

Liste des abréviations

AAT	: Alpha anti-trypsin
ABD	: Abdominale
ALB	: Albumine
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CRP	: Creatine reactive protein
CS	: Cellule souche
CUT	: Cutanée
FIB	: Fibrinogène
FN	: Faux négatif
FP	: Faux positif
GB	: Globules blancs
HPT	: Haptoglobine
HTA	: Hypertension artérielle
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
NEUR	: Neurologique
NFS	: Numération formule sanguine
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
ORO	: Orosomucoïde
OS	: Osseuse
PCT	: Procalcitonine
PN B_{aso}	: Polynucléaires basophiles
PN E_o	: Polynucléaires éosinophiles
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PUL	: Pulmonaire
SIRS	: Vrai négatif
TP	: Vrai positif
TRF	: Transferrine
URO	: Urologique
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ETAT DES CONNAISSANCES.....	4
I. Infection et urgences	5
II. Marqueurs biologiques de l'infection	6
1. CRP.....	6
1.1. Historique.....	6
1.2. Biochimie et physiologie	8
1.3. Méthodes de mesure	9
1.4. CRP et autres marqueurs	10
2. Globules blancs	12
2.1. Rappel	12
2.2. Physiologie	13
2.2.1. Fonctions principales des polynucléaires neutrophiles	13
2.2.2. Fonctions principales des polynucléaires éosinophiles	13
2.2.3. Fonctions principales des polynucléaires basophiles	14
2.2.4. Fonctions des monocytes et des macrophages	14
2.2.5. Fonctions des lymphocytes.....	16
2.3. Mécanismes physiopathologiques	17
PATIENTS ET METHODES	18
RESULTATS.....	21
I. Epidémiologie.....	22
1. Age.....	22
2. Sexe	22
3. Incidence d'infection.....	22

II. Données cliniques.....	23
III. Sites d'infection	27
IV. Résultats et paramètres de l'étude	28
1. Sensibilité	28
2. Spécificité	29
3. Valeur prédictive positive	29
4. Valeur prédictive négative	29
5. Indice de YODEN	30
6. Rapports de vraisemblance	30
7. Gain diagnostique positif	31
8. Tracé de la courbe ROC de la CRP	32
V. Probabilité d'infection en fonction du taux de la CRP	33
VI. Apport de la CRP en fonction du type de l'infection.....	33
VII. Probabilité d'infection en fonction du taux des leucocytes et le type d'infection.....	34
VIII. Corrélation de la CRP avec les données cliniques et biologiques	35
DISCUSSION	36
I. Particularité de l'infection aux urgences.....	37
II. Place de la leucocytose aux urgences	38
III. Application clinique de la CRP	40
IV. Place de la CRP aux urgences	44
1. Intérêt de la CRP en fonction de son taux	45
2. Etude de la CRP par site d'infection	48
2.1. Appendicite.....	48
2.2. Cholécystite	49
2.3. Infection pulmonaire	49
2.4. Infection urinaire.....	50
2.5. Méningite	51

V. Apport de la CRP et de l'hyperleucocytose avec les données cliniques	51
VI. Intérêt et limites	52
CONCLUSION	54
RESUMES	57
BIBLIOGRAPHIE	61
ANNEXES	

INTRODUCTION

Les états infectieux constituent une situation pathologique très fréquente, dont le pronostic sévère, dépend de la rapidité de la prise en charge. La recherche d'un marqueur sensible, spécifique et si possible ayant une valeur pronostique des infections bactériennes ; est capitale pour la prise en charge des patients pour lesquels une infection est suspectée.

La Protéine C réactive (CRP) est un marqueur biologique de l'inflammation qui a été découvert pour la première fois en 1930 par Tillet et Francis [1]. Elle est appelée ainsi, compte tenu de sa propriété de précipiter en présence du polysaccharide C du pneumocoque. c'est une bêtaglobuline de 118 kilo dalton.

La CRP est un biomarqueur de la phase aigue de l'inflammation (acute phase protéine) qui varie suite à certaines pathologies notamment l'infection, la nécrose tissulaire et le traumatisme. En outre, sa sensibilité, sa spécificité et sa courte demi-vie présentent un intérêt majeur pour le diagnostic et le suivi des maladies infectieuses.

Les anomalies de la numération et formule sanguine (NFS), en plus des critères hématologiques, essentiellement l'hyperleucocytose, restent des marqueurs classiques de l'infection ; mais ils sont insuffisamment réévalués et mal interprétés. Certes, il existe d'autres biomarqueurs de l'infection plus spécifiques, en l'occurrence, la procalcitonine. Mais la CRP et le taux de globules blancs (GB) gardent toujours une place prépondérante dans le diagnostic de l'infection bactérienne.

Au sein du service des urgences, le diagnostic de l'infection bactérienne pose un double problème :

- Etablir précocement le diagnostic d'une infection sévère afin d'éviter tout retard thérapeutique préjudiciable.
- Eviter que le diagnostic d'infection ne soit porté par excès, conduisant à une surconsommation d'antibiotiques et d'émergence préoccupante de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Il est important de développer un usage rationnel des antibiotiques, en évitant les traitements inutiles.

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP et d'autres paramètres, à savoir le taux de leucocytes, pour le diagnostic d'une infection bactérienne aux urgences.

ETAT DES CONNAISSANCES

I. INFECTIONS ET URGENCES :

Les états infectieux constituent une situation pathologique très fréquente, dont le pronostic sévère, dépend de la rapidité de la prise en charge. Aussi, ils ont fait l'objet depuis plus de 15 ans d'une classification internationale dans laquelle la température corporelle apparaît être un élément central des définitions proposées [3]. Cependant, le diagnostic d'infection bactérienne n'est pas toujours facile à établir de point de vue tableaux cliniques frustrés particulièrement chez les patients âgés ou immunodéprimés ou bien aspécifiques, et le pronostic est souvent difficile à évaluer. Parallèlement, il est primordial de déterminer rapidement la sévérité des infections pour décider l'orientation optimale du patient (hospitalisation en service de médecine ou de réanimation, retour à domicile,...) et traiter précocement les sepsis sévères (cf. annexe I).

Ainsi, le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (cf. annexe I), tel qu'il a été défini par la conférence de consensus de l'American college of chest physicians et la society of critical care Medicine, comprend les éléments suivants : la température corporelle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire ou la PaCO₂ et les leucocytes. Il apparaît en réponse à une inflammation et constitue un regroupement syndromique faisant suspecter une infection.

La mesure de la température corporelle fait parti de toute démarche clinique même si sa définition reste quelque peu imprécise [4]. La température corporelle est dépendante du site de mesure, de même que de nombreux facteurs physiologiques sont capables de l'influencer.

De ce fait, La fièvre est un marqueur sensible mais non spécifique, ne permettant pas d'affirmer une étiologie infectieuse ; d'autant plus les manifestations du SIRS n'étant pas spécifiques des infections et les prélèvements bactériologiques négatifs n'excluant pas une infection. Le recours à des paramètres biologiques (Procalcitonine, CRP, ...) est apparu utile et très prometteur.

II. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'INFECTION:

De nombreux marqueurs biologiques d'inflammation ont été étudiés à la recherche de marqueurs qui seraient spécifiques d'une inflammation d'origine infectieuse. En plus des cellules intervenantes dans l'inflammation : notamment les leucocytes ; les marqueurs biologiques les plus étudiés sont les cytokines : Tumeur Nécrosis Factor Alpha (TNF- α), interleukines 1,6 et 8 (IL 1, 6, 8), ainsi que des protéines de l'inflammation : C-Réactive protéine (CRP), Procalcitonine (PCT), ou le dosage d'endotoxine bactérienne [40].

1. C-Réactive protéine (CRP) :

1.1 Historique

La CRP est une protéine de la phase aigue de l'inflammation qui a été découverte en 1930 par William S.Tillet et Thomas Francis [1-2]. En étudiant la réponse immunitaire des patients ayant une pneumonie à pneumocoque, ils ont découvert que le sérum de ces patients précipitait avec un extrait soluble du pneumocoque pneumoniae ; cet extrait soluble a été appelé fraction C, identifié plus tard comme un polysaccharide de la paroi cellulaire [5]. Après la résolution de la pneumonie, aucune réaction de précipitation n'ait survenu lorsque le sérum des patients rétablis ait été mélangé avec le fragment C, cependant, la réaction de précipitation a été fortement positive chez des patients avec un pronostic vital fâcheux.

Plus tard, ils ont eu les mêmes résultats avec des patients ayant une ostéomyélite à staphylocoque, purpura rhumatoïde, endocardite bactérienne subaiguë et abcès pulmonaire. Toutefois, le sérum des patients ayant une infection virale, paludisme et tuberculose n'a pas précipité avec ce fragment C donnant des résultats négatifs.

En 1933, Rachel Welsh a découvert une forte réaction de précipitation avec des micro-organismes Gram négatif chez un patient âgé de 6 mois. De cette expérience, deux arguments pointent en direction d'une réaction physico-chimique non spécifique à une infection bactérienne au lieu d'une réaction antigène anticorps : premièrement, la négativité du test après résolution de l'épisode infectieux et deuxièmement un résultat positif à 6 mois de vie [6].

En 1941, O.T. Avery et Théodore J. Abernethy ont constaté que la substance responsable de la réaction de précipitation avec le fragment C était une protéine, en outre, ils ont découvert que le calcium est indispensable à la réaction de précipitation [5–6].

La CRP a été la première protéine découverte parmi les protéines de la phase aigue de l'inflammation. Sa concentration peut évoluer de 0.5 à 1000 fois la normale ; la réponse à la phase aigue ainsi que les changements de concentration des protéines de la phase aigue, représentent un mécanisme de défense inné mais non spécifique de l'hôte. Cependant, il y a des situations autres que l'infection bactérienne, pouvant conduire à une réponse en phase aigue à savoir l'inflammation, la nécrose, la tumeur maligne, les brûlures, la chirurgie, le traumatisme, l'accouchement, le stress ainsi que l'affection psychiatrique [7–8].

1.2. BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE :

La C.R.P synthétisée par les hépatocytes est une pentamérique protéine composée de 5 sous unités de 206 acides aminés avec un poids moléculaire de 118 kilo daltons, elle appartient à la famille des pentroxines [9-10].

En réponse à une infection ou une inflammation, la C.R.P est produite sous l'influence des cytokines en particulier l'IL-6 ; IL-1 et Tumor necrosis factor [1-11-12]. Le taux de la CRP en l'absence de toute infection est < 10 mg/l, cependant, en cas d'infection ou inflammation, ce taux augmente dans les premières 6 à 8 heures et peut atteindre des taux de 50 fois la normale [1-11-13-14].

Une fois libérée dans la circulation sanguine, la protéine est répartie de façon égale dans le système vasculaire sans une importante séquestration au niveau des sites de l'inflammation [15]. Ceci pourrait être expliqué par l'hypothèse de la désintoxication : contraindre et ainsi neutraliser les substances nocives qui s'échappent du site de l'inflammation à la circulation.

L'accroissement spectaculaire du niveau de la CRP peut dépasser 300 mg par litre en 48h après un grave stimulus. Des niveaux élevés peuvent persister pendant la présence de ce dernier.

Il y a une forte corrélation positive entre la durée de la stimulation et le nombre des hépatocytes qui synthétisent la CRP. Ce dernier phénomène est dû à l'activation des hépatocytes en direction de l'afflux sanguin : les cytokines arrivent en premier aux hépatocytes dans le voisinage du système porte et la poursuite de l'activation des hépatocytes prend place en direction de la veine centrale ; il en résulte ainsi une hausse record et également une très longue augmentation dans la CRP au niveau du sérum chaque fois que le degré de l'impulsion est plus fort et plus long. Ensuite, la plupart de la CRP est prise en charge et est dégradée par le même

site de production : l'hépatocyte [16]. Une petite partie est prise en charge et traitée par les neutrophiles et les macrophages [5].

Les fonctions biologiques de la CRP sont diverses et peuvent être tirées de ses propriétés à se lier au phosphocholine, présent chez les bactéries, les parasites et les champignons pathogènes et formant un complexe CRP-calcium-phosphocholine. Ce complexe est reconnu par le corps et mène à la formation de C3 convertase et donc à l'activation de la voie classique de complément humain [11-16-17-18]. L'activation de la dite voie mène à l'opsonisation et la phagocytose de micro-organismes contenant la phosphocholine par le biais d'un complexe d'attaque membranaire.

Une autre importante propriété biologique est la capacité du ligand complexe CRP à se lier au récepteur Fc pour IgG, cette liaison suscite une réponse des cellules phagocytaires et ainsi renforce la phagocytose de micro-organismes ou cellule hôte endommagée ou morte [19].

Après la résolution de l'épisode inflammatoire ou infectieux, le taux de la CRP décline rapidement avec une demi-vie estimée à 4-9h [1-13-20-21]. C'est de ce rapide déclin que découle tout intérêt de la CRP comme marqueur de l'activité pathogène, spécialement en comparaison avec d'autres marqueurs comme la vitesse de sédimentation. La CRP n'est pas également influencée par d'autres situations comme l'anémie, la polycythémie, l'hyperprotidémie et l'âge [1-21-22].

1.3. METHODES DE MESURE :

Jusqu'à l'année 1970, la CRP était mesurée en utilisant les techniques qualitatives ou semi-quantitatives à savoir l'agglutination au latex, qui excluait son utilisation pour le diagnostic différentiel car tout degré d'inflammation donnerait de faux positifs [1-21-22].

Actuellement, des mesures quantitatives précises et rapides de la CRP sont obtenues en utilisant le laser néphélométrie, l'immunonéphélométrie ou la turbidimétrie.

1.4. CRP ET AUTRES MARQUEURS:

La CRP fait partie des protéines de la phase aigue de l'inflammation, nommée «acute phase protéine» comprenant aussi d'autres protéines sécrétées par le foie en situation inflammatoire. Toutefois, en raison de sa courte demi- vie, sa variabilité, elle semble la plus importante parmi cette cascade de protéines comme le montre le tableau I.

Tableau I : Comparaison des différentes protéines de la phase aigue d'inflammation.

