5% des patients inclus, le manque de cette donnée ne permettait ni l'évaluation des critères de SIRS ni le calcul du qSOFA.

Concernant les valeurs de la CRP, la moyenne dans la population totale était de 57,2 mg/l. Parmi la population hospitalisée la moyenne était de 95,5 mg/l contre 31,6 mg/l chez les patients ambulatoires ; cette différence est significative (p<0,05).

41 patients avaient une CRP < 10mg/l (37%), dont 5 dans le groupe hospitalisé et 36 dans le groupe ambulatoire, la différence était significative (p<0,05)

36 patients ont eu une radiographie pulmonaire. Un foyer ou un doute sur un foyer pulmonaire était rapporté dans 14 cas. La proportion de patients avec un foyer pulmonaire sur la radiographie parmi les patients hospitalisés est significativement plus importante que parmi les patients ambulatoires (p<0,05)

III.2.4. Infections documentées :

- Infections bactériennes :

23 patients avaient une infection bactérienne documentée. 3,6% des patients avaient des hémocultures positives et ont tous été hospitalisés (n=4). 30,9% des patients ont bénéficié d'un ECBU (n=34). Une culture est revenue positive avec un seuil significatif dans 18% des cas (n=20). Les 14 autres cultures étaient polymicrobiennes et ont été considérées comme contaminées. Un patient avait une PCR chlamydia et gonocoque positive.

- Infections virales :

10 patients avaient une recherche de virus respiratoire par PCR positive, soit 9% du total (4 *Inflenza A*, 2 *metapneumovirus*, 2 *rhinovirus* ; 1 *VRS* et 1 *entérovirus*). 2 patients avaient une sérologie EBV positive pour les IgM (1,8%)

- Infections parasitaires :

Un patient avait un frottis sanguin avec goutte épaisse positif pour le paludisme.

Au total, 36 patients avaient donc une infection documentée soit 32% de l'effectif total, dont 63% d'infections bactériennes, 34% d'infections virales et 3% d'infections parasitaires

III.2.5. Tableau récapitulatif des caractéristiques de la population d'étude :

Données générales	Valeur	
Effectif	110	
Moyenne d'age	58,2	
Homme / Femme	40% ; 60 %	
Constantes		
Moyenne de fréquence cardiaque	89,1	
Moyenne de saturation	97,3	
Température moyenne	36,8	
Biologie	Valeur	
Moyenne de leucocytes	10,8	
Moyenne de CRP	57,2	
antécédents et traitements:	nombre de cas	pourcentage
Comorbidités cardio-vasculaires	45	41
Trouble ventilatoire obstructif	12	10,9
Démence	11	10
Néoplasie	19	17,2
Diabete	13	11,8
Maladie inflammatoire	13	12
Corticothérapie	10	9
Traitement immunosuppresseur	10	9
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Antibiothérapie préalable	21	19
Adressé par le médecin traitant	35	31,8
Durée des symptômes <24h	37	33,6
Durée des symptômes 24 à 48h	16	14,5
Durée des symptômes >48h	54	49
Imagerie et microbiologie:		
Infection documentée	36	32,7
Virale	12	10,9
Parasitaire	1	0,9
Bactérienne	23	20,9
Foyer radiologique	14	12,7
Décisions des médecins urgentistes		
Antibiothérapie	64	58,2
Hospitalisation	44	40

Tableau 6 : synthèse des caractéristiques de la population étudiée

III.2.6. Motifs de recours

35 patients avaient été adressés aux urgences par un médecin généraliste soit 32% de l'effectif, parmi eux deux patients avaient eu un dosage de la CRP en ville, ce qui avait motivé le recours au service d'urgence.

19% suivaient déjà un traitement antibiotique à leur admission aux urgences (n=21)

33% des patients consultaient pour des symptômes évoluant depuis moins de 24 heures (n=37), 49% rapportaient une symptomatologie évoluant depuis plus de 24h (n=54), et la donnée était absente dans 19 dossiers (17%)

La douleur abdominale était le motif de recours majoritaire représentant 32,7% des consultations (n=36), suivi par la dyspnée avec 20,9% (n=23) et l'AEG 7,2% (n=8).

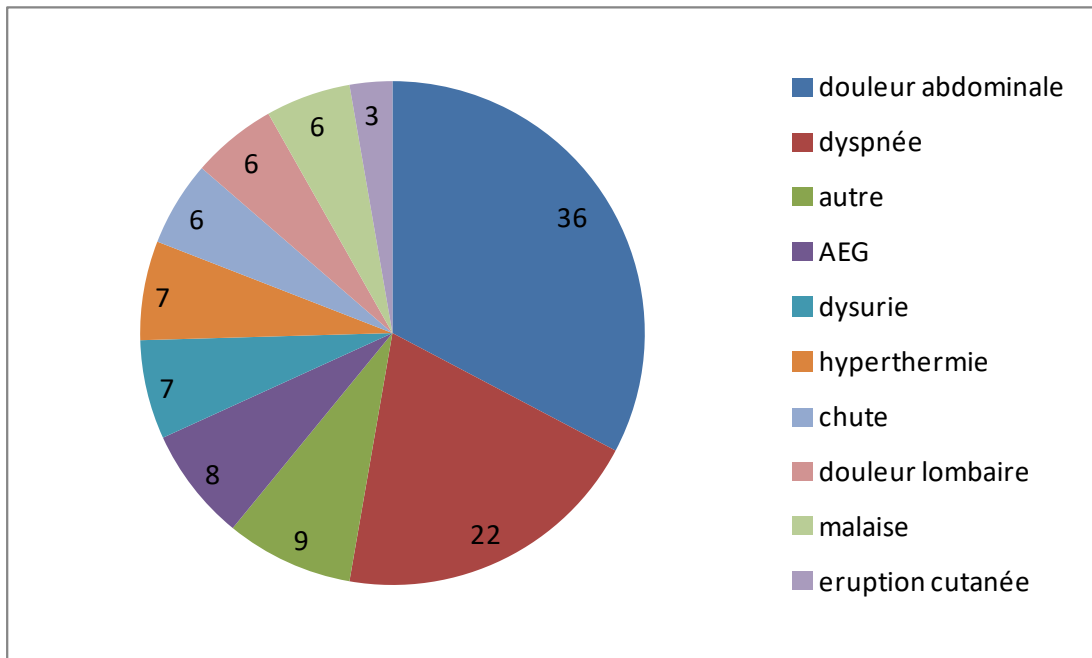


Figure 5: motifs d'admission

Les motifs de recours dont l'effectif ne dépassait pas trois individus ont été regroupés dans la catégorie « autre ». Cette catégorie concerne des patients admis pour céphalée, hypertension, douleur thoracique, trouble de la marche, arthralgie ou encore épistaxis.

III.2.7. Diagnostic retenu par l'urgentiste

Le diagnostic d'infection respiratoire basse (pneumopathie, bronchite et décompensation de BPCO) était le plus représenté avec 25,4% (n=28), suivi par le diagnostic de pyélonéphrite (n=14) puis d'infection virale (n=12).

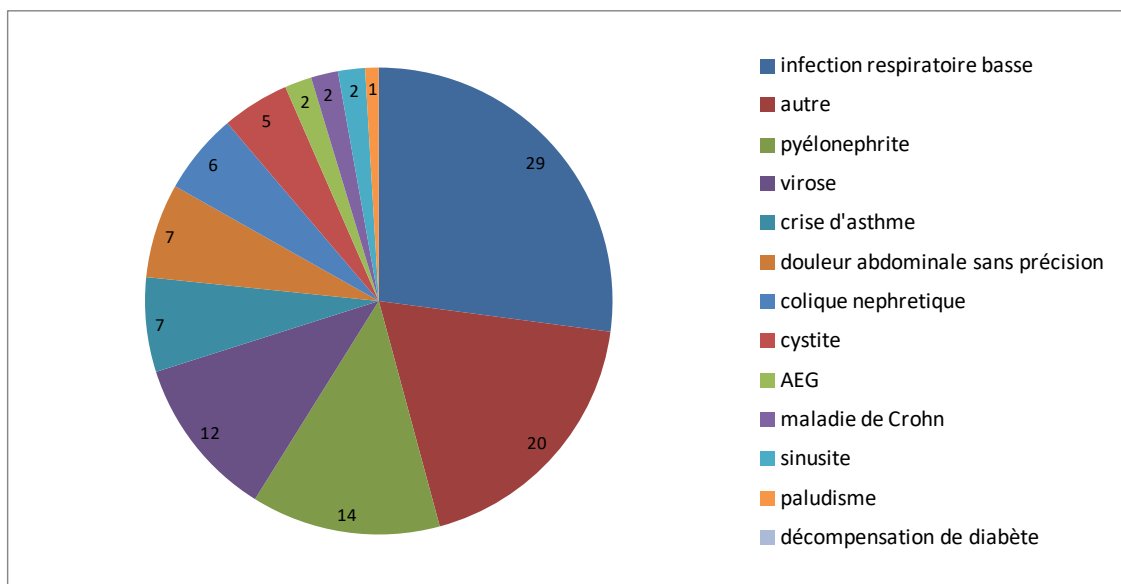


Figure 6: Diagnostic retenu par l'urgentiste

58% des patients sont sortis du service d'accueil des urgences avec une prescription d'antibiotiques.

III.2.8. Caractéristiques des évaluateurs :

a. Pour le CHU de Caen

21 médecins exerçant aux urgences du CHU de Caen ont participé à la relecture des dossiers. La moyenne d'âge était de 32,2 ans, la médiane à 31 ans ; le plus jeune médecin avait 27 ans et le plus âgé 44 ans. La majorité des médecins était titulaire du DESC de médecine d'urgence (90%)

La majorité des médecins de Caen était ASR, parmi eux huit exerçaient en temps partagé avec le CHU et les hôpitaux d'Argentan, Lisieux, Cherbourg, Avranches et Flers.

A Caen la moyenne du nombre d'années d'expérience était de 3,6 ans, et la médiane à 2 ans. La plupart des médecins exerçaient comme senior aux urgences depuis un an, le plus expérimenté exerçait depuis 16 ans.

b. Pour le CH de Saint-Lô

A Saint-Lô, 15 médecins des urgences ont participé à la relecture des dossiers. La moyenne d'âge était de 41,6 ans et la médiane de 38 ans. Le plus jeune médecin avait 34 ans et le plus âgé 54 ans. La majorité était titulaire du DESC de médecine d'urgence.

