

Biologie et urgence



Dr Emmanuel Montassier

Les examens complémentaires politiquement corrects

- ◆ Afin d 'optimiser la prise en charge diagnostique de l 'usager-acteur de sa maladie, celui-ci a bénéficié des examens suivants: NFS, Gazométrie artérielle, iono, bilan hépatique, VS, électrophorèse, CRP, etc....
- ◆ Comme on savait pas ce qu 'avait le malade, on a demandé des tas d 'examens dont la signification exacte nous échappe, mais qui avaient le mérite de retarder l 'heure de la décision...

LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE AU SAU

- ❖ Le raisonnement **INTUITIF** faisant appel à l'expérience et à ce que l'on a appris.
- ❖ Le raisonnement **OBJECTIF** plus scientifique, qui repose sur les probabilités bayésiennes, mais qui suppose une bonne connaissance de la valeur prédictive des signes dans la population étudiée
- ❖ ... et quelle que soit la démarche, **LE TEMPS** est une dimension supplémentaire, spécifique et contraignante...

10 Questions clés à se poser avant de prescrire un examen complémentaire

1. A quelle question précise cet examen doit-il m'aider à répondre?
2. La réponse à cette question va-t-elle vraiment modifier la prise en charge du patient?
3. Avant de réaliser l'examen, quelle probabilité *a priori* (probabilité pré-test) j'attribue à mon hypothèse?
4. Ne puis-je pas avancer dans ma réflexion en complétant l'interrogatoire et l'examen physique?
5. Ai-je exploité complètement les examens complémentaires dont je dispose à ce stade?

10 Questions clés à se poser avant de prescrire un examen complémentaire

6. Quels sont les risques de cet examen ?
7. Puis-je prévenir ou limiter ces risques?
8. Ai-je expliqué au patient la justification de cet examen, le bénéfice que j'en attends, les risques qu'il comporte?
9. Lui ai-je décrit concrètement comment allait se passer cet examen?
10. Est-il d'accord? ...
.... On pourrait rajouter un 11ème point : A-t-il compris?

Le préalable à la demande d 'examens complémentaires

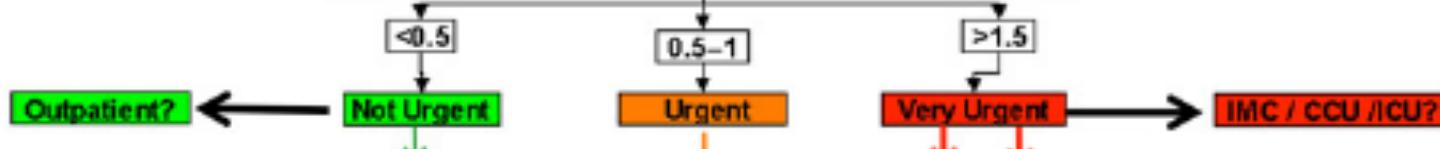
- ❖ Diagnostic cliniquement évident = aucun examen complémentaire à visée diagnostique (éventuellement pour juger du retentissement). Ex : pneumopathies, PNA, infections cutanées...
- ❖ L 'examen complémentaire doit :
 - Aider au diagnostic
 - Aider à la prise en charge et à l 'orientation...

LES EXAMENS BIOLOGIQUES DEVANT UNE SUSPICION DE SEPSIS AU SAU : POUR QUOI FAIRE ?

- ❖ Pour **confirmer** une probabilité pré-test moyenne ou forte
- ❖ Pour **éliminer** définitivement une faible probabilité pré-test
- ❖ Pour **aider** à l 'orientation du patient et à la décision thérapeutique (antibiothérapie ou abstention)

Cardio-respiratory Signs & Symptoms
(History & Symptoms: Chest-Pain, Dyspnea, Cough)

Emergency Triage with Biomarker Score (e.g. MTS) & Pro-ADM?

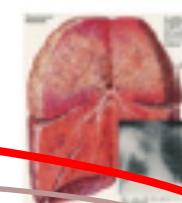
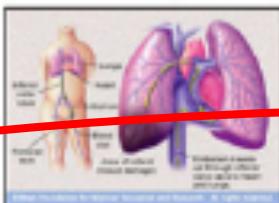


Shorter Door-to-Needle Time Improved Outcome
Risk Stratified Site-of-Care Decision Improved Allocation of limited Health Care Resources

Routine evaluation
(Lab, ECG, X-ray)

Skilled Clinical Differential Diagnosis
AMI? VTE? AHF? RTI?