	Normale	Variation (xN)	½ Vie	Délai	Pic	Retour	Autre mécanisme
CRP	<10mg/l	100 à 500	≈ 8 H	6 - 10 H	24-36h	3 - 4 j	↗ moindre si hypercatabolisme
AAT	0,8 - 2g/l	2 à 3	4 à 5j	-	3 - 4 j	-	-
ORO	0,5 - 1,3g/l	3 à 4	2 à 3j	-	≈ 2 j	≈ 10 j	↘ fuite urinaire
HPT	0,3 - 2g/l	3 à 4	3 à 5j	24 H	≈ 2 j	10 - 15 j	↘ hémolyse IV
FIB	2 - 5g/l	2 à 4	3 à 5j	-	3 - 4 j	Plusieurs semaines	-
ALB	40 - 45g/l	↘	2 à 3 semaines	-	-	-	↘ si pertes, carence nutritionnelle
TRF	2 - 3,8g/l	↘	≈ 7j	-	-	-	↗ carence martiale

2. Les globules blancs (cf. annexe II) :

2.1. Rappel :

Les leucocytes sont issus d'une cellule souche multipotente médullaire qui donnera naissance aux différentes lignées. L'étude du frottis sanguin après coloration a permis, en première approche, de reconnaître deux grands types de leucocytes :

- les **polynucléaires**, caractérisés par un noyau multilobé, comportent dans leur cytoplasme des granulations qui ont des affinités tinctoriales différentes lorsque le frottis est coloré au May Grünwald Giemsa (MGG). On peut ainsi classer les polynucléaires en trois catégories :

- polynucléaires neutrophiles (granulocytes neutrophiles) dont les granulations, fines prennent des colorants neutres.
- polynucléaires éosinophiles qui comportent de grosses granulations réfringentes de couleur orange.
- polynucléaires basophiles, peu abondants, qui contiennent de grosses granulations violettes masquant le noyau appelées métachromatiques.

Les polynucléaires sanguins naissent dans la moelle osseuse. Jusqu'au stade de promyélocyte, les cellules ne possèdent pas de granulations spécifiques et on ne peut pas distinguer morphologiquement les lignées granuleuses (myéloblastes, promyélocytes éosinophiles et basophiles). Les temps de maturation sont variables : 14 jours pour les polynucléaires neutrophiles, 3 jours pour les polynucléaires éosinophiles par exemple.

- les **mononucléaires** qui comprennent deux types de cellules totalement différentes :

- les **monocytes** : cellules macrophagiques circulantes.
- les **lymphocytes** : support de l'immunité et la mémoire immunitaire.

Dans quelques cas circulent dans le sang des cellules dérivées des lymphocytes : les plasmocytes.

1.3. Physiologie :

2.2.1. Fonctions principales des polynucléaires neutrophiles :

La mobilité: Les polynucléaires se déplacent le long des cellules endothéliales auxquelles ils sont accolés en émettant des pseudopodes. Ils peuvent sortir des vaisseaux : diapédèse.

La phagocytose: Une fois dans les tissus, les polynucléaires sont "attirés" par certains fragments bactériens ou des éléments du complément : chimiotactisme. Ils pourront ensuite ingérer les particules de plus ou moins grande taille : phagocytose.

2.2.2. Fonctions principales des polynucléaires éosinophiles :

Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules essentiellement tissulaires : ils naissent dans la moelle osseuse, transitent brièvement dans le sang avant de passer par diapédèse dans les tissus où ils exercent leurs fonctions. Ils ont des fonctions proches du polynucléaire : ils sont doués de *chimiotactisme*, d'une faible capacité de *phagocytose*. Cependant, l'absence de lysozyme les prive de pouvoir bactéricide efficace. Ils *synthétisent* un certain nombre de cytokines : IL-1, IL-3, IL-5, GM-CSF.

Une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire accompagne de nombreuses maladies allergiques ou parasitaires. Dans certains cas, l'accumulation importante d'éosinophiles pourrait être responsable de lésions tissulaires, dues aux substances présentes dans les granulations.

2.2.3. Fonctions principales des polynucléaires basophiles :

Les polynucléaires basophiles sont doués de chimiotactisme. Ils n'ont pratiquement pas de capacité de phagocytose et ne sont pas bactéricides. Ils interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité immédiate grâce au récepteur de surface pour les IgE. Les interactions des IgE membranaires avec l'antigène correspondant entraînent une dégranulation des basophiles. La dégranulation libère des produits très actifs :

- L'histamine qui est une amine vaso-active entraînant la contraction des fibres musculaires lisses et une augmentation de perméabilité capillaire responsable d'œdème.
- L'héparine qui est un mucopolysaccharide acide. Le rôle de l'héparine des polynucléaires basophiles est peu connu. C'est elle qui est responsable de la métachromasie.
- Le PAF, ou platelet activating factor, qui intervient probablement dans les phénomènes de chocs mais aussi dans certains cas d'asthmes.
- Divers autres constituants: la sérotonine et la bradykinine.

2.2.4. Fonctions des monocytes et des macrophages :

Les fonctions des monocytes sont très nombreuses. On en distingue deux principales :

- ❖ **La phagocytose** : identique à celle des polynucléaires neutrophiles. A la différence de ces derniers, le monocyte ne meurt pas après la phagocytose.
 - dans certains cas, il détruit les particules de la cellule ingérée grâce à ses enzymes mais il garde la capacité de présenter l'antigène correspondant aux cellules immunitaires.

- dans d'autres cas, l'agent causal persiste ou se multiplie. Ceci peut aboutir à la formation de cellules géantes par fusion de plusieurs macrophages ou de cellules épithélioïdes, participant au granulome inflammatoire.

La phagocytose peut toucher :

- soit des **substances endogènes**
 - *globules rouges* : l'hémolyse physiologique a lieu dans les histiocytes macrophages qui récupèrent le fer et dégradent l'hémoglobine. Cette hémolyse peut être exagérée lorsque les globules rouges sont recouverts d'anticorps (anémie hémolytique auto-immune)
 - *plaquettes* : de la même façon, des plaquettes recouvertes d'anticorps peuvent être détruites par les macrophages : thrombopénie immunologique.
 - *lipides* : les monocytes macrophages sont parmi les premières cellules concernées dans le processus de l'athérome.
- soit des **substances exogènes**
 - *la phagocytose des bactéries, des virus, des parasites et des champignons est un phénomène essentiel dans les défenses de l'organisme (rôle de présentation de l'antigène).*
 - *les monocytes macrophages ingèrent aussi des particules inertes : charbon, goudron, silice...*

❖ **Activités de synthèse et sécrétion :**

Les activités de synthèse et de sécrétion des monocytes macrophages sont très importantes. Les principaux produits sont les suivants :

- cytokines et facteurs de croissance hématopoïétiques
- facteur tissulaire de la coagulation
- enzyme : lysozyme, hydrolases, protéases
- protéine transporteuse : transferrine, ferritine, transcobalamine
- inhibiteur d'enzyme
- facteur du complément
- prostaglandine

2.2.5. Fonctions des lymphocytes :

Bien qu'ils soient de morphologie identique, les lymphocytes appartiennent à deux sous-populations très différentes :

- les lymphocytes B qui portent des immunoglobulines de surface. Les lymphocytes B dérivent de cellules pré-B caractérisées par la présence de chaînes lourdes μ intra-cytoplasmiques qui précèdent l'apparition des Ig de surface.
- les lymphocytes T acquièrent leur spécificité dans le thymus. Dans le sang circulant, la majorité des lymphocytes sont de type T (70 à 80 %). Les lymphocytes T4 représentant 60 à 80 % de lymphocytes T.
- les cellules NK : qui n'appartiennent ni à la sous-population B ni à la sous-population T.

2.3. Mécanismes physiopathologiques :

L'hyperleucocytose est classiquement retrouvée dans différentes conditions telles que les infections bactériennes, les maladies systémiques, les néoplasies ou lors d'un stress aigu ou encore chez le fumeur.

Les anomalies hématologiques constatées peuvent relever de plusieurs mécanismes. Ainsi, la réponse au stress est connue pour être associée à une sécrétion hormonale. Celle-ci se caractérise par une sécrétion de cortisol [23], qui est responsable d'une modification dans la répartition des leucocytes circulants : augmentation des polynucléaires neutrophiles, par démargination, ainsi que par chasse des cellules du pool médullaire [23] et diminution des lymphocytes circulants, par augmentation de leur diapédèse [24].

Lors d'une infection, d'autres mécanismes interviennent : production d'interleukines et stimulation médullaire de la myélopoïèse [25, 26]. Il serait tentant de rattacher la diminution du taux des éosinophiles circulants à l'hypercortisolisme du stress, puisqu'une éosinopénie est un signe classique de la maladie de Cushing, par exemple [27].

Cependant, on considère qu'au cours de l'infection, l'éosinopénie sanguine est liée à la sécrétion de substances chimiotactiques entraînant une margination de ces cellules [28].

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique ouverte, menée sur une période de 8 mois allant de Janvier à Août 2008 au sein du service d'accueil des urgences de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Cette étude a concerné tout patient se présentant au service des urgences pour suspicion d'infection bactérienne quelque soit sa localisation.

La fiche d'exploitation de chaque patient comporte (cf. annexe III):

- L'identité
- L'âge
- L'examen clinique détaillé et stéréotypé
- Le bilan habituel d'infection
- La température
- L'examen radiologique ou biologique orienté selon les signes d'appel
- Le dosage de la CRP et le taux des leucocytes sans la formule leucocytaire.

Dans notre série, l'immuno-néphélométrie a été la méthode de choix qui mesure la fonction du complexe antigène-anticorps relatif à la CRP [29-22]. Les résultats de cette technique peuvent être obtenus en 30 min avec une concentration en CRP normale inférieure à 10 mg par litre. Alors que, la NFS a été réalisée par un automate HMX (COULTER).

Chaque dossier a été exploité en présence du médecin investigateur et d'un médecin senior sur la base des éléments précédemment recueillis pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'infection se basant sur les données suivantes :

- Données obtenues par l'exploration chirurgicale à savoir le pus ou l'étude anatomopathologique d'une pièce opératoire.

- Données obtenues par des éléments bactériologiques : exemple de l'analyse du liquide céphalo-rachidien lors d'une ponction lombaire, ECBU,....
- Données obtenues sur des éléments radiologiques, par exemple l'existence d'un foyer de pneumonie.

Au cours de notre étude, nous avons comparé les patients infectés et non infectés. L'apport de la CRP a été analysé en évaluant les éléments suivants : la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, l'indice de YODEN, les rapports de vraisemblance (LR+, LR-), le gain diagnostique positif et le seuil pour confirmer le diagnostic de l'infection (cf. annexe IV).

RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 42.10 ans avec des extrêmes allant de 13 à 78 ans.

2. Sexe :

60 patients inclus dans notre étude étaient des hommes contre 40 femmes avec un sexe ratio de 3/2 (figure 1).

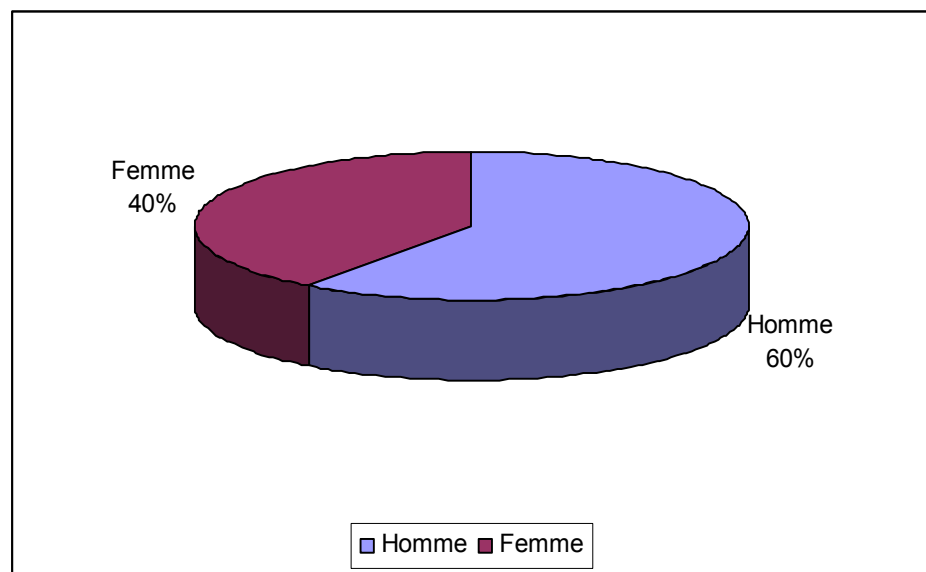


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Incidence :

Parmi les 100 patients inclus dans notre série, 81 présentaient une infection contre 19 non infectés. L'incidence de l'infection était donc de 81% (figure 2).

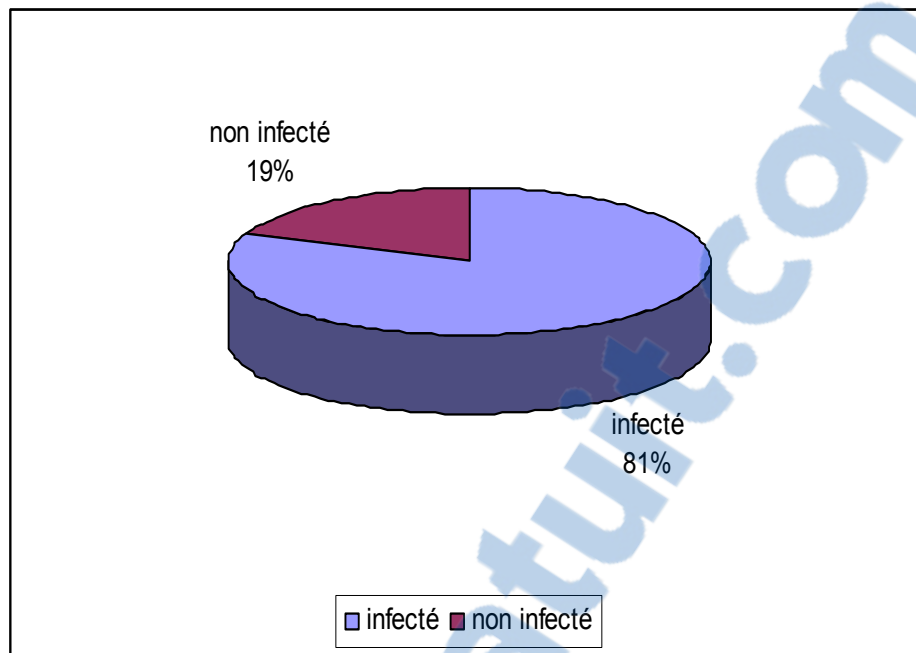


Figure 2 : Répartition des patients selon l'incidence de l'infection.

II. DONNEES CLINIQUES :

L'analyse de notre série révèle que 63 patients avaient un ou plusieurs antécédents médicochirurgicaux (Tableau II). Alors que 81 patients avaient un syndrome fébrile isolé ou associé à d'autres signes fonctionnels ou physiques selon la localisation (figure 3).