Tous les médecins travaillaient à temps plein au Centre hospitalier mémorial de Saint-Lô
Les médecins Saint-Lois avaient une moyenne d'années d'expérience comme senior aux urgences de 10,9 ans, pour une médiane à 10 ans. La totalité des médecins était PH ou PHC.

c. Comparatif des deux populations de médecins

La moyenne d'âge des médecins de Saint-Lô était plus élevée qu'à Caen, bien que la différence ne soit pas significative. La majorité des médecins était titulaire du DESC d'urgence dans les deux groupes, bien que la proportion de médecins issus de la CAMU soit plus importante à Saint-Lô ($p < 0,05$).

La majorité des médecins Saint-Lois était PH tandis qu'à Caen la majorité était ASR ($p < 0,05$)

La moyenne des années d'exercice comme senior était plus élevée à Saint-Lô qu'à Caen (respectivement 3,6 ans et 10,9 ans) mais la différence n'était pas significative.

Le tableau 7 décrit les caractéristiques des médecins de Caen et Saint-Lô.

	CAEN : n=21	Saint-Lo : n=15	p-value khi ²
Moyenne d'âge :	- 32.2 ans	- 41.6 ans	0,441
Sexe :	- Masculin 10 - Féminin 11	- Masculin 8 - Féminin 7	0,735
Formation :	- DESCMU = 19 - CAMU = 2	- DESCMU : 9 - CAMU : 6	0,030
Statut :	- ASR : 12 - PH : 6 - PHC : 2 - CCA : 1	- ASR : 0 - PH : 12 - PHC : 3 - CCA 0	0,002
Moyenne des années d'exercice comme sénior :	- 3.6 ans	- 10.9 ans	0,170
Lieu d'exercice :	- Temps plein au CHU : 13 - Temps partagé sur un hôpital périphérique : 8	- Temps plein CHM : 15 - Temps partagé : 0	0,007

Tableau 7: comparatif des caractéristiques des médecins évaluateurs de Caen et de Saint-Lô.

IV. RESULTATS DE LA RELECTURE A CAEN

IV.1. Analyse des prescriptions de CRP et de PCT :

IV.1.1 Prescription de CRP :

Après la lecture des dossiers des patients, et avant de connaître le résultat de la CRP, les médecins évaluateurs ont répondu à la question : auriez-vous prescrit une CRP ?

Les évaluateurs auraient prescrit une CRP dans 85,5% des cas (n=94), dans 14,5% des dossiers (n=16) la prescription de CRP leur semblait inutile. Parmi ces 16 patients, la CRP variait entre 3mg/l et 242mg/l, pour une moyenne à 56mg/l.

La répartition de ces valeurs de CRP est décrite dans la figure 7.

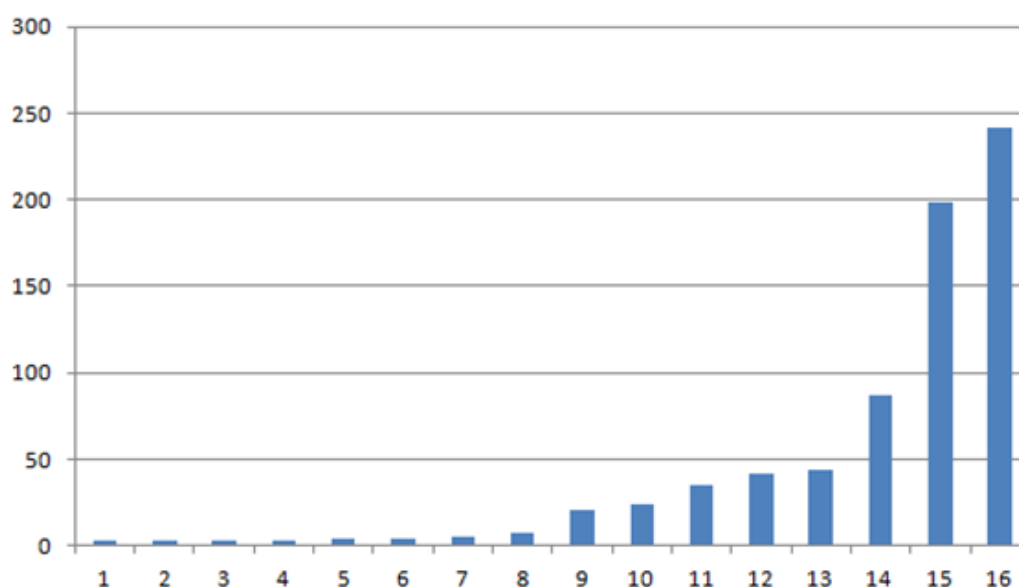


Figure 7 : résultats des CRP non prescrites à Caen

(En ordonnée : valeur de la CRP en mg/l, en abscisse : patients qui n'auraient pas eu de CRP.)

Quatre patients (25%) ont eu une infection documentée sur le plan microbiologique, dont une bactériémie. En prenant connaissance du résultat de la CRP, un médecin a changé ses réponses concernant l'antibiothérapie et le diagnostic pour un seul patient (CRP à 242 mg/l).

En analyse univariée, **la durée d'évolution des symptômes est la seule variable associée de façon significative à la non prescription de la CRP ($p < 0,03$)**. Les relecteurs ont éliminé onze CRP dosées moins de 24h après le début des symptômes (68% des CRP éliminées)

IV.1.2 Prescription de PCT

Un seul patient de la population de l'étude avait effectivement bénéficié d'un dosage de la PCT, pour une suspicion de méningite. Les évaluateurs en auraient prescrit 8. Les motifs d'admission sont variés : 3 douleurs abdominales, 2 céphalées, 2 fièvres sans point d'appel et 1 malaise. Quatre de ces patients sont sortis des urgences avec un diagnostic d'infection virale. Le test de Fisher indique une **association significative entre la prescription de PCT et le diagnostic d'infection virale ($p < 0,003$)**. Un seul de ces patients a été hospitalisé.

Dans 7 cas sur 8, le médecin prescrivait également une CRP (87,5%)

Chez ces patients les valeurs de la CRP étaient comprises entre 3mg/l et 154mg/l, 7 patients avaient une CRP inférieure à 20mg/l.

Les valeurs sont décrites dans la figure 8.

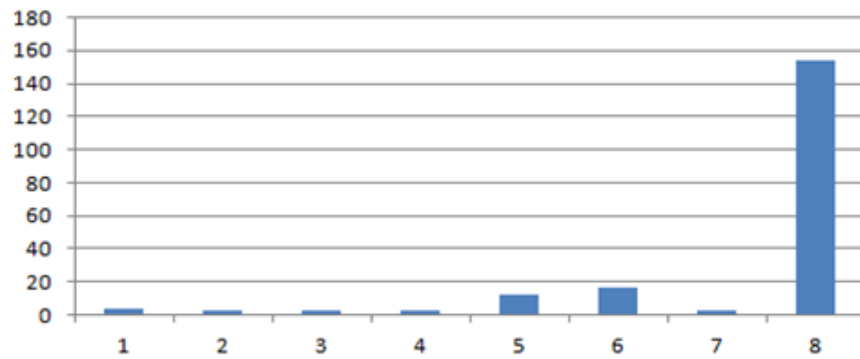


Figure 8: valeurs de la CRP chez les patients qui auraient eu une PCT à Caen

(En ordonnée : valeur de la CRP en mg/l, en abscisse : patients qui auraient eu une PCT.)

IV.2. Analyse de la concordance :

IV.2.1. Diagnostic d'infection

a. Analyse globale :

Sans la CRP les médecins évaluateurs estimaient que 59% des patients (n=65) avaient une symptomatologie en rapport avec une infection (qu'elle soit bactérienne, virale ou parasitaire), contre 41% (n=45) sans rapport avec une infection. Après avoir pris connaissance du résultat, le nombre de patients estimés infectés passait à 69 (62%).

Les changements de décision ont concerné 12 patients soit 11% de l'effectif. Donc **dans 89% des cas, la CRP n'a entraîné aucun changement de décision.**

La concordance mesurée par le kappa de Cohen est estimée à 0,771, résultat qui est à interpréter comme un accord fort entre les décisions.

Les valeurs de la CRP pour ces 12 patients sont comprises entre 3mg/l et 199mg/l, elles sont décrites dans la figure 9.

- dans 8 cas l'évaluateur a modifié sa réponse en faveur d'une étiologie infectieuse. Les valeurs de la CRP chez ces patients étaient comprises entre 52mg/l et 199mg/l. Parmi ces 8 patients, 2 ont eu des hémocultures positives pendant l'hospitalisation.
- Dans 4 cas l'évaluateur a changé pour une réponse négative. Les valeurs de la CRP chez ces patients sont toutes inférieures à 5 mg/l.

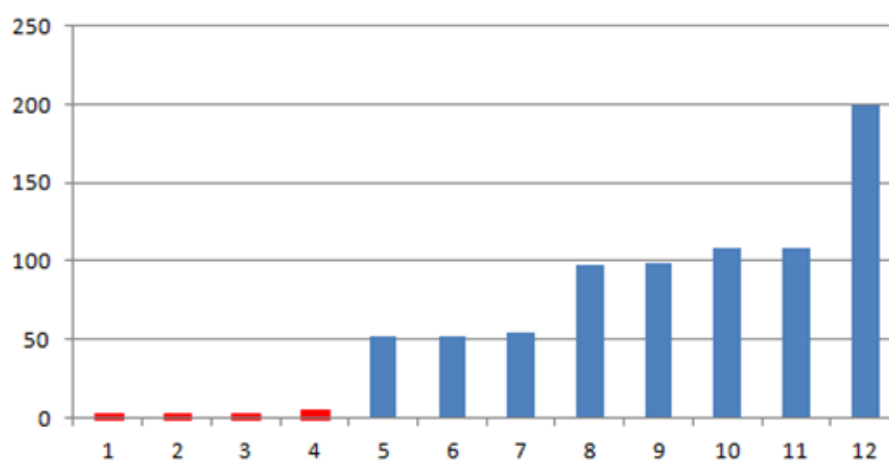


Figure 9 : valeurs des CRP ayant influencé le diagnostic d'infection à Caen
(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l,
en abscisse : patients pour lesquels la CRP a changé le diagnostic ;
en rouge changement pour un non, en bleu changement pour un oui)

b. Analyse en sous-groupes :

Le tableau 8 rapporte les valeurs du kappa de Cohen pour les sous-groupes de la population d'étude. La valeur la plus faible est observée chez les patients ayant un foyer pulmonaire à la radiographie ($k=0,32$), l'accord entre les observateurs est jugé faible, ce qui suggère que la CRP a changé l'interprétation que pouvait avoir le médecin de la radiographie.

Chez les patients qui ont eu une infection bactérienne documentée, la concordance est modérée ($k=0,496$), 18 des 23 patients étaient reconnus comme infectés avant la CRP et 19 avec le résultat.

Dans le groupe où la CRP était la plus élevée (supérieure à 80mg/l) la concordance est modérée ($k=0,58$). En dessous de 80mg/l les valeurs du kappa de Cohen sont comparables.

