

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

^P**ANNEE: 2009**

THESE N°: 90

Intérêt du dosage de la CRP pour le diagnostic
précoce de l'infection bactérienne aux urgences

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Amine MESKINE

Né le 10 Février 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: CRP – Diagnostic précoce – Infection bactérienne.

JURY

Mr. S. SIAH

Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation

Mr. R. HSSAIDA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mme. Z. OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie **1**

Mr. A. BAITE

Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

RAPPORTEUR



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا
وشفاءا من كل داء وسقم



Dédicaces

A la mémoire de Feu Sa Majesté Le Roi HASSAN II

Que Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde.

A Sa Majesté Le Roi MOHAMED VI

*Chef Suprême et chef d'état major général des forces
armées royales.*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A Son Altesse Royale Le Prince Héritier Moulay

HASSAN

Que Dieu le protège.

A son Altesse Royale le Prince Moulay

RACHID,

Que Dieu le protège.

A toute la famille royale...

A Monsieur le Médecin Général de Brigade

A. ABROUK

Professeur d'Oto Rhino Laryngologie de val de grâce

Inspecteur du service de santé des FAR

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A Monsieur le Médecin
Colonel Major MOHAMED HACHIM
Professeur de médecine interne
Médecin chef de l'HMIM V – RABAT

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

À Monsieur le Médecin
Colonel Major MOHAMED JANATI
Médecin chef de l'HMI-A

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin
Colonel Major KHALID LAZRAK
Médecin chef de l'HMI-MI

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

*A Monsieur le Médecin
Colonel Major M. ATMANI
Professeur de Réanimation Anesthésie
Directeur de l'ERSSM et de l'ERMIM*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major OHAYON.V

Professeur de Médecine Interne du val de grâce

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération*

A Monsieur le Médecin Lt.Colonel

A.ELMAHDAOUI

Chef de Groupement Formation et

Instruction de L'ERSSM.

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

*A tout le personnel de l'école Royale du service de santé
militaire.*

Particulièrement

Le Lt. Colonel DADOU

Le Lt. Colonel KRAMDA

Le Commandant RADI

Le Capitaine LAALOU

A tout le personnel de L'HMIMV Rabat..

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...



A Ma Très Chère Mère KHADIJA

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à Dieu puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse Dieu t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon Très Cher Père, MOHAMED

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

En reconnaissance des sacrifices que tu as toujours déployé pour mon éducation, de ton soutien permanent, des encouragements que tu n'as cessé de manifester.

Veillez trouver dans ce modeste travail le fruit de tes longues années d'effort.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

À Mes Deux frères WALID ET HOUSSAM

Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu vous bénisse et vous protège.

*A La Mémoire De Mes défunts Grands Pères
Et De Mon Oncle Maternel HOUSSINE*

*J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous
partagiez ce bonheur.*

*Puisse Dieu vous réserver sa clémence à sa bien large miséricorde
et vous en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.*

A mes grandes mères

Vos prières furent pour moi d'un grand réconfort

*En témoignage de mon respect et amour veuillez trouver ici
l'expression de ma gratitude*

Que dieu vous procure santé et longue vie.

*A Mon Oncle HOUSSINE et Sa Petite Famille
A Mon Oncle MOHAMED Et Sa Petite Famille
A Mon Oncle ABDELKADER Et Sa Petite Famille
A Mon Oncle LAHCEN Et Sa Petite famille
A Mon Oncle DRISS Et Sa Petite Famille
A Mon Oncle KHALID Et Sa Petite Famille
A Mon Oncle MUSTAPHA Et Sa Petite Famille
A Mon Oncle HAFID Et Sa Petite Famille
A Ma Tante FATIMA Et La Famille SAFI
A Ma Tante FATIMA Et La Famille LAGRIH :*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et mon affection indéfectible.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

A Mes Tantes AICHA Et KHADIJA :

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression
de mes sentiments les plus chaleureux,*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A Ma Tante ZOÛRA Et Mon Oncle ABDELLAH :

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'avez toujours accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et de mon affection la plus sincère.