Tableau II : Répartition des antécédents des patients suspects d'infection.

ANTECEDANTS	NOMBRE DE PATIENTS
Diabète	21
HTA	8
Syndrome occlusif	5
Hydronéphrose	4
Neuropsychiques	4
Traumatisme crânien	4
Rein muet	3
Lithiase rénale	3
BPCO	3
Insuffisance surrénalienne	2
Cancer bronchique primitif	2
Pemphigus	2
Tabac	2

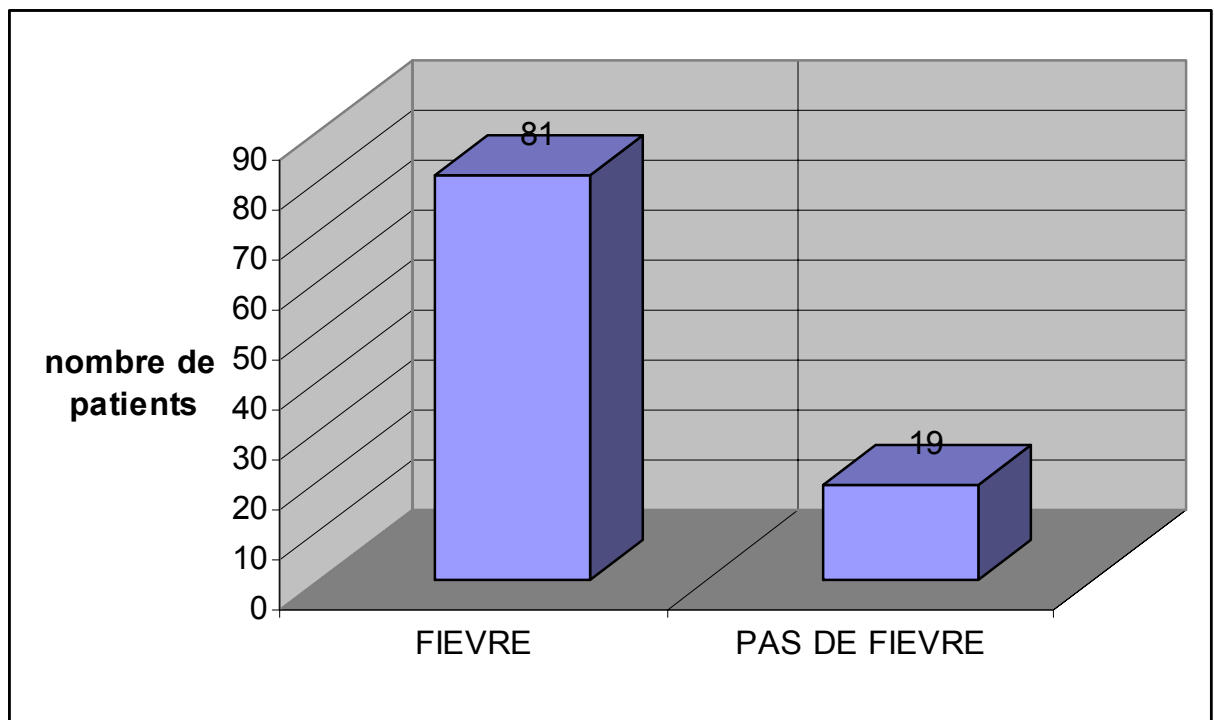


Figure 3 : répartition des patients selon la présence ou non de la fièvre.

On a retenu, durant cette étude, différents diagnostics : infection abdominale (appendicite, cholécystite, gastro-entérite), pyélonéphrite, méningite, pneumonie, infection cutanée (cellulite, ...), ORL (otite, pharyngite,...) et les affections non infectieuses (occlusion, intoxication alimentaire, coliques néphrétiques, ...) (Tableau III).

Tableau III : diagnostics retenus dans les groupes infectés et non infectés.

Diagnostics patients infectés	Nombre de patients	Diagnostics patients non infectés	Nombre de patients
Appendicite	6	Coliques néphrétiques	4
Cholécystite	5	Coliques coliques	2
Pyélonéphrite	6	Intoxication alimentaire	3
Infection cutanée	13	Occlusion	1
Méningite	7	Indéterminés	9
Otite	10	–	–
Péritonite	3	–	–
Pneumonie	23	–	–
Gastro-entérite	4	–	–
Hydronéphrose + sepsis	4	–	–

III. SITE D'INFECTION :

Lors de notre étude, la répartition de l'infection selon le site présumé atteint était comme suit (Figure 4) :

- 38 patients avaient une symptomatologie abdominale (appendicite, cholécystite, péritonite, gastro-entérite,...).
- 16 patients présentaient une symptomatologie respiratoire.
- 14 patients présentaient une symptomatologie urologique.
- 12 patients présentaient une symptomatologie méningée.
- 10 patients présentaient une symptomatologie cutanée.
- 07 patients présentaient une symptomatologie ORL.
- 03 patients présentaient une symptomatologie osseuse.

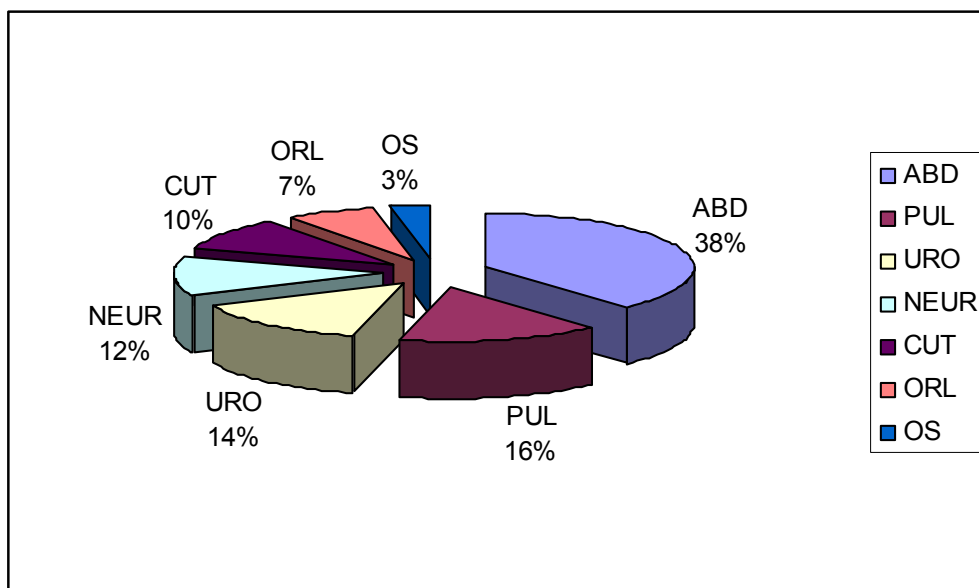


Figure 4 : Répartition de l'infection selon la localisation.

IV. RESULTATS ET PARAMETRES DE L'ETUDE :

Lors de cette étude, l'apport du taux de la CRP en terme de sensibilité, de spécificité, de la VPP et de la VPN, a été étudié selon 3 seuils de valeurs (cf. courbe ROC) :

- Taux <20mg/l
- Taux entre 20–40 mg/l
- Taux entre 40–50 mg/l

1. Sensibilité :

Comme c'était attendu, la sensibilité de la CRP (cf. annexe IV), en terme d'infection dans cette étude, varie en fonction du seuil prédéterminé. Ainsi pour des taux de CRP <20 mg/l, la sensibilité était de 86.41% ; tandis que pour des taux de CRP situés entre 20 et 40 mg/l, elle était de 75.30% ; alors que pour des taux de CRP compris entre 40 et 50 mg/l, la sensibilité était de 70.37% (Tableau IV).

Tableau IV : Sensibilité de la CRP selon les valeurs seuils.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20–40	40–50
Sensibilité	86.41%	75.30%	70.37%

2. Spécificité :

La spécificité de la CRP (cf. annexe IV) augmentait considérablement en fonction de son taux, ainsi pour un taux de CRP <20 mg/l, la spécificité était de 21.05%, contre 52.63% pour des taux compris entre 20–40 mg/l et 73.68% pour des taux de CRP compris entre 40–50 mg/l (Tableau V)

Tableau V : Spécificité de la CRP selon les valeurs seuils.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20–40	40–50
Spécificité	21.05%	52.63%	73.68%

L'analyse de ces deux tableaux montre d'une façon explicite que la sensibilité et la spécificité évoluent en sens inverse en fonction du taux de la CRP. Une valeur seuil de CRP entre 40 et 50 mg/l semble apporter le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'une infection bactérienne.

3. Valeur prédictive positive :

La valeur prédictive positive de la CRP (cf. annexe IV) variait considérablement lors de notre étude, pour des taux de CRP <20 mg/l elle était de 82.35%, contre 87.14% pour des taux de CRP compris entre 20–40 mg/l, avant d'atteindre 91.93% pour les taux compris entre 40–50 mg/l (Tableau VI)

Tableau VI : VPP de la CRP selon les valeurs seuils.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20–40	40–50
VPP	82.35%	87.14%	91.93%

4. Valeur prédictive négative :

Pour des taux de CRP <20 mg/l, la valeur prédictive négative (cf. annexe IV) était de 26.67%, avant d'augmenter à 33.34% lorsque le taux de CRP était compris entre 20–40 mg/l, contre 36.84% pour les taux compris entre 40–50 mg/l (Tableau VII).

Tableau VII : VPN de la CRP selon les valeurs seuils.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20-40	40-50
VPN	26.67%	33.34%	36.84%

5. Indice de YODEN :

Concernant les taux de CRP <20 mg/l, l'indice de YODEN (cf. annexe IV) était de 0.0746 s'élevant à 0.2793 à des taux de CRP entre 20-40 mg/l contre 0.4625 pour des taux entre 40-50 mg/l (Tableau VIII) .

Alors, selon l'indice de YODEN, le seuil optimal retenu est le taux de CRP entre 40-50 mg/l.

Tableau VIII : Indice de YODEN des valeurs seuils de la CRP.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20-40	40-50
Indice YODEN	0.0746	0.2793	0.4625

6. Rapports de vraisemblance : (cf. annexe IV)

Au seuil 40-50 mg/l, le rapport de vraisemblance positive (LR+) est le plus élevé à 2.85 avec un rapport de vraisemblance négative (LR-) le plus bas à 0.38 (Tableau IX).

Tableau IX : Rapports de vraisemblance de la CRP selon les valeurs seuils.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20-40	40-50
LR+	1.1	1.59	2.85
LR-	0.645	0.47	0.38

7. Gain diagnostique positif :

Tableau X : Gain diagnostique positif de la CRP selon les valeurs seuils.

Taux de CRP (mg/l)	<20	20-40	40-50
Gain positif	1.35	6.14	10.93

En interprétant le tableau X, on constate clairement que le maximum de gain diagnostique positif (cf. annexe IV) dans des taux entre 40-50 mg/l qui est de 10.93 alors qu'il est de 6.14 pour des taux entre 20-40 mg/l contre 1.35 pour des taux <20 mg/l.

8. Tracé de la courbe ROC de la CRP :

La courbe ROC de notre étude montre que le seuil de 50mg/l et qui rapporte plus de fiabilité en terme de diagnostic (Figure 5)

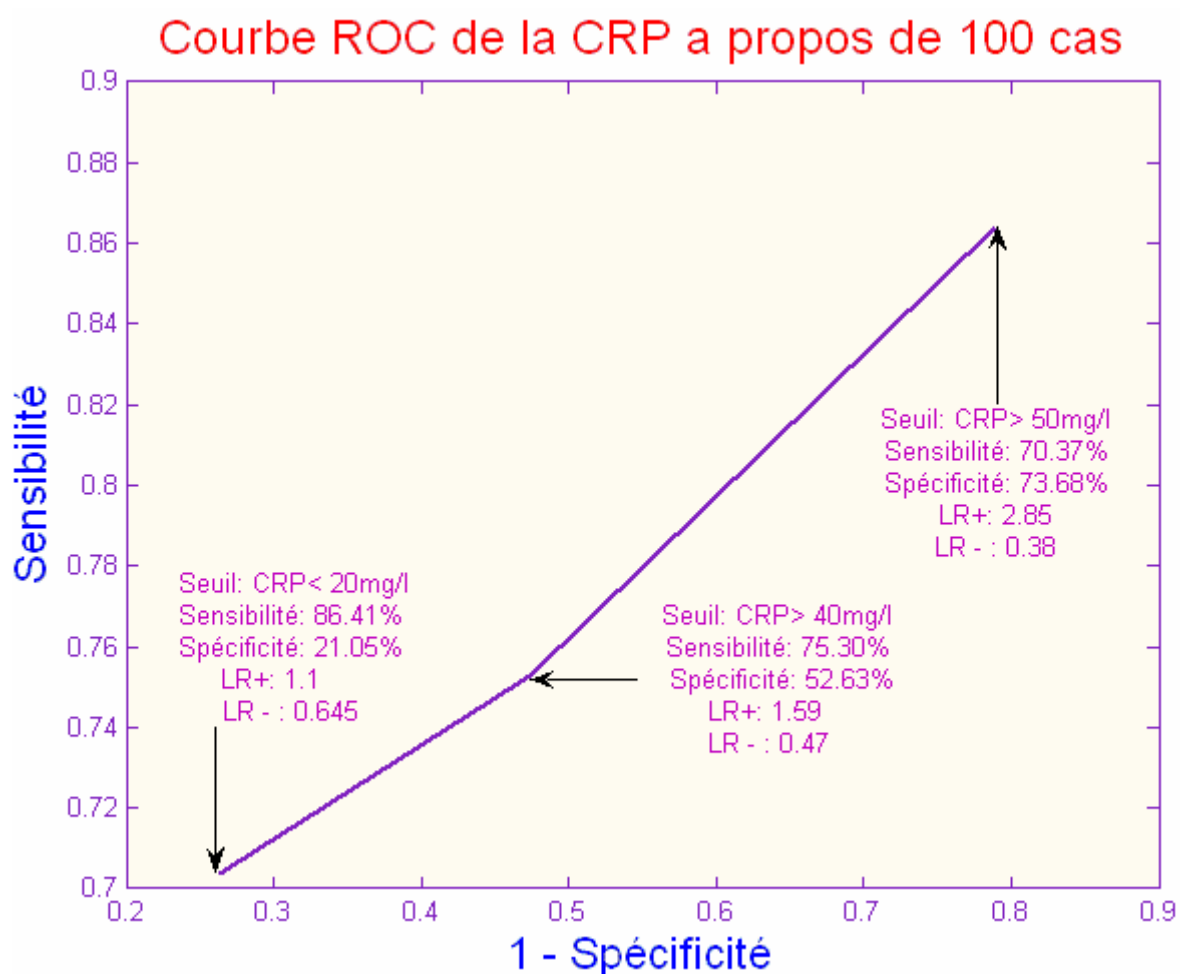


Figure 5 : courbe ROC de la CRP de l'étude – à propos de 100 cas–

❖ L'analyse de ces paramètres montre d'une façon explicite que la valeur seuil entre 40 et 50 mg/l semble apporter le meilleur compromis pour le diagnostic d'une infection bactérienne.