Overruling criteria
("Special Cases")



Diagnostic Biomarker Panel!

e.g. Hs-cTnT (ng/L)

D-dimer ($\mu\text{g/L}$)

e.g. BNP (ng/L)

PCT ($\mu\text{g/L}$)



Earlier Goal Directed Diagnosis & Therapy

Imaging!
Anticoagulation!

Echocardiography!
Diuretics!

CCU / Lysis
Revascularisation!

Microbiology
Antibiotics!

La Numération des Globules Blancs

* Ni Sensible, Ni Spécifique

* AUGMENTATION : (Callaham 1986)

- ◆ Stress
- ◆ Etats inflammatoires
- ◆ Maladies malignes
- ◆ Pertes sanguines
- ◆ Syndromes myéloprolifératifs
- ◆ Médicaments (lithium, stéroïdes)
- ◆ Convulsions, grossesse

La Numération des Globules Blancs

*AUGMENTATION : (suite)

- ◆ Chirurgie récente
- ◆ Exercice physique
- ◆ Tabagisme
- ◆ Arrivée au SAU... etc ...

La Numération des Globules Blancs

* EN PEDIATRIE (Mc Carthy 1977)

- ◆ Température $> 40^{\circ}\text{C}$ + Leucocytose $> 15\ 000/\text{mm}^3$ = BACTERIEMIE dans 50% des cas

* CHEZ L'ADULTE (Finkelstein 1983)

- ◆ 26 à 40% des patients bactériémiques ont une leucocytose $< 10\ 000/\text{mm}^3$

La Numération des Globules Blancs

APPENDICITE : RAPPORTS DE VRAISEMBLANCE (Snyder 1999)

GB	Appendicite (+)	Appendicite (-)	RVN	RVP
4000-7000	2 %	21 %	10	-
...		
...		
...		
19000-22000	8 %	0 %	-	Infini
	$\Sigma = 100\%$	$\Sigma = 100\%$		

PHYSIOLOGIE DES MARQUEURS DU SEPSIS

LA CRP (ou protéine C réactive)

- produite par les hépatocytes
- connue depuis 1930
- augmente sous l'effet de multiples stimuli (infection, chirurgie, traumatismes, toutes les situations inflammatoires)
- augmente 12 à 18 heures après le début du sepsis
- dosage par turbidimétrie ou immuno-néphéломétrie

PHYSIOLOGIE DES MARQUEURS DU SEPSIS

LA PROCALCITONINE (PCT)

- précurseur de la calcitonine
- clivage neuro-endocrine (thyroïde, poumon, pancréas)
- libération de PCT: induite par l'endotoxine
 - pic à H6, puis plateau jusqu'à H24
- normale < 0,1 ng/ml
- sepsis: jusqu'à 1000 ng/ml, voire au-delà

PHYSIOLOGIE DES MARQUEURS DU SEPSIS

La Procalcitonine (2)

- site de production: le foie? production par les hépatocytes après stimulation par TNFa et IL6
- délétère en grande quantité (=valeur pronostique)?
- dosage:méthode sandwich immuno-luminométrique
 - limite de détection 0,1 ng/ml
- ou semi-quantitative (immuno-chromato)
 - BIOLOGIE DEPORTEE?..en pratique difficile (centrifugation)

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES MARQUEURS ?

- ❖ Définition de la valeur "normale"
 - définition du biologiste ($CRP < 5 \text{ mg/l}$, $PCT < 0,1 \text{ ng/ml}$)
- ❖ Définition des valeurs "cliniquement significatives"
 - contributives pour la prise en charge par le clinicien

