



HAL
open science

Intérêt de la CRP en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies des patients suspects de sepsis admis aux urgences

Lyse Denimal

► **To cite this version:**

Lyse Denimal. Intérêt de la CRP en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies des patients suspects de sepsis admis aux urgences. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01985134

HAL Id: dumas-01985134

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01985134>

Submitted on 23 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**INTERET DE LA CRP EN COMPLEMENT DE L'EXAMEN
CLINIQUE DANS LA DETECTION DES BACTERIEMIES DES
PATIENTS SUSPECTS DE SEPSIS ADMIS AUX URGENCES**

Présentée et soutenue publiquement à Nice

Le 31 octobre 2017

Par

Lyse DENIMAL

Née le 26 juillet 1988.

Devant les membres du Jury :

Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT

Président du jury

Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Assesseur

Monsieur le Professeur Raymond RUIMY

Assesseur

Monsieur le Docteur Benoit CANAC

Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Anne Lyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

MALBERTINI Marc	M. HARTER Michel
M.BALAS Daniel	M. INGLESAKIS Jean-André
M.BATT Michel	M. JOURDAN Jacques
M.BLAIVE Bruno	M. LALANNE Claude-Michel
M.BOQUET Patrice	M. LAMBERT Jean-Claude
M.BOURGEON André	M. LAZDUNSKI Michel
M.BOUTTÉ Patrick	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M.BRUNETON Jean-Noël	M. LE BAS Pierre
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M.CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M.CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M.CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M.CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M.COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M.DELLAMONICA Pierre	M. OLLIER Amédée
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M.DEMARD François	M. SAUTRON Jean-Baptiste
M.DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M .FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M.FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M.GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M.GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. GRIMAUD Dominique	

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques

M. BASTERIS Bernard

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie

Mme DONZEAU Michèle

M. EMILIOZZI Roméo

M. FRANKEN Philippe

M. GASTAUD Marcel

M. GIRARD-PIPAU Fernand

M. GIUDICELLI Jean

M. MAGNÉ Jacques

Mme MEMRAN Nadine

M. MENGUAL Raymond

M. PHILIP Patrick

M. POIRÉE Jean-Claude

Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIÉL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérauld	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDEBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)
M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes
M. ODIN Guillaume Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jacques LEVRAUT,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury, pour votre gentillesse et votre aide au cours de ce travail. Trouvez ici l'expression de mon respect et ma reconnaissance.

Au Professeur Pierre-Marie ROGER,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Trouvez ici l'expression de mon respect.

Au Professeur Raymond RUIMY,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Trouvez ici l'expression de mon respect.

Au Docteur Benoit CANAC,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir fait confiance et d'avoir toujours été présent. Pour ton soutien, tes encouragements, ta disponibilité, et bien sur ton aide immense dans la réalisation de ce travail.

A ma maman, que j'admire infiniment, qui m'a tout donné, et m'a toujours apporté un soutien sans faille. Cette thèse est pour toi.

A mes deux frères, Guillaume et Thomas, toujours présents, et qui m'ont toujours soutenue dans mon parcours quelque soit le moment, ou les évènements de leurs propres vies.

A mes grands parents, André et Yvonne, d'avoir grandement participé à mon éducation, de m'avoir poussé à toujours aller plus loin.

A mes belles sœurs, Karine et Suwee.

A mon filleul, Arthur, et à mes nièces Louise et Rose.

A mon coloc d'enfer, Guigui, merci de m'avoir soutenu cette dernière année, et de me faire partager ton optimisme et ton humour sans faille chaque jour (homme de fer ou homme-crabe ?)

A Nathalie, ma Nathaloché, pour toutes les aventures passées, et pour toutes les prochaines à venir ! (oui oui c'est promis).

A ma Lisa d'Eguzon, pour toutes les bièroconférences, mon covoiturage préféré, hâte de continuer à profiter de musique, théâtre, et de continuer à refaire le monde.

A Edlira, mon albanaise, pour Louison Bobet, Immigrant Song, Hotel California, Master of Puppets, I fought the law et j'en passe, qui m'évoque toujours sourires et souvenirs émus.

A la team ghetto, version Laurel et Hardy, mon soutien par le rire et la simplicité, Ferdo et Meto

A Manon, Héloïse, Coline, Marie K, Sansou

A mes amies d'enfance, Fanny, Céline et Marion

A mon Faroux et à toute sa petite famille, toujours présent malgré les années qui défilent.

A mon Franco, qui m'a fait traverser la France (m'voyez ?), et à tous les compères de Lille

A Tiphaine, Sam, Diane, Toto, Willou, Axel, Jen, et toute la team du DESC.

A grand toto, de toujours ramener de la bière, Céline, Manu, Margaux

A Julie, la marseillaise, ou quand le pôle Nord rencontre le pôle Sud.

A ma Laura, maitresse de mon mari

A la troupe d'Aurillac, ma bouffée d'oxygène, véritable spectacle de rue rien qu'à eux, Jeff, Domi, Big Gégé et Marie, MR Vanhove, Fifi, Kalou et Minou, Alex, Clémence et tous les autres.

A tous mes co internes, Albéric, Justine, Rondoudou, Ramez, Titi et Loulou

A toute l'équipe des Urgences de Pasteur mais aussi de Calais, Valenciennes, Armentières, Denain, Dunkerque, Lille, Grasse, Draguignan, Cannes, et Fréjus.

A la team de l'internat de Fréjus et au service de Réanimation de Fréjus, d'avoir vécu avec moi ces quelques mois difficiles.

A tous les membres passés de la troupe « j'aime beaucoup ce que vous faites »

Aux amies plus sages, Marie Hélène, Loulou, Chantal, Nicole, qui ont toujours été de bons conseils,

A mes praticiens, Dr Cosserat Anne Laure, et Dr Mathieu

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	13
A. Rationnel de l'utilisation des biomarqueurs	13
B. La CRP : Définition, caractéristiques, implication dans le sepsis.....	14
C. Les hémocultures	15
D. Le sepsis aux urgences : Définitions, dépistage	16
a. Définitions et épidémiologie du sepsis	16
b. Intérêt du diagnostic précoce du sepsis.....	16
c. Le patient septique aux urgences	17
E. Objectif de l'étude.....	18
II. Matériel et méthodes.....	19
A. Type d'étude.....	19
B. Critères d'inclusion.....	19
C. Critères d'exclusion	19
D. Critères de jugement.....	19
E. Recueil de données	20
a. Données cliniques	20
b. Données biologiques	21
c. Définition des hémocultures positives.....	21
d. Analyse statistique des données	22
III. Résultats	23
A. Caractéristiques de la population étudiée	23
B. Analyse de la survenue d'hémocultures positives pour chaque variable.....	26
a. Données démographiques	26
b. Données anamnestiques	26
c. Données cliniques	26
d. Données biologiques	27
C. Analyse multivariée de la clinique et CRP	29
a. Analyse du critère de jugement principal	29
b. Analyse du critère de jugement secondaire.....	31
IV. Discussion.....	34
V. Conclusion.....	39
VI. Bibliographie	40
VII. Annexe : Données relatives aux hémocultures contaminées.....	44

I. INTRODUCTION

L'utilisation des biomarqueurs en médecine est devenue courante, en révolutionnant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, avec un gain en termes de morbi mortalité. C'est notamment vrai dans les services de médecine d'urgence, unités d'évaluation et d'orientation, où ils prennent à l'heure actuelle une place majeure dans le diagnostic, le traitement mais aussi dans la décision d'admission ou non en service hospitalier.

A. RATIONNEL DE L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS

Dans le domaine médical, le biomarqueur est une caractéristique mesurable biologique lié à un processus normal ou non, le plus souvent une protéine (dosable dans le sang ou dans l'urine). Il peut être utilisé pour le dépistage médical, le diagnostic, la réponse un traitement médical, la rechute après un traitement ou la toxicité d'une molécule.

En médecine d'urgence, le biomarqueur idéal serait un dosage permettant à lui seul de confirmer ou d'infirmer un diagnostic, quel que soit le contexte clinique. Mais de tels outils n'existent pas, et les biomarqueurs sont le plus souvent des aides au diagnostic qui s'intègrent dans une stratification de survenue d'évènement. Ainsi ils ne se conçoivent qu'à travers une probabilité clinique pré-test permettant d'en interpréter le résultat, et d'induire une attitude thérapeutique (abstention ou intervention)(1).

La probabilité pré test d'une maladie dépend généralement de trois indicateurs majeurs, à savoir, l'expérience du clinicien, la prévalence de la maladie recherchée au moment de la consultation, et les données de l'examen clinique réalisé(2).

La valeur de cette probabilité pré test issue de l'examen clinique est dépendante de la valeur sémiologique de chaque signe clinique évocateur de la pathologie suspectée, qu'il soit isolé ou combiné. Plus précisément, elle dépend des rapports de vraisemblance positifs et négatifs de chacun des signes cliniques, qui modifient considérablement les probabilités post test négatives (patient non malade si le signe clinique est absent) et positives (patient malade si le signe clinique est présent). Ces rapports peuvent être représentés via un diagramme de Fagan(2,3), permettant de visualiser clairement l'apport d'un biomarqueur à une probabilité diagnostique.

Le biomarqueur peut donc apporter une aide dans le diagnostic, le pronostic, ou la stratification d'un risque.

B. LA CRP : DEFINITION, CARACTERISTIQUES, IMPLICATION DANS LE SEPSIS

La CRP est une molécule détectée pour la première fois en 1930 dans le sérum d'un patient atteinte d'une pneumopathie bactérienne à pneumocoque, appartenant à la famille des protéines de la phase aigüe de l'inflammation(4), produite dans les hépatocytes. C'est sa réaction avec le polysaccharide C du pneumocoque qui lui a donné son nom.

Elle est présente naturellement dans le plasma à l'état de traces (inférieure à 5-10 mg/L). Son taux augmente en réponse à une infection ou une inflammation tissulaire, dans les 4 à 6 heures suivant le début d'un processus inflammatoire pour atteindre un pic entre 24 et 48h. Sa décroissance à la résolution de ce processus est rapide avec une demi-vie d'élimination de 19h(5-7). Elle aurait par ailleurs un rôle dans l'immunité en participant à l'activation du système du complément(7).

Son utilisation initiale en tant que biomarqueur retenait sa grande sensibilité, car elle s'élève au cours de la plupart des processus inflammatoires dans un délai de 6 à 12 h, sauf en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Elle est en revanche très peu spécifique, s'élevant dans les infections bactériennes, fongiques, virales, ainsi que dans les maladies inflammatoires auto immunes, la post chirurgie, les brûlures ou les processus néoplasiques.

De nombreuses études ont voulu définir les caractéristiques de la CRP comme aide au diagnostic des patients septiques, et de surcroît les patients bactériémiques. Certaines études valident son utilisation comme biomarqueur diagnostique du sepsis, du fait de sa reproductibilité, son faible coût et de sa disponibilité(6,8).