V. PROBABILITE D'INFECTION EN FONCTION DU TAUX DE LA CRP :

Lors de notre série et d'une façon générale, la probabilité d'infection pour des taux de CRP > 20 mg/l est de 85%. Beaucoup plus précisément, la probabilité d'infection lors de cette étude variait selon le taux de la CRP.

Ainsi pour des taux compris entre 20 et 50 mg/l, la probabilité d'infection était de 56%, tandis que pour les taux compris entre 50 et 100 mg/l et > 200 mg/l, la probabilité d'infection était de 100% ; pour les taux compris entre 100 et 200, la probabilité d'infection était de 73.68% (Tableau XI) .

Tableau XI : Probabilité de l'infection selon le taux de la CRP.

Taux de CRP (mg/l)	>20	20-50	50-100	100-200	>200
Probabilité de l'infection	85%	56%	100%	73.68%	100%

VI. APPORT DE LA CRP EN FONCTION DU TYPE D'INFECTION :

L'apport de la CRP pour le diagnostic d'infection variait selon la localisation de celle-ci (tableau XII). Ainsi, lors de cette étude, les probabilités de 100% ont été notés pour les localisations urologiques, pulmonaires, péritonéales et biliaires (cholécystite).

- 75% pour la méningite.
- 50% pour les infections post-opératoires.
- 66.67% pour les infections ORL.
- 40% pour les infections indéterminées.
- 35% pour les appendicites.

Tableau XII : Apport de la CRP selon le site d'infection *.

Type d'infection	Apport de CRP *
Pulmonaire	100%
Urologique	100%
Péritonite	100%
Cholécystite	100%
Méningite	75%
Post-opératoire	50%
O.R.L	66.67%
Infection indéterminée	40%
Appendicite	35%

* Apport de CRP calculé pour un taux de CRP >20 mg/l

VII. PROBABILITE D'INFECTION EN FONCTION DU TAUX DES LEUCOCYTES ET DU TYPE D'INFECTION :

Dans notre étude, l'hyperleucocytose (taux des leucocytes > 10000/mm³) était présente chez 80 patients dont 70 avaient une infection confirmée. La sensibilité était de 86.42% et la spécificité était de 47.36% avec une VPP de 87.5% et une VPN de 45%. Ainsi pour la leucocytose, la probabilité d'infection était 70% (Tableau XIII)

Tableau XIII : Tests diagnostiques de la leucocytose.

Paramètres	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Valeurs	86.42%	47.36%	87.50%	45%

L'apport de la leucocytose varie avec la localisation de l'infection suggérant une probabilité de 100% pour la péritonite, la cholécystite et la méningite (tableau XIV)

Tableau XIV : Apport des leucocytes selon le site d'infection.

Type d'infection	Apport de leucocytose
Pulmonaire	90%
pyélonéphrite	75%
Péritonite	100%
Cholécystite	100%
Méningite	100%
Post-opératoire	60%
O.R.L	72%
Infection indéterminée	50%
Appendicite	60%

VIII. CORRELATION DE LA CRP ET DE LA LEUCOCYTOSE

AVEC LES DONNEES CLINIQUES :

La probabilité de l'infection dans notre série, si on ne tenait compte que de la clinique, varierait entre 20 et 81%. En se référant au nombre des globules blancs, la probabilité était de 70%. Lorsqu'on se basait sur 2 paramètres, on a obtenu un taux compris entre 60-81%, mais en corrélant ces données avec la CRP, on a eu une probabilité d'infection de 90% (Tableau XV) .

Tableau XV : Corrélation des marqueurs biologiques avec les données cliniques.

Donnée	Clinique	Leucocytose	Clinique + leucocytose	Clinique + CRP	Leucocytose+clinique+CRP
Probabilité d'infection	20-81%	70%	60-81%	85%	90%

DISCUSSION

Dans le contexte actuel de surconsommation d'antibiotiques, et d'émergences préoccupantes de souches bactériennes résistantes, la prise en charge des pathologies infectieuses constitue un défi écologique et économique quotidien pour limiter la pression de sélection due aux traitements inutiles et coûteux. Ceci appelle les cliniciens à identifier précocement les patients qui nécessitent un traitement rapide. Ces cliniciens ont besoins d'outils pour cibler les patients.

Depuis une vingtaine d'années, les travaux se sont multipliés pour établir l'intérêt de la CRP comme marqueur d'infection bactérienne plus spécifique, précoce, et mieux corrélé au pronostic [3].

Cependant, en routine, aux urgences, l'intérêt et la place respective de la CRP et le taux des globules blancs, seules et en association, ont été peu étudiés.

Nous avons réalisé une étude prospective descriptive pour déterminer la validité diagnostique de la CRP et de la leucocytose chez des patients suspects d'infection et consultant aux urgences.

I. PARTICULARITE DE L'INFECTION AUX URGENCES :

L'infection est définie comme étant la réponse inflammatoire du corps liée à la présence de micro-organismes ou l'invasion de tissus normalement sains par ces derniers. Elle demeure le souci majeur du médecin urgentiste car au service des urgences, le diagnostic d'infection bactérienne pose un double problème :

- Faire rapidement le diagnostic d'une infection bactérienne notamment quand le tableau clinique est grave. En effet tout retard de prise en charge aggraverait le pronostic vital. Si certaines infections sont évidentes, dans de nombreux cas le diagnostic est difficile. Deux exemples illustrent cette problématique: les syndromes méningés peu symptomatiques et les tableaux frustrés d'appendicite.

- Une infection qui peut paraître bénigne ou passer inaperçue peut avoir des conséquences néfastes sur certains terrains.
- Eviter également de porter à tort le diagnostic d'infection devant des signes cliniques peu évidents. Ces diagnostics erronés entraînant la prescription d'une antibiothérapie intempestive, pouvant ainsi favoriser la survenue de résistance des bactéries.

C'est de cette double problématique que découle l'intérêt d'avoir un outil diagnostique pouvant aider à la décision thérapeutique. Cette décision médicale qui peut être soit une abstention ou une intervention permettant ainsi une rationalisation du traitement, chose permise par la CRP et le taux de leucocytes qui sont d'une grande utilité au sein des urgences.

II. PLACE DE LA LEUCOCYTOSE AUX URGENCES :

L'hémogramme est un examen biologique peu coûteux et très prescrit en pratique clinique. Dans le domaine particulier de l'urgence, une indication courante à sa prescription est la recherche de signes indirects d'infection. Celle-ci peut, en effet, être un critère déterminant dans la prise en charge du patient.

On admet que l'infection bactérienne entraîne une hyperleucocytose, avec une polynucléose neutrophile consécutive à la libération de médiateurs de l'inflammation [25,26].

Cependant, dans le contexte de l'urgence, d'autres anomalies de la répartition des leucocytes peuvent être détectées à l'hémogramme. Ainsi le stress induit par une maladie aiguë est responsable d'une polynucléose neutrophile et d'une lymphopénie [23–24].

Par ailleurs, une éosinopénie est retrouvée dans les inflammations aiguës et le stress [27, 28].

Peu d'études se sont penchées sur l'ampleur des modifications de l'hémogramme lors des pathologies infectieuses encore plus aux urgences. En 2002, Kaminsky et al. [30], sur une série de 187 patients présentant une affection biliaire ou urinaire admis dans un service d'urgence, montraient que l'hyperleucocytose a une sensibilité de 66% mais une spécificité de 56% qui va avec celles de notre étude ayant une sensibilité élevée de 86,42% et une spécificité de 47,36%.

Cependant, Kaminsky et al concluaient clairement que si l'hémogramme est un examen peu coûteux, sa lecture, pour détecter une infection, requiert beaucoup de prudence et que la prise en compte de plusieurs paramètres comme la polynucléose neutrophile, la lymphopénie et l'éosinopénie est préférable à la classique hyperleucocytose. L'analyse détaillée de l'hémogramme permet d'éliminer une infection avec une erreur très acceptable (moins de 3 %), lorsque aucune de ces anomalies n'est détectée. Ils concluaient aussi que l'éosinopénie permettait de détecter la présence d'une maladie infectieuse si le taux d'éosinophiles était inférieur à 100/mm³ et ce avec une sensibilité de 91 %. Cependant, la spécificité était faible [30].

Dans cette étude de Kaminsky, la valeur de la CRP était également corrélée à une origine infectieuse. Les patients avec une leucocytose supérieure à 10 000/mm³ comprenant une éosinopénie inférieure à 40/mm³ avaient toujours une infection bactérienne et cette association était plus spécifique que la valeur de la CRP ; ainsi que la normalisation de la formule leucocytaire est plus rapide que la normalisation de la CRP. Alors que dans notre étude, la probabilité d'avoir l'infection bactérienne en présence d'hyperleucocytose est de 70% s'élevant à 90% en se corrélant à la

clinique et la CRP avec une probabilité de 100% pour les localisations péritonéales, biliaires et méningées et 90% pour les localisations pulmonaires.

Il est important de noter que la leucocytose fut déterminée à une seule reprise (au moment de l'admission). Cependant ; Fourestié et al trouvent que La leucocytose à l'admission dans les services d'urgences n'est pas un indicateur d'infection bactérienne aigue. Le seul paramètre ayant une liaison à l'infection est la leucocytose réalisée entre la 12ème et la 24ème heure [31].

L'hémogramme accompagnant les infections bactériennes est caractérisé par une neutrophilie, une lymphopénie et une éosinopénie. Ces modifications sont surtout présentes à l'admission et se normalisent rapidement en quelques jours. Des études comparant l'évolution chronologique de l'hémogramme au cours de différents états inflammatoires sont nécessaires.

L'éosinopénie pourrait, en effet, être le reflet de l'aspect aigu de ces pathologies plus que de l'origine de l'inflammation.

III. APPLICATION CLINIQUE DE LA CRP : (Tableau XVI)

La CRP est une des protéines les plus sensibles de la phase aigue de l'inflammation, qui n'est rien d'autre que le processus par lequel le corps répond aux dommages et blessures que ce soit internes ou externes, et par conséquent ça lui confère un large éventail concernant son utilisation sur le plan clinique que ce soit en terme d'infections, maladies de système, en rhumatologie et bien d'autres domaines.

Ainsi, l'utilisation de la CRP afin de distinguer les infections virales des infections bactériennes demeure un sujet de litige, à tout le moins. Bien que des niveaux très élevés du taux de la CRP tendent à être associés à des infections

bactériennes envahissantes. Les rapports précédents ont également montré des taux de CRP de 100 mg par litre ou plus au cours d'infections virales.

Cette réponse dépend probablement de l'ampleur des lésions tissulaires invasives de l'hôte causées par le virus ou par la réponse immunitaire de l'hôte au virus en raison des dommages tissulaires. En outre, les niveaux du taux de la CRP dans la phase aigue d'une infection bactérienne peuvent encore être normaux dans les premières 24h après le début de l'infection [32]. En conclusion, les mesures de la CRP ne peuvent être interprétées de façon concrète qu'avec d'autres informations cliniques et de laboratoire.

La mesure de la CRP s'est avérée être objective dans la polyarthrite rhumatoïde et est utile pour le médecin afin de vérifier les effets de la pharmacothérapie dans cette maladie. En outre, la persistance des niveaux élevés de CRP est un facteur de risque pour la poursuite de la destruction articulaire [33].

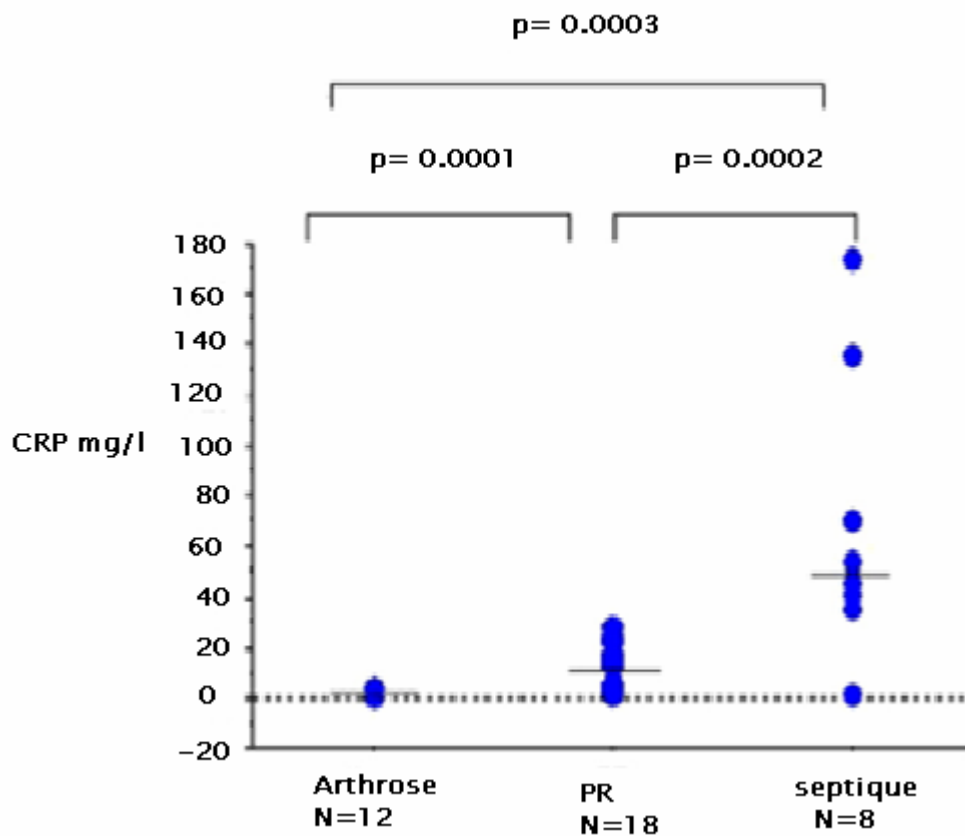


Figure 5 : schéma représentant l'intérêt de la CRP en maladies rhumatologiques particulièrement PR et arthrose. [29]

Il existe quelques maladies avec un taux relativement faible ou normal de la CRP : Pendant l'activité du lupus érythémateux systémique, la polymyosite, syndrome de Sjogren, la leucémie aigue et la rectocolite hémorragique [34].