LA MESURE DE L 'IMPACT DES DONNEES

❖ L'utilisation du nomogramme de Fagan

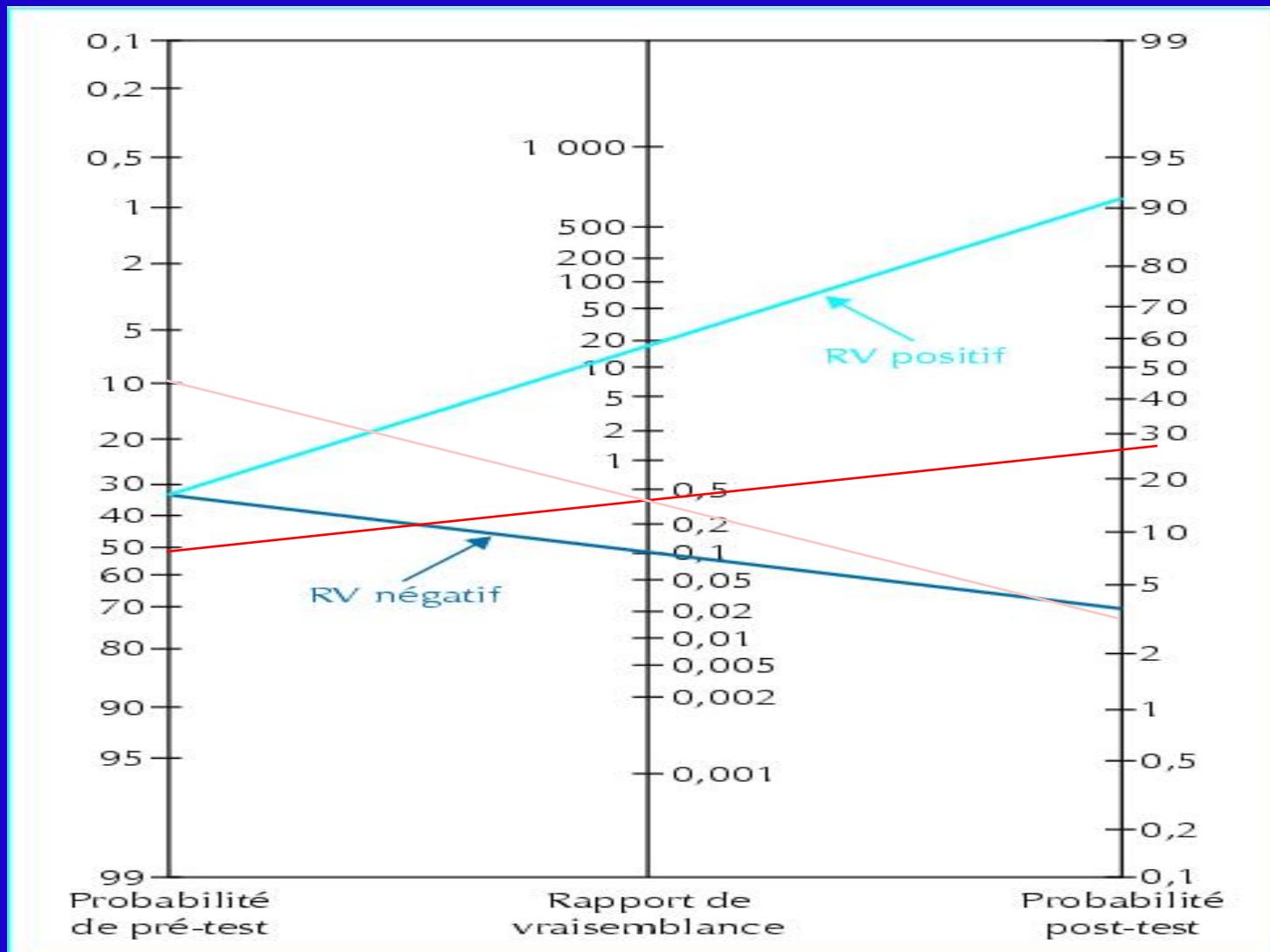
- Détermination de la probabilité pré-test
- La probabilité post-test dépend du **rapport de vraisemblance** du test.
- La probabilité post-test devient la probabilité pré-test préalable au test suivant etc ...