D'autres travaux en pointent les limites en raison de son délai d'élévation et de sa pauvre spécificité. Ainsi, une élévation et une différence significative de la CRP ne sont observées qu'au bout de 12h de fièvre, et davantage au bout de 24h, entre les patients bactériémiques et les patients non bactériémiques, alors qu'aucune différence n'est observée avant ce délai(9). Elle aurait ainsi une sensibilité de 75 % (95%CI, [62-84%]) et une spécificité de 67 % (95%CI, [56-77%]) pour différencier les infections bactériennes des SRIS non infectieux, et une sensibilité de 86 % (95%CI, [65-95%]) et une spécificité de 70 % (95%CI, [19-96%]) pour différencier une infection bactérienne d'une infection virale(10).

Par ailleurs, certaines études ne la recommandent pas comme outil décisionnel dans les infections urinaires hautes étant très peu spécifique de la sévérité de la pathologie. En effet, les valeurs de CRP n'avaient aucune corrélation avec l'importance des lésions parenchymateuses rénales dues à l'infection(11).

Concernant son intérêt en tant que marqueur pronostique, la cinétique de la CRP a été décrite comme un marqueur prédictif de survie dans les premiers jours de traitement antibiotique chez les patients hospitalisés en réanimation pour sepsis(12). Son taux initial à l'admission en réanimation n'apporte néanmoins pas d'information sur le devenir des

patients septiques, suggérant que son utilité pronostique est davantage liée au suivi avec des dosages répétés qu'à un taux unique(13).

Devant ces études contradictoires, l'utilité de la CRP dans le diagnostic du sepsis reste mitigée. Certaines études ont cherché à définir l'intérêt de la CRP en ciblant une partie des patients septiques : les patients bactériémiques.

Une étude danoise de 2014 retrouve ainsi que 30% des patients bactériémiques avaient une CRP inférieure à 100 mg/L. Cependant, en conjuguant les patients présentant au moins deux critères de SRIS, et/ou ceux avec une température > 38°C et/ou ceux avec une CRP supérieure à 100 mg/L, les auteurs arrivaient à un taux de détection de 95 % des patients bactériémiques (14). Dans leur article paru en 2005, Wyllie and al ne retrouvent pas de différence significative pour la prédiction des bactériémies entre la CRP et les leucocytes et les neutrophiles(15). D'autres études se sont intéressées à ces patients bactériémiques avec des CRP basses, et retrouvent que 10 % des patients finalement bactériémiques après résultats des cultures se seraient présentés initialement avec une CRP inférieure à 20 mg/L, 23 % avec une CRP entre 21 et 100 mg/L(16).

La CRP semblerait donc être un bon indicateur de bactériémie à partir d'un certain taux, au même titre que certains critères cliniques, mais sa normalité ne permet pas d'exclure à elle seule une infection ou une bactériémie.

C. LES HEMOCULTURES

Le diagnostic de certitude d'une bactériémie repose sur la culture du liquide biologique. Les indications de prélèvements des hémocultures ne sont pas clairement définies, et différentes selon les institutions. Plusieurs études ont cependant essayé de définir des critères motivant la réalisation d'hémocultures, établissant donc des critères permettant de repérer les patients à risque de bactériémie.

Dans un article publié en 2008, Shapiro and al. ont essayé de déterminer des critères clinico-biologiques permettant de définir un modèle prédictif de bactériémie, afin de limiter le nombre d'hémocultures prélevées (27%). Ces critères comprennent des éléments biologiques, représentatifs de fonction d'organe ; aucun biomarqueur de l'inflammation n'est inclus dans ce modèle, qui pourrait prédire le risque de bactériémie chez les patients suspects d'infection(17).

Le taux de positivité des hémocultures aux urgences est faible de l'ordre de 3 à 9% (en moyenne 7%) soit 140 à 160 patients/100 000 par an. Les bactériémies à elle seule, représente un taux de 13 à 15 % de morbi mortalité(18).

La littérature retrouve un taux de contamination aux urgences plus élevé que dans le reste des services hospitaliers, estimé entre 6 à 10 % de la totalité des hémocultures positives. (19)

On estime qu'un sepsis grave complique 25% des épisodes de bactériémies, dont 17 % survenant dans les services d'hospitalisation conventionnelle(20).

Cependant, le délai de résultat des hémocultures est incompatible avec une prise en charge aux urgences. La réalisation de ce prélèvement reste pourtant cruciale pour le pourcentage de patients finalement bactériémiques, car la positivité d'une hémoculture permet un diagnostic de gravité, et guide efficacement la prise en charge antibiotique.

D. LE SEPSIS AUX URGENCES : DEFINITIONS, DEPISTAGE

a. Définitions et épidémiologie du sepsis

Le sepsis est une réponse inflammatoire de l'organisme à l'infection et le choc septique en est l'expression la plus grave. Il s'agit d'un syndrome hétérogène, dont les nouvelles définitions décrivent un syndrome lié aux facteurs du pathogène incriminé et des facteurs propres à l'hôte infecté. La différence entre infection et sepsis est donc une réaction aberrante de l'hôte face à l'infection et la présence d'une dysfonction d'organe(21).

Il s'agit également d'une pathologie fréquente est grave. Selon la littérature, environ 15 % des malades hospitalisés dans les services de réanimation présente un sepsis sévère ou choc septique, majoritairement dès leur admission (70%)(22).Pourtant, ces patients ne représenteraient que 50 % des sepsis graves observés à l'hôpital, ce qui signifierait que le reste d'entre eux sont admis en service d'hospitalisation conventionnelle(20).

b. Intérêt du diagnostic précoce du sepsis

Bien que le pronostic s'améliore ces dernières décennies, la mortalité des états septiques graves (tout stade confondu) est estimée entre 30 et 60 %(22).

Il apparait clairement que la précocité et la qualité de la prise en charge initiale conditionnent le pronostic, ainsi que la morbi mortalité des patients septiques. Ainsi, une étude de Kumar et al(23) étudiant la durée de l'hypotension jusqu'à l'administration d'antibiotiques chez les patients septiques, a montré que chaque heure de retard à l'administration était associée à 7,6 % d'augmentation de la mortalité. De la même façon, selon une autre étude, ce même retard est associé à une augmentation de 8 % du passage du sepsis vers le choc septique(24). La prise en charge hospitalière de ces pathologies correspond à des durées d'hospitalisation non négligeables, se traduisant par des coûts très élevés.

Même au long terme, les patients survivants d'un sepsis auraient plus de risques de développer ou d'aggraver des troubles cognitifs, et présenteraient une diminution franche de leur qualité de vie (limitation fonctionnelle), représentant des dépenses de santé considérables(25).

La prise en charge initiale adaptée ne peut se faire que par un dépistage efficace et précoce des patients septiques. Pour cela, les nouvelles recommandations préconisent, chez les patients identifiés comme ayant une infection, la réalisation d'un score rapide(21) (Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment), utilisable à l'accueil des urgences, qui permet d'identifier une population à risque de sepsis et d'évolution défavorable, donc de défaillance d'organe, ceci afin de permettre une prise en charge au plus précoce du diagnostic. Ce score est strictement basé sur des paramètres cliniques simples, ce qui renforce l'importance de l'examen clinique dans ce dépistage.

c. Le patient septique aux urgences

Aux urgences, la présentation clinique d'un patient infecté ou septique peut être très atypique. La probabilité pré test est donc insuffisante pour affirmer ou infirmer un diagnostic, d'où la nécessité de tests supplémentaires.

En particulier, chez le sujet âgé, les critères définis pour la suspicion d'infection ou de sepsis ne s'appliquent pas toujours, alors que, par ailleurs, la morbi mortalité du sepsis dans cette population est majeure(26). En effet, le risque de décès dans les suites d'une septicémie augmenterait avec l'âge(20).

Fontanarosa et al retrouvent que le critère de fièvre n'est pas prédictif de bactériémie (24% patients apyrétiques bactériémiques, défini par une température < 37,2°C). Les manifestations cliniques seraient dominées par la confusion et les troubles de la vigilance (51,9% vs 31,6 %)(27). D'autres études suggèrent également que des critères non typiques tels que l'altération de l'état général, chute et malaise mal étiquetés seraient déterminants dans la présentation des patients âgés septiques(26).

En raison de son faible coût (2,43 euros) et d'une méthode de dosage peu variable, la CRP est très largement dosée pour l'aide au diagnostic des patients suspects d'infection ou de sepsis. Ceci semble particulièrement vrai pour les populations âgées, chez qui l'examen clinique peut parfois induire en erreur.

Ainsi dans le service d'accueil des urgences du CHU de Nice qui a reçu 91 680 patients durant toute l'année 2016, 34893 dosages de CRP ont été réalisées sur cette même période, soit sur plus d'un tiers des patients admis.

La littérature semble confirmer son utilisation de plus en plus généralisée, retrouvant 86 % de dosage de CRP chez les patients ayant bénéficié d'hémocultures, et 70 % de dosage de CRP chez les patients n'ayant pas bénéficié d'hémocultures(15).

En effet, son coût reste faible de manière individuelle mais représente tout de même 84 799,99 euros sur la seule année 2016.

E. OBJECTIF DE L'ETUDE

Le sepsis est donc un diagnostic syndromique, fréquent, grave, dont la prise en charge doit être la plus précoce possible. Aux urgences, le clinicien s'appuie donc sur un faisceau d'arguments cliniques, puis paracliniques dont les biomarqueurs sont partie intégrante afin de différencier sepsis et SRIS non infectieux. Le taux d'erreurs entre ces deux étiologies pathogéniques serait de 14 à 18% dans les services d'urgences(28). A ce titre, nous nous sommes posés la question de savoir si la CRP, biomarqueur du sepsis largement utilisé et pourtant très peu spécifique, apportait un réel intérêt dans le dépistage des bactériémies.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le dosage de la CRP est utile pour le diagnostic des bactériémies aux urgences, en complément de l'examen clinique.

II. MATERIEL ET METHODES

A. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique réalisée au CHU de Nice du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016.

B. CRITERES D'INCLUSION

La population sélectionnée concernait les patients admis au SAU du CHU de Nice durant l'année 2016, suspect de bactériémie, preuve microbiologique d'un état septique.

Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'hémocultures et d'un dosage de CRP lors de la même consultation sur une des unités fonctionnelles du département hospitalo-universitaire de médecine d'urgence (zone médico-chirurgicale, Service d'Accueil des Urgences Vitales, zone ostéo articulaire).

C. CRITERES D'EXCLUSION

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients pour lesquels les constantes vitales d'accueil ou l'observation médicale étaient manquantes sur le dossier informatisé.
- Patients « doublons » correspondant à plusieurs occurrences pour un même patient au cours d'un seul et même passage (créées par l'envoi de plusieurs paires d'hémocultures ou de plusieurs CRP pour un seul patient).