A NORA LAAMRANI Et Sa Famille

A KBIRA FARHAN Et Sa Famille :

*Je vous dédie ce travail en vous exprimant mon affection
la plus sincère.*

*Puisse dieu tout puissant vous procurer bonheur santé et
longue vie.*

A Mes Amis Les Médecins Lieutenants :
Imad El Filali, Abdelilah Radi,
Mohamed Amine Hanine, Zakarya Eloukhal,
Anas El Malhouni, Adil Zegmout, Anouar Kaddaf, M.Said
Ramraoui, Abdeltif Ezzouak, Brahim Jebbouri, Youssef
Hnach, Mehdi Mehtat, M.Amine Hamzi, Hafid Alaoui, Charif
El Ouadoudi, Bahi Mohamed, Ahmed Zeroual.

A Mes Amis Les Lieutenants :
Abdelilah El Hamiani, Saifeddine El Khayari, Amine
Bouquentar, Younes El Ouahabi, Issam Benhadou,
Ihab Boudouik,
A Mes Anciens Et tous mes collègues de la promotion
2001/2008.

Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.

Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié.

Je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite & de bonheur.

A Mon Ami ABDERAHIM Et Son Epouse MARIA

A Mon Ami SIMO Et Son Epouse HALA

A MON Ami LAMINE Et Son Epouse SIHAM :

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'affection que je porte pour vous, tout en vous souhaitant une vie à la fois familiale et professionnelle pleine de bonheur, amour et réussite.

Je Dédie Cette Thèse À La Famille :

EL FILALI

EL OUKKAL

HANINE

HAFID ALAOUI

KADDAF

MALHOUNI

MARNOUCHE

PEX

RAHMANI

RADI

RAISSI

ZEGMOU'T

Je Dédie Cette Thèse À Mes Amis(e) :

*Adil Mazdar, Titif Thar, Nadia .L, Manal, Efzee, Loubna,
Meryam.E, Sanae, Fatizou, Hidaya, Majda, Mustapha,
Yassine, Riim, Meryam Inaini, Achoik, Imane, Diaa,
Imanita, Jalal Doufik,*

À Tous Mes Collègues Et Professeurs Du 1^{er} L.M.R,

*À Tous Ceux Qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer.*

*À Tous Ceux Qui ont participé de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*

Remerciements

*A Notre Maître et Président de these
Monsieur Le Professeur SAMIR SIAH
Professeur Agrégé Du Val De Grâce
D'Anesthésie Réanimation.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont
pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et
notre profond respect.*

*A Notre Maître et Rapporteur de these
Monsieur le Professeur RACHID HSSAIDA
Professeur D'Anesthésie Réanimation.*

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

*A Notre Maître et Juge de thèse
Madame Le Professeur ZOÛRA OÛZZIF
Professeur Agrégé De Biochimie.*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour
vos qualités d'enseignante et votre compétence.*

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur BAITE ABDELOUAHED
Professeur Agrégé D'Anesthésie Réanimation.

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
RESULTATS	6
1. Caractéristiques démographiques :	7
A. Age.....	7
B. Sexe.....	7
C. Incidence.....	8
2. Sites d'infection :	9
3. Paramètres de l'étude :	11
a. Sensibilité.....	11
b. Spécificité.....	12
c. VPP.....	12
d. VPN	13
4. Probabilité d'infection en fonction du taux de la CRP :	14
5. Apport de la CRP en fonction du type de l'infection :	15
6. Corrélation de la CRP avec les données cliniques et biologiques :	16
DISCUSSION :	17
1. Historique :	18
2. Biochimie et physiologie :	19
3. Méthode de mesure :	22
4. Intérêt de la CRP en clinique :	23
5. Particularité de l'infection aux urgences :	26

6. Place de la CRP aux urgences :	27
a- Intérêt de la CRP en fonction du taux	28
b- Intérêt de la CRP en fonction du site d'infection :	31
b1- Appendicite :	32
b2- Cholécystite :.....	33
b3- Infection pulmonaire :.....	34
b4- Infection urinaire:.....	34
b5- Méningite :.....	35
c- Apport de la CRP en corrélation avec les données cliniques et de l'hyperleucocytose :.....	36
7. CRP et autres marqueurs :	37
CONCLUSION :	38
RESUME :	41
BIBLIOGRAPHIE :	48
LISTE DES FIGURES	62
LISTE DES TABLEAUX	63



Introduction

La CRP ou Protéine C créative a été découverte pour la première fois en 1930 par Tillet et Francis.