Les rapports de vraisemblance

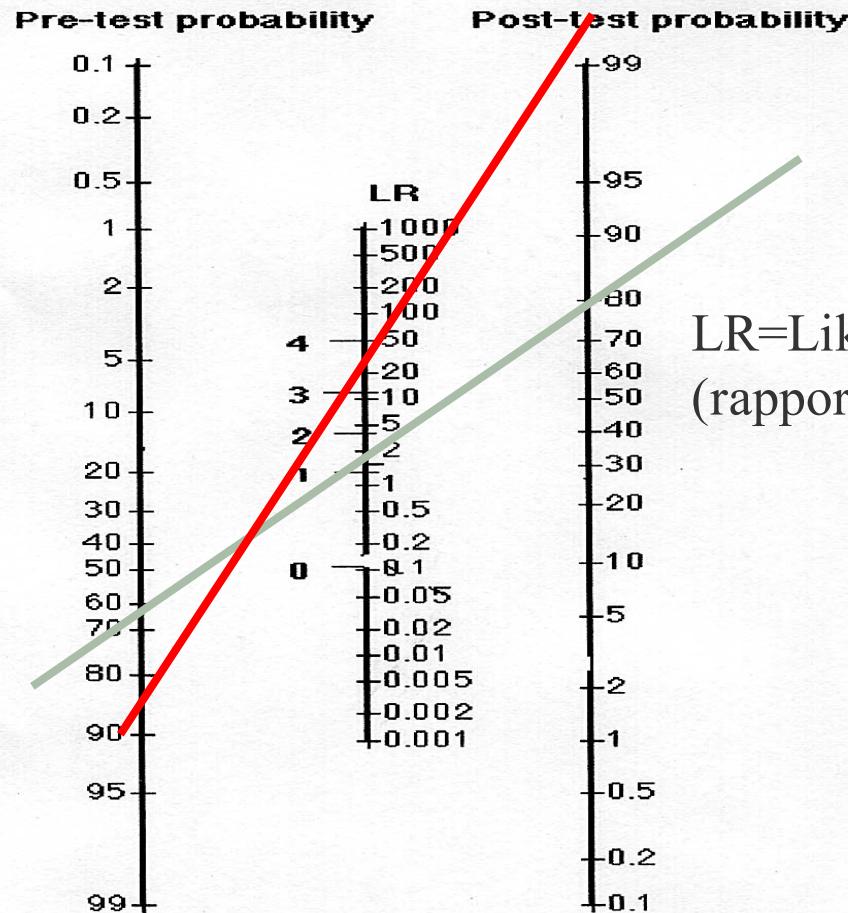
☞ **Le rapport de vraisemblance positif (RV(+)) est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test positif quand la personne n'est pas malade = impact d'un test positif**

☞ **Le rapport de vraisemblance négatif (RV(-)) est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test négatif quand la personne n'est pas malade = impact d'un test négatif**