Certains cliniciens utilisent les concentrations de la CRP dans le plasma pour faire une distinction entre une exacerbation d'un lupus et les infections intercurrentes [35]. Toutefois, lors des exacerbations du lupus accompagné de sérosité, les niveaux du taux de la CRP sont moyens et sont comparables au taux de la CRP mesuré pendant les infections. La cause de ces faibles taux de CRP est inconnue. Les études sérologiques ont montré qu'il existe une sécrétion d'IL-6/IL-1/TNF alpha pendant l'activité de la maladie [36,37].

La tendance à trouver un taux élevé de la CRP chez les patients ayant une maladie de Crohn active par rapport à la colite ulcéreuse est attribuée à la production de taux plus élevés d'IL-1 et IL-6 par les monocytes et les macrophages chez les patients atteints de la maladie de Crohn [38]. La différence, toutefois, n'est pas suffisamment importante pour utiliser les concentrations plasmatiques de la CRP dans le diagnostic différentiel, a fortiori par l'activité de la maladie [5].

Outre son intérêt en tant que marqueur inflammatoire, plusieurs études ont montré que la CRP représente aussi un marqueur prédictif de cardiopathie chez des sujets sains et comme marqueur de pronostic de récurrence [39], et en terme de pronostic, Gil et al a aussi montré lors de son étude portant sur les pneumopathies que la CRP peut être utilisée en tant que marqueur pronostic pour décider d'une hospitalisation en corrélation avec le score de Fine 97 [39].

Tableau XVI : L'intérêt de la CRP en clinique

CRP augmente suite à certaines pathologies
Processus inflammatoires : arthrites, rhumatisme articulaire aigu, maladie de crohn
Infection bactériennes : bon marqueur de la méningite
Nécroses tissulaires : marqueur de prédiction de risque d'accident cardiovasculaire ; pancréatites
Néoplasmes malins : carcinomes, sarcomes, lymphomes
Traumatismes : brûlures, fractures, interventions chirurgicales

IV. PLACE DE LA CRP AUX URGENCES:

De nombreuses études ont affirmé que la CRP joue un rôle important dans le diagnostic de l'infection en particulier bactérienne, impliquant ainsi son utilité dans le contexte d'urgence.

Néanmoins, il existe un conflit portant sur cette utilité pour un diagnostic de certitude, de par sa variabilité lors des épisodes inflammatoires, ainsi que sa spécificité vis-à-vis de sa sensibilité.

Cependant, si en terme de sensibilité la CRP bénéficie d'une bonne valeur contributive ; en terme de spécificité, la procalcitonine parait mener, et de loin, concernant cette valeur car le risque pour la CRP d'avoir une bonne spécificité serait d'augmenter son seuil d'étude et inversement [40].

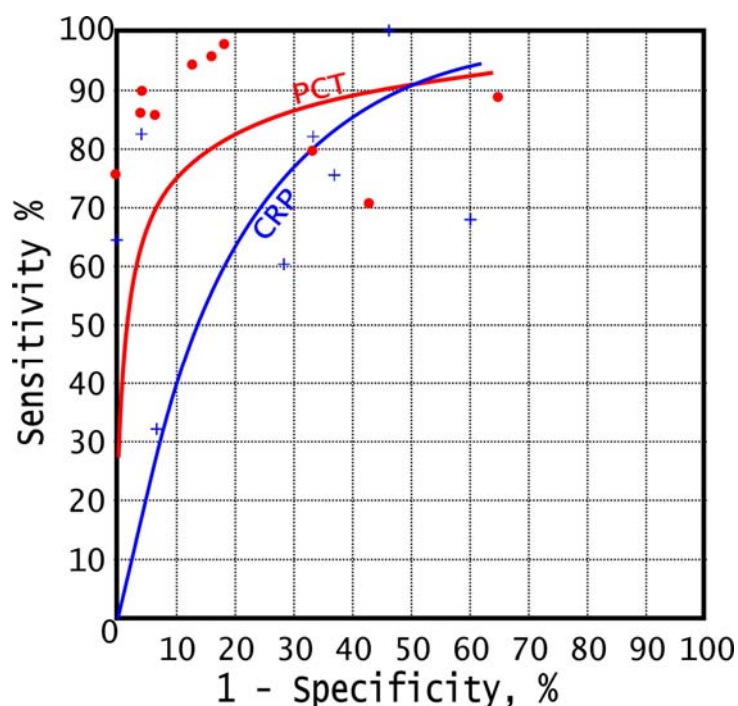


Figure 6 : courbe ROC comparant la PCT et la CRP. [40]

1. Intérêt de la CRP en fonction de son taux:

Il n'y a aucune différence de concentration entre les hommes et les femmes.

L'intérêt de la CRP comme étant un marqueur d'infection ou d'état inflammatoire a été démontré avec un taux de normalité prenant comme seuil la valeur de 10 mg par litre.

Toutefois, en cas de positivité de la CRP, survient le problème de spécificité en terme d'infection ou inflammation ; si certaines études ont suggéré quoique de façon non concluante, que des taux faibles étaient en faveur d'infection virale ou état inflammatoire, alors que des taux élevés sont en prédilection d'infection bactérienne parfois à des taux supérieurs à 200 mg/l, néanmoins, d'autres études réfutent ces données.



Ainsi, selon Leconte [40], lors de son étude portant sur 80 patients; le taux de CRP pris comme référence est de 85 mg/l pour le diagnostic d'infection bactérienne avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 81%.

Encore plus Melbye [41] dans son étude concernant les infections respiratoires a pris le taux de 50 mg/l avec une spécificité de 90% (Tableau XVII) tandis que Dupond et Al dans le même contexte ont suggéré un taux de 100 mg/l Corrélié à une hyperleucocytose [42].

Alors que Fournier et al [43] pour la prise de décision d'antibiothérapie en rapport avec une infection bactérienne aux urgences se sont référés à un taux de 130 mg/l.

D'autres auteurs suggèrent qu'un taux inférieur à 50 mg/l peut être spécifique d'une infection bactérienne dans les services de soins intensifs [44,45].

Devant cette hétérogénéité de résultats, des conclusions ont été formulées à savoir que le seuil est différent selon la pathologie et la population étudiée [40].

Dans notre travail, on ne s'est pas référé à une seule valeur seuil; 3 valeurs ont été prises en considération pour mieux évaluer l'intérêt et l'apport de la CRP. Ainsi pour une valeur seuil de 20 mg/l, on avait obtenu une sensibilité de 86.41% avec une spécificité de 21.05%, une VPP de 82.35% et une VPN de 26.67% ; alors que pour une valeur seuil de 40 mg/l, la sensibilité atteint un taux de 75.30% alors que la spécificité est de 52.63%.

Notre recherche va généralement dans le même sens de l'étude de Melbye qui pour des taux de 50 mg/l, avait une spécificité de 90% [41]; alors qu'on a une valeur de 73,68%, quoique le contexte est différent.

Si en terme de sensibilité, la CRP est considérée comme marqueur d'infection, toutes les études vont dans le même sens à savoir que cet outil diagnostique profère une sensibilité de grande valeur et indépendante du taux de la valeur seuil pris en considération, chose démontrée par notre étude.

Alors que concernant la spécificité de ce marqueur; qui est sujet aux controverses; et paraît comme cela a été découvert dépendante du taux de la valeur prise comme seuil; car selon Leconte et al, cette variabilité était due à la pathologie ou la population étudiée.

Habituellement, la spécificité de la CRP pour le diagnostic d'infection bactérienne selon Hansson et al [46] a comme valeur seuil 100 mg/l. Notre travail prouve cette spécificité pour des taux bien moindres à savoir une valeur de 50 mg/l avec par contre une sous-estimation des malades pour des taux compris entre 100 et 200 mg/l, ce qui va à l'encontre de l'étude de Hansson et al.

Tableau XVII : L'apport de la C.R.P en terme De spécificité et sensibilité selon la valeur seuil

Etude	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité
Leconte et al [40]	85 mg/l	79%	81%
Melbye et al [41]	50 mg/l	–	90%
Notre série	20 mg/l	86.41%	21.05%
	40 mg/l	75.30%	52.63%
	50 mg/l	70.37%	73.68%

2. Etude de la CRP par site d'infection :

Comme cela a été démontré lors de l'étude de Clyne et al. [1]; l'intérêt de la CRP peut être variable selon la population ou la pathologie étudiée, et en voici l'exemple de certaines infections fréquemment vues aux urgences et dont la CRP semble jouer un important rôle diagnostique.

2.1. Appendicite:

La CRP a été étudiée dans de nombreuses situations chirurgicales; plus fréquemment comme indication de complications post opératoires [47,48]. Cependant; l'utilisation de la CRP comme valeur sûre pour le diagnostic reste néanmoins controversée, surtout lors de la phase inaugurale où le taux des globules blancs a plus d'importance [49,50].

Après 12 à 24 heures d'évolution de symptômes, la CRP est réputée être utile surtout pour des taux élevés [51,52,53], mais des données cohérentes font défaut car de nombreuses études rapportent des taux élevés pour des appendices normales et inversement [53,54].

Albu [55] a montré dans son étude menée sur 56 patients, une sensibilité de 100 % pour des valeurs de CRP supérieures à 25 mg/l après 12 heures de symptômes. Il a également montré une valeur prédictive négative à 100 % pour des taux inférieurs à 25 mg/l.

Dans une autre étude, on a démontré une sensibilité de 98 % en combinant une valeur de CRP supérieure à 12 mg/l avec un taux de globules blancs supérieur à 10 millions par litre [56].

Dans le même sens et de façon plus précise, Hallan dans son méta analyse sur l'utilité de la CRP pour le diagnostic des appendicites aiguës; il a trouvé une sensibilité comprise entre 40 et 99 % et une spécificité comprise entre 27 et 90 % [57].

Dans notre série, la sensibilité de la CRP pour le diagnostic de l'appendicite est de 35 % qui va dans le même sens avec les résultats de Hallan qui a conclu que cette hétérogénéité de résultats est due à la population étudiée. En outre, il a conclu que la CRP lors des appendicites est un test diagnostic de moyenne exactitude légèrement inférieur par rapport aux taux des globules blancs (probabilité de 60% dans notre étude).

2.2. Cholécystite:

Juvonen et al ont trouvé dans leur étude qui portait sur 108 patients, seule étude en terme de CRP lors des cholécystites, que pour des taux de CRP de 30 mg/l avait une sensibilité de 78 % pour le diagnostic de cholécystite. Cette sensibilité croit encore plus si on utilise le couple CRP et échographie, elle est de l'ordre de 97 % [58].

Notre série, qui a également utilisé le même couple à savoir CRP et échographie, a une sensibilité de 100 %. Cependant, étant donné le manque de données de la littérature d'une part, et d'autre part la valeur prédictive positive de l'échographie couplé à l'examen clinique, la CRP reste d'utilité limitée comme le conclut Juvonen lors de son étude.

2.3. Infection pulmonaire:

De nombreuses études affirment l'incapacité de la CRP à faire la part des choses entre une infection d'origine bactérienne ou virale en terme d'infection pulmonaire [59]. Toutefois, ça en est moins le cas concernant la décision d'antibiothérapie. Ainsi, Melbye, [41] dans sa série et pour des valeurs de CRP

supérieures à 50mg/l, avait une sensibilité de 50 % et une spécificité de 90 %, en étant couplé à la radiographie standard, ce qui va avec les résultats de notre série qui avec une radiographie, on a obtenu une spécificité de 100 %.

Almirall et al [60], avec des valeurs de CRP supérieures à 130 mg/l avaient une spécificité de 80 % et une sensibilité du même taux, et ont conclut en l'intérêt de la CRP plus comme marqueur pronostique que diagnostique lors des infections pulmonaires.

2.4. Infection urinaire:

En terme d'infections urinaires, de nombreuses études se sont intéressés à l'apport de la CRP en particulier en ce qui concerne la littérature pédiatrique. De ce fait, la CRP peut être utile car lors de l'infection des voies urinaires, il existe une activation de la réponse de la muqueuse par des cytokines et par conséquent un effet direct sur la CRP [61]. Plusieurs séries [62 ,63] ont montré des taux élevés caractéristiques d'infections sévères.

Dans notre série, la sensibilité de la CRP comme outil diagnostique fût de 100%.

Cependant, d'autres séries rapportent que lors de l'infection urinaire la valeur prédictive de la CRP n'est pas supérieure à celle de la fièvre, comme l'a montré l'étude de Benson et al [64] tout en tenant compte que cette étude a pris comme taux de référence des valeurs de CRP comprises entre 20 et 50 mg/l.

Sur le plan pronostique, Stokland [65] rapporte dans sa série que des taux de CRP à l'admission sont corrélés à la sévérité des cicatrices rénales ce qui va contre les résultats de l'étude de Jakobson et Benador [66,67] où cette corrélation n'est pas retrouvée en raison de l'importance de faux positifs, ce qui limite sa valeur prédictive.

De même, la CRP ne permet pas de faire la différence entre infections hautes et basses [68,69], et par conséquent n'est pas discriminante pour être utilisée isolément,

2.5. Méningites:

De nombreuses études ont rapporté l'intérêt et l'exactitude diagnostique de la CRP lors des méningites bactériennes, ainsi que la surveillance de l'efficacité du traitement antibiotique [1-70-71].

Ainsi, la sensibilité de la CRP pour le diagnostic de méningite est de 97 à 100 % [72,73,74], Corall a rapporté dans sa série une sensibilité de 100 % avec une spécificité de 94 %. Dans notre série la sensibilité de cet outil diagnostique est de 75 % qui va en général avec les résultats de la série de Corall [75]. Cependant, Benjamin a conclu dans son étude que le dosage de la CRP au niveau du sérum n'est ni utile ni spécifique [76].

Toutefois, les études récentes et les perspectives d'avenir s'intéressent plus au dosage de la CRP au niveau du LCR. Néanmoins, l'étude de la CRP que ça soit dans la LCR ou le sérum comporte un nombre important de faux positifs et de faux négatifs [77] qui peuvent être dues à plusieurs facteurs mais ceci ne doit en aucun cas retarder la décision d'antibiothérapie pour les méningites dans le cadre des urgences.