Chez les patients avec un antécédent de maladie inflammatoire, ceux dont les symptômes évoluent depuis plus de 24h, ceux qui ont démarré une antibiothérapie avant l'arrivée aux urgences et ceux qui ont eu une infection documentée, la valeur du kappa est inférieure à 0,7. La concordance est donc jugée forte mais est inférieure aux autres variables.

Le tableau 8 récapitule les valeurs des kappa de Cohen.

	nombre de patients	kappa de Cohen
effectif complet	110	0,771
constantes		
Fréquence cardiaque > 90 bpm	48	0,791
Fiebre > 38,3	11	1
motif IAO		
Douleur abdominale	36	0,775
Dyspnée	21	0,792
Antécédents et traitements		
maladie inflammatoire	16	0,675
néoplasie	19	0,894
corticothérapie	10	0,791
immunosuppresseurs	10	1
diabète	13	1,000
Imagerie et microbiologie		
Foyer radiologique	14	0,323
Infection documentée	36	0,679
bactérienne	23	0,496
virale	12	1
Biologie:		
CRP < 10 mg/L	41	0,797
CRP entre 10 et 80 mg/L	35	0,798
CRP > 80 mg/L	34	0,585
Hyperleucocytose	53	0,792
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Symptômes < 24h	37	1,000
Symptômes >24h	69	0,604
Antibiothérapie préalable	21	0,632

Tableau 8: valeurs du kappa de Cohen pour le diagnostic d'infection à Caen

IV.2.2. Décision d'antibiothérapie

a. Analyse globale

Sans la CRP, les médecins ont estimé que 37% des patients relevaient d'une antibiothérapie (n=41). Avec la connaissance du résultat l'effectif passait à 41% des patients (n=46).

Les changements de décision ont concerné 6,3% des patients (n=7), **la CRP n'a donc entraîné aucun changement de décision dans 93,7% des cas.**

La concordance mesurée par le kappa de Cohen est estimée à 0,867, résultat qui est à interpréter comme un accord excellent entre les décisions.

Les valeurs de la CRP pour ces 7 patients étaient comprises entre 20mg/l et 199mg/l :

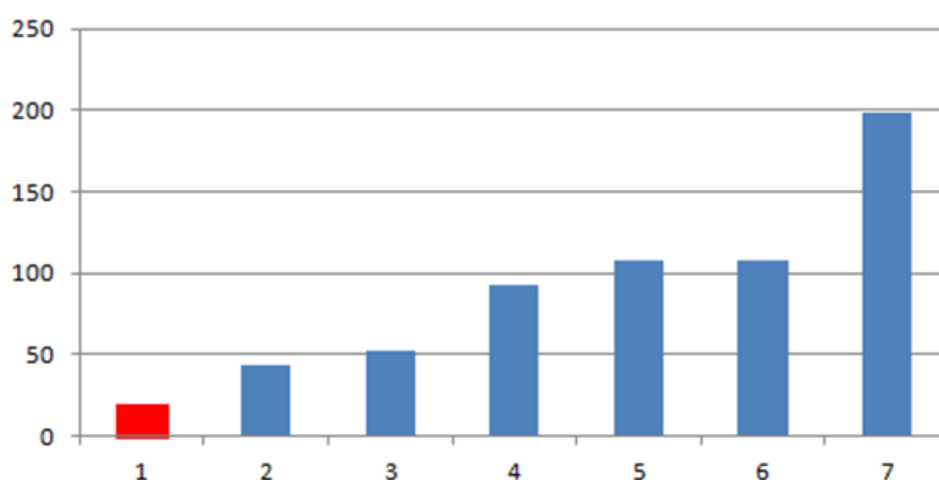


Figure 10 : valeurs des CRP ayant influencé la décision d'antibiothérapie à Caen, (en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l, en abscisse : patients pour lesquels la CRP a la décision d'antibiothérapie en rouge changement pour un non, en bleu changement pour un oui)

- Dans 6 cas l'évaluateur a changé sa réponse en faveur d'une antibiothérapie. Les valeurs de la CRP pour ces patients étaient comprises entre 43mg/l et 199mg/l. Deux d'entre eux ont eu une infection bactérienne documentée (infection urinaire)
- Un médecin ne prescrivait plus d'antibiotiques après avoir pris connaissance du résultat de la CRP qui était de 20mg/l. Les hémocultures de ce patient sont revenues positives à *S.aureus*.

Parmi les 12 patients dont le diagnostic de sortie était « infection virale », 3 s'étaient vus prescrire une antibiothérapie à la prise en charge réelle. Les évaluateurs n'auraient pas prescrit d'antibiotiques sans la CRP, et 1 de ces patients aurait eu des antibiotiques avec le dosage de la CRP.

Parmi les 12 patients qui avaient une infection virale documentée, 9 avaient eu des antibiotiques à la prise en charge réelle, contre 6 d'après les évaluateurs et ce résultat n'était pas modifié par la CRP.

b. Analyse en sous-groupes :

La présence d'un foyer pulmonaire et la corticothérapie sont les deux seules variables ayant une concordance modérée (respectivement $k=0,53$ et $0,52$), ces patients sont ceux qui ont été le plus concernés par un changement de décision d'antibiothérapie induit par la CRP.

Les patients fébriles, aux antécédents de cancer, sous immunosuppresseurs ou avec une CRP > 80mg font l'objet d'une concordance forte.

Pour toutes les autres variables la concordance est excellente, supérieure à 0,8.

Le tableau 9 récapitule les valeurs des kappa de Cohen :

	nombre de patients	kappa de Cohen
effectif complet	110	0,867
constantes		
Fréquence cardiaque > 90 bpm	48	0,916
Fiebre > 38,3	11	0,792
motif IAO		
Douleur abdominale	36	0,933
Dyspnée	21	0,909
Antécédents et traitements		
maladie inflammatoire	16	0,843
néoplasie	19	0,671
corticothérapie	10	0,524
immunosuppresseurs	10	0,783
diabète	13	1,000
Imagerie et microbiologie		
Foyer radiologique	14	0,533
Infection documentée	36	0,816
bactérienne	23	0,679
virale	12	1
Biologie:		
CRP < 10 mg/L	41	1,000
CRP entre 10 et 80 mg/L	35	0,824
CRP > 80 mg/L	34	0,721
Hyperleucocytose	53	0,881
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Symptomes < 24h	37	0,916
Symptomes >24h	69	0,829
Antibiothérapie préalable	21	0,904

Tableau 9: valeurs du kappa de Cohen pour la décision d'antibiothérapie à Caen

IV.2.3. Décision d'hospitalisation

a. Analyse globale :

Sans la CRP les évaluateurs estimaient que 50% des patients relevaient d'une prise en charge hospitalière (n=55). Avec la CRP cet effectif restait inchangé mais 4 avis étaient discordants.

Un évaluateur a estimé ne pas pouvoir se prononcer sans avoir le résultat d'une tomodensitométrie abdomino-pelvienne, et ce avant et après avoir pris connaissance du résultat de la CRP. Cet examen n'avait pas été réalisé. Ce patient a été exclu du calcul du kappa de Cohen pour la décision d'hospitalisation.

Le dosage de la CRP n'a eu d'impact sur la décision d'hospitalisation que dans 3,6% des cas, donc dans 96,4% des cas la décision a été prise indépendamment du résultat de la CRP.

La concordance mesurée par le kappa de Cohen est estimée à 0,927, résultat qui est à interpréter comme un accord excellent entre les décisions.

Les valeurs de la CRP pour ces 4 patients ayant fait l'objet d'avis discordants étaient comprises entre 4mg/l et 98mg/l :

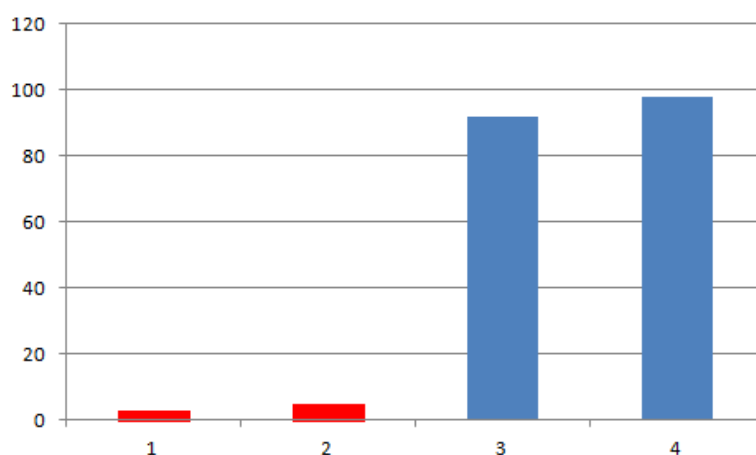


Figure 11 : valeurs des CRP ayant influencé la décision d'hospitalisation à Caen
(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l,
en abscisse : patients pour lesquels la CRP a changé la décision d'hospitalisation
en rouge changement pour un non, en bleu changement pour un oui)

Les examinateurs ont changé d'avis en faveur d'une hospitalisation pour 2 patients (CRP 92mg/l et 98mg/l) et ont renoncé à une hospitalisation dans 2 cas (CRP à 3mg/l et 5mg/l). Un des deux patients qui ont fait l'objet d'un changement pour un oui avait une pyélonéphrite documentée et était traité par immunosuppresseurs.

b. Analyse en sous-groupes :

Pour toutes les variables, la concordance est excellente, à l'exception de deux, correspondant aux populations pour lesquelles le dosage de la CRP a eu le plus d'impact.

- Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (k= 0,467)
- Les patients atteints de néoplasie (k = 0,774)

Les valeurs des kappa de Cohen sont résumées dans le tableau 10 :

	nombre de patients	kappa de Cohen
effectif complet	110	0,927
constantes		
Fréquence cardiaque > 90 bpm	48	0,875
Fiebre > 38,3	11	1,000
motif IAO		
Douleur abdominale	36	0,938
Dyspnée	21	0,899
Antécédents et traitements		
maladie inflammatoire	16	0,467
néoplasie	19	0,774
corticothérapie	10	1,000
immunosuppresseurs	10	
diabète	13	0,843
Imagerie et microbiologie		
Foyer radiologique	14	0,837
Infection documentée	36	0,944
bactérienne	23	0,913
virale	12	1
Biologie:		
CRP < 10 mg/L	41	0,886
CRP entre 10 et 80 mg/L	35	1,000
CRP > 80 mg/L	34	0,872
Hyperleucocytose	53	0,923
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Symptomes < 24h	37	0,945
Symptomes >24h	69	0,913
Antibiothérapie préalable	21	0,904

Tableau 10 : valeurs des kappa de Cohen pour la décision d'hospitalisation à Caen

IV.3. Variables associées à un changement de décision

Pour 83% des patients (n=92), le dosage de la CRP n'a apporté aucune modification dans les réponses des évaluateurs.