La démarche diagnostique: le nomogramme de Fagan

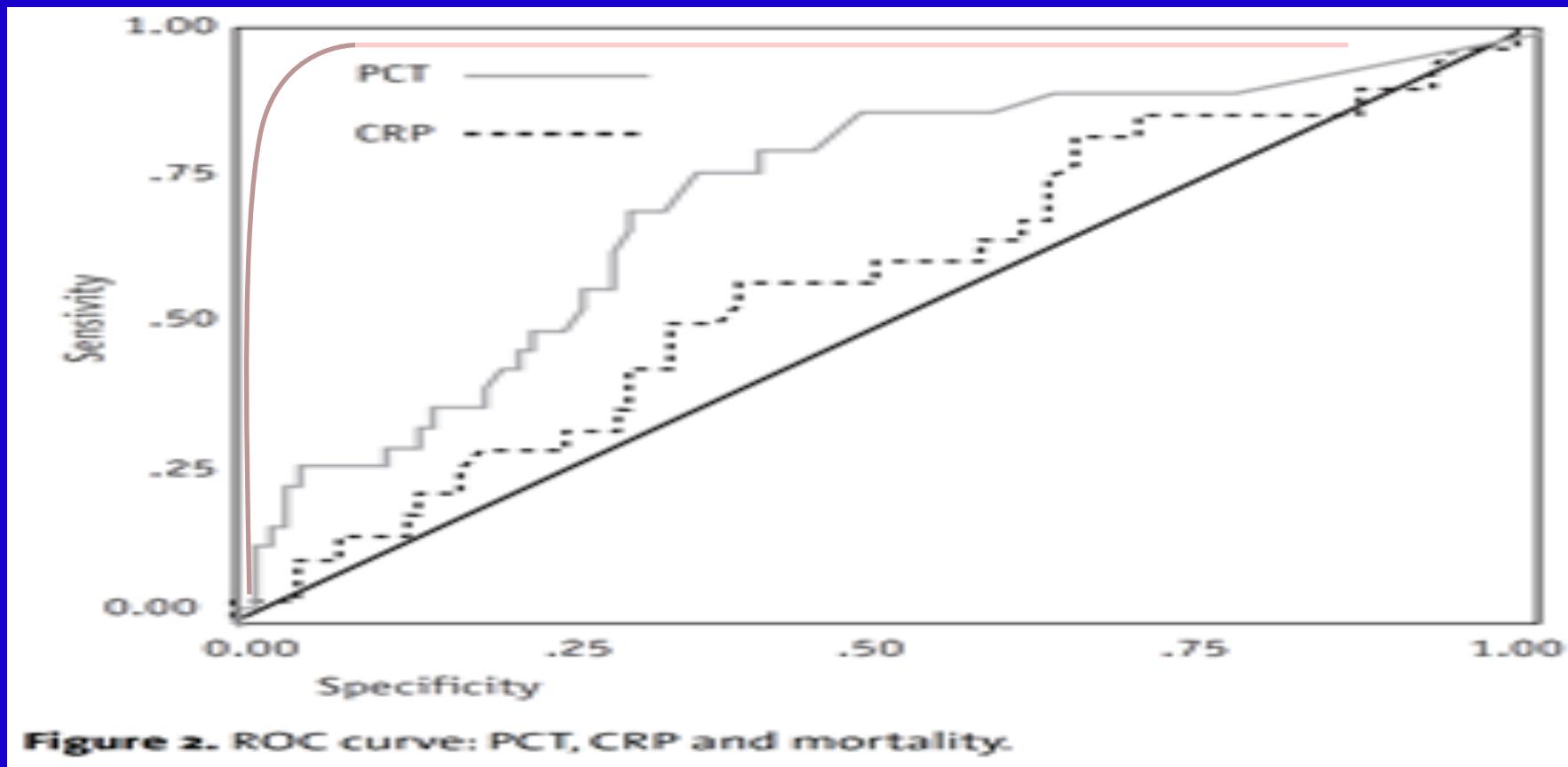


Nomogramme de Fagan



LR=Likelihood ratio
(rapport de vraisemblance)

C'est quoi une courbe ROC?



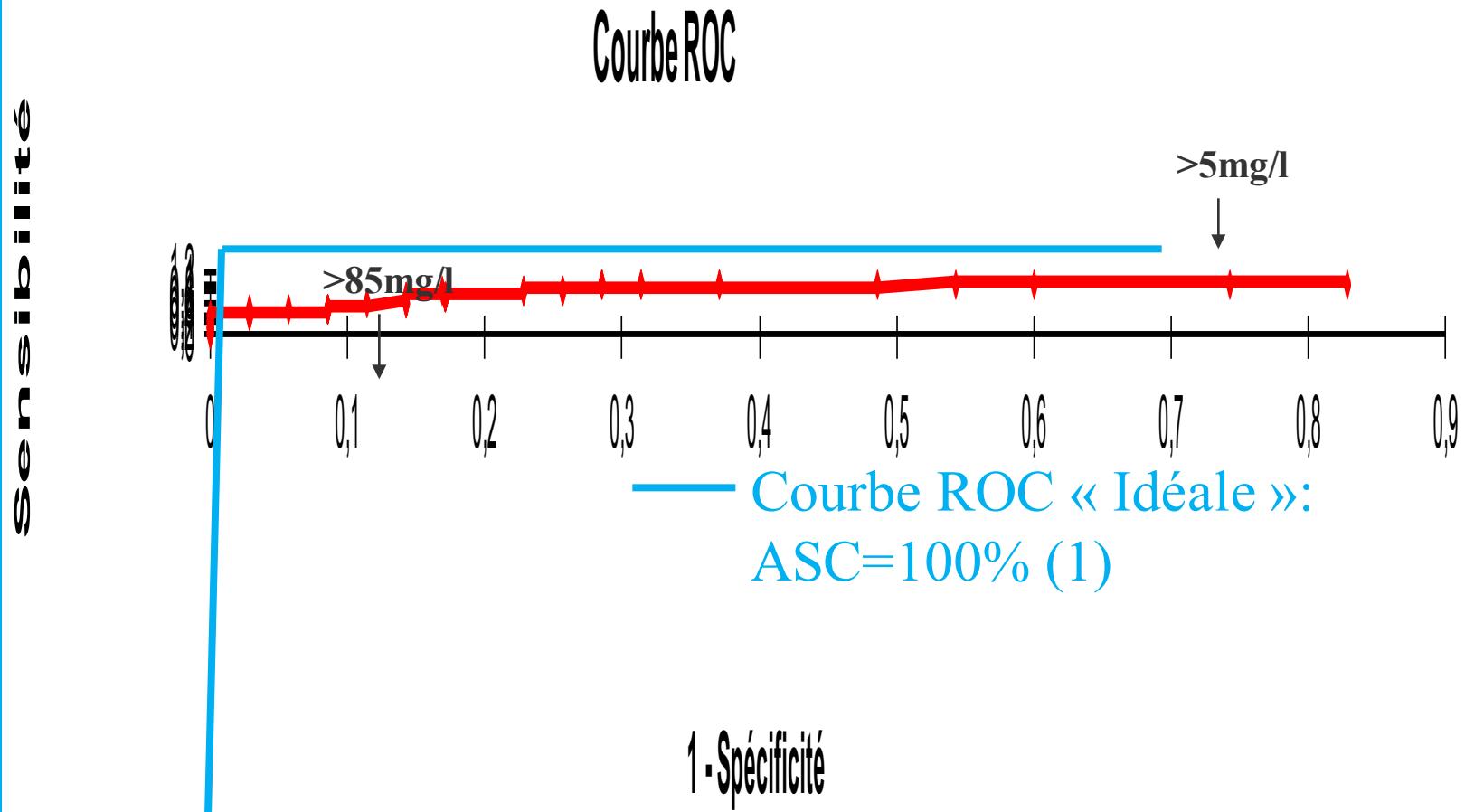
Boussekey N et al (Infection, 2005)