Elle est appelée ainsi, compte tenu de sa propriété de précipiter en présence du polysaccharide C du pneumocoque, c'est une bêtaglobuline de 118 kilodalton (1).

La CRP est un bio marqueur de la phase aigue de l'inflammation « acute phase protéine » qui varie suite à certaines pathologies notamment l'infection, la nécrose tissulaire et le traumatisme.

La sensibilité de la CRP, sa spécificité et sa courte demi-vie présentent un intérêt majeur pour le diagnostic et le suivi des maladies infectieuses. Certes, il existe d'autres bio marqueurs de l'infection plus spécifiques, en l'occurrence, la procalcitonine. Mais la CRP garde toujours une place comme marqueur de l'infection bactérienne.

Au sein des urgences, le diagnostic d'infection bactérienne pose un double problème :

- 1°) Etablir précocement le diagnostic d'infection sévère afin d'éviter tout retard thérapeutique,
- 2°) S'assurer que le diagnostic n'est pas porté à tort, et prévenir une surconsommation d'antibiotiques.

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP pour le diagnostic précoce d'une infection bactérienne aux urgences.



Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique ouverte menée sur une période de 6 mois allant de Janvier à Juin 2008 au sein du service d'accueil des urgences de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

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

La fiche d'exploitation de chaque patient comporte :

- L'identité,
- L'âge,
- L'examen clinique détaillé et stéréotypé,
- Le bilan habituel d'infection,
- la température,
- l'examen radiologique ou biologique orienté selon les signes d'appel
- Le dosage de la CRP et de la leucocytose.

La CRP a été dosée par méthode d'immuno-néphélométrie

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

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

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

Au cours de notre étude, nous avons comparé les patients infectés et non infectés. L'apport de la CRP a été analysé en évaluant les éléments suivants :

- La sensibilité qui est la capacité de donner un résultat positif lorsque la maladie est présente.
- La spécificité qui est la capacité de donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente.
- La valeur prédictive positive qui représente la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif.
- La valeur prédictive négative qui est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif.
- Le seuil le plus sensible et le plus spécifique de la CRP pour confirmer le diagnostic de l'infection.



Résultats

1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES :

A. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 42,57 ans avec des extrêmes allant de 16 à 75 ans.

B. Sexe :

43 patients inclus dans notre étude étaient des hommes contre 27 femmes avec un sexe ratio 2/1 (graphique n°1)

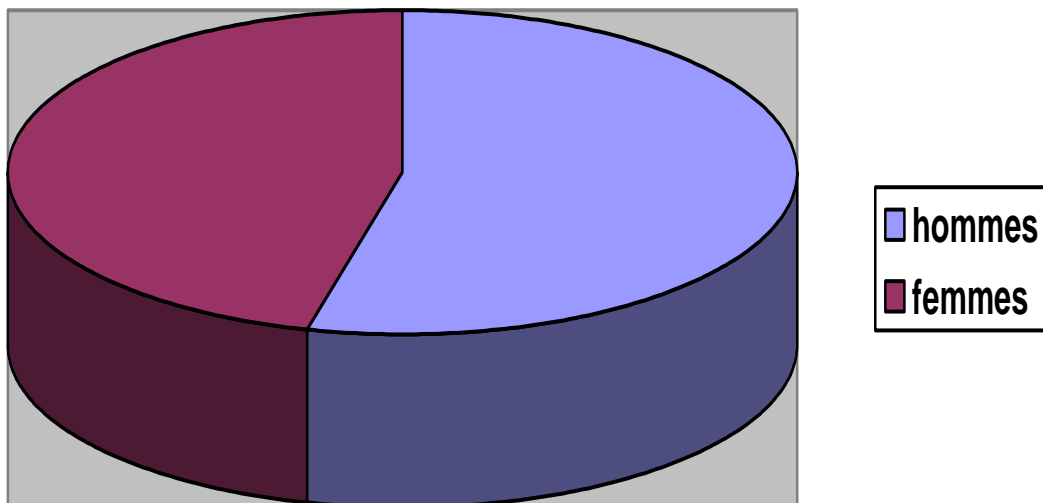


Fig. n° 1 : Graphique représentant la répartition des patients par sexe

C. Incidence :

Parmi les 70 patients inclus dans notre série, 57 présentaient une infection contre 13 non infectés. L'incidence était de 81% (graphique n° 2).