Afin d'identifier une sous-population dans laquelle le dosage de la CRP a le plus d'impact sur une des trois décisions, les patients ont été classés en 2 groupes :

- Pas de changement de décision (n=92)
- Changement d'au moins une décision (n=18)

En analyse univariée (tableau 11) la présence d'une **maladie inflammatoire chronique** apparaît comme un facteur significativement associé à un changement de décision guidé par la CRP ainsi qu'une **symptomatologie évoluant depuis plus de 24h**. L'association reste significative en analyse multivariée par régression logistique.

	changement n = 18	pas de changement n=92	
constantes			
température			p-value Fisher
<38,3	17	82	0,492
>38,3	1	10	
fréquence cardiaque			p-value Khi ²
>90	11	51	0,657
<90	7	41	
antécédents			
néoplasie			p-value Fisher
oui	3	14	0,720
non	13	78	
maladies inflammatoires			p-value Khi ²
oui	5	8	0,022
non	13	84	
immuno supresseurs			p-value Fisher
oui	4	6	0,056
non	14	86	
corticothérapie			p-value Khi ²
oui	2	8	0,640
non	16	84	
biologie			
CRP			p-value Khi ²
<10 mg/L	6	35	0,725
10 à 80 mg/L	5	30	
> 80 mg/L	7	27	
leucocytes > 10 000/mm ³	<10	≥10	p-value Khi ²
sans changement	47	45	0,729
changement	10	8	
microbiologie et imagerie:			
foyer pulmonaire radiologique			p-value Fisher
oui	4	10	0,240
non	14	82	
infection documentée			p-value Khi ²
oui	5	31	0,625
non	13	61	
infection bactérienne documentée			p-value Khi ²
oui	18	74	0,7
non	5	13	
durée des symptômes			p-value Fisher
<24h	2	36	0,029
>24h	16	56	

Tableau 11: analyse univariée des groupes de patients avec et sans changement de décision à Caen

V. RESULTAT DE LA RELECTURE A SAINT-LO

V.1. Analyse des prescriptions de CRP et de PCT :

V.1.1. Taux de Prescription de CRP :

Avant de connaître les résultats de la CRP, les médecins Saint-Lois ont estimé que 15% des patients ne justifiaient pas d'une prescription de CRP (n=17). Parmi ces 17 patients la CRP variait entre 3mg/l et 129mg/l pour une moyenne de 58mg/l.

La figure 12 décrit la répartition des valeurs de ces dosages de CRP.

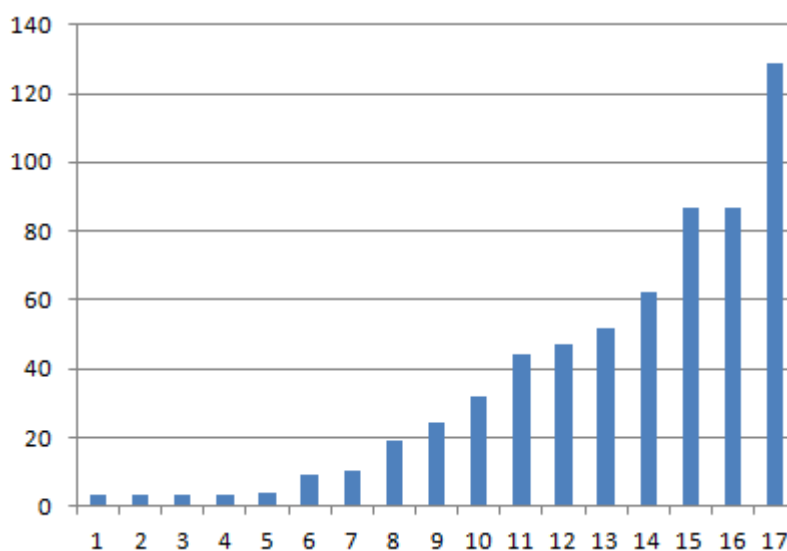


Figure 12: Valeurs des CRP qui n'auraient pas été prescrites à Saint-Lô
(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l, en abscisse : patients qui n'auraient pas eu de CRP)

Cinq de ces patients avaient une infection documentée, quatre infections bactériennes et une infection virale. En prenant connaissance de la CRP, deux patients ont fait l'objet d'un changement d'avis sur la décision d'hospitalisation, ces patients avaient des CRP à 19mg/l et 32 mg/l. Dans les deux cas le médecin renonçait à une hospitalisation.

En analyse univariée, **la seule variable associée de façon significative à la non prescription de CRP est la durée d'évolution des symptômes (p-value Khi2 = 0,004)**, les relecteurs ont éliminé 11 CRP dosées moins de 24h après le début des symptômes (65% des CRP éliminées).

V.1.2. Prescription de PCT

Les relecteurs auraient prescrit 12 dosages de la PCT (11% des patients). Les motifs d'admission sont variés : 25% d'AEG, suivi par douleur abdominale, éruption cutanée, malaise ou encore hyperthermie.

Parmi ces 12 patients, 3 avaient une infection bactérienne documentée (25%) dont 2 bactériémies. Aucun de ces patients n'avait d'infection virale.

11 de ces 12 patients auraient également eu un dosage de la CRP (91%).

En analyse univariée, 3 variables sont associées à la prescription de PCT :

- **l'antécédent de cancer (p-value Fisher = 0,0001), présent chez 58% des patients qui auraient eu un dosage de la PCT (n=7)**
- **la valeur des leucocytes (p-value Fisher = 0,014), aucun des patients qui auraient eu un dosage de PCT n'avait d'hyperleucocytose**
- **le motif de recours AEG (p-value Fisher = 0,04), la moitié des patients admis pour AEG auraient eu un dosage de la PCT.**

Chez ces patients la CRP variait entre 3mg/l et 315mg/l pour une moyenne de 63mg/l. Dans la moitié des cas la CRP a fait changer d'avis le médecin qui a évalué le dossier sur au moins un des trois critères.

La figure 13 décrit les valeurs de la CRP chez ces patients.

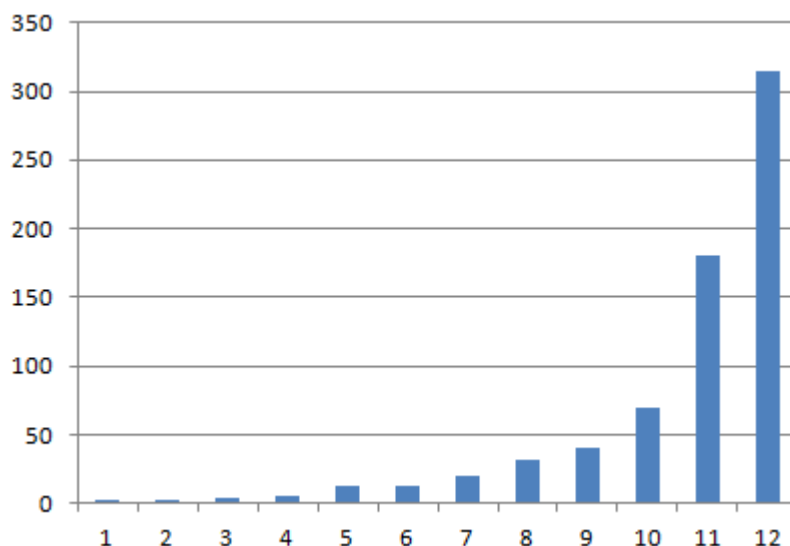


Figure 13: Valeur de la CRP chez les patients qui auraient eu un dosage de PCT à Saint-Lô
(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l,
en abscisse : patients qui auraient eu un dosage de PCT)

V.2. Analyse de la concordance :

V.2.1. Diagnostic d'infection

a. Analyse globale :

Sans la CRP les évaluateurs ont estimé que 56% des patients avaient une symptomatologie en rapport avec une pathologie infectieuse (n=62). Après connaissance du résultat de la CRP, 58% des patients sont estimés infectés (n=64).

Les changements de décision ont concerné 12 patients, soit 11% de l'effectif total. **Donc dans 89% des cas la CRP n'a entraîné aucun changement de décision.**

La concordance mesurée par le kappa de Cohen est estimée à 0,777, résultat qui est à interpréter comme un bon accord entre les décisions.

Les valeurs de la CRP pour ces patients sont comprises entre 3mg/l et 93mg/l pour une moyenne de 62mg/l.

Les valeurs de la CRP sont décrites dans la figure 14.

- Dans sept cas, l'examineur a changé sa réponse en faveur d'une cause infectieuse. La CRP pour ces patients est comprise entre 3mg/l et 93mg/l. Parmi eux, quatre avaient une infection documentée : 3 bactériennes et 1 virale.
- Dans cinq cas l'examineur a changé sa réponse en défaveur d'une pathologie infectieuse, pour ces cinq patients la CRP était inférieure à 13mg/l.

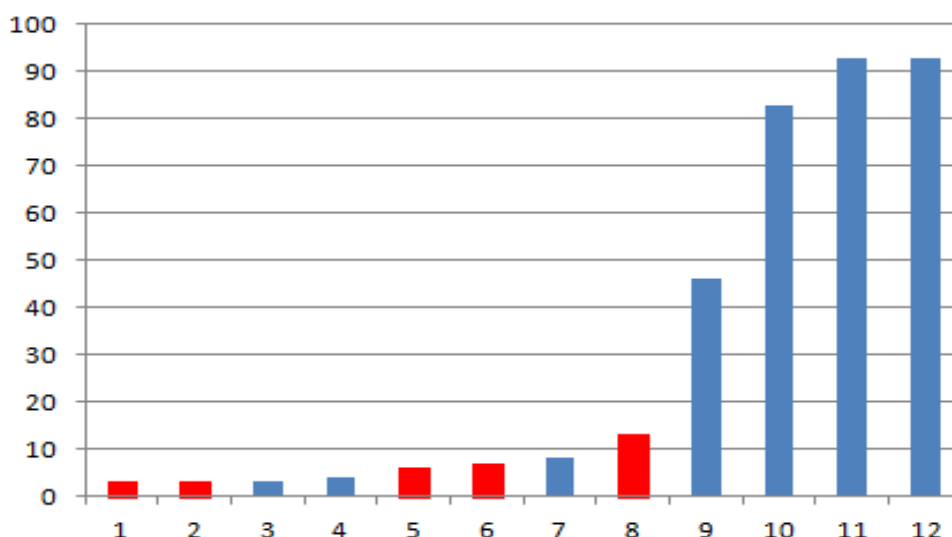


Figure 14: valeurs des CRP ayant influencé le diagnostic d'infection à Saint-Lô
(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l,
en abscisse : patients pour lesquels la CRP a changé le diagnostic ;
en rouge changement pour un non, en bleu changement pour un oui)

b. Analyse en sous-groupes

La valeur la plus faible est observée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques ($k=0,434$), ce qui correspond à une concordance moyenne. Chez les patients traités par corticoïdes au long cours ou sous immunosuppresseurs la concordance est également moyenne (respectivement $k=0,545$ et $k=0,444$)

Chez les patients qui avaient une infection bactérienne documentée ($n=23$) la concordance est modérée ($k=0,596$). Sans la CRP 17 de ces patients étaient reconnus comme infectés (74%), et 20 avec le résultat de la CRP (soit 87%). La CRP a donc permis un rattrapage de diagnostic de 13% dans cette population.