V. Apport de la CRP et l'hyperleucocytose en corrélation avec les données cliniques :

Dans l'objectif d'affirmer ou infirmer une infection suspecte, la confrontation de l'apport de la CRP, l'avis du clinicien et du nombre de globules blancs est de mise.

Ainsi, Leconte lors de sa série portant sur 80 patients a conclu que la CRP n'est pas supérieure à l'avis des cliniciens en ce qui concerne le diagnostic d'infection car il a eu une sensibilité de 79 % pour une valeur de CRP de 85mg/l avec une spécificité de 81 % contre une sensibilité d'avis des cliniciens à 75 % et une spécificité de 85 % pour les médecins urgentistes ainsi qu'une sensibilité de 76 % et une spécificité de 89 % pour les médecins senior.

Les résultats de notre série vont dans le même sens avec un avis du clinicien de sensibilité oscillant entre 20 et 81 % tandis qu'en combinant la CRP à l'avis des cliniciens on avait un taux légèrement augmentés à 85 %. Contrairement à l'apport du nombre de globules blancs qui n'est que de 70 % ou au mieux est de 60-81 % en étant couplé à la clinique, ceci montrant l'intérêt de la CRP mais toutefois en étant corrélé à la clinique et la leucocytose comme le conclut Leconte [40,78].

VI. Intérêt et limites :

Notre étude semble être intéressante car la population analysée est très proche de la population rencontrée quotidiennement aux urgences : les patients suspects d'infection ont été inclus quel que soit leur devenir, sans sélection en fonction de la gravité ni exclusion systématique des patients qui sont rentrés à domicile (seuls les patients qui n'ont pas pu être recontactés ont été exclus).

Cependant, quelques biais sont à déplorer :

- Tout d'abord, la taille de l'échantillon, même si elle est conséquente au regard de la plupart des études publiées sur le sujet, reste assez réduite, et aucune analyse du nombre de patients à inclure n'a été faite avant de débiter les inclusions, ce qui limite l'interprétation des résultats.
- Ensuite, malgré toute la rigueur employée pour établir le diagnostic infecté/non infecté, on ne peut pas exclure qu'il y ait eu des

diagnostics positifs par excès, et donc une surestimation des faux négatifs. Ceci pourrait expliquer au moins en parti la faible sensibilité retrouvée au regard de la littérature.

- De plus, le délai entre le dosage et le début de l'infection a été inévitablement très variable d'un malade à l'autre. Il a été réalisée parfois précocement, notamment pour certains patients avec un tableau clinique grave, ce qui peut expliquer la négativité étonnante des marqueurs dans certains cas (11 patients ayant une CRP < 20 mg/l étaient néanmoins infectés).
- Certains choix, délibérés, imposent certaines limites à l'étude. Il n'a, par exemple, pas été fait de distinction entre les infections bactériennes localisées et invasives. L'objectif était en effet de déterminer l'intérêt de l'utilisation de ces marqueurs en routine pour le diagnostic d'infection. Il n'y a pas ou non plus eu de détermination de l'intention du clinicien de traiter ou pas avant de donner les résultats des dosages : il est donc impossible d'extrapoler sur les conséquences réelles sur la prise en charge (mais ce n'était pas l'objet de l'étude). Il faut noter également que la relation entre les marqueurs et le pronostic des patients n'a pas été étudiée. C'est la validité de ces marqueurs pour établir le diagnostic étiologique bactérien qui était en jeu dans cette étude, et ni leur valeur pronostique, ni leur intérêt dans le suivi de l'efficacité d'un traitement n'ont été considérés.
- Faute de disponibilité des données concernant la formule leucocytaire, on a pris en compte juste le taux global des globules blancs.

CONCLUSION

L'infection bactérienne reste l'un des soucis majeurs du praticien au sein du service des urgences car elle peut mettre en jeu à la fois le pronostic fonctionnel et vital en cas de retard du diagnostic; raison pour laquelle, son diagnostic, aussi précoce que puisse l'être, revêt un aspect important. De même que l'étude des outils diagnostiques pouvant affirmer ou infirmer l'hypothèse diagnostique initialement formulée par le praticien.

La CRP et les leucocytes sont des marqueurs de l'infection. Mais leur intérêt pour établir avec efficacité un diagnostic infectieux apparaît insuffisant pour préconiser une utilisation systématique aux urgences. En effet, l'hyperleucocytose ne permet pas de confirmer de façon fiable une infection bactérienne. Quand à la CRP, son manque de spécificité ne permet pas de discriminer les infections bactériennes des autres causes d'inflammation lorsqu'elle est élevée.

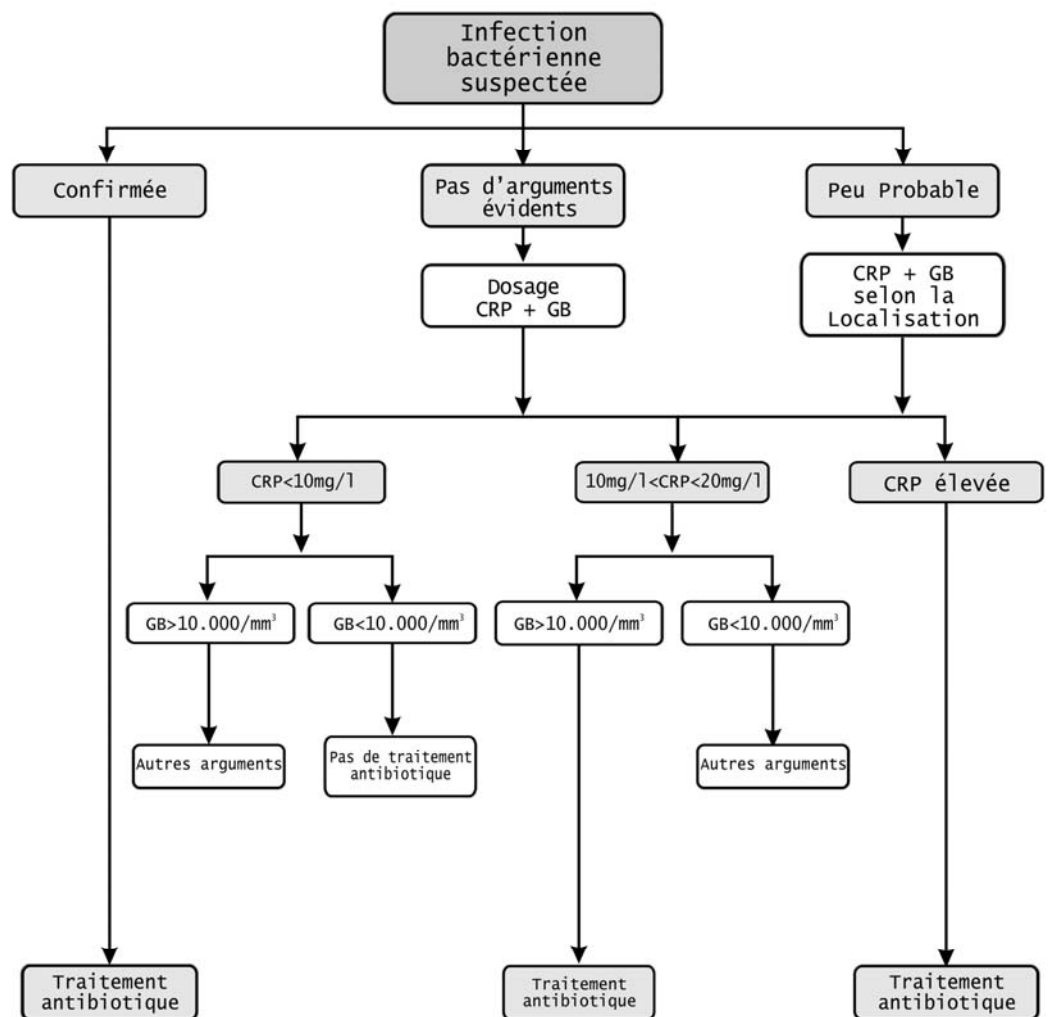
L'utilisation combinée et ciblée des deux marqueurs semble prometteuse par amélioration complémentaire de leur performance.

Eu égard à ce qui précède, et vu les résultats obtenus par notre série à propos de l'utilité des marqueurs biologiques aux urgences, un algorithme décisionnel ci-après (cf. annexe V) conclue cette étude pour une éventuelle recommandation dans les services des urgences, en ce qui concerne le diagnostic d'infection et la décision d'antibiothérapie.

Cependant, et par rapport aux données de la littérature, nos résultats restent encourageants mais ceci ne peut être confirmé qu'avec des études de vraisemblance.

ALGORITHME DECISIONNEL

Apport des marqueurs biologiques (CRP et GB)
dans le diagnostic de l'infection
bactérienne au service des urgences
(à propos de 100 cas)



GB : Globules blancs
CRP : Protéine C réactive

RESUMES

RESUME

Les états infectieux constituent une situation pathologique très fréquente, dont le pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge. Aux urgences, poser le diagnostic précoce d'une infection bactérienne et commencer une antibiothérapie adaptée (parfois chirurgie associée) sont les seuls garants d'une évolution sans complication. Par ailleurs, les prescriptions abusives d'antibiotiques seront évitées. Le médecin doit disposer d'un outil diagnostique simple et reproductible pour asseoir le diagnostic, d'où l'intérêt diagnostique des marqueurs biologiques notamment la CRP et les leucocytes.

Matériels et méthodes : Notre étude est une étude prospective monocentrique menée au sein du service d'accueil des urgences de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 8 mois, allant de janvier à août 2009. Elle recouvre 100 patients, tous se présentant pour suspicion d'infection bactérienne quelque soit sa localisation. Dans cette série, on a étudié l'âge des patients, le sexe, l'incidence de l'infection ainsi que la sensibilité, la spécificité, le seuil le plus spécifique pour l'infection, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative, indice de YODEN, rapports de vraisemblance et le gain diagnostique positif.

Résultats : Pendant la période d'étude, 100 patients ont été inclus répondant aux critères d'inclusion. On a répertorié 60 hommes et 40 femmes. L'âge moyen était de 42,10 ans (extrêmes de 13 à 78 ans), l'incidence de l'infection était de 81%. Lors de cette étude, l'apport de la CRP a été étudié selon 3 valeurs seuils. La sensibilité variait peu et avoisinait 78%, alors que les autres paramètres s'améliorent avec des taux plus élevés de la CRP. L'apport de la CRP et des leucocytes variait également selon le type d'infection étudié avec une bonne sensibilité pour certaines infections (pulmonaire, urinaire, méningite, péritonite, cholécystite) par rapport à d'autres (ORL, appendicite) sans pour autant qu'on puisse donner une explication.

Conclusion : la CRP apportait beaucoup plus en terme de diagnostic d'infection aux urgences par rapport à l'hyperleucocytose tout en restant corrélée au contexte clinique.

Mots clés : CRP – globules blancs – Infection bactérienne – Diagnostic précoce.

SUMMARY

Introduction: The infectious states constitute a very frequent pathological situation, whose forecast depends on the speed of the coverage. In emergencies, put an early diagnosis of a bacterial infection and begin an adapted antibiotic treatment (sometimes surgery associated) only guarantee an evolution without complication. Besides, the excessive prescriptions of antibiotics will be avoided. The praticien must dispose a simple and reproducible diagnostic tool to sit the diagnosis, where from the interest diagnoses markers biological in particular the CRP and the leukocytes.

Materials and methods: Our study is a prospective monocentric study led within the service of the emergencies of the military Hospital Avicenne of Marrakesh, over a period of 8 months, from January till August 2009. It recovers 100 patients, all presenting a suspicion of bacterial infection wherever its localization. We studied the age of the patients, sex, the incidence of the infection as well as sensitivity, specificity, the threshold the more specific to the infection, the positive predictive value, the negative predictive value, index of YODEN, reports of credibility and earnings positive diagnosis.

Results: During the period of study, the average age was 42.10 years (extremes from 13 to 78 years old) with 60 men and 40 women. The incidence of the infection was 81%. The contribution of CRP was studied according to 3 thresholds. The sensibility varied little bordering 78 %, while the other parameters improve with higher rates of CRP. The contribution of CRP and the leukocytes also varied according to the kind of infection studied with a good sensibility for some infections (Lung infection, urinary infection, meningitis, peritonitis, cholecystitis) with regard to others (ENT, appendicitis) without as far as we can give an explanation.

Conclusion: CRP brought much more in term of diagnosis of infection to emergencies with regard to the leukocytosis with correlated clinical context.

Key-words: CRP – white blood cells – Bacterial infection – Early diagnosis.

ملخص

المقدمة: تشكل الحالات التعفنية وضعية مرضية منتشرة حيث ترتبط تطوراتها بسرعة العلاج الملائم. إن إقامة التشخيص المبكر للتعفن البكتيري إضافة إلى بدء سريع لعلاج ملائم بالمضادات الحيوية (مع الجراحة أحيانا) هما السبل الكفيلة لتطور دون تعقيدات و علاوة على ذلك سيتم تفادي الاستهلاك المفرط للمضادات الحيوية. لدى يجب على الطبيب أن يتوفر على أداة تشخيصية بسيطة تمكنه من إرساء التشخيص. من هنا تتجلى الأهمية التشخيصية للعلامات البيولوجية للتعفن البكتيري و بصفة خاصة البروتين "س" التفاعلي. **الأدوات و الطرق:** يتعلق الأمر بدراسة ميدانية أحادية المركز أنجزت بمصلحة المستعجلات بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على مدى 8 أشهر من يناير إلى غشت 2008. و تهم هذه الدراسة 100 مريض أظهروا أعراض التعفن البكتيري أينما كان موضعه.