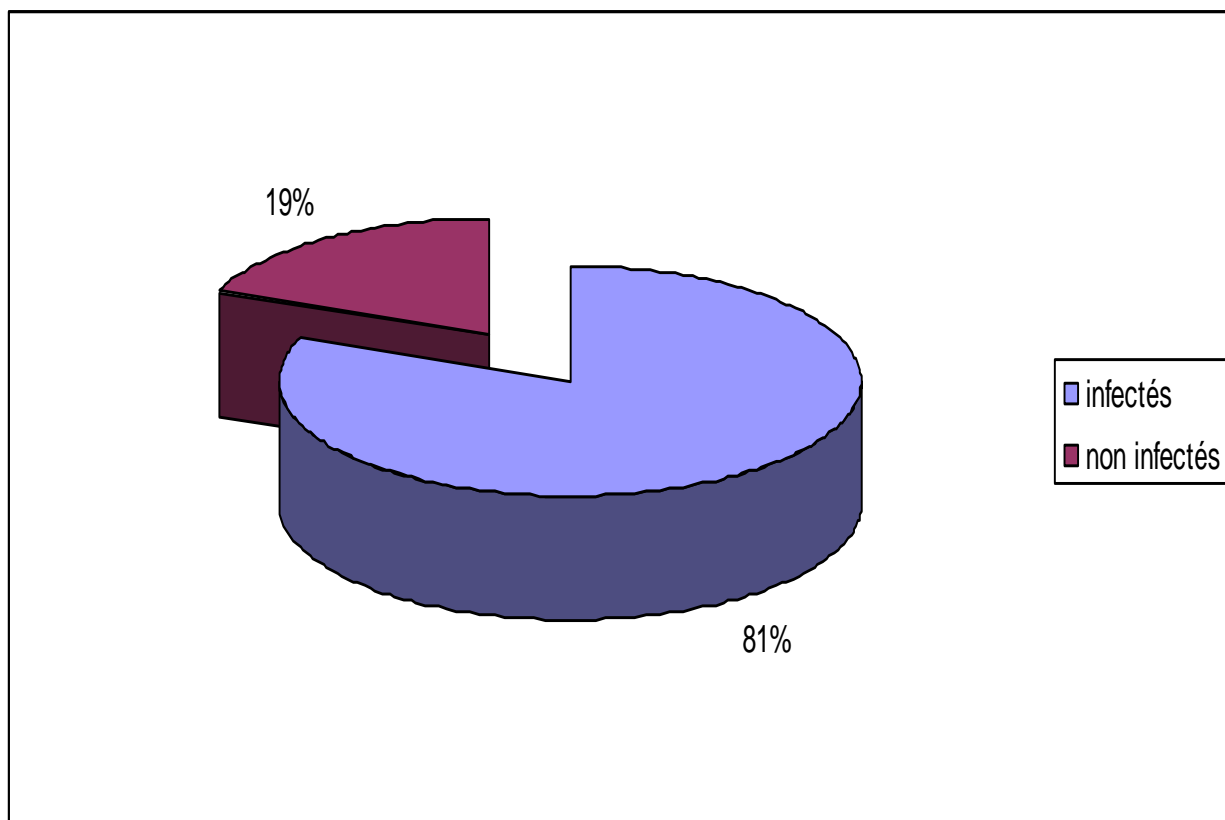


Fig. n° 2 : Graphique représentant les patients selon l'incidence d'infection

2. SITE D'INFECTION :

Lors de notre étude, la répartition de l'infection selon le site présumé atteint était : (graphique n°3)

-**24** patients avaient une symptomatologie abdominale (appendicite, cholécystite, péritonite).

-**13** patients présentaient une symptomatologie pulmonaire

-**10** patients présentaient une symptomatologie urologique

-**08** patients présentaient une symptomatologie méningée

-**07** patients présentaient une symptomatologie cutanée

-**05** patients présentaient une symptomatologie O.R.L

-**03** patients présentaient une symptomatologie osseuse.