Concernant la valeur de la CRP, la concordance la plus faible est observée pour des valeurs inférieures à 10mg/l.

Pour toutes les autres variables, la concordance est jugée bonne ($k > 0,6$)

Le tableau 12 rapporte les valeurs du kappa de Cohen pour les sous-groupes de la population d'étude. :

	nombre de patients	kappa de Cohen
effectif complet	110	0,777
constantes		
Fréquence cardiaque > 90 bpm	48	0,789
Fievre > 38,3	11	0,62
motif IAO		
Douleur abdominale	36	0,771
Dyspnée	21	0,607
Antécédents et traitements		
maladie inflammatoire	16	0,434
néoplasie	19	0,688
corticothérapie	10	0,545
immunosuppresseurs	10	0,444
diabète	13	0,843
Imagerie et microbiologie		
Foyer radiologique	14	0,631
Infection documentée	36	0,708
bactérienne	23	0,596
virale	12	0,823
Biologie:		
CRP < 10 mg/L	41	0,673
CRP entre 10 et 80 mg/L	35	0,883
CRP > 80 mg/L	34	0,718
Hyperleucocytose	53	0,709
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Symptômes < 24h	37	0,939
Symptômes >24h	69	0,668
Antibiothérapie préalable	21	0,769

Tableau 12: valeurs du kappa de Cohen pour le diagnostic d'infection à Saint-Lô

V.2.2. Décision d'antibiothérapie

a. Analyse globale

Sans la CRP, les médecins ont estimé que 39% des patients relevaient d'une antibiothérapie (n=43), après avoir pris connaissance du résultat, ce nombre passait à 43% des patients (n=48)

Les changements de décision ont concerné 10% des patients (n=11), **la CRP n'a donc entraîné aucun changement de décision dans 90% des cas.**

La concordance mesurée par le kappa de Cohen est estimée à 0,794, résultat qui est à interpréter comme un accord fort entre les décisions.

Les valeurs de la CRP étaient comprises entre 3mg/l et 232 mg/l pour une moyenne de 62mg/l.

Les valeurs de ces CRP sont décrites dans la figure 15 :

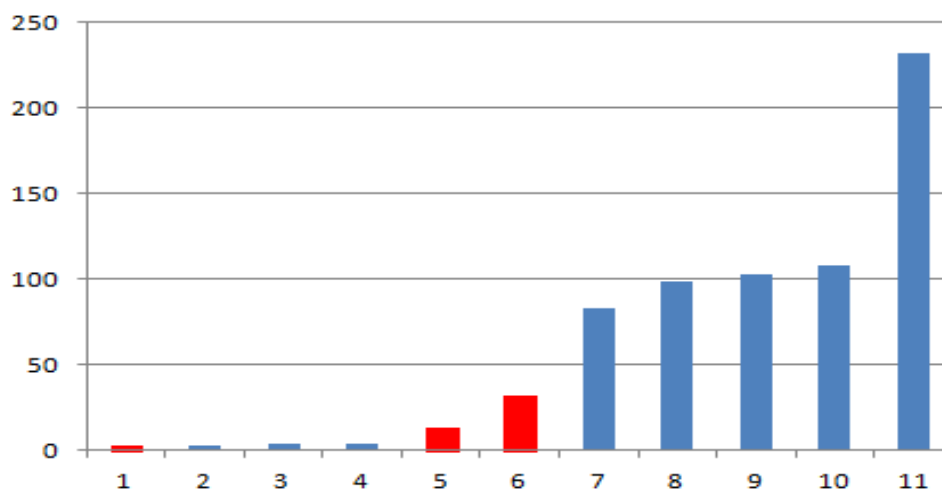


Figure 15: valeurs des CRP ayant influencé la décision d'antibiothérapie à Saint-Lô.

(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l,

en abscisse : patients pour lesquels la CRP a la décision d'antibiothérapie

en rouge changement pour un non, en bleu changement pour un oui)

Dans sept cas l'évaluateur a modifié sa réponse en faveur d'une prescription d'antibiotiques, les valeurs de la CRP pour ces patients sont comprises entre 3mg/l et 232mg/l. Trois de ces patients avaient une infection bactérienne documentée dont une bactériémie. Un patient avait une infection virale (métapneumovirus).

Dans trois cas l'évaluateur a renoncé à démarrer une antibiothérapie avec le résultat de la CRP. Les valeurs de la CRP pour ces patients sont comprises entre 13mg/l et 32mg/l. Aucun n'avait d'infection bactérienne documentée. Ces patients avaient tous une durée d'évolution des symptômes supérieure à 24h.

Parmi les 12 patients qui avaient une infection virale documentée, 9 avaient eu une prescription d'antibiotiques à la prise en charge réelle. Les relecteurs auraient prescrit des antibiotiques pour 5 de ces patients sans connaître la CRP et pour 6 après connaissance du résultat.

b. Analyse en sous-groupes

Chez les 10 patients traités par corticoïdes au long cours, l'accord observé n'est que de 60%, le kappa de Cohen correspondant n'est que de 0,09, la concordance est donc mauvaise. Ce groupe de patients est celui qui a été le plus concerné par un changement de décision d'antibiothérapie.

Les patients admis pour dyspnée ont également fait l'objet de changement de décision sur l'antibiothérapie en connaissance de la CRP. L'accord observé est de 77%, le kappa de Cohen est de 0,537, ce qui correspond à une concordance moyenne.

Les patients suivis pour diabète, maladie inflammatoire chronique, ceux qui avaient une infection bactérienne documentée, le groupe de patients avec une CRP > 80mg/l et ceux qui avaient reçu une antibiothérapie préalable ont une concordance jugée bonne mais avec un kappa inférieur à 0,7.

Les autres variables ont une concordance bonne ou excellente.

	nombre de patients	kappa de Cohen
effectif complet	110	0,794
constantes		
Fréquence cardiaque > 90 bpm	48	0,916
Fievre > 38,3	11	1
motif IAO		
Douleur abdominale	36	0,75
Dyspnée	21	0,537
Antécédents et traitements		
maladie inflammatoire	16	0,682
néoplasie	19	0,89
corticothérapie	10	0,09
immunosuppresseurs	10	0,8
diabète	13	0,69
Imagerie et microbiologie		
Foyer radiologique	14	0,439
Infection documentée	36	0,762
bactérienne	23	0,649
virale	12	0,833
Biologie:		
CRP < 10 mg/L	41	0,716
CRP entre 10 et 80 mg/L	35	0,878
CRP > 80 mg/L	34	0,664
Hyperleucocytose	53	0,919
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Symptômes < 24h	37	0,853
Symptômes >24h	69	0,771
Antibiothérapie préalable	21	0,621

Tableau 13 : valeurs du kappa de Cohen pour la décision d'antibiothérapie à Saint-Lô

V.2.3. Décision d'hospitalisation

a. Analyse globale :

Sans la CRP les évaluateurs estimaient que 46% des patients relevaient d'une prise en charge hospitalière (n=51). Avec la CRP ce résultat passait à 44% (n=49). L'accord mesuré entre les observations est de 94,6%. **Le dosage de la CRP n'a eu d'impact sur la décision d'hospitalisation que dans 5,4% des cas.**

La concordance mesurée par le kappa de Cohen est estimée à 0,89, résultat qui est à interpréter comme un accord excellent entre les décisions.

La CRP était comprise entre 3mg/l et 92mg/l, les valeurs sont représentées dans la figure 16.

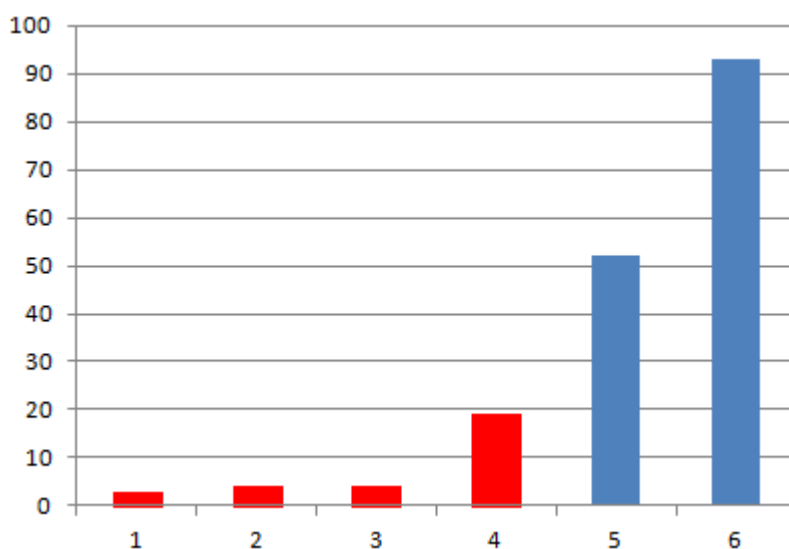


Figure 16: Valeurs de la CRP ayant influencé la décision d'hospitalisation à Saint-Lô
(en ordonnée : valeur de la CRP en mg/l,
en abscisse : patients pour lesquels la CRP a changé la décision d'hospitalisation
en rouge changement pour un non, en bleu changement pour un oui)

L'examineur a changé d'avis en faveur d'une hospitalisation dans deux cas (CRP 52mg/l et 92mg/l). Un de ces patients avait une pyélonéphrite documentée et était traité par immunosuppresseurs.