D. CRITERES DE JUGEMENT

Notre critère de jugement principal a donc été la comparaison des courbes ROC entre la clinique (toutes les données cliniques significatives recueillies dans le plan d'étude) et la clinique additionnée de la CRP, dans la survenue d'hémocultures positives.

Nos critères de jugements secondaires ont été de comparer les courbes ROC des données cliniques seules et de la CRP seule, et enfin de comparer les courbes ROC des données cliniques, biologiques et de la CRP, ainsi que le calcul des odds ratios de chaque donnée clinique pour la survenue d'hémocultures positives.

E. RECUEIL DE DONNEES

a. Données cliniques

Pour chaque patient, un recueil de données de paramètres cliniques a été effectué via le logiciel du Terminal Urgences (dossier médical informatisé de l'ORU PACA).

Les paramètres cliniques recueillis pour chaque patient étaient les constantes vitales prises à l'accueil des urgences, à savoir la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, l'oxygénodépendance, la température, l'évaluation des troubles de la vigilance par le score de Glasgow. Les tensions artérielles ont été converties par calcul en pression artérielle moyenne via la formule de Lian $(PAS + 2 \times PAD) / 3$.

Le score de Glasgow calculé par les médecins a été préféré au score de Glasgow établi à l'accueil des urgences. Le score de Glasgow a été coté à 15 pour les patients présentant un score de Glasgow altéré correspondant à leur état de base (altération cognitive, séquelles motrices).

La fréquence respiratoire calculée par les médecins a été préférée à la mesure automatique par impédancemétrie, chaque fois qu'elle était présente dans les données cliniques.

Les données démographiques ont également été recueillies soit l'âge et le sexe. Concernant l'histoire clinique, les données recueillies étaient la présence d'une antibiothérapie préalable, définie par une prise dans les 24h précédant la consultation, ainsi que le délai d'apparition des symptômes motivant la consultation, supérieur ou inférieur à 24h.

Concernant l'examen clinique, pour chaque patient ont été recueillis le ou les points d'appels relatifs à une porte d'entrée infectieuse, retrouvés lors de l'examen physique du médecin. Ils ont été classés par point d'appel pulmonaire, abdominal, neuroméningé, ORL, cutané ou ostéo articulaire et urinaire.

Les critères pour la détermination des points d'appel étaient :

- ✓ Point d'appel pulmonaire : signes de lutte respiratoire, toux avec expectorations purulente, auscultation pulmonaire pathologique, sensation de dyspnée accompagnée d'un des éléments précédents.
- ✓ Point d'appel urinaire : signes fonctionnels urinaires type dysurie, pollakiurie, impériosités mictionnelles. Pyurie, hématurie, douleurs lombaires, rétention aigüe d'urine, bandelette urinaire positive sauf traces de leucocyturie (leucocyturie supérieure ou égale à deux croix, nitrites positifs).
- ✓ Point d'appel neuroméningé : syndrome méningé comprenant la raideur de nuque, photo-phonophobie, signes de Kernig, Brudzinski positifs. Troubles du comportement

chez un patient naïf de pathologie neuropsychiatrique et n'ayant pas d'autres points d'appel clinique. Céphalées accompagnées d'un ou plusieurs des éléments précédents.

- ✓ Point d'appel abdominal : Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, présence d'ascite associée à une douleur abdominale, défense abdominale, contracture abdominale.
- ✓ Point d'appel cutané ou ostéoarticulaire : inflammation locale d'un tégument associée à une douleur, douleur articulaire unique avec signes d'inflammation locale
- ✓ Point d'appel ORL :odynophagie, masse pharyngée, rétro-pharyngée ou rétro auriculaire, rhinorrhée purulente, otalgie, otorrhée, signe de cellulite de la face.

Chaque patient pouvait présenter aucun, un ou plusieurs points d'appel clinique relatifs à une porte d'entrée infectieuse après lecture des informations de son dossier clinique. Les patients ont par la suite été répartis en deux groupes : avec ou sans point d'appel clinique. Pour les patients présentant deux ou plus points d'appel clinique, il a été convenu de les ajouter au groupe des patients avec points d'appel clinique.

b. Données biologiques

Pour chaque patient, le recueil des données biologiques a été effectué via les départements de biochimie, d'hématologie et de bactériologie du CHU de Nice.

La CRP a été recueillie pour chaque patient, étant notre critère d'inclusion principal. Sa méthode de dosage au CHU de Nice est l'immunoturbidimétrie (Cobas 8000 de Roche Diagnostics®), avec des valeurs de références à 0 à 5 mg/L.

Les autres données biologiques recueillies ont été celles nécessaires pour le calcul du score de SOFA, à savoir les plaquettes, la bilirubine, les globules blancs, la créatinine.

Les données biologiques manquantes pour ces quatre items n'ont pas donné lieu à des exclusions de patients, puisque les critères principaux concernaient les données cliniques, la CRP, et les hémocultures. Cependant, les analyses statistiques les concernant ont donc été réalisées sur des effectifs plus faibles.

c. Définition des hémocultures positives

Les hémocultures sont la mise en culture d'échantillon de sang à travers deux flacons aérobie et anaérobie, réalisant un set d'hémocultures. Les patients bactériémiques sont définis par des hémocultures poussant à des germes dits non contaminants. La contamination d'une hémoculture correspond à la pousse d'un organisme durant la mise en culture, malgré son absence dans l'échantillon de sang.

Ont donc été considérées comme hémocultures positives non contaminées, les hémocultures retrouvant des microorganismes tels que *S. Pneumoniae*, *E. Coli* et

entérobactéries, P. Aeruginosa, S. Pyogenes, N. Meningitis, S. Aureus, fongémie quelque ce soit l'organisme.

Ont été considérées comme hémocultures positives contaminées, les hémocultures retrouvant des microorganismes de type corynebactéries, P. Acnes, staphylocoques à coagulase négative. Devant le risque faible mais possible de véritable bactériémie à ces germes, les dossiers des hémocultures dites contaminées à ces germes ont été revus afin de déterminer leur pathogénicité. Les arguments pour une bactériémie à ces germes étaient le contexte clinique évocateur (terrain d'immunodépression, possibilité d'infection nosocomiale, matériel prothétique/ cathéters veineux centraux), plus d'un set d'hémoculture positif (deux flacons positifs) aux urgences ou dans les 48 à 72h suivant la consultation aux urgences (hospitalisation), temps de pousse inférieur à 3 à 5 jours.

Via cette méthode issue du Clinical Microbiology Review(29), toutes les hémocultures considérées comme contaminées ont été retirées du pool de patients avec hémocultures positives, pour être inclus dans le pool de patients à hémocultures négatives (Annexe 1).

d. Analyse statistique des données

Un fichier Excel regroupant l'ensemble des hémocultures réalisées aux urgences a été matché avec un autre fichier regroupant l'ensemble des résultats de biochimie et d'hématologie de la même période afin de coupler les résultats correspondants. Cette analyse faisant appel à plusieurs dizaines de milliers de patients, a été rendue possible grâce à la réalisation d'une programmation Visual Basic Access permettant d'automatiser la tâche.

La correspondance a été réalisée à partir du nom, prénom, date de naissance et jour de consultation. Tous les doublons ont été supprimés. Seules les hémocultures retrouvant des germes reconnus comme pathogènes ont été considérées comme positives, les autres étant considérées comme des contaminations. L'analyse des données a été réalisée grâce à l'utilisation de deux logiciels : Statview (SAS Institute, version 5.0, NY, 1998) et MedCalc (MedCalcStatistical Software version 17.2, OstendBelgium, 2017).

Les pourcentages ont été comparés par un test du chi² et les moyennes par un test t pour séries non appariées après vérification de la normalité de la distribution. Le caractère discriminant des variables quantitatives pour prévoir la positivité des hémocultures a été testé par construction de courbes ROC. La recherche de facteurs indépendants associés à la positivité des hémocultures a été réalisée par régression logistique selon une méthode pas à pas descendant.

Nous avons ainsi pu construire un modèle clinique par le calcul des probabilités résiduelles et la construction des courbes ROC correspondantes. L'adjonction ou non de la CRP à ce modèle et la comparaison des surfaces sous les courbes ROC a permis de connaître l'apport de la CRP à la clinique pour dépister des patients bactériémiques. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

III. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Sur l'année 2016, 3703 patients ont bénéficié d'un dosage de CRP et d'hémocultures au cours d'un même passage aux urgences.

Après exclusions des patients aux données cliniques manquantes et des doublons, 3376 patients ont finalement été inclus dans l'analyse de données. Sur ces 3376 patients, 258 ont présentés des hémocultures positives, tout germe confondu, soit 7,6 % de la population étudiée.

Après revue des hémocultures, 160 hémocultures sont finalement retenues comme positives à un germe contaminant, soit un taux de contamination de 38 % (98 hémocultures définies contaminées) et 4,7 % d'hémocultures positives vraies. Le diagramme de flux, représenté par la figure 1, résume les inclusions de patients dans notre travail.

L'âge moyen de notre population est de 65,5 ans (17-105). Nous retrouvons 47,6 % de femmes, pour 52,4% d'hommes, soit un sex ratio de 1-1.

61,7 % des patients admis étaient fébriles (définis par une température supérieure ou égale à 38,3). 53,9 % présentaient des symptômes depuis plus de 24 heures et 15,1 % d'entre eux avaient bénéficié d'une antibiothérapie préalable à leur passage aux urgences.

Concernant le nombre de point d'appel clinique, représenté par la figure 2, on constate que 72 % de patients avec un point d'appel clinique unique, contre 26 % n'en présentant pas.

La répartition des différents types de points d'appels cliniques dans notre population a été représentée par la figure 3.

30% des patients étaient oxygénorequérants à l'arrivée dans le service.

11,5% d'entre eux présentaient des troubles de la vigilance.