QUEL SEUIL POUR LA CRP AU SAU ?

N. Asseray et al. SFMU 2002

- ❖ Etude prospective incluant 72 patients sur 6 mois suspects d'infections médicales
- ❖ Dosage CRP à l'admission
- ❖ Cliniciens « aveugles » du résultat de la CRP:
 - 2 urgentistes classent les malades d'après le dossier du SAU
 - «Gold standard» = diagnostic rétrospectif retenu par un jury d'experts, d'après l'ensemble des données du séjour hospitalier (à l'exception de la CRP)

DETERMINATION DU SEUIL DE LA CRP



INTERPRETATION DES RESULTATS :

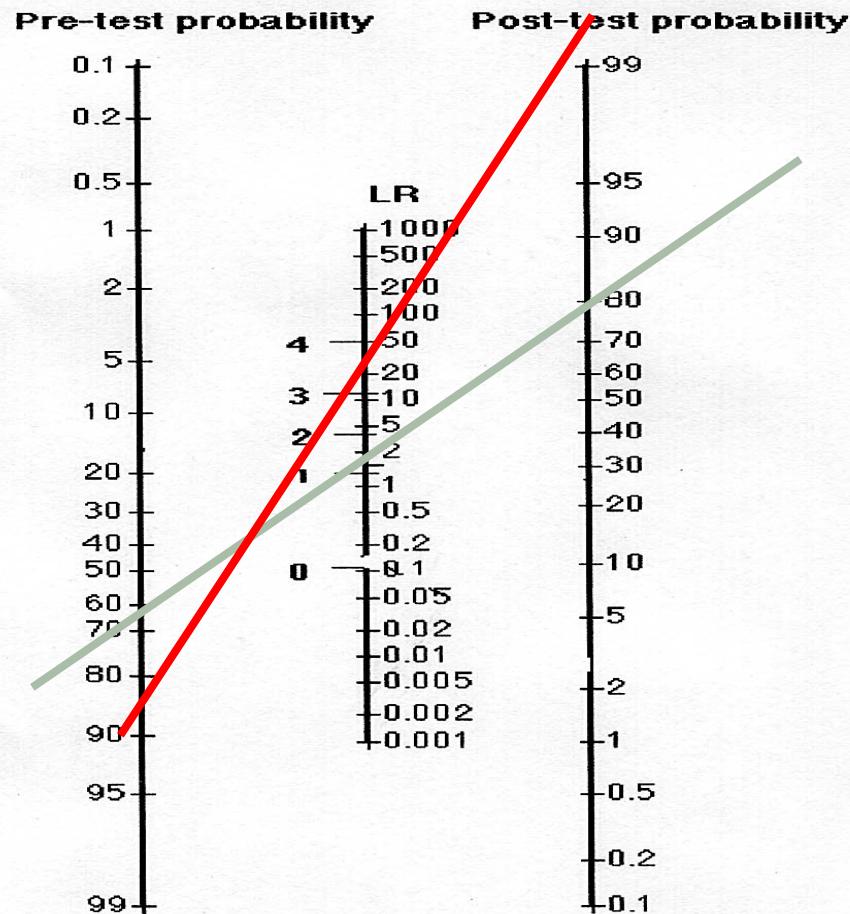
Rapports de vraisemblance

CRP mg/l	Infectés (=positifs) %	Non-Inf (=négatifs). %	RVP	RVN
0-60	7.7	71.4	0,1	10
60-120	19.2	11.4	1.7	0,6
120-180	26.9	8.6	3.1	0,3
> 180	46.1	8.6	5.4	0,2