Dans quatre cas les examinateurs ont renoncé à une hospitalisation en prenant connaissance du résultat de la CRP (toutes inférieures à 19mg/l). Aucun de ces patients n'avait d'infection documentée.

b. Analyse en sous-groupes :

Pour toutes les variables la concordance est excellente ($k > 0,8$) à l'exception de deux groupes de patients pour lesquels la concordance est seulement bonne:

- ceux qui sont traités par des immunosuppresseurs ($k = 0,615$)
- ceux dont la CRP est inférieure à 10mg/l. ($k = 0,796$)

Les valeurs du kappa de Cohen sont décrites dans le tableau 14 :

	nombre de patients	kappa de Cohen
effectif complet	110	0,89
constantes		
Fréquence cardiaque > 90 bpm	48	0,828
Fiebre > 38,3	11	1,000
motif IAO		
Douleur abdominale	36	0,851
Dyspnée	21	0,904
Antécédents et traitements		
maladie inflammatoire	16	0,843
néoplasie	19	0,883
corticothérapie	10	1,000
immunosuppresseurs	10	0,615
diabète	13	0,843
Imagerie et microbiologie		
Foyer radiologique	14	1,000
Infection documentée	36	0,942
bactérienne	23	0,942
virale	12	1,000
Biologie:		
CRP < 10 mg/L	41	0,796
CRP entre 10 et 80 mg/L	35	0,885
CRP > 80 mg/L	34	0,934
Hyperleucocytose	53	0,924
Durée des symptômes et antibiothérapie préalable		
Symptômes < 24h	37	0,892
Symptômes >24h	69	0,883
Antibiothérapie préalable	21	1,000

Tableau 14: valeurs du kappa de Cohen pour la décision d'hospitalisation à Saint-Lô

V.3. Variables associées à un changement de décision.

Pour 80% des patients (n=88) la CRP n'a entraîné aucune modification dans les réponses des évaluateurs.

Afin d'identifier une sous-population dans laquelle le dosage de la CRP a le plus d'impact de façon générale, les patients ont été classés en 2 groupes :

- pas de changement de décision (n=98)
- changement d'au moins une décision (n=22)

Les variables dont le kappa de Cohen était inférieur à 0,7 pour au moins une des décisions ont été testées en analyse univariée (tableau 15).

La seule variable associée de façon significative à un changement de décision est la **corticothérapie au long cours (p=0,013)**. Pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques, l'association est proche du seuil significatif mais ne l'atteint pas (p=0,076).

Les variables dont le p-value était inférieur à 0,2 ont été **testées en analyse multivariée par régression logistique ; l'association significative entre la corticothérapie et le changement de décision est perdue.**

	Changement n = 22	Pas de changement n= 88	
constantes:			
fièvre			p-value Fisher
oui	1	10	0,688
non	20	77	
Motif d'admission :			
Dyspnée			p-value Khi ²
oui	7	15	0,121
non	15	73	
antécédents			
diabète			p-value Fisher
oui	2	11	1,000
non	20	77	
maladies inflammatoires			p-value Khi-2
oui	5	8	0,076
non	17	80	
immuno supresseurs			p-value Fisher
oui	3	7	0,415
non	19	81	
corticothérapie			p-value Khi ²
oui	5	5	0,013
non	17	83	
néoplasie			p-value Khi ²
oui	5	14	0,449
non	17	74	
biologie			
CRP			p-value Khi ²
<10 mg/L	10	31	0,545
10 à 80 mg/L	5	30	
> 80 mg/L	7	27	
microbiologie et imagerie:			
foyer pulmonaire radiologique			p-value Fisher
oui	3	11	0,400
non	11	78	
infection bactérienne documentée			p-value Khi ²
oui	5	18	0,815
non	17	70	
durée des symptômes			p-value Fisher
<24h	4	33	0,126
>24h	17	53	
Antibiothérapie préalable			p-value Khi ²
oui	5	16	0,541
non	16	73	

Tableau 15: analyse uni variée des groupes de patients avec ou sans changement de décision à Saint-Lô

IV. DISCUSSION

IV.1. Discussion sur la méthode

IV.1.1 Limites de l'étude :

Cette étude, étant rétrospective, comporte des limites. De plus on peut suspecter un biais de sélection. En effet les patients ayant bénéficié d'un avis spécialisé étaient exclus. Dans ce mode d'étude impliquant une relecture des dossiers, retirer l'avis spécialisé aurait rendu incohérent le dossier fourni à l'examineur, puisque sa rédaction est souvent articulée autour de cet avis. Parmi ces patients il est possible que la CRP ait changé la conduite à tenir, notamment le recours au médecin spécialiste, en particulier chez les patients de chirurgie digestive, l'appendicite étant une indication reconnue du dosage de la CRP (25). Cependant, l'exclusion de ces patients permettait de se limiter aux décisions d'hospitalisation prises par l'urgentiste uniquement.

Par ailleurs, la concordance moyenne avec les décisions réelles (kappa de Cohen pour Caen et Saint-Lô respectivement à 0,416 et 0,572 pour les décisions d'hospitalisation des relecteurs versus décisions réelles) suggère un biais d'information. Effectivement, la décision est prise sur un dossier et fait abstraction du contexte social, de la pression que peuvent exercer le patient ou sa famille sur la décision d'hospitalisation. Le dossier peut aussi simplement être incomplet. Cependant ce biais impacte de façon minime la validité des résultats de cette étude, puisque le sujet central est l'influence de la CRP sur les décisions du médecin, que sa décision soit appropriée ou non. Le dossier ne constitue donc ici qu'un support pour la réflexion du médecin relecteur qui constitue le réel sujet d'étude.

Pour les critères de jugement secondaires que constituaient les habitudes de prescription de CRP et de PCT, les relecteurs avaient déjà pris connaissance des autres résultats de biologie avant de se prononcer. Un bilan parfaitement normal, ou au contraire une franche hyperleucocytose pouvait donc influencer le lecteur sur sa prescription ou non de ces examens complémentaires.

IV.1.2 Forces de l'étude

Si la littérature sur la CRP est très abondante, elle porte généralement sur les performances du test, mais pas sur son impact dans la pratique. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'influence de la CRP sur les décisions du médecin urgentiste, le caractère inédit de notre étude est donc sa principale force.

De plus, cette étude est bicentrique ; les résultats concernant le critère de jugement principal sont très proches dans les deux centres, ce qui renforce la puissance de l'étude.

IV.2. Discussion sur les résultats

IV.2.1 Critère de jugement principal

A Saint-Lô comme à Caen, les résultats sur le critère de jugement principal montrent clairement que la CRP n'a qu'un impact minime sur la décision d'hospitalisation. En effet dans les deux centres, moins de 10% des patients ont fait l'objet d'un changement d'avis motivé par la CRP, et la concordance entre les avis des relecteurs est excellente ($k > 0,8$).

Ce résultat va à l'encontre d'une thèse réalisée en 2006. Dans cette étude l'auteur avait traité la CRP comme un biomarqueur prédictif d'une hospitalisation et avait réalisé une courbe ROC pour définir ses sensibilité et spécificité. Il concluait qu'il existait un lien entre la valeur de la CRP et la décision d'hospitalisation dans un service d'urgence (52). Cependant ce type d'étude ne prenait pas en compte la possibilité que ces patients aient été hospitalisés sur des critères cliniques, indépendamment du résultat de la CRP. Ceci revenait à dire que les patients hospitalisés avaient des CRP plus élevées que les patients ambulatoires, mais ne permettait pas d'estimer le poids de la CRP dans la décision. Notre étude s'est intéressée à cette question, et dans ce schéma, la CRP n'apparaît pas comme un paramètre important de la décision d'hospitalisation.

IV.2.2 Critères de jugement secondaires

a) Impact sur le diagnostic d'infection et la prescription d'antibiothérapie

L'intérêt diagnostique de la CRP paraît également limité : l'accord entre les décisions avec et sans CRP est égal à 89% dans les deux centres et la concordance mesurée par le kappa de Cohen est bonne dans les deux centres ($k = 0,77$).

Pour la décision d'antibiothérapie, l'impact de la CRP paraît encore plus limité que pour le diagnostic d'infection. **A Caen**, l'accord entre les décisions est de 93,7%, la concordance correspondante est excellente ($k=0,867$). **A Saint-Lô**, la proportion d'accord entre les décisions était de 90%, la concordance correspondante était bonne ($k = 0,794$).

La bonne concordance montre que la CRP a peu d'influence sur le diagnostic porté par le médecin urgentiste et encore moins sur sa décision d'antibiothérapie.

Ces résultats rejoignent ceux d'une étude réalisée à Nantes, qui a comparé les performances de la CRP (à son meilleur seuil discriminant) aux jugements de deux médecins urgentistes ne disposant pas du résultat de la CRP, pour poser le diagnostic d'infection et l'indication d'une antibiothérapie. Le gold standard pour le diagnostic et l'indication de l'antibiothérapie était représenté par l'avis d'un expert infectiologue, disposant de toutes les informations collectées pendant l'hospitalisation. Les valeurs de sensibilité et spécificité de la CRP et des médecins urgentistes étaient comparables, tant pour le diagnostic d'infection que pour la décision d'antibiothérapie. Les auteurs concluait que l'apport de la CRP dans la prise en charge des patients suspects

d'infection était marginal et ne justifiait pas le coût de son utilisation massive. (53) Cette étude portait cependant uniquement sur des patients hospitalisés.

b) Prescription de CRP :

Dans plus de 80% des cas, à Caen comme à Saint-Lô, les médecins auraient prescrit une CRP. Ces chiffres montrent que le recours à ce biomarqueur fait partie du « bilan standard » d'un patient consultant dans ces deux services.

Dans les deux centres, les médecins ont éliminé une majorité de dosages de la CRP chez les patients présentant des symptômes depuis moins de 24 heures. Cette action montre une bonne connaissance de la cinétique de la CRP de la part de ces médecins. En effet dans ce cas de figure la CRP n'est pas un outil fiable. L'augmentation de la CRP ne commence que 6 heures après le début d'un processus inflammatoire et le pic n'est atteint qu'après 24h à 48h. Une CRP négative dans ce cadre a donc peu de valeur et peut induire le médecin en erreur.

L'utilisation de la CRP comme outil de « screening » aux urgences est déconseillée par certains auteurs. (54)

Cependant un dosage de la CRP peut être utile pour la suite de la prise en charge. Ce marqueur n'est pas un outil fiable pour aider le médecin urgentiste dans ses décisions, mais son suivi répété permet d'évaluer la cinétique. La littérature sur le sujet est également discordante, certains auteurs estimant que le suivi de la CRP n'apporte pas plus d'information que la courbe de température pour évaluer la réponse à un traitement antibiotique, et que la discordance entre ces deux paramètres peut conduire à des modifications thérapeutiques délétères pour le patient (55). D'autres auteurs soulignent l'importance du suivi de la CRP pour évaluer la réponse au traitement antibiotique, puisque la persistance d'une CRP élevée entre J2 et J4 est associée de façon significative à l'échec de traitement. (56,57) Le suivi de la cinétique de la CRP est malgré tout largement pratiqué dans les services d'hospitalisation et sa valeur aux urgences constitue alors un point de repère important pour la suite de la prise en charge.

c) Prescription de la PCT :

Les médecins de Caen ont prescrit des PCT dans seulement 8% des cas et les médecins de Saint-Lô dans 11% des cas. Dans une large majorité des cas ils dosaient la CRP et la PCT de façon conjointe.