Figure 1 : Flow chart

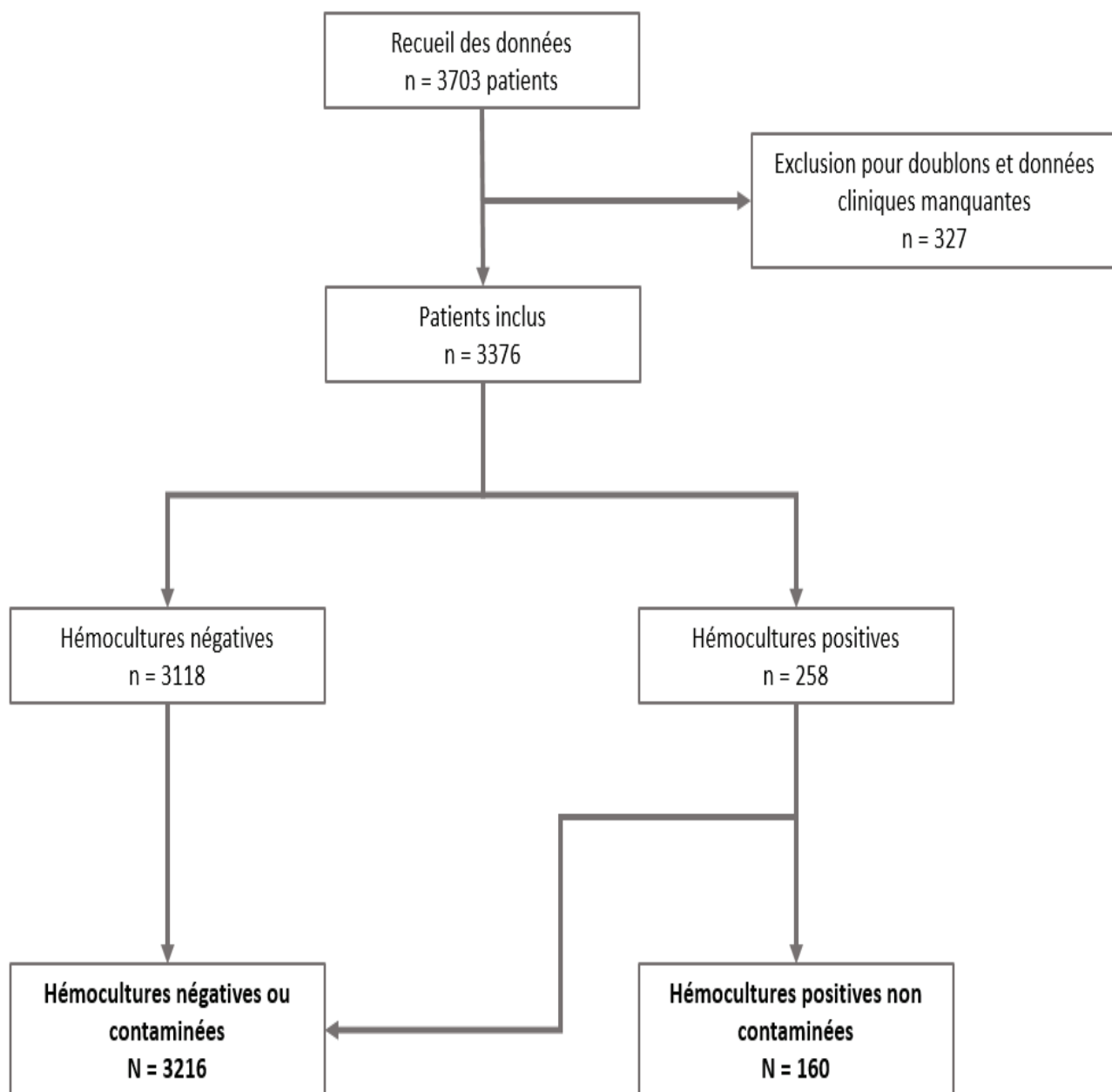


Figure 2 : Répartition du nombre de points d'appel clinique

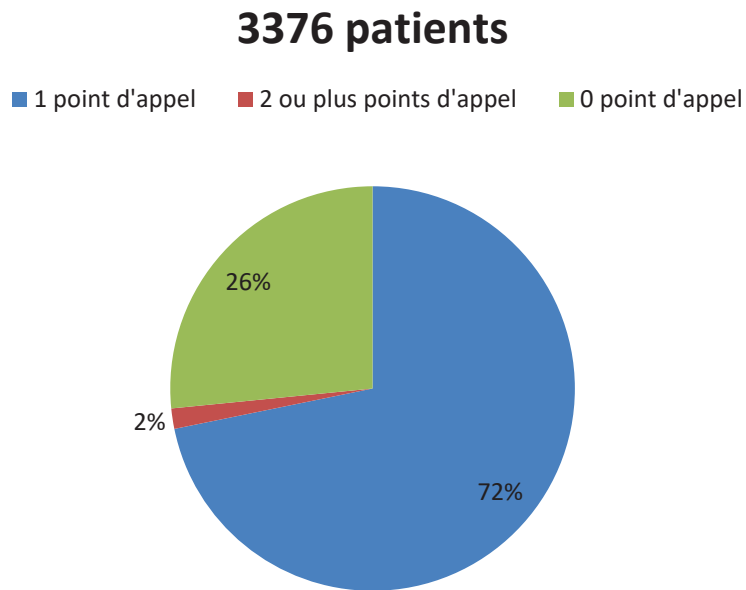
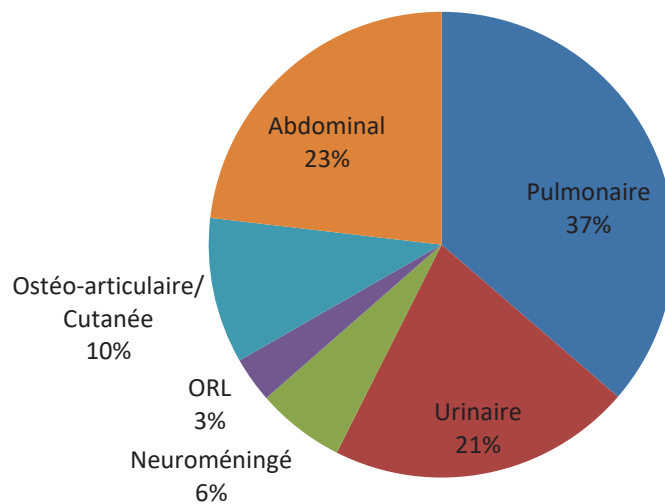


Figure 3 : Répartition par points d'appel clinique

Répartition des points d'appel clinique



B. ANALYSE DE LA SURVENUE D'HÉMOCULTURES POSITIVES POUR CHAQUE VARIABLE

a. Données démographiques

Les sex ratios dans les groupes hémocultures négatives et positives étaient respectivement de 1-1, et 1-4. L'analyse n'a pas retrouvé de différence significative entre le sexe et la survenue d'hémocultures positives ($p = 0,12$).

Il existe une différence significative entre l'âge et la survenue d'hémocultures positives ($p = 0,0065$), retrouvant des patients plus âgés de 4,8 ans en moyenne dans le groupe des hémocultures positives.

b. Données anamnestiques

Concernant la prise d'antibiothérapie préalable, le pourcentage de patients était de 15,2 % chez les non bactériémiques, et de 13,1 % chez les bactériémiques. Il n'existait pas de différence significative entre la prise d'antibiothérapie préalable et le risque d'avoir une hémoculture négative ($p < 0,47$).

Concernant le délai d'apparition des symptômes, 54,1% des patients non bactériémiques se sont présentés après 24 heures d'évolution, contre 51,3% chez les bactériémiques. Il n'existait pas de différence significative entre le délai d'apparition des symptômes et le risque d'avoir des hémocultures positives ($p < 0,64$).

Ces deux variables n'ont donc pas été incluses dans l'analyse multivariée.

c. Données cliniques

Il existe une association significative entre les hémocultures et le point d'appel clinique. 87,5 % des patients avec hémocultures positives présentaient un point d'appel clinique contre 72,7 % des hémocultures négatives ($p < 0,0001$). Le risque d'avoir une hémoculture positive était multiplié par 2.6 (OR) chez les personnes qui présentaient un point d'appel clinique relatif à une porte d'entrée infectieuse.

Concernant les autres données cliniques, les patients avec hémocultures positives présentaient, de manière significative, une fréquence cardiaque plus haute ($p < 0,001$), une pression artérielle moyenne plus basse ($p < 0,001$), une température plus haute ($p < 0,001$), une fréquence respiratoire plus haute ($p = 0,04$).

A noter que l'analyse de la fréquence respiratoire a été réalisée sur un effectif beaucoup plus faible de patients ($n = 1115$).

L'oxygénodépendance initiale n'était pas significativement liée à la présence d'hémocultures positives ($p = 0,79$). 21,9 % des patients avec hémocultures positives

présentaient des troubles de la vigilance, contre 10,9 % pour les hémocultures négatives ($p < 0,001$). Le risque d'avoir une hémoculture positive est multiplié par 2.3 (OR) chez les personnes qui présentent des troubles de la vigilance.

d. Données biologiques

Les résultats de CRP étaient significativement supérieurs dans le groupe des hémocultures positives (169,7 mg/l, $\pm 134,2$), par rapport au groupe hémocultures négatives (93,8 mg/l $\pm 100,8$), ($p < 0,001$).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le taux de plaquettes et la survenue d'hémocultures positives. Les plaquettes n'ont donc pas été incluses dans le modèle en analyse multivariée.

Les taux de créatinine ($\mu\text{mol/l}$), de bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) et de globules blancs ($10^9/\text{l}$) étaient significativement supérieurs dans le groupe hémocultures positives ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$)

Tous les résultats concernant la survenue d'hémocultures positives pour chaque variable recensée sont résumés dans le tableau 1.

Variables		Hémocultures négatives (n=3216)	Hémocultures positives (n=160)	p
Présence d'un point d'appel clinique, n (%)	Non	877 (27,3%)	20 (12,5%)	<0,001
	Oui	2339 (72,7%)	140 (87,5%)	
Délai de consultation, n (%)	<24h	1472 (45,9%)	77 (48,7%)	0,645
	>24	1737 (54,1%)	81 (51,3%)	
Sexe	F	1540 (47,9%)	66 (41,5%)	0,116
	H	1676 (52,1%)	93 (58,5%)	
Oxygénodépendance, n (%)	Oui	2260 (70,3%)	102 (63,8%)	0,079
	Non	956 (29,7%)	58 (36,3%)	
Trouble de la vigilance, n (%)	Non	2864 (89,1%)	125 (78,1%)	<0,001
	Oui	352 (10,9%)	35 (21,9%)	
CRP (mg/l)		n = 3216 93,8 ± 100,8	n = 160 169,7 ± 134,2	<0,001
Age (années)		n = 3216 65,3 ± 22,1	n = 160 70,2 ± 18,7	0,006
Pression artérielle moyenne (mmHg)		n = 3216 92,9 ± 17,1	n = 160 87,9 ± 19,3	0,001
Fréquence cardiaque (BPM)		n = 3216 95,0 ± 8,1	n = 160 87,9 ± 19,3	<0,001
Fréquence respiratoire (Cycles/minute)		n = 1020 25,5 ± 8,1	n = 95 27,3 ± 9,8	0,04
Température (°C)		n = 3216 38,4 ± 1,1	n = 160 38,7 ± 1,5	<0,001
Créatinine (µmol/L)		n = 3192 101,0 ± 77,4	n = 160 142,2 ± 133,7	<0,001
Bilirubine (µmol/L)		n = 2352 14,0 ± 18,5	n = 144 23,0 ± 27,3	<0,001
Globules blancs (10 ⁹ /L)		n = 2937 12,4 ± 7,3	n = 153 14,8 ± 15,1	<0,001
Plaquettes (10 ⁹ /L)		n = 2907 248,7 ± 89,1	n = 159 238,2 ± 91,8	0,163

Tableau 1. Résultats de l'analyse univariée

C. ANALYSE MULTIVARIEE DE LA CLINIQUE ET CRP

Concernant chaque variable quantitative, les caractéristiques discriminantes retrouvées pour prévoir la positivité des hémocultures étaient :

- 55 ans pour l'âge
- 117 bpm pour la fréquence cardiaque
- 75 mmHg pour la pression artérielle moyenne
- 39,2°C pour la température

Ces caractéristiques ont été incluses dans le modèle clinique en association avec la présence ou non de point d'appel clinique, de troubles de la vigilance et d'oxygénodépendance.

a. Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a comparé les courbes ROC de notre modèle clinique seul et de ce même modèle avec addition de la CRP, pour la survenue d'hémocultures positives. La différence entre les deux courbes était significative en faveur du modèle incluant la clinique et la CRP ($p = 0,001$). Les courbes sont disponibles en figure 4.