النتائج : خلال مرحلة الدراسة، كان المعدل المتوسط لسن المرضى هو 42.10 سنة (ما بين 13 و 78 سنة). شملت الدراسة 60 رجلا و 40 امرأة مع نسبة حدوث تعفن ناهزت 81%. كانت مساهمة البروتين "س" التفاعلي و الكريات البيضاء في تشخيص الحالات التعفنية حسب 3 عتبات. فبالنسبة لحساسية التعفن، كانت قليلا ما تختلف مع نسبة مجاورة ل 78%، بينما كانت المعايير الأخرى ترتفع مع ارتفاع معدلات البروتين "س" التفاعلي الذي كانت مساهمته تختلف أيضا حسب نوع التعفن الذي تمت دراسته مع حساسية مرتفعة لبعض التعفّنات (الجهاز التنفسي، الجهاز البولي، التهاب السحايا، التهاب المرارة، التهاب الصفاق) مقارنة مع تعفّنات أخرى (الأنف، الحنجرة، الأذن و الزائدة الدودية) دون التمكن من إعطاء تفسير ملائم. **الخلاصة:** البروتين "س" التفاعلي يكتسي أهمية أكبر من عدد الكريات البيضاء في الدم في تشخيص التعفن مع الحرص على الأخذ بعين الاعتبار السياق السريري. **الكلمات الأساسية:** البروتين "س" التفاعلي - الكريات البيضاء - التعفن البكتيري - التشخيص المبكر.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **BRIAN CLYNE, JONATHAN S. OLSHAKER.**
The C-reactive protein. The Journal of Emergency Medicine 1999;Vol 17,N 06:1019-1025.
- [2] **TILLET WS, FRANCIS T.**
Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. J Exp Med 1930;52:561-71.
- [3] **DELLINGER RP, LEVY MM, CARLET JM, et al.**
Surviving Sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive care Med 2008;34:17-60.
- [4] **ERIKSSON H, SVÂRDSUDD K, LARSSON B, WELIN L, OHLSON LO, WILHESEN L, et al**
Temperature in general population samples. The study of men born in 1913 and 1923. Acta Med Scand 1985;217:347-52.
- [5] **HANS C. ABLIJ, AREND E. MEINDERS.**
C- reactive protein history and revival. European Journal of Internal Medicine 2002;13: 412-422.
- [6] **GOTSCHLICH EC.**
C- reactive protein. A historical overview. Ann NY Acad Sci 1982;389:1.
- [7] **GABAY C, KUSHNER I.**
Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New Engl J Med 1999;340(6):448-54.
- [8] **KUSHNER I, VOLANAKIS JE , GEWRUZ H, EDITORS.**
C- reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann NY Acad Sci 1982;389.
- [9] **V. GABAI – AMSELLEM, D.BORDERTE, OG EKINDJIAN.**
Dosage de la protéine C réactive par méthode immunoenzymologique non compétitive en deux temps. Immunoanal Biol Spéc 1997;18:85-88.

- [10] **OSMAND AP, FRIEDENSON B, GEWUZ H , PAINTER RH, HOFMANN T, SHELTON P.**
Characterisation of C-reactive protein and the complement subcomponent Clq as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;74:739-43.
- [11] **KOLB -BACHOFEN V.**
A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991;183: 133-45.
- [12] **JUPE D.**
the acute phase response and laboratory testing. *Aust Fam Phys* 1996;25: 324-9.
- [13] **GEWUZ H, MOLDC, SIEGAL J, FIEDEL B.**
C reactive protein and the acute phase proteins. *Adv Int Med* 1982;27:345-72.
- [14] **YOUNG B, GLEESON M, CRIPPS, AW.**
C - reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23:118-24.
- [15] **HUTCHINSON W, NOBLE EG, HAWKNS PN, PEPYS MB.**
The pentraxines, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:1390-6
- [16] **BALLOU SP, KUSUNER I.**
C- reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992;37:313-36.
- [17] **AGRAWAL A, SHRIVE AK, GREENHOUGH TJ, VOLANAKIS JE.**
Topology and structure of the Clq - binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 163:3998-4004
- [18] **WOLBINK GJ, BROWER MC, BUYSMANN S, TEN BERGE IJM, HACK CE.**
CRP mediated activation complement in vivo. Assessment by measuring circulating complement C-reactive proteins complexes. *J Immunol* 1996;157:473-9.
- [19] **GEWUZ H, ZHANG XH, LINT TF.**
Structure and function of the pentraxines. *Curr Opin Immunol* 1995;7:54-64.

- [20] **VIGUSHIN DM, PEPYS MB, HAWKINS PN.**
Metabolic and scintigraphic studies of radioionoted human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;90:1351–7.
- [21] **JAYE DL, WAITES KB.**
Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735–47.
- [22] **POWELL LJ.**
C-reactive protein a review. *Am J Med Tech* 1979;45:138–48.
- [23] **CHROUSOS GP, LORIAUX DL, GOLD PW.**
Mechanisms of physical and emotional stress. New York, NY : Plenum Press ;1988.
- [24] **THOMSEN SP, McMAHON LJ, NUGENT CA.**
Endogenous cortisol : a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol* 1980;17:506–14.
- [25] **GLAUSER MP.**
Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000;2 (Suppl.9):4–8.
- [26] **GUILHOT F.**
Hyperleucocytoses avec polynucléose neutrophile. In : Dreyfus B, Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP, Eds. *L'Hématologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1992. p. 567–8.
- [27] **WARDLAW AJ.**
Eosinophils in the 1990s : new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J* 1994;70:536–52.
- [28] **BASS DA, GONWA TA, SZEJDA P, COUSART MS, DECHATELET LR, McCALL CE.**
Eosinopenia of acute infection : Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 1980;65:1265–71.

- [29] **DEODAR S.**
C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med* 1989;56:126-30.
- [30] **KAMINSKY P, DEIBENER J, LESEVE JF, HUMBERT JC.**
Variations des paramètres de l'hémogramme au cours des infections. *Rev Méd Interne* 2002;23:132-6.
- [31] **FOURESTIE V, TOGNET E, SILLET C.**
La leucocytose est-elle indicative d'infection bactérienne aiguë chez les patients admis dans les services des urgences ?. *Rev Méd Interne* 1999;20:126-9.
- [32] **JAYE DL, WAITES KB.**
Clinical applications of C-reactive protein in paediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(8):735-46.
- [33] **OTTERNESS IG.**
The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(2):91-104.
- [34] **TER BORG ES, HORST G, LIMBURG PC ET AL.**
C- reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17(12):1642-8.
- [35] **MEIJER C, HUYSEN V, SMEENK P ET AL.**
Profiles of cytokines and the acute phase proteins related to disease course in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:359-65.
- [36] **GABAY C, ROUX-LOMBARD P; DE MOERLOSE P ET AL.**
Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20: 815-21.
- [37] **MAZLAM MZ, HODGSON HJF.**
Interrelations between interleukin 6, interleukin 1 β , plasma C-reactive protein values and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:77-83.

- [38] **GRANDJEAN F, BERLAGE V, AUGER L, ROBERT P, VANKERKHOVEN, CIRRIEZ JM.**
CRP ultrasensible, deux approches. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006; 21:168-171.
- [39] **GIL H, MÉAUX RUULT, MAGY N, HAFSAOUT C, BERNARD D, DUPOND JL.**
Valeur pronostique du dosage de la protéine C- réactive dans les pneumopathies aigues infectieuses du sujet âgé. Corrélation avec le score de fine 97. Rev Med Interne 2007;28:213-217.
- [40] **LECONTE C, ASSERAY N, EL KOURJ D, TOUZÉ MD, STRUILLLOU L, LECONTE P, POTEL G.**
Utilité du dosage de la CRP pour la prise en charge des infections bactériennes aux urgences. Presse Med 2005;34:561-65.
- [41] **MELBYE H, STRAUME B, BROX J.**
Laboratory test for pneumonia in general practice: The diagnostic values depend on the duration of illness. Scand J Prim Health Care 1992;10:234-40.
- [42] **DUPOND JL, DE WAZIERES B, MILLION P, HUMBERT P, GIBEY R.**
Polynucléoses neutrophiles d'origine systémique ou bactérienne : valeur discriminante de la C-réactive protéine?. Rev Med Intern 1990;11:289-92.
- [43] **FOURNIER JP, INGENUO G, THIERCELIN D, VAN ELSLANDE L, BERTRAND F.**
Impact de la CRP dans la décision d'antibiothérapie lors de la prise en charge d'une dyspnée aigue du sujet âgé aux urgences. Abstracts.
- [44] **POVOA E, ALMEIDA E, MOREIRA , FERNANDES A, MEALHA R, ARAGAO A, SABINO H.**
C-reactive protein as an indicator of sepsis. Intensive Care Med 1998;24:1052-6.
- [45] **YENTIS SM, SONI N, SHELDON J.**
C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. Intensive Care Med 1995;21:602-5.
- [46] **HANSSON L-O, LINDQUIST L.**
C-reactive protein: its role in the diagnoses and follow up of infectious diseases. Current Opinion in Infectious Diseases 1997;10:196-201.

- [47] **MUSTARD RA, BOHNEN JMA, HASEEB S, KASINA.R.**
C –reactive protein levels predict postoperative septic complications. Arch Surg 1987; 122:69–73.
- [48] **BORALESSA H, DEBEER FC, MANCHIE A, WHITMAN JG, PEPYS MB.**
C–reactive protein in patients undergoing. cardiac surgery. Anaesthesia 1986;41:11–5.
- [49] **GRONROOS JM, FORSSTROM n, IRJALA K ET AL.**
Phopholipase A2, C– réactive protein and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. Clin Chem 1994;40:1757–60
- [50] **MARCHAND A, VAN LENTE F, GALEN R.**
The Assessment of laboratory tests in the diagnosis of acute appendicitis. Am J Clin Pathol 1983,80:369–74.
- [51] **OOSTERHUIS WP, ZWINDERMAN AH, TEEUWEN M, ET AL.**
C– reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Eur J Surg 1993,159:115–9.
- [52] **CHEN SC, WANG SM.**
C– reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Am J Emerg Med 1996;14: 101–3.
- [53] **ERIKSSON S, GRANSTROM L, OLANDER B ET AL.**
Sensitivity of IL–6 and C– reactive proteins concentrations in the diagnosis of acute appendicitis. Eur J Surg 1995;161:41–5.
- [54] **MIKAELSSON C, ARNBJORNSSON E.**
The value of C–reactive protein determinations in patients with suspected acute appendicitis. Ann Chir Gyn 1984;73:281–4.
- [55] **ALBU E, MILLER BM, CHOI Y, ET AL.**
Diagnostic value of the C– reactive protein in acute appendicitis. Dis Colon Rectum 1994;37:49–51
- [56] **VAN DIEIJEN– VISSER MP, GO PMNYH, BROMBACHER PJ.**
The value of laboratory tests in patients suspected of acute appendicitis. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29:749–52.

- [57] **HALLAN S, ASBERG A.**
The accuracy of C- reactive protein in diagnosing acute appendicitis – a Meta analysis. Scand J Clin Lab Invest 1997;57:373–80.
- [58] **JUVONEN T, KIVINIEMI H, NIEMELA O, ET AL.**
Diagnostic accuracy of ultrasonography and C- reactive protein concentration in acute cholecystitis a prospective clinical study. Eur J Surg 1992;158:365–9.
- [59] **MCCARTHY PL, FRANK AL, ABLOW RC, ET AL.**
Value of the C- reactive protein in die differentiation Of bacterial and viral pneumonia. J Paediatr 1978;92:454–6.
- [60] **ALMIRALL J, BOLIBAR I, TORAN P, PERA G, BOQUET X, BALANZO X, ET AL.**
Community Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C- reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community acquired pneumonia. Chest 2004;125:1335–42.
- [61] **GENDREL D.**
Infection urinaire et marqueurs biologiques; protéine C réactive interleukines et procalcitonine. Arch Pédiatr 1998;5 suppl 3:269–73.
- [62] **JODAL U, HANSON LA.**
Sequential determination of C reactive protein in acute childhood pyclo nephritis. Acta Paediatr Scand 1976; 65: 3 19–22.
- [63] **JOHNSON CE, SHURIN PA MARCHANT CD.**
Identification of children requiring radiologic evalution for urinary infection. Pediatr Infect Dis J 1985; 4: 656 –63.
- [64] **BENSON M, JODAL U, AGACE W, HELLSTROM M, MARILD S, ROSBERG S ET AL.**
IL-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria J Infect Dis 1996;174:1080–4.
- [65] **STOKLAND E, HELLSTROM M; JACOBSSON B, JODAL U, SIXT R.**
Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. J Pediatr 1996; 129: 815–20

- [66] **JAKOBSON B, BERG U, SVENSSON L.**
Renal scarring after acute pyelonephritis. Arch Dis Child 1994;10:111–5.
- [67] **BENADOR M, GENDREL D, SIEGRIST A, GREDER C, BENADOR D, BOHUON C.**
Procalcitonine is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis.
European society for Paediatric infections Disease. Paris, 21–23 Mai 1997.
- [68] **JODAL U, LINDBERG U, LINCOLN K.**
Level diagnosis of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Paediatr Scand 1975;64:201–5.
- [69] **HELLERSTEIN S, DUGGAN E, WELCHERT E, MANSOUR F.**
Serum C– Reactive protein and the site of urinary tract infections. J Pediatr 1982;100:21–5.
- [70] **PELTOLA I.**
C– reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1982;1:980–3.
- [71] **CLARKE D, COST K.**
Use of Serum C–reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children. J Pediatr 1983;102:718–20.
- [72] **GERSHOM EB, BRIGGEMAN– MOL G JJ, DE ZEGHER F.**
Cerebrospinal fluid C–reactive protein in meningitis: diagnostic value and pathophysiology. Eur J Pediatr 1986;145:146–9.
- [73] **MACFARLANE DE, NARLA VR.**
Cerebrospinal fluid C–reactive protein in the laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Acta Paediatr Scand 1985;74:560–8.
- [74] **ABRAMSON JS, HAMPTON KD, BABU S ET AL.**
The use of C–reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from central nervous system diseases. J Infect Dis 1985;151:854–8.
- [75] **ORALL CJ, PEPPLER JM, MOXON ER, HUGHES WT.**
C–reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. J Pediatr 1981;170:365–9

- [76] **BENJAMIN DR, OPHEIM KE, BEWER L.**
Is C-reactive protein useful in the management of children with suspected bacterial meningitis?. *Am J Clin Pathol* 1984;31:255-61.
- [77] **GRAY BM, SIMMONS DR, MASON H, BARNUM S VOLANAKIS JE.**
Quantitative levels of C-reactive protein in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis and other conditions. *J Pediatr* 1986;108:665-70
- [78] **TABOULET P.**
Marqueurs biologiques aux urgences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Médecine d'urgence, 25-030-F-10,2007.