Les médecins de Caen ont choisi d'utiliser la PCT chez des patients qu'ils jugeaient infectés et dont le tableau clinique évoquait une infection virale. Ils ont donc choisi d'utiliser la CRP pour différencier une infection virale d'une infection bactérienne. La comparaison de la CRP à la PCT pour différencier l'origine virale ou bactérienne d'une infection a fait l'objet de nombreuses études. La méta-analyse de Simon et al. rapportait une supériorité de la PCT sur la CRP dans cette indication. (41). Cependant, tous les patients à l'exception d'un seul avaient des CRP < 10mg/l. La valeur ajoutée d'un dosage de la PCT chez ces patients est donc discutable.

A Saint-Lô, les médecins ont prescrit la PCT chez des patients qui avaient des antécédents de cancer. La PCT est plus spécifique que la CRP chez ces patients,

néanmoins son interprétation est complexe. En effet dans certains carcinomes bronchiques, comme dans les cancers médullaires de la thyroïde ou encore des cancers avec métastases hépatiques, la PCT peut augmenter en dehors de tout contexte infectieux. (52)

On peut souligner que les taux de prescription de PCT chez les patients atteints d'IRB sont faibles, (10% à Saint-Lô et 7% à Caen), or l'utilisation de la PCT dans cette indication est certainement celle qui est la plus efficace, notamment pour la diminution des antibiothérapies inutiles.

IV.2.3 Analyses en sous-groupes :

a) Pour le diagnostic d'infection :

A Caen, la majorité des changements de décision s'est effectuée en faveur d'une pathologie infectieuse, chez les patients dont la CRP était supérieure à 40mg/l. Ce résultat coïncide avec les données de la littérature, en effet plusieurs auteurs rapportent qu'une CRP > 40mg/l est l'indice d'une infection plutôt bactérienne que virale. (15).

Les moins bonnes concordances sont observées avec les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et avec les patients qui avaient une anomalie unilatérale sur la radiographie pulmonaire.

A Saint-Lô, le diagnostic d'infection chez les patients suivis pour des maladies inflammatoires chroniques a également été influencé par le résultat de la CRP. Cette influence était aussi retrouvée chez les patients traités par corticoïdes au long cours, ainsi que chez ceux qui étaient traités par immunosuppresseurs.

Cette association est logique, puisqu'il existe un lien entre ces variables (maladies inflammatoires chroniques, traitements immunosuppresseurs et corticothérapie). Parmi les patients suivis pour une maladie inflammatoire chronique (n=13), 3 patients étaient à la fois sous corticoïdes et immunosuppresseurs, 3 prenaient un traitement immunosuppresseur seul et 2 suivaient une corticothérapie seule. Les autres patients traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs étaient essentiellement les patients atteints de néoplasie.

Dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques, l'interprétation de la CRP est difficile. Elle peut en effet être le reflet d'un processus infectieux, mais peut aussi révéler une poussée de la maladie inflammatoire de fond, puisque la CRP augmente dans la plupart de ces pathologies (excepté le lupus). La CRP n'a donc pas de pouvoir discriminant entre les deux étiologies.

Les études comparant les performances de la CRP et de la PCT pour le diagnostic d'infection parmi les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques retrouvent une supériorité de la PCT sur la CRP.

A Caen, l'interprétation d'une anomalie radiographique a été affectée par le résultat de la CRP. Certains auteurs recommandent en effet de se baser sur le dosage de la CRP pour

réaliser une radiographie pulmonaire. Cependant les évaluateurs ne disposant pas des clichés, se basaient sur l'interprétation de la radiographie qui était notée dans le dossier par le médecin qui avait pris en charge le patient. Ce médecin connaissait déjà le résultat de la CRP, ce qui pouvait constituer un biais dans son interprétation du cliché thoracique, ce résultat paraît donc peu exploitable.

b) Pour la décision de prescription d'antibiotiques :

Dans les deux centres, les moins bonnes concordances sont retrouvées pour les patients suivant une corticothérapie au long cours. A Caen les changements de décision se sont tous faits en faveur d'une antibiothérapie (à l'exception d'un patient) et la population la plus concernée est celle des patients suivant une corticothérapie au long cours. La corticothérapie comme les immunosuppresseurs influencent la valeur de la CRP, ces traitements pouvant être à l'origine de résultats faussement négatifs.

L'étude de Kruif et al. s'est intéressée à l'effet des corticoïdes sur la libération de PCT. Dans cette étude, des sujets volontaires sains ont reçu une injection de LPS 2 heures après l'administration d'une corticothérapie orale à différentes concentrations (3mg, 10mg, 30mg et un groupe placebo). La valeur de la PCT n'était pas modifiée dans les différents groupes. L'auteur concluait que la PCT n'est pas influencée par la corticothérapie (59). La PCT serait donc un marqueur plus fiable pour ces patients.

Pour les patients sous immunosuppresseurs, les concentrations de PCT et de CRP sont modifiées par le traitement. En particulier les anti-TNF alpha sont connus pour être à l'origine de résultats faussement négatifs de PCT (12).

Une étude japonaise a cependant montré que la PCT était performante pour le diagnostic d'infection bactérienne chez les patients atteints de maladies auto-immunes, y compris chez les patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs. (60)

L'interprétation de la CRP dans ce cadre impose donc la prudence et ne devrait pas constituer un critère décisionnel pour l'instauration ou non d'une antibiothérapie car renoncer à une antibiothérapie devant une CRP basse chez ces patients est un pari risqué.

Le cas du patient pour lequel le relecteur de Caen renonçait à démarrer une antibiothérapie devant une CRP à 20mg/l, illustre bien ce propos. L'impact de la CRP sur la décision d'antibiothérapie pour ce patient aurait été délétère, puisqu'il aurait retardé l'introduction du traitement alors que ce patient avait une bactériémie à *S.aureus* et était traité par immunosuppresseurs.

c) Pour la décision d'hospitalisation :

Les moins bonnes concordances sont observées chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (k=0,467 à Caen) et les patients sous immunosuppresseurs (k=0,615 à Saint-Lô).

Comme il a été décrit dans les sections précédentes, la CRP est peu fiable dans cette population de patients, et la PCT, bien que plus spécifique, peut également être prise à défaut.

En conséquence, chez ces patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, l'attitude la plus adaptée lorsqu'on suspecte une infection serait d'opter pour une surveillance hospitalière, quel que soit le résultat de ces biomarqueurs.

d) Comparatif des groupes avec et sans changement de décision:

A Caen, la comparaison du groupe de patients pour lesquels la CRP avait occasionné un changement d'au moins une décision, avec le groupe de patients pour lesquels la CRP n'avait rien changé révélait une différence significative pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques.

A Saint-Lô cette association n'était pas constatée de façon significative mais se rapprochait du seuil de 5% ($p=0,075$). En revanche une différence significative était notée chez les patients traités par corticoïdes au long cours.

Deux raisons peuvent expliquer cette différence entre Saint-Lô et Caen. Premièrement il existe un lien entre les variables maladies inflammatoires chroniques et corticothérapie qui a déjà été évoqué précédemment. Dans les deux centres l'impact de la CRP sur les décisions a été le plus marqué pour ces catégories de patients.

La seconde raison qui peut expliquer cette différence, est que certaines évaluations des médecins de Saint-Lô étaient contradictoires (4 observations). Le médecin s'est probablement trompé en remplissant sa feuille de réponses (inversion des réponses avec et sans CRP), ce qui expliquerait les changements de décision vers une pathologie infectieuse alors que la CRP est négative, **présentés dans les figures 14 et 15**. Ces quatre observations sont probablement venues perturber les résultats de Saint-Lô pour le diagnostic d'infection et la décision d'antibiothérapie. Néanmoins il ne nous revient pas de juger de la pertinence des réponses des évaluateurs, et ces observations ont été conservées en l'état par souci d'exhaustivité. Par ailleurs le critère de jugement principal n'était pas affecté.

Toutefois, de manière globale, il ressort de cette étude que le groupe de patients qui a été le plus concerné par les changements de décision est celui des patients atteints de maladie inflammatoire chronique, traités par corticoïdes au long cours et/ou immunosuppresseurs. L'interprétation du résultat de la CRP chez ces patients est un exercice difficile.

V. CONCLUSION

La CRP n'est pas un paramètre déterminant de la décision d'hospitalisation des patients suspects d'infection par les urgentistes. Dans notre étude le dosage de la CRP n'a eu d'impact que dans 5,4% des cas, et la concordance entre les décisions avec et sans CRP est excellente dans les deux hôpitaux ayant participé à l'étude ($k > 0,8$), ce qui représente une influence marginale.

Même si son impact est limité sur le diagnostic d'infection et la durée d'antibiothérapie, elle influence de façon significative les décisions concernant les patients suivis pour des maladies inflammatoires chroniques. Son interprétation dans ce contexte est difficile, la maladie inflammatoire de fond pouvant être à l'origine de résultats faussement positifs, et les traitements suivis par ces patients (corticoïdes et immunosuppresseurs) pouvant occasionner des résultats faussement négatifs. Il est donc impossible de déterminer un seuil décisionnel pour la CRP chez ces patients.

De plus la CRP n'est pas un outil fiable, très peu spécifique, et dont la sensibilité peut être prise en défaut, en particulier dans les 24 premières heures après le début de la symptomatologie.

Un dosage de la PCT associé à celui de la CRP chez ces patients pourrait néanmoins aider le clinicien à orienter son diagnostic et la conduite à tenir pour ces patients.

Le clinicien ne devrait donc pas se fier au résultat de la CRP, tant pour le diagnostic, que pour la décision d'antibiothérapie ou la décision d'hospitalisation.

Cependant le dosage de la CRP à l'admission aux urgences reste intéressant pour le suivi car le résultat initial permet d'évaluer la cinétique de la CRP pendant l'hospitalisation par des dosages répétés. Le suivi de la cinétique de la CRP aide alors à évaluer la réponse au traitement entrepris.

Bibliographie

1. Sepsis / septicémie [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>
2. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 oct 2012;25(4):609-34.
3. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. janv 2013;50(1):23-36.
4. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome (CARS) in Critically ill patients. *Clin Chest Med*. déc 2008;29(4):617-viii.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. avr 2003;31(4):1250-6.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. févr 2013;41(2):580-637.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
9. Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest*. janv 2018;153(1):34-8.
10. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg* [Internet]. 25 janv 2018 [cité 2 août 2019];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784683/>
11. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2005;59(5):491-4.
12. Castan B, Roblot F, 2012. Biomarqueurs en pathologie infectieuse. 13emes journées d'infectiologie, 13-15 juin 2012. Tours,98p. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI12/2012-referents-atelier3_Biomarqueurs.pdf
13. Debaty G. La protéine C Réactive. In: Claessens Y-É, Ray P, éditeurs. *Les biomarqueurs en médecine d'urgence* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2012 [cité 12 août 2019]. p. 63-9. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0297-8_8
14. Ablj H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med*. oct 2002;13(7):412.
15. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. mai 2013;56(1):131-42.