Les aires sous la courbe du modèle clinique et du modèle clinique + CRP étaient respectivement de 0,72 IC 95% [0,70-0,74], et 0,76 IC 95 % [0,75-0,78]. L'oxygénodépendance n'a pas été inclus dans le modèle clinique pour cette comparaison.

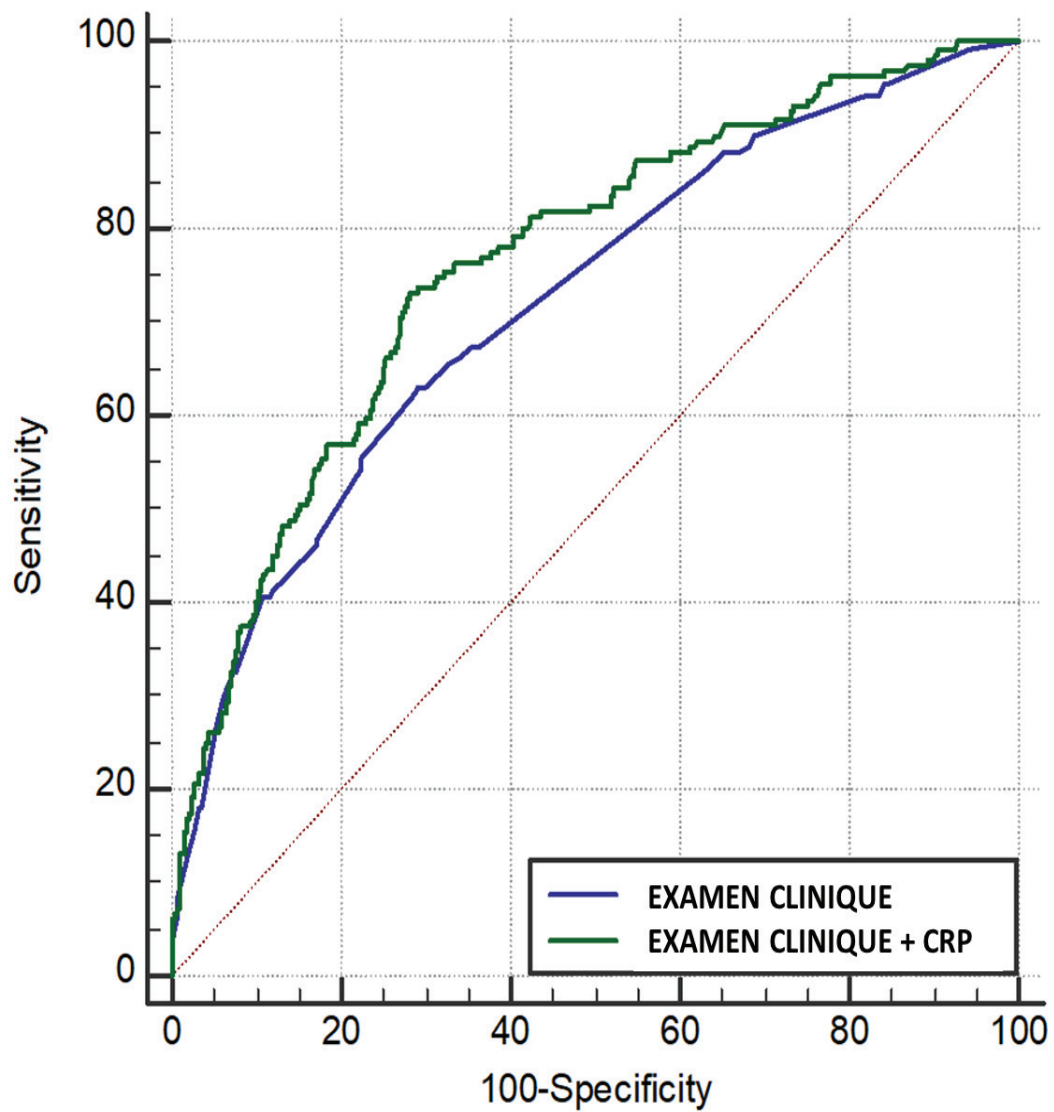


Figure 4 : Comparaison des courbes ROC Clinique / Clinique + CRP

b. Analyse du critère de jugement secondaire

La comparaison des courbes ROC de la clinique seule et de la CRP seule ne retrouvait pas de différence significative ($p = 0,1448$).

Les courbes sont disponibles en figure 5.

Les aires sous la courbe pour la CRP et l'examen clinique sont respectivement de 0,679, IC 95 % [0,66-0,69], et 0,721, IC 95 % [0,705-0,736].

La tendance est donc supérieure pour la clinique mais de manière non significative.

Le calcul des odds ratios pour les variables cliniques et la CRP sont disponibles dans le tableau 2.

Variables	Odds Ratio (95% IC)
Age (55)	1.74 (1.13-2.68)
CRP	1.004 (1.003-1.006)
FC (117)	2.94 (2.03-4.25)
PAM (75)	2.13 (1.45-3.13)
Température (39.2)	2.33 (1.63-3.31)
Point d'appel	2.19 (1.34-3.57)
Trouble de la vigilance	2.05 (1.34-3.14)
Oxygénodépendance	0.70 (0.48-1.01)

Tableau 2 : Odds ratios de chaque variable pour la détection d'une bactériémie

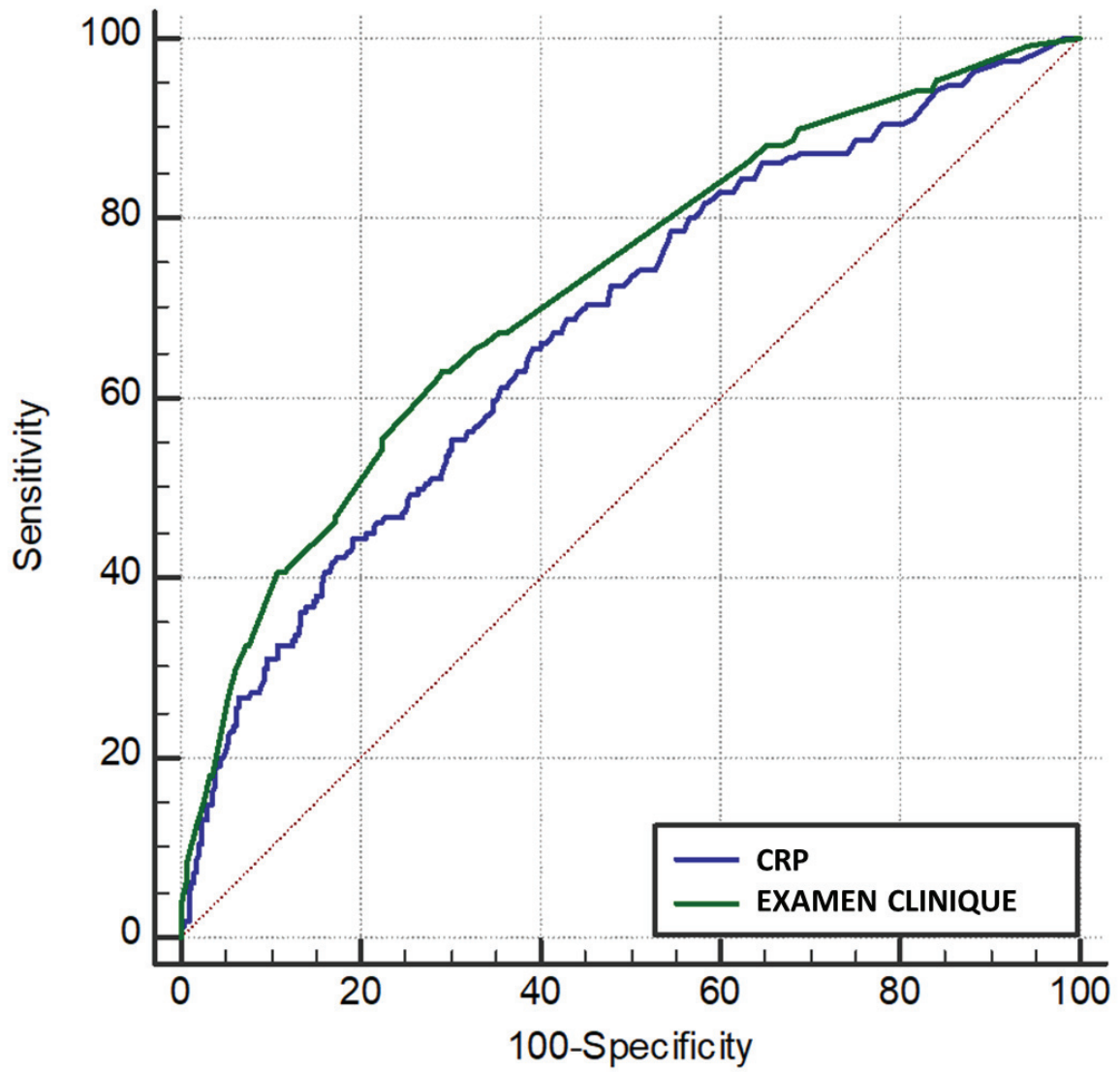


Figure 5 : Comparaison des courbes ROC CRP et examen clinique.

Nous avons finalement comparé les données de l'examen clinique, de la CRP, et de la biologie. Le recueil de données concernant la biologie étant incomplet, cette analyse a été réalisée sur un effectif plus faible de notre pool de patients (n = 2490, 144 hémocultures positives)

Pour chaque régression, nous avons réalisé une courbe ROC permettant de définir une aire sous la courbe :

- 0,728 IC 95% [0,71 - 0,75], pour l'examen clinique
- 0,714 IC 95% [0,69 - 0,73] pour la biologie (Créatinine/ Bilirubine/ Globules Blancs)
- 0,68 IC 95% [0,66 - 0,70] pour la CRP

La comparaison de ces trois courbes ROC est visualisable en figure 6.