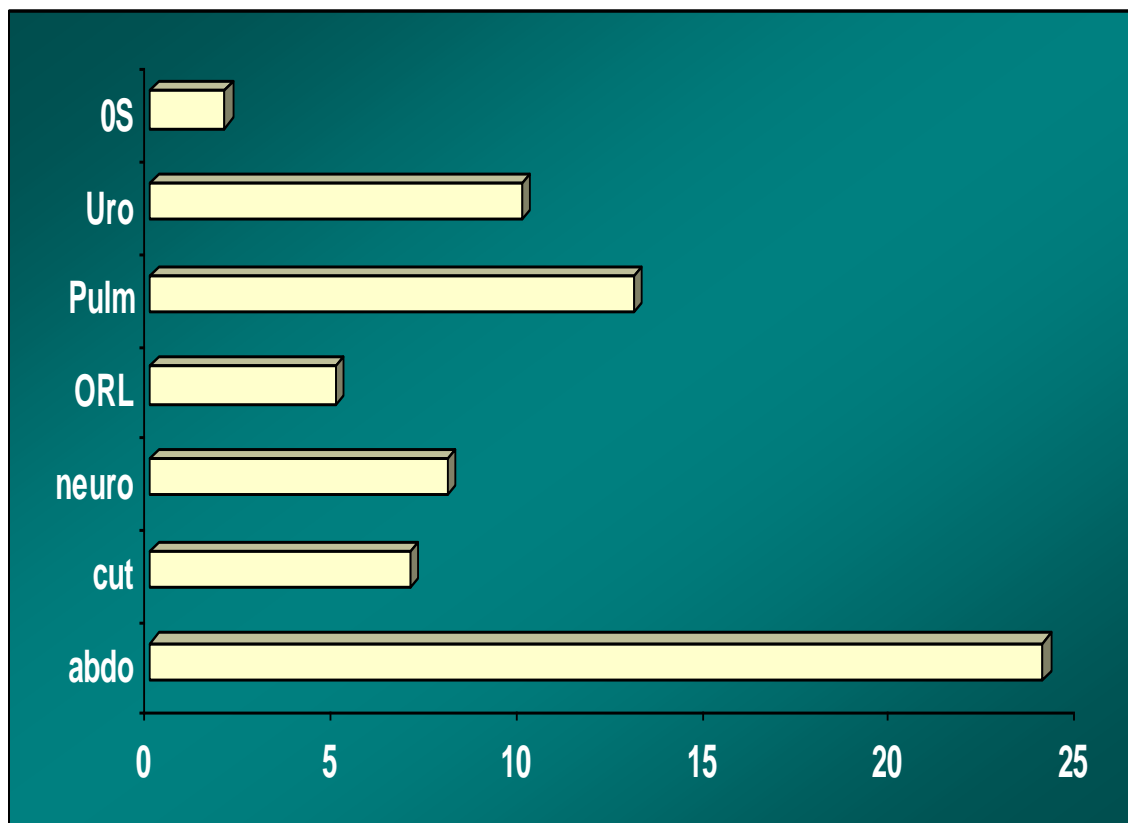


Fig. n° 3 : Graphique représentant les infections présumées selon le site

3. PARAMETRES DE L'ETUDE :

Lors de cette étude, l'apport du taux de la CRP en terme de sensibilité, de spécificité, de la VPP et de la VPN, ont été étudiées selon 3 seuils de valeurs :

-Taux <20 mg/l

-20 – 40 mg/l

-40 – 50 mg/l

a) Sensibilité :

Comme c'était attendu, la sensibilité de la CRP en terme d'infection dans cette étude varie en fonction du seuil prédéterminé. Ainsi pour des taux de CRP <20 mg/l, la sensibilité était de 78,95% ; tandis que pour des taux de CRP situés entre 20 et 40 mg/l, elle était de 76,95%, alors que pour des taux compris entre 40 et 50 mg/l, la sensibilité était de 75,95%.

Taux de CRP (mg/l)	< 20	20-40	40-50
Sensibilité	78,95%	76,95%	75,95%

Tableau 1 Apport du taux de CRP en terme de sensibilité

b) Spécificité :

La spécificité de la CRP augmentait considérablement en fonction du taux de la CRP, ainsi pour un taux de CRP < 20 mg /l, la spécificité était de 23,08 %, contre 69,23% pour des taux compris entre 20-40 mg/l et 92,31% pour des taux de CRP compris entre 40-50 mg/l.