INTERPRETATION DES RESULTATS : Valeurs prédictives

	Sens	Spé	VPP	VPN
Fièvre	0.77	0.62	0.73	0.67
GB	0.77	0.27	0.59	0.47
Cln1	0.84	0.73	0.81	0.76
Cln2	0.89	0.74	0.84	0.81
CRP	0.83	0.81	0.85	0.78

Nomogramme de Fagan



INTERET CLINIQUE DE LA CRP

❖ Situations validées (Young 1991)

- ♦ Monitorage de la réponse au traitement antibactérien
- ♦ Infections in utero
- ♦ Infections au cours des lupus ou colites ulcéreuses
- ♦ Marqueur de l'évolution de la PR
- ♦ Complications post-opératoires précoces
- ♦ Diagnostic différentiel entre GVH et infections

PERTINENCE au SAU ?

INTERET CLINIQUE DE LA CRP

❖ SUSPICION D'INFECTION AU SAU

(Clyne 1999)

- Appendicite et douleurs abdominales : résultats discordants. Pas de valeur dans les cas difficiles (au contraire de la TDM)
- Cholécystite, pancréatite : pas d'intérêt au SAU
- Pneumonie : pas d'intérêt
- Infection urinaire : CRP élevée en cas d'échec du traitement (intérêt en pédiatrie?)

INTERET CLINIQUE DE LA CRP

❖ SUSPICION D'INFECTION AU SAU

- ◆ Méningites (sérum ou LCR) : pas d'intérêt dans la prise en charge
- ◆ Infection néo-natale : intérêt des dosages répétés

➡ ATTENTION AUX FAUX NEGATIFS !

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA CRP

◆ APPENDICITE et CRP

- Spécificité : 50% (Oosterhuis 1993)
- Chez l'enfant : CRP > 20 mg/l + GB > 15000 = RVP à 2,7

◆ DOULEUR ABDOMINALE AU SAU (Chi 1996)

- CRP et décision de sortie
 - ◆ VPP = 64%

QUEL SEUIL DIAGNOSTIQUE POUR LA PCT ?

Carrol et al. IJAA, 2002

- <0,5ng/ml: résultat négatif, compatible avec pas d'infection ou infection virale;
- 0,5-2 ou 2-10 ng/ml: compatible avec infection bactérienne ou virale
- >10 ng/ml: compatible avec infection bactérienne.
- ...nuances avec le fabriquant...

SEUIL DIAGNOSTIQUE DE LA PCT

- **MENINGITES DE L'ENFANT** (Bohuon 1998)
 - ◆ PCT = 0,32 µg/l (0 - 1,7) ⇒ méningites VIRALES
 - ◆ PCT = 60,9 µg/l (4,8 - 335) ⇒ méningites BACTERIENNES
- **PNEUMONIES AIGUES DE L'ADULTE** (Hedlund 2000)
 - ◆ CRP > 10 MG/L chez tous les malades
 - ◆ PCT > 0,1 µg/l chez 50% des patients
 - ◆ Relation entre PCT et score APACHE

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA PCT (2)

Viallon A et al, ICM 2000; JEUR 2002

- ❖ Sur 71 méningites de l'adulte à examen direct négatif (dont 30 méningites bactériennes) :
 - PCT prédictive de MB au seuil de 0,93 ng/ml
- ❖ Sur 21 patients porteurs d'une infection du liquide d'ascite :
 - le seuil diagnostic pour la PCT est de 0,75 ng/ml (sensibilité 95%, spécificité 98%).

INTERET DIAGNOSTIQUE DES MARQUEURS

Chirouze et al. CID 2002

- ◆ VS, CRP, PCT: mesure prospective chez 165 adultes fébriles
- ◆ 13% sont bactériémiques
- ◆ PCT<0,4 ng/ml élimine la présence d'une bactériémie
- ◆mais quel impact sur la prise en charge?