Il n'existait pas de différence significative entre la biologie et l'examen clinique dans la survenue d'hémocultures positives (p = 0,62)

Il n'existait pas de différence significative entre la biologie et la CRP dans la survenue d'hémocultures positives (p = 0,20).

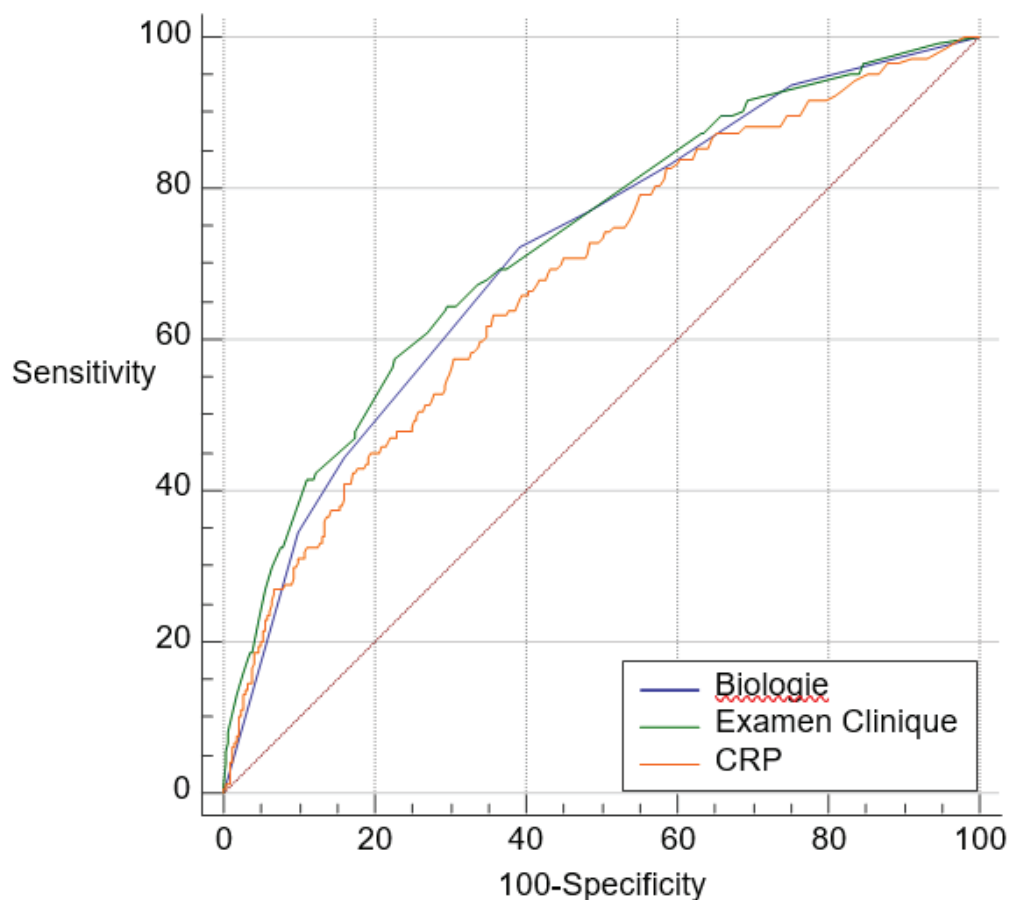


Figure 6 : Comparaison des courbes ROC : Examen clinique/ CRP / Biologie

IV. DISCUSSION

Le sepsis, et de surcroît les bactériémies, représentent une cause majeure de morbi mortalité(20,22,25). Le dépistage précoce de ces patients représente un véritable défi en pratique quotidienne dans le service d'accueil des urgences. Devant la généralisation du dosage de la CRP comme biomarqueur de l'inflammation(15), en dépit parfois de données cliniques informatives, notre étude s'est intéressée à déterminer son intérêt par rapport à l'examen clinique dans la détection des patients bactériémiques.

Paramètres généraux / population étudiée

L'âge moyen de notre population est de 65 ans, ce qui correspond aux données de la littérature concernant les études réalisées chez les patients septiques et/ou bactériémiques(20,22,30,31).

Par ailleurs, les patients plus âgés étaient plus à risque de bactériémies, avec une différence d'âge d'en moyenne 5 ans dans le groupe des hémocultures positives. L'âge serait donc un facteur prédictif de survenue de bactériémie, et potentiellement de sepsis et/ou sepsis sévère, donnée fréquemment évoquée dans la littérature descriptive de notre population générale vieillissante(32,33).

Pris séparément les données de l'examen clinique semblent être des indicateurs précieux des patients bactériémiques. Dans notre étude, les facteurs de risques de présenter une bactériémie étaient la température (> 39.2), la pression artérielle moyenne (< 75 mmHg), les troubles de la vigilance. Toutes ces variables si elles étaient présentes, multipliaient le risque d'avoir une hémoculture positive par deux environ, sauf la fréquence cardiaque, qui, si elle était supérieure à 117, augmentait le risque par 3. Cela rappelle l'importance de l'évaluation des critères de SRIS(34), significativement liés à l'incidence des bactériémies dans notre population.

Nous notons également l'importance des troubles de la vigilance, de novo, même s'il s'agit d'une donnée parfois difficile à évaluer dans le service des urgences (détermination de troubles cognitifs, évaluation de leur aggravation pour des patients dont les antécédents ne sont pas toujours connus).

Concernant les hémocultures, le taux d'hémocultures positives (4,7 %) correspond dans notre étude aux données de la littérature, estimées entre 3 et 9 %(19,29). La faible positivité pourrait être en rapport en partie avec la méthode de prélèvement dans le service des urgences. En effet, le volume de sang prélevé dans les hémocultures est parfois insuffisant et crée un manque de sensibilité pour la détection des pathogènes. Il est possible que certains patients avec des hémocultures négatives aient été bactériémiques.

Par ailleurs, le taux de contamination dans notre étude est particulièrement élevé (plus d'un tiers des hémocultures positives), représentant 4 fois le taux retrouvé dans la

littérature dans le service d'accueil des urgences(19). Cela peut être dû aux conditions d'asepsie de prélèvement souvent difficile à respecter, en raison probablement du flux constant de patients et de la surcharge de travail du personnel paramédical. (Nécessité de porte fermée, porte de masque, de gants, désinfection des bouchons des flacons, etc..).

D'autre part, certaines hémocultures ont pu être considérées comme contaminante par excès, constituant un biais de sélection. En effet, il est davantage réalisé un seul set d'hémocultures aux urgences (patient non hospitalisé), ce qui a pu, dans le cas d'hémocultures positives à germes type *S. coagulase négative*, rendre parfois difficile la répartition(29).

Les résultats de notre étude montrent que l'adjonction de la CRP à un modèle clinique améliore les paramètres de celui-ci pour la détection d'une bactériémie chez les patients suspects de sepsis (AUC 0,76). Ce résultat va dans le sens de la pratique courante qui fait de la CRP un marqueur très prescrit dans les services d'urgences.

La plupart des études évaluant l'intérêt de la CRP dans le sepsis s'intéresse le plus souvent à un diagnostic d'organe(11,35), de surcroît dans une population très sélectionnée dans les méthodologies, ne correspondant pas à la pratique clinique courante d'un service d'urgences. Le but de cette étude est de déterminer l'impact de l'ensemble de l'examen physique sur la détection des bactériémies par rapport à la CRP, donnée relativement peu étudiée contrairement aux constantes vitales, critères de SRIS (8,9,14,34) et aux autres paramètres biologiques dosés en routine (9,15,28).

La CRP est un marqueur dont le dosage est relativement stable et rapide d'un laboratoire à un autre. En connaissant les limites de son utilisation et les facteurs individuels pouvant modifier sa concentration pour chaque patient, elle reste un marqueur de l'inflammation très sensible et relativement spécifique. Son utilisation aux urgences pourrait donc être stratifiée dans les populations de patients où le diagnostic clinique est pris en défaut par une absence de point d'appel, le doute du clinicien à la suite de son examen physique. Cela permettrait de limiter son dosage dans les situations où la probabilité d'une infection d'organe est déjà forte à la collection de l'ensemble des données cliniques.

Cependant, si la CRP apporte un argument supplémentaire dans la détection des bactériémies, elle ne permet pas de conclure dans un sens ou un autre, et son résultat ne doit pas retarder ou limiter les investigations complémentaires nécessaires au diagnostic de sepsis.

Pour notre objectif secondaire, nous comparons l'intérêt de la clinique seule contre la CRP seule. Il est bien évident qu'un résultat franchement en faveur de la CRP serait aberrant. Si la CRP permettait à elle seule de diagnostiquer de façon plus sensible et spécifique les bactériémies sans nécessité de recours à des éléments cliniques, le principe même de

l'utilisation des biomarqueurs serait contredit. Ici, nous montrons que l'examen clinique ne peut être remplacé par le dosage seul de CRP.

Effectivement, la CRP s'élève dans une grande majorité de situation marquant un processus inflammatoire. L'hyperthermie reflète par exemple un processus inflammatoire, et de ce fait la CRP est rarement normale. Pour autant, cela ne définit pas nécessairement une infection bactérienne ni une bactériémie. La CRP est donc, plus qu'un marqueur d'infection, le miroir de l'importance d'un processus inflammatoire(7).

Rappelons que la CRP présente un délai hépatique de synthèse, faisant d'elle un marqueur parfois normal lors de la phase précoce de l'infection (pic à 24-48h). Ainsi, à moins de 24h de début des symptômes, le taux de CRP peut être faussement rassurant, et cela représente tout de même 46% de notre population suspecte de bactériémie.

La comparaison des données biologiques (créatinine, globules blancs, bilirubine) avec la CRP et les données cliniques n'a pas montré de différence significative pour la survenue d'hémocultures. Cette analyse a été basée sur un nombre plus faible de patients, devant le manque de données biologiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective, qui, comme souvent, présente la principale faiblesse de recueillir des données incomplètes. Effectivement, les dossiers des urgences sur lesquels se basent le recueil de données sont souvent peu exhaustifs, parfois incomplets, voire contradictoires entre les observations des étudiants internes, et des médecins séniors.

De plus, on déplore un certain nombre de données manquantes, réalisant un biais d'information majeur, notamment concernant la fréquence respiratoire, recueillies pour à peine 1/3 des patients inclus (33%). Cela a pu influencer les résultats en défaveur de notre modèle clinique, la fréquence respiratoire étant un critère majeur du diagnostic précoce, ainsi que l'évaluation de la gravité du sepsis(30). En effet, une FR > 30 cycles par minute est liée à un risque presque trois fois supérieur d'admission en soins intensifs dans les 24h heures suivant l'admission aux urgences, indépendamment des autres constantes d'accueil(35).