ANNEXES

Annexe I

La conférence de consensus de l'Américain college of chest physicians et la society of critical care medicine a permis en 1992 d'établir des définitions précises des états infectieux et inflammatoires, qui servent aujourd'hui de référence pour toutes les études et discussions se rapportant à ce sujet :

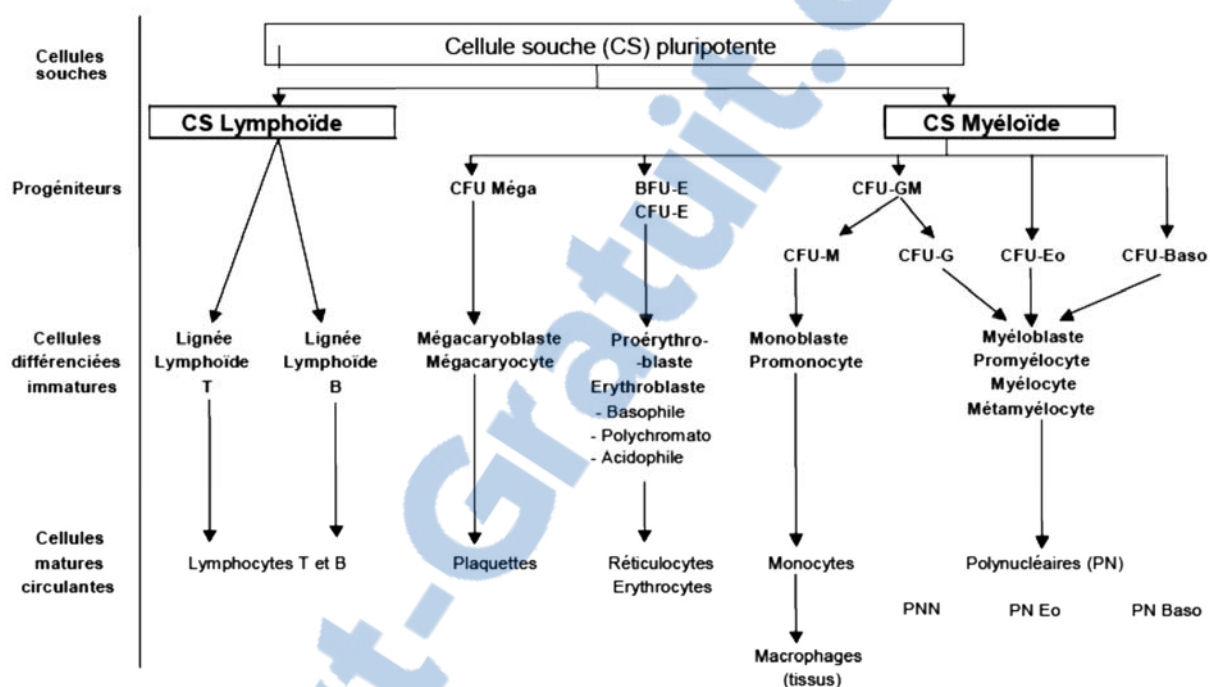
Tableau : classification des états infectieux : définitions

Conference de consensus de L'Américain College of chest physicians et la society of critical care medicine (3)

Infection	Réponse inflammatoire secondaire à la présence d'un microorganisme ou l'invasion d'un site normalement stérile par ce microorganisme
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique secondaire à différentes agressions sévères de l'organisme, défini par au moins 2 des éléments suivants : - température sup. à 38C° ou inf. à 36C° - fréquence cardiaque sup. à 90/min - fréquence respiratoire sup. à 20/min ou PaCO2 inf. à 32 mmHg - leucocytes sup. à 12.000/mm3 ou inf. 4000 ou sup. à 10% de formes immatures
Sepsis	SIRS secondaire à une infection
Sepsis sévère	Sepsis associé à une dysfonction d'organe, une hypoperfusion ou une hypotension (ex : acidose lactique, oligurie, troubles aigus de la conscience)
Hypotension induite par le sepsis	PA systolique inf. 90mmHg ou diminution de plus de 40 mmHg par rapport à la PA systolique à l'état basal, en l'absence d'autre cause d'hypotension
Choc septique	Hypotension induite par le sepsis, réfractaire à un remplissage vasculaire adaptée et associée à des stigmates d'hypoperfusion d'organe (ex : acidose lactique, oligurie, troubles aigu de la conscience)

ANNEXE II

LES LEUCOCYTES



- Différentes étapes de l'hématopoïèse

PNN: polynucléaires neutrophiles, Eo: éosinophile, Baso: basophile).

Annexe III
Fiche d'exploitation des dossiers

* Nom : N° dossier :
* Prénom : Date d'entrée :
* Age : Date de sortie :
* Sexe :
* Antécédents :
* Infection suspectée : oui ☐ non ☐
* Si oui : abdominale ☐ pulmonaire ☐ urologique ☐ autres :
* Diagnostic initial : Evident : oui ☐ non ☐
* Clinique :
* Radiologie :
* GB : CRP :
* Autres :

* Diagnostic définitif :
* Moyen : Chirurgie ☐ Ponction lombaire ☐
Radiographie pulmonaire ☐ Autres :

Annexe IV

Les méthodes de détermination de la validité d'un examen diagnostique

Tableau récapitulatif des différents tests diagnostiques.

	Malade pour le standard de référence externe.	Non malade pour le standard de référence externe.	Total
Test positif	TP	FP	TP+FP
Test négatif	FN	TN	FN+TN
Total	TP+FN	FP+TN	

Vrai positif (TP) : Test diagnostique affirmant qu'un patient (malade pour le standard de référence externe) présente la maladie recherchée.

Vrai négatif (TN) : Test diagnostique affirmant qu'un patient (non malade pour le standard de référence externe) ne présente pas la maladie recherchée.

Faux positif (FP) : Test diagnostique affirmant à tort qu'un patient (non malade pour le standard de référence externe) présente la maladie recherchée.

Faux négatif (FN) : Test diagnostique affirmant à tort qu'un patient (malade pour le standard de référence externe) ne présente pas la maladie recherchée.

On peut alors définir les caractéristiques suivantes :

- **Sensibilité (Se) :** Probabilité d'avoir un test positif quand on est malade (pour le standard de référence externe).

$$Se = TP / (TP + FN)$$

- **Spécificité (Sp) :** Probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade (pour le standard de référence externe).

$$Sp. = TN / (FP + TN)$$

- **Valeur prédictive positive (VPP) :** Probabilité d'avoir la maladie (définie par le standard de référence externe) quand le test est positif.

$$VPP = TP / (TP + FP)$$



- **Valeur prédictive négative (VPN)** : Probabilité de ne pas avoir la maladie (définie par le standard de référence externe) quand le test est négatif.

$$\text{VPN} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN})$$

Puisque ces caractéristiques sont des probabilités conditionnelles, elles varient toutes entre 0 et 1.

Un test spécifique ($\text{Sp} \rightarrow 1$) affirme rarement qu'un sujet est malade alors qu'il ne l'est pas.

- **L'indice de YODEN** qui apprécie la valeur diagnostique d'un test qui d'autant plus grande que l'indice est plus proche de 1.

$$\text{Indice de YODEN} = \text{Se} + \text{Sp} - 1$$

- **Les rapports de vraisemblance (LR+ et LR-)** : L'apport diagnostique d'un résultat positif du test est d'autant plus grand que le LR+ est plus élevé. L'apport diagnostique d'un résultat négatif d'autant plus grand que le LR- est plus petit et proche de zéro.

$$\text{LR+} = \text{Se} / (1 - \text{Sp})$$

$$\text{LR-} = (1 - \text{Se}) / \text{Sp}$$

- **Le gain diagnostique positif** qui est la différence entre la probabilité pré-test (prévalence) de la maladie et la probabilité post-test (valeur prédictive positive).

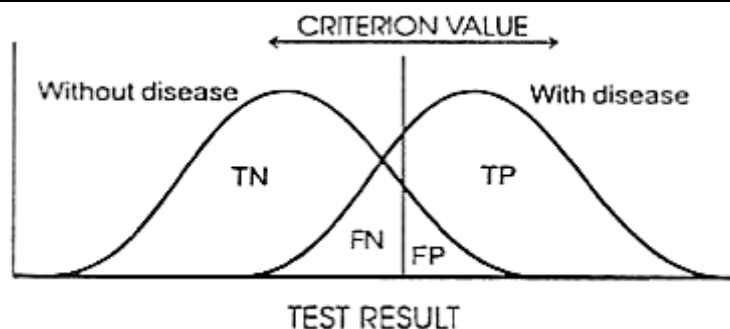
$$\text{Gain diagnostique positif} = \text{Prévalence} - \text{VPP}$$

On peut alors construire la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic).

La méthodologie des courbes ROC a été mise au point, dans les années 1940, en dehors du domaine médical pour répondre à la question suivante : les caractéristiques du signal d'un radar en écho signe-t-il la présence d'un obstacle détecté ?

Comment construit-on une courbe ROC ?

L'étude de la valeur diagnostique d'un nouvel examen est souvent équivalente à la recherche d'un seuil de mesure au dessus (ou en dessous) duquel le patient soumis à l'examen est malade. Il s'agit alors de mettre en évidence, dans l'étude, ce seuil (CRITERION VALUE) qui permet de séparer les deux échantillons : « sans la maladie (Without disease) » et « avec la maladie (With disease) ».



Pour ce faire, on fait varier la valeur du seuil de la mesure. Pour chacune de ces variations on calcule la sensibilité et la spécificité de l'examen au seuil fixé. Chaque valeur du seuil est associé à un couple (Sensibilité, Spécificité) que l'on reporte dans un graphique sur un plan orthonormé où les abscisses (x) représentent $(1 - \text{Spécificité})$ variant de 0 à 1 et où les ordonnées (y) représentent (Sensibilité) .

Comment interprète-t-on une courbe ROC ?

Un test avec un fort pouvoir discriminatoire occupera la partie supérieure gauche du graphique. Un test avec un pouvoir discriminatoire moins puissant montrera une courbe ROC qui s'aplatira vers la première diagonale du graphique.

On peut utiliser la courbe pour décider quel est le seuil portant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Il s'agira du seuil où la courbe ROC montre un point d'inflexion.

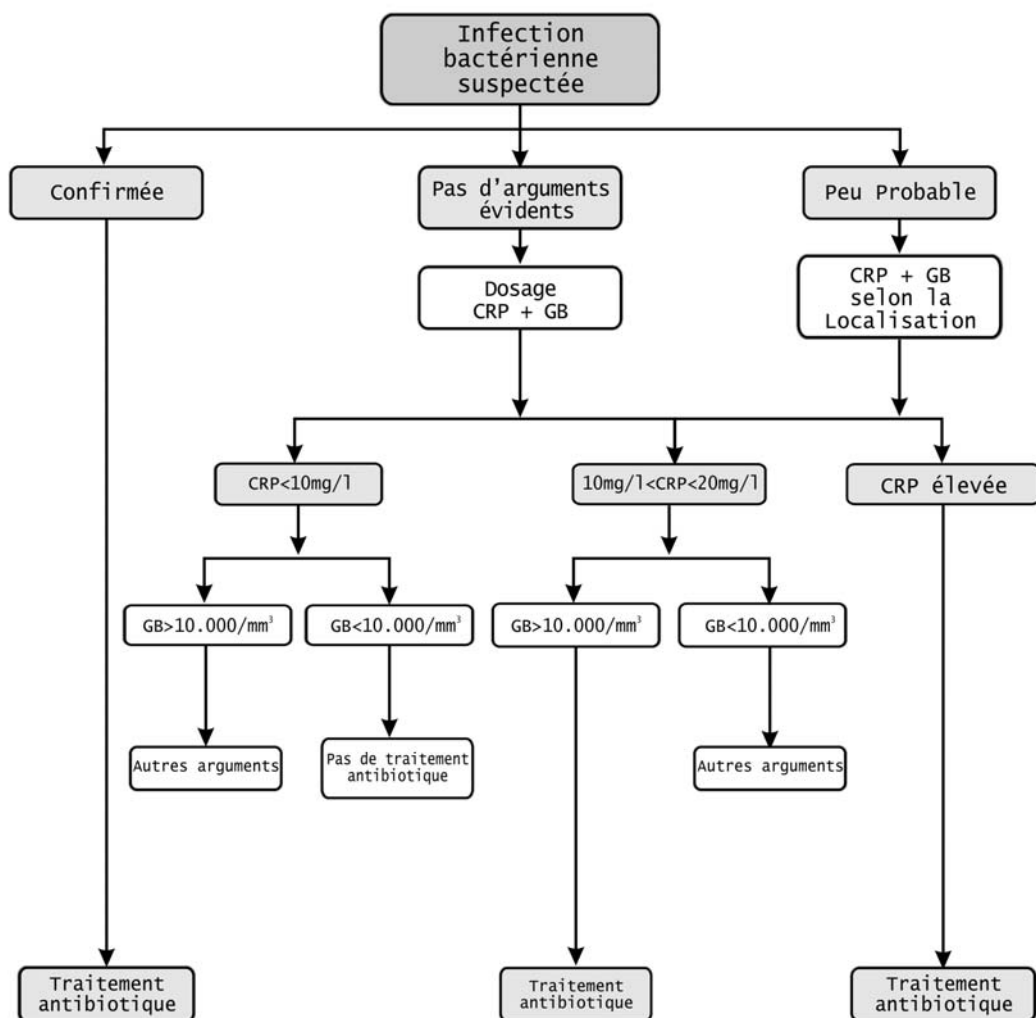
On peut aussi comparer deux courbes ROC pour mettre en évidence quel est le test qui possède le meilleur pouvoir discriminatoire. Ce sera le test qui aura la courbe ROC la plus creuse.

On peut aussi calculer l'aire sous la courbe ROC (qui prend une valeur entre 0 et 1) et la comparer à l'aire sous la première diagonale qui vaut 0.5 à l'aide d'un test d'hypothèse. Ceci fournit une approche statistique plus ou moins valide.

Annexe V

ALGORITHME DECISIONNEL

Apport des marqueurs biologiques (CRP et GB)
dans le diagnostic de l'infection
bactérienne au service des urgences
(à propos de 100 cas)



GB : Globules blancs
CRP : Protéine C réactive

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلاً وسعي في استنفادها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم، وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، الصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقية مما يشينها اتجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 29

سنة 2010

مساهمة المؤشرات البيولوجية (البروتين "س" التفاعلي و الكريات
البيضاء) في تشخيص التعفن البكتيري بمصلحة المستعجلات
«بصدد 100 حالة»

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية في/...../2010

من طرف

السيد **بوعادل نورالدين**

المزاداد في 28 سبتمبر 1984 بسيدي رحال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

البروتين "س" التفاعلي - الكريات البيضاء - التعفن البكتيري - التشخيص المبكر

اللجنة

الرئيس

السيد **إ. صرف**

أستاذ في جراحة المسالك البولية

المشرف

السيد **ر. حصيدة**

أستاذ في التخدير و الانعاش

السيد **م. الزوبير**

أستاذ مبرز في التخدير و الانعاش

السيد **ف. كلويا**

أستاذ مبرز في جراحة العظام و المفاصل

السيد **م. لمجاوي**

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ و الأعصاب

الحكام