16. Hausfater P, Procalcitonine ou CRP : quelle utilisation rationnelle en médecine d'urgence de deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection ? 2009; [Internet] disponible sur : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Procalcitonine_ou_CRP_quelle_utilisation_rationnelle_en_medecine_d_urgence_de_deux_biomarqueurs_de_l_inflammation_et_de_l_infection.pdf.
17. Codine P, Barbotte E, Denis-Laroque F, Lansac H, Dupetit T, Pradies F, et al. Surveillance biologique après chirurgie orthopédique. Quel apport au diagnostic des complications infectieuses et thromboemboliques ? Annales de Réadaptation et de Médecine Physique. nov 2005;48(8):590-7.
18. Bauer S, Lamy O. [Role of C-reactive protein in the diagnosis, prognosis and follow-up of community-acquired pneumonia]. Rev Med Suisse. 3 nov 2010;6(269):2068-70, 2072-3.
19. Djuma J, Kalenga P, Kazadi C, Orbegozo D, Vincent JL. Appréciation de la sévérité de l'affection des patients admis en réanimation par la mesure de la CRP. Pan Afr Med J [Internet]. 23 avr 2015 [cité 13 avr 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524913/>
20. Pyélonéphrite aiguë de la femme [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722914/fr/pyelonephrite-aigue-de-la-femme
21. 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. Médecine et Maladies Infectieuses. mai 2006;36(5):235-44.
22. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
23. Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaire un à geste intra-discal, sans mise en place de matériel. /data/revues/0399077X/00370009/07001199/ [Internet]. 22 oct 2007 [cité 15 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/66492>
24. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation
25. Appendicectomie : Eléments décisionnels pour une indication pertinente - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1218019/fr/appendicectomie-elements-decisionnels-pour-une-indication-pertinente-rapport-d-evaluation
26. CC-meningites-2018_diaporama.pdf [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.sfm.org/upload/consensus/CC-meningites-2018_diaporama.pdf
27. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes - Février 2019. JMV-Journal de Médecine Vasculaire. juin 2019;44(4):274-84.

28. Bernard M, Hausfater P. La procalcitonine (PCT). In: Claessens Y-É, Ray P, éditeurs. Les biomarqueurs en médecine d'urgence: Des données biologiques au lit du malade [Internet]. Paris: Springer Paris; 2012 [cité 13 août 2019]. p. 71-7. (Références en médecine d'urgence. Collection de la SFMU). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0297-8_9
29. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2 févr 2015;440:97-103.
30. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care*. 2007;11(3):R60.
31. Bele N. La PCT pour diagnostiquer le sepsis en réanimation, focus sur le patient immunodéprimé. *Réanimation*. juin 2008;17(3):5-8.
32. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 15 juin 2015 [cité 15 août 2019];10(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468164/>
33. Magrini L, Travaglino F, Marino R, Ferri E, Berardinis BD, Cardelli P, et al. Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. :10.
34. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 21 févr 2004;363(9409):600-7.
35. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2006;174(1):84-93.
36. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 6 févr 2010;375(9713):463-74.
37. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. déc 2009;37(6):497-507.
38. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2012;55(5):651-62.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):304-77.
40. Lu X-L, Xiao Z-H, Yang M-Y, Zhu Y-M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. janv 2013;28(1):122-9.
41. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2004;39(2):206-17.

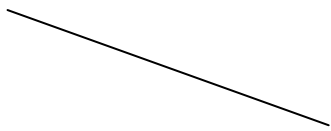
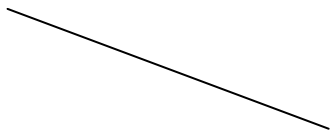
42. Wu J-Y, Lee S-H, Shen C-J, Hsieh Y-C, Yo P-H, Cheng H-Y, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(9):3034-42.
43. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(8):e61-9.
44. Shen C-J, Wu M-S, Lin K-H, Lin W-L, Chen H-C, Wu J-Y, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2013;32(6):807-14.
45. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2015;33(2):166-73.
46. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. avr 2019;120(4):5852-9.
47. Wu C-W, Wu J-Y, Chen C-K, Huang S-L, Hsu S-C, Lee M-TG, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. oct 2015;23(10):2863-72.
48. Yu C-W, Juan L-I, Wu M-H, Shen C-J, Wu J-Y, Lee C-C. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. févr 2013;100(3):322-9.
49. Zhao J, Zhang S, Zhang L, Dong X, Li J, Wang Y, et al. Serum procalcitonin levels as a diagnostic marker for septic arthritis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. août 2017;35(8):1166-71.
50. Yu C-W, Juan L-I, Hsu S-C, Chen C-K, Wu C-W, Lee C-C, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. juin 2013;31(6):935-41.
51. Concordance de deux variables : les approches numériques - EM|consulte [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144169>
52. Bittan J. La CRP est-elle corrélée avec les décisions d'hospitalisation dans une structure d'urgences adultes ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine. Site Xavier-Bichat; 2006.
53. Asseray N, Leconte C, El Kouri D, Touzé MD, Struillou L, Le Conte P, et al. [CRP in the management of bacterial infections in emergency]. *Presse Med*. 23 avr 2005;34(8):561-5.
54. Netgen. Vieux et nouveaux biomarqueurs inflammatoires : quelle utilité pour l'interniste généraliste ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-404/Vieux-et-nouveaux-biomarqueurs-inflammatoires-quelle-utilite-pour-l-interniste-generaliste>
55. Roger P-M, Hung S, Salvador F de, Allieri-Rosenthal A, Farhad R, Pulcini C, et al. Utilité de la C-reactive protein dans le suivi thérapeutique des patients infectés. [/data/revues/0399077X/v39i5/S0399077X09000651/](https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-404/Vieux-et-nouveaux-biomarqueurs-inflammatoires-quelle-utilite-pour-l-interniste-generaliste) [Internet]. 19 mai 2009 [cité 1 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/214442>

56. Cox ML, Rudd AG, Gallimore R, Hodgkinson HM, Pepys MB. Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing*. sept 1986;15(5):257-66.
57. Moreno MS, Nietmann H, Matias CM, Lobo SM. C-reactive protein: a tool in the follow-up of nosocomial pneumonia. *J Infect*. sept 2010;61(3):205-11.
58. Durnaś B, Wątek M, Wollny T, Niemirowicz K, Marzec M, Bucki R, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *Onco Targets Ther*. 2016;9:469-75.
59. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med*. mars 2008;34(3):518-22.
60. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. janv 2008;35(1):114-9.

Annexe : grille de réponse

FEUILLE DE REPONSE

Patient : XX

	SANS CRP	AVEC LE RESULTAT DE CRP
1) Auriez-vous prescrit une CRP ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
2) Auriez-vous prescrit une PCT ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
3) Pensez vous que ce patient souffre d'une pathologie infectieuse ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
4) Prescririez-vous une antibiothérapie ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
5) Hospitaliseriez-vous ce patient ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : TABARD HADRIEN

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Evaluation de l'impact du taux de Protéine C-Réactive sur la décision d'hospitalisation des patients suspects d'infection par les médecins urgentistes.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'intérêt de la CRP aux urgences a fait l'objet de nombreuses études, mais son influence sur les décisions des médecins a peu été étudiée, en particulier son impact sur la décision d'hospitalisation

Méthode: Il s'agit d'une étude de concordance intra-observateur, bi-centrique, rétrospective, portant sur les dossiers médicaux de 110 patients admis aux urgences du CHU de Caen. Les résultats de la CRP, le diagnostic retenu, les prescriptions et le devenir des patients éliminés des dossiers médicaux. Ces dossiers ont ensuite été relus par 21 médecins du CHU de Caen, puis 15 médecins du CH de Saint-Lô.

L'examineur devait se prononcer sur sa décision d'hospitaliser ou non le patient une première fois, puis prendre connaissance du résultat de la CRP avant de se prononcer une seconde fois. La concordance entre les avis était mesurée par le Kappa de Cohen.

Résultats: Pour la décision d'hospitalisation, la CRP n'a fait changer d'avis l'examineur que dans 5.4% des cas à Saint-Lô et 3.6% des cas à Caen. Les concordances calculées étaient excellentes dans les deux centres ($k=0,927$ à Caen et $k=0,89$ à Saint-Lô). En sous-groupe les concordances les plus faibles étaient observées chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et ceux qui suivaient un traitement immunosuppresseur.

Conclusion: La CRP n'est pas un paramètre déterminant dans la décision des médecins urgentistes d'hospitaliser un patient suspect d'infection. Chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et/ou traités par immunosuppresseurs, l'interprétation de la CRP est difficile et son résultat ne devrait pas servir pour exclure une infection.

MOTS-CLÉS :

Etude de concordance, CRP, Infection, Impact décisionnel, Hospitalisation, Service d'urgence

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Evaluation of the impact of C-reactive protein on emergency department physician's decision to hospitalize patients suspected of being infected.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Introduction: The interest of CRP in emergency department has been widely investigated, but its influence on physicians decision making is not really described, especially about decision to keep in hospital or discharge.

Method: It is a retrospective study, with intra-individual agreement analysis, led in two hospitals and concerning 110 patients admitted in Caen's hospital. The result of CRP, diagnostic, prescriptions and decision of hospitalization or discharge were removed from the medical records. These records were then evaluated by 21 physicians of Caen's Hospital and 15 physicians of Saint-Lo's hospital. The reader was asked if he would choose to keep in hospital or discharge, then he learned the result of CRP measurement before answering again the same question. The agreement between the two decisions was measured using the Cohen's Kappa.

Results: The readers changed their decisions for only 5.4% of the patients in Saint-Lô and 3.6% in Caen. The agreement measured with Cohen's kappa was excellent in both hospitals ($k=0,927$ for Caen and $k=0.89$ for Saint-Lo). The subgroup analysis showed that patients with inflammatory disease and patients treated with immunosuppressive agent had the worst agreement.

Conclusion: CRP is not a major parameter of emergency department physician's decision to keep in hospital or discharge patients with suspected infection. In patients with inflammatory disease and/or treated with immunosuppressive agents, CRP is difficult to interpret and should not be used to exclude the diagnostic of infection.

KEY WORDS :

Agreement study, CRP, Infection, Impact on decision, Hospitalization, Emergency Department