Dans notre plan d'étude, il n'a pas été recueilli les antécédents des patients inclus (insuffisance hépato cellulaire, ou les traitements en cours, autres qu'antibiotiques) pouvant avoir un impact sur la concentration de la CRP. En effet, la performance diagnostique d'un biomarqueur varie en fonction des caractéristiques pathologiques de la population étudiée (36). Même si dans cette étude, la population étudiée concernait le patient tout venant suspects de sepsis (prélèvement CRP et hémocultures), quel que soit son terrain, il se peut que certaines concentrations aient donc été faussées.

Par ailleurs, la population de patients que nous étudions ne représente pas tous les patients suspects de sepsis se présentant aux urgences, elle se concentre sur les patients suspects de bactériémie, ce qui est sensiblement différent. Toutes les bactériémies ne sont pas nécessairement des sepsis graves(20), et inversement. Le but était cependant de sélectionner une population relativement globale, pour laquelle le point d'appel infectieux n'est pas forcément évident.

Ainsi, nous retrouvons ¼ de notre population pour laquelle il n'existe pas de point d'appel clinique évident. Cela prend une importance considérable dans la détection des bactériémies, devant la significativité franche de la survenue d'hémocultures positives chez des patients présentant un point d'appel clinique franc (OR 2.6).

Par ailleurs, le diagnostic d'une infection bactérienne aux urgences est tout à fait différent selon son point d'appel. Dans l'ensemble des patients suspects de sepsis aux urgences, s'il est relativement aisé d'obtenir rapidement une preuve bactériologique sur des urines, le diagnostic d'une pneumopathie aigüe communautaire s'avère plus difficile. Une étude s'intéresse à l'efficacité de la CRP dans le diagnostic de la pneumopathie aigüe communautaire, et ne retrouve pas de cut off suffisamment discriminant pour confirmer ou infirmer ce diagnostic, dans une population pourtant déjà présélectionnée présentant des symptômes pulmonaires et systémiques(36). Dans notre étude, la proportion des patients présentant des symptômes pulmonaires s'élève à plus d'un tiers de la population, et tous ne présentaient pas forcément de la fièvre.

En effet, 61.7 % des patients inclus dans l'analyse étaient fébriles (défini par une température > ou égale à 38.3) à l'admission. Donc un peu plus de la moitié des patients admis pour suspicion de sepsis, bénéficiant d'hémocultures étaient fébriles. Il est vrai que la littérature semble admettre que la fièvre, indépendamment, est un mauvais facteur prédictif de bactériémie(27), et il n'est pas possible à la vue du manque de données annexes (frissons, décision d'antibiothérapie) de déterminer un pourcentage d'hémocultures peu informatives car réalisées dans une population présentant un faible risque de bactériémie(17). Par ailleurs, ce constat est probablement biaisé par le recueil des constantes d'accueil uniquement, ne permettant pas d'évaluer les patients qui ont présenté de la fièvre ou une aggravation clinique durant leur passage aux urgences.

Le biomarqueur idéal dans le sepsis a un double intérêt : individuel pour éviter d'autres procédures diagnostiques et traiter rapidement, et collectif pour réduire la pression de sélection des antibiotiques.

Finalement, même si la CRP n'est que peu spécifique, il n'existe pas de marqueurs diagnostics à l'heure actuelle, reproduisant sa sensibilité ou apportant une spécificité pour les infections bactériennes quel que soit leur point d'appel. Si la PCT est plus spécifique d'infections bactériennes, son utilisation n'est validée en termes de seuils décisionnels que

dans les infections respiratoires basses(37,38), et les infections neuroméningées(39,40). Le coût d'une PCT ne permet également pas d'en généraliser son dosage. Quant au lactate, il est utile dans le diagnostic d'infections sévères(21) et permet surtout une approche pronostique des patients en choc septique(41). D'ailleurs, il existe toujours d'autres études en cours évaluant l'intérêt clinique et thérapeutique d'autres biomarqueurs pour le diagnostic du sepsis.

Il aurait été déterminant de recenser la décision ou non d'antibiothérapie du clinicien pour chaque patient, afin de déterminer l'utilité de la CRP dans la prise en charge thérapeutique. En effet, la décision thérapeutique par mise en route rapide d'une antibiothérapie est en définitive la finalité du dépistage précoce des bactériémies.

Cependant, cette information, initialement souhaitée, n'a pas pu être recueillie car trop peu souvent notifiée sur les dossiers médicaux des urgences. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective en suivant le clinicien, afin de définir si la décision d'antibiothérapie change après réception de la CRP, modifiant l'intuition du médecin à l'issue de son examen clinique. Cela permettrait de déterminer plusieurs groupes de patients, via un modèle clinique et en prenant en compte d'autres facteurs tels que l'expérience du praticien, la fréquentation des urgences au moment de l'examen physique, pour lesquels l'addition d'un dosage de CRP serait utile et ceux où elle ne le serait pas.

V. CONCLUSION

Le but de cette étude est de rappeler que l'utilisation d'un biomarqueur dépend de la probabilité clinique pré test, qu'il peut modifier jusqu'à une probabilité post test (faible pour l'abstention thérapeutique, forte pour l'intervention thérapeutique). Une utilisation généralisée de ces biomarqueurs sans bonne évaluation de leur apport préalable peut amener à des décisions médicales erronées.

Nos résultats montrent que l'apport de CRP est significatif en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies, sans pour autant atteindre des performances suffisantes pour confirmer ou infirmer une septicémie. Nos objectifs secondaires rappellent que l'addition d'examens complémentaires, et notamment des biomarqueurs, n'a de sens qu'après la réalisation d'un examen clinique minutieux permettant de guider une suspicion diagnostique et d'engager une thérapeutique.

Cette étude comporte néanmoins de nombreux biais, nécessitant une vérification de ces résultats en analyse prospective, et ne permet pas de conclure avec certitude sur l'intérêt de la CRP dans la détection des bactériémies chez les patients se présentant aux urgences pour suspicion de sepsis.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. avr 2010;112(4):1023- 40.
2. Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence Based Emergency Medicine; Part 4: Pre-test and Post-test Probabilities and Fagan's nomogram. *Emergency*. 2016;4(1):48- 51.
3. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 31 juill 1975;293(5):257.
4. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 11 févr 1999;340(6):448- 54.
5. Les Biomarqueurs en médecine d'urgence - Des données | Yann-Erick Claessens | Springer [Internet]. [cité 13 août 2017]. Disponible sur: <http://www.springer.com/us/book/9782817802961>
6. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. mars 2002;28(3):235- 43.
7. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. déc 1999;17(6):1019- 25.
8. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. nov 2004;30(11):2038- 45.
9. Lee C-C, Hong M-Y, Lee N-Y, Chen P-L, Chang C-M, Ko W-C. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med*. mai 2012;30(4):562- 9.
10. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2004;39(2):206- 17.
11. Claessens Y-E, Schmidt J, Batard E, Grabar S, Jegou D, Hausfater P, et al. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2010;16(6):753- 60.
12. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 15 juill 2011;15(4):R169.
13. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med*. mai 2009;35(5):909- 13.

14. Lindvig KP, Henriksen DP, Nielsen SL, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, et al. How do bacteraemic patients present to the emergency department and what is the diagnostic validity of the clinical parameters; temperature, C-reactive protein and systemic inflammatory response syndrome? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 15 juill 2014;22:39.
15. Wyllie DH, Bowler ICJW, Peto TEA. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol.* avr 2005;58(4):352- 6.
16. Knudtzen FC, Nielsen SL, Gradel KO, Lassen AT, Kolmos HJ, Jensen TG, et al. Characteristics of patients with community-acquired bacteremia who have low levels of C-reactive protein (≤ 20 mg/L). *J Infect.* févr 2014;68(2):149- 55.
17. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med.* oct 2008;35(3):255- 64.
18. Laupland KB, Gregson DB, Flemons WW, Hawkins D, Ross T, Church DL. Burden of community-onset bloodstream infection: a population-based assessment. *Epidemiol Infect.* août 2007;135(6):1037- 42.
19. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baughman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. *J Clin Microbiol.* avr 2009;47(4):1021- 4.
20. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1996;154(3 Pt 1):617- 24.
21. 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- 10.
22. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* avr 2004;30(4):580- 8.
23. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1589- 96.
24. Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration Is Associated With Progression to Septic Shock in Severe Sepsis Patients. *Crit Care Med.* avr 2017;45(4):623- 9.
25. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 27 oct 2010;304(16):1787- 94.

26. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis.* 24 juill 2013;13:346.
27. Fontanarosa PB, Kaeberlein FJ, Gerson LW, Thomson RB. Difficulty in predicting bacteremia in elderly emergency patients. *Ann Emerg Med.* juill 1992;21(7):842- 8.
28. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med.* juill 2012;43(1):97- 106.
29. Hall KK, Lyman JA. Updated Review of Blood Culture Contamination. *Clin Microbiol Rev.* oct 2006;19(4):788- 802.
30. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* mars 2003;31(3):670- 5.
31. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med.* mai 2017;52(5):622- 31.
32. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* janv 2006;34(1):15- 21.
33. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med.* avr 2004;32(4):992- 7.
34. Chou H-L, Han S-T, Yeh C-F, Tzeng I-S, Hsieh T-H, Wu C-C, et al. Systemic inflammatory response syndrome is more associated with bacteremia in elderly patients with suspected sepsis in emergency departments. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 9 déc 2016 [cité 8 oct 2017];95(49). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266068/>
35. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc F-X, Benjoar M, Ficko C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care* [Internet]. 2015 [cité 8 oct 2017];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608327/>
36. Farley H, Zubrow MT, Gies J, Kolm P, Mascioli S, Mahoney DD, et al. Emergency department tachypnea predicts transfer to a higher level of care in the first 24 hours after ED admission. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* juill 2010;17(7):718- 22.
37. 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 Lond Engl.* 21 févr 2004;363(9409):600- 7.

38. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 9 sept 2009;302(10):1059-66.
39. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. juin 2000;28(6):1828-32.
40. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juin 1999;28(6):1313-6.
41. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. mai 2009;37(5):1670-7.