INTERET DIAGNOSTIQUE DES MARQUEURS

Guven et al. AJEM 2002

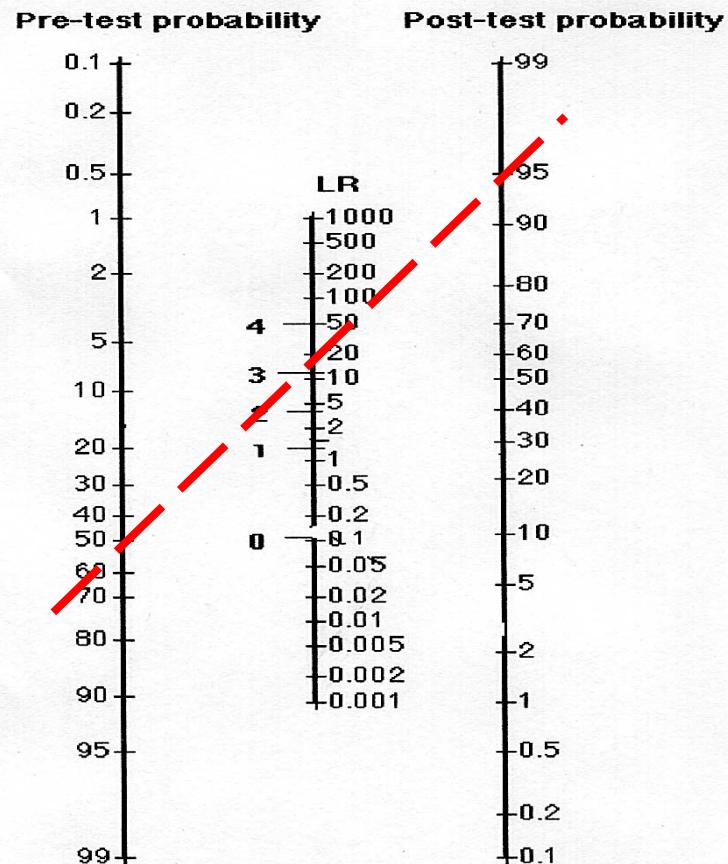
- ◆ 34 patients avec SIRS au SAU
- ◆ GB, CRP, PCT
- ◆ Résultats: Aires sous la courbe ROC:
 - PCT: 0,88
 - CRP: 0,44
 - GB: 0,44

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA PCT (1)

Hausfater et al, CID 2002

- ◆ 195 patients consécutifs suspects d'infection au SAU
- ◆ Au seuil de 0,6 ng/ml :
 - sensibilité : 35%
 - spécificité : 99%
 - RVP : 44
 - VPP : 94%

Nomogramme de Fagan



LA PROCALCITONINE

◆ FAUX POSITIFS DANS :

- Les traumatismes sévères
- La chirurgie majeure
- La chirurgie cardiaque.

◆ FAUX NEGATIFS DANS :

- Les méningites bactériennes de l'adulte (Schwarz 2000)

INTERET PRONOSTIQUE DES MARQUEURS

(Brunkhorst et al, CMI 2002)

- ❖ Etude prospective sur 93 patients porteurs d'une pneumonie en réanimation médicale
- ❖ Quotidiennement: T° , GB, CRP, PCT
- ❖ Analyse multivariée: impact pronostique des paramètres

INTERET PRONOSTIQUE DES MARQUEURS

(Brunkhorst et al, CMI 2002)

- ❖ Seule *l'évolution* du score APACHE II est (faiblement) corrélée à une modification de l'état clinique
- ❖ Les concentrations élevées de CRP n'ont pas de valeur pronostique, ni leur évolution dans le temps
- ❖ Intérêt "modéré et limité" de la PCT

CONCLUSIONS

❖ A QUOI SERVENT LES MARQUEURS AU SAU?

- Peu de travaux consacrés à l'impact sur la prise de décision immédiate
- Le seuil de 5 MG/L pour la CRP n'est pas contributif. Le seuil de 85-100 MG/L est le plus discriminant
- A QUOI POURRAIT SERVIR LA PCT ?
- Etudes complémentaires nécessaires: quels seuils pour quelles pathologies? Quels rapports de vraisemblance?

CONCLUSIONS

- ❖ Les paramètres biologiques viennent compléter (et affiner?) le jugement du clinicien.
- ❖ Le pré-requis à la bonne utilisation des marqueurs:
 - C'est la FORMATION A LA PRISE DE DECISION en URGENCE
 - C'est l'ACTUALISATION des connaissances
 - C'est la détermination de la PROBABILITE pré-test à l'issue de l'examen clinique.

Biologie du sepsis au SAU : Quel rationnel ?

Données cliniques et paracliniques "simples"