VII. ANNEXE : DONNEES RELATIVES AUX HEMOCULTURES
CONTAMINEES.

Date	Age	Sexe	Germe	Justification contamination h = hémoculture, f = flacon	CRP
Jan. 2016	49	f	S.epidermidis	1 h/1, < 5ml, pas de facteur de risque	146
Jan. 2016	64	f	S.hominis	1 h/1, < 5ml, pas de facteur de risque	475
Jan. 2016	30	f	S.hominis	1 h/1, < 5ml, pas de facteur de risque	90
Jan. 2016	72	h	S.haemolyticus	1h/2, 1f/2 < 5 ml, clinique non évocatrice	176
Jan. 2016	74	f	S.constellatus	1 h/1 < 5ml, 39h pousse, pas de facteurs de risque, clinique non évocatrice	77
Jan. 2016	94	h	S.epidermidis	1h/1, 1f/2, < 5ml, 21h pousse, pas de facteurs de risque, clinique non évocatrice	22
Fév. 2016	51	h	St.coag-	1 h/3, pas de facteurs de risque, diagnostic de légionellose	165
Fév. 2016	78	f	S.capitis	1h/1, 1 f/2, 39h de pousse, clinique non évocatrice	19
Fév. 2016	81	f	S.epidermidis	1 h/3	239
Fév. 2016	79	f	S.hominis	1h/1, 2 f/2, 25h pousse, < 5 ml, pas de facteurs de risque	7
Fév. 2016	68	h	S.capitis	1h/1, 1 flacon/2, flore polymicrobienne	193
Fév. 2016	35	h	S.hominis	1h/1, 2 f/2, 21h pousse, < 5ml, pas de facteur de risque	198
Fév. 2016	35	h	S.hominis	1h/1, 2 f/2, flore polymicrobienne, 5 ml, 28h pousse, clinique non évocatrice (diagnostic grippe)	7
Fév. 2016	50	h	B.fragilis	1hemoc/1, 1flacon/2, < 5 ml 27h, clinique non évocatrice, pas de facteur de risque	5
Fév. 2016	82	h	S.capitis	1 h/4	301
Mars 2016	59	h	S.hominis	1h/3	26
Mars 2016	37	f	S.epidermidis	1h/2	243
Mars 2016	82	h	S.epidermidis	1h/1, 1f/2, 19h, <5ml, clinique non évocatrice	5
Mars 2016	31	h	S.epidermidis	1h/1, 1f/2, 25h, clinique non évocatrice	11
Mars 2016	56	f	S.hominis	1h/1, 1f/2, diagnostic microbiologique grippe	9
Mars 2016	88	h	S.epidermidis	1h/3	86
Mai 2016	42	h	S.epidermidis	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	10
Mai 2016	87	f	S.epidermidis	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	90
Mai 2016	41	f	S.hominis	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	32
Mai 2016	51	f	S.hominis	1h/1, 2f/2, 74h pousse, clinique non évocatrice	2
Mai 2016	27	h	S.capitis	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	11
Juin 2016	84	f	S.epidermidis	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	159
Juin 2016	52	h	S.hominis	1h/2, 2f/2, clinique non évocatrice	513
Juin 2016	87	h	S.hominis	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	6
Juin 2016	72	f	St.coag-	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	21
Juin 2016	30	h	M.luteus	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	3
Juin 2016	50	h	S.hominis	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	4
Juin 2016	83	f	S.hominis	1h/3, 1f/2	71
Juil. 2016	65	f	A.neuui	1h/1h, 1f/2, clinique non évocatrice	33
Juil. 2016	33	f	S.epidermidis	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	0
Juil. 2016	95	f	St.coag-	1h/1, 2f/2, 16h, flore polymicrobienne	82
Juil. 2016	71	h	S.haemolyticus	1h/1 1f/2, clinique non évocatrice	132

Juil. 2016	55	f	S.epidermidis	1h/3, 1f/2	12
Juil. 2016	37	h	Coryne.minutissimum	1h/2, 1f/2	1
Juil. 2016	90	h	S.hominis	1H/1,1F/2, clinique non évocatrice	18
Juil. 2016	84	h	BGP aérobie	1h/2	4
Aout 2016	66	f	S.hominis	1h/3, 1f/2	44
Aout 2016	88	h	S.epidermidis	1h/2 1f/2	72
Aout 2016	90	f	S.hominis	1h/3, 1f/2	7
Aout 2016	55	h	BGP corynéforme	1h/2, 1f/2	40
Aout 2016	35	f	M.luteus	1h/2, 1f/2	1
Aout 2016	58	f	S.epidermidis	1h/1,2f/2, clinique non évocatrice	49
Aout 2016	24	h	S.hominis	1h/1,2f/2 clinique non évocatrice	124
Aout 2016	29	h	S.epidermidis	1h/1,1f/2	11
Sept. 2016	85	h	S.pettenkoferi	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	184
Sept. 2016	57	h	S.haemolyticus	1h/12f/2 clinique non évocatrice	72
Sept. 2016	72	f	S.epidermidis	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	58
Sept. 2016	36	h	S.warneri	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	1
Sept. 2016	20	f	S.hominis	1h/1, 1f/2, clinique non évocatrice	0
Sept. 2016	50	f	S.epidermidis	1h/2, 1f/2 clinique non évocatrice	453
Sept. 2016	88	h	S.pettenkoferi	1h/2,1f/2 clinique non évocatrice	14
Sept. 2016	63	h	S.capitis	1h/3, 1f/2	510
Oct. 2016	29	f	S.auricularis	1h/3, 1f/2	261
Oct. 2016	79	f	S.epidermidis	1h/3, 2f/2	37
Oct. 2016	81	h	S.epidermidis	1h/2,2f/2 clinique non évocatrice	137
Oct. 2016	85	f	S.epidermidis	1h/2, 1f/2 clinique non évocatrice	2
Oct. 2016	92	h	P.acnes		258
Oct. 2016	74	h	S.hominis	1h/1, 1f/2 clinique non évocatrice	131
Oct. 2016	27	h	S.capitis	1h/1,1f/2 clinique non évocatrice	4
Oct. 2016	79	h	S.epidermidis	1H/3	25
Oct. 2016	69	H	S.epidermidis	1H/1,1F/2 clinique non évocatrice	280
Oct. 2016	79	h	S.hominis	1h/1, 1f/2 clinique non évocatrice	112
Oct. 2016	85	h	S.haemolyticus	1h/1, 1f/2 clinique non évocatrice	211
Oct. 2016	81	h	S.epidermidis	1h/2, 1f2 clinique non évocatrice	285
Oct. 2016	51	h	S.hominis	1h/3	45
Oct. 2016	81	h	S.capitis	1h/h, 1f/2 flore polymicrobienne	149
Nov. 2016	24	h	S.capitis	1h/4	103
Nov. 2016	79	h	S.epidermidis	1h/2	89
Nov. 2016	74	h	S.hominis	1h/1,1f/2, clinique non évocatrice	5
Nov. 2016	57	f	S.anginosus	1h/3	70
Nov. 2016	72	h	P. harei	1h/1, 1f/2	8
Nov. 2016	85	h	S.epidermidis	1h/2 clinique non évocatrice	87
Nov. 2016	89	f	S.epidermidis	1h/1, 2f/2 clinique non évocatrice	25
Nov. 2016	90	f	S.epidermidis	1h/1h,1f/2, clinique non évocatrice	279
Déc. 2016	36	f	S.pettenkoferi	1h/1;1f/2, clinique non évocatrice	0
Déc. 2016	88	f	M.luteus	1h/h, 1f/2, clinique non évocatrice	47
Déc. 2016	87	f	D.hominis	1h/h,1f/2 flore polymicrobienne	57

Déc. 2016	90	f	S.hominis	1h/h, 1f/2 clinique non évocatrice	107
Déc. 2016	69	f	M.luteus	1h/1, 1f/2	18
Déc. 2016	83	h	S.epidermidis	1H/1, 1f/2	4
Déc. 2016	88	f	S.hominis	1h/2, 1f/2	281
Déc. 2016	85	f	Pseudoclavibactersp	DECES, pas d'anamnèse	9
Déc. 2016	67	f	S.epidermidis	1h/2, 1f/2	377
Déc. 2016	65	h	S.pettenkoferi	DECES, pas d'anamnèse	171
Déc. 2016	77	f	S.epidermidis	1h/1h,1f/2, clinique non évocatrice	155
Déc. 2016	87	h	S.warneri	1h/2,1f/2, clinique non évocatrice	232
Déc. 2016	84	f	BGP ana	1h/3 1f/2	12
Déc. 2016	50	h	S.hominis	1h/3	221
Déc. 2016	72	h	S.mutans	1h/2, 1f/2 34h, clinique non évocatrice	4
Déc. 2016	92	f	S.epidermidis	1h/2, flore polymicrobienne	137
Déc. 2016	51	f	C.afermentans	1h/1, 1f/2	68
Déc. 2016	24	f	S.hominis	1h/1, 1f/2, diagnostic de grippe	5
Déc. 2016	79	h	Corynebacterium sp	1h/1, clinique non évocatrice	33

RESUME

Intérêt de la CRP en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies chez les patients suspects de sepsis admis aux urgences.

Le dépistage précoce du sepsis, pathologie lourde de morbidité, représente un défi pour les cliniciens dans les services d'urgences. A ce titre, le dosage de la CRP, biomarqueur de l'inflammation se généralise de plus en plus en pratique quotidienne.

Objectif: Déterminer si le dosage de la CRP est utile pour le diagnostic des bactériémies aux urgences, par rapport à l'examen clinique.

Méthode: Une étude rétrospective a été conduite dans le service des urgences du CHU de Nice durant l'année 2016. Tous les patients ayant bénéficié d'un dosage de CRP et d'hémocultures ont été inclus. Le recueil de données concernait les constantes vitales d'accueil (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle moyenne, oxygénorequérance, score de Glasgow, température), la présence ou non d'un point d'appel clinique infectieux, les données biologiques (plaquettes, globules blancs, créatinine, bilirubine). Un modèle clinique (incluant les constantes vitales et les données de l'examen physique) a été construit par le calcul de probabilité et l'adjonction ou non de la CRP à ce modèle a permis de connaître l'apport de la CRP à la clinique pour dépister des patients bactériémiques par comparaison des surfaces sous les courbes ROC.

Résultat: Après exclusion des données manquantes, 3376 patients ont été inclus dans l'analyse, dont 3216 hémocultures négatives pour 160 hémocultures positives. Chaque constante vitale était significativement liée à la survenue d'hémocultures positives ($p < 0.001$) sauf l'oxygénorequérance. Le risque d'occurrence de bactériémie était deux fois supérieur pour toutes les constantes vitales, sauf pour la fréquence cardiaque, qui était de trois. La différence entre les deux courbes ROC (clinique /clinique et CRP) était significative en faveur du modèle incluant la clinique et la CRP ($p = 0,001$). Les aires sous la courbe du modèle clinique et du modèle clinique + CRP étaient respectivement de 0,72 IC 95% [0,70-0,74], et 0,76 IC 95 % [0,75-0,78].

Conclusion: L'apport de la CRP est significatif en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies, sans pour autant atteindre des performances suffisantes pour confirmer ou infirmer une septicémie. Il y aurait un intérêt à la réalisation d'une étude prospective pour développer un modèle clinique pour lequel l'adjonction de la CRP serait utile, ceci afin d'éviter d'en généraliser son dosage.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.