Taux de CRP (mg/l)	< 20	20-40	40-50
Spécificité	23,08 %	69,23 %	92,31 %

Tableau 2 Apport du taux de CRP en terme de Spécificité

L'analyse de ces deux tableaux montre d'une façon explicite que la sensibilité et la spécificité évoluent en sens inverse en fonction du taux de la CRP. Une valeur seuil entre 20 et 40 mg/l semble apporter le meilleur compromis pour le diagnostic d'une infection bactérienne.

c) Valeur prédictive positive :

La valeur prédictive positive de la CRP variait considérablement lors de notre étude, pour des taux de CRP < 20mg/l elle était de 78,95%, contre 91,84% pour des taux de CRP compris entre 20-40 mg/l, avant d'atteindre 97,83% pour les taux de CRP compris entre 40-50 mg/l.

Taux de CRP (mg/l)	< 20	20-40	40-50
V.P.P	78,95 %	91,84 %	97,83 %

Tableau 3 Apport du taux de CRP en terme de V.P.P

d) Valeur prédictive négative :

Pour des taux de CRP < 20 mg/l, la valeur prédictive négative était de 20%, avant d'augmenter considérablement à 57,14% lorsque le taux de CRP était compris entre 20-40 mg /l, contre 50% pour les taux compris entre 40-50mg/l

Taux de CRP (mg/l)	< 20	20-40	40-50
V.P.N	20 %	57,14 %	50 %

Tableau 4 Apport du taux de CRP en terme de V.P.N

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

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

Ainsi pour des taux compris entre 20 et 50 mg/l, la probabilité d'infection était de 43%, tandis que pour les taux compris entre 50 et 100mg/l et >200mg/l, la probabilité était de 100% ; pour les taux compris entre 100 et 200, la probabilité était de 90%.

Taux de CRP (mg/l)	20-50	50-100	100-200	Et > 200
Probabilité	43 %	100 %	90 %	100%

Tableau 5 Apport du taux de CRP en terme de Probabilité d'infection

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

L'apport de la CRP pour le diagnostic d'infection variait selon la localisation de celle-ci. Ainsi. Lors de cette étude, les taux de 100% ont été notés pour les localisations urologiques, pulmonaires et péritonéales.

- 85% pour la méningite,
- 65 % pour les infections postopératoires
- 45 % pour les infections O.R.L
- 40 % pour les infections indéterminées
- 35 % pour les appendicites

Type d'Infection	C.R.P
Pulmonaire	100 %
Urologique	100 %
Péritonite	100 %
Cholécystite	100 %
Méningite	85 %
Postopératoire	65 %
O.R.L	45 %
Infection Indéterminée	40 %
Appendicite	35 %

NB : CRP> 20mg/l

Tableau 6 Apport de la CRP en fonction du type d'infection

6. CORRELATION DE LA CRP AVEC LES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

La probabilité de l'infection dans notre série si on ne tenait compte que de la clinique varierait entre 14 et 80%. En se référant au nombre des globules blancs, la probabilité était de 45%. Lorsqu'on se basait sur 2 paramètres, on a obtenu un taux compris entre 40-70%, mais en corrélant ces données avec la CRP, on a eu une probabilité d'infection de 83%.

Donnée	clinique	leucocytose	+leucocytose + Clinique	+leucocytose + Clinique +CRP
CRP	14-80%	45%	40-70%	83%

Tableau 7 Corrélation de la CRP avec les données cliniques et biologiques



Discussion

1. HISTORIQUE :

La CRP est une protéine de la phase aigue de l'inflammation qui a été découverte en 1930 par William S.Tillet et Thomas Francis (1-2). En étudiant la réponse immunitaire de patients ayant une pneumonie à pneumocoque, ils ont découvert que le sérum de ces patients précipitait avec un extrait soluble du pneumocoque pneumoniae ; cet extrait soluble a été appelé fraction C, identifié plus tard comme un polysaccharide de la paroi cellulaire(3). Après la résolution de la pneumonie, aucune réaction de précipitation n'ait survenu lorsque le sérum de patients rétablis ait été mélangé avec le fragment C, cependant, la réaction de précipitation a été fortement positive chez des patients avec un pronostic vital fâcheux.

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

En 1933, Rachel Welsh a découvert une forte réaction de précipitation avec des micro-organismes Gram négatif chez un patient de 6 mois d'âge. De cette expérience, deux arguments pointent en direction d'une réaction physico-chimique non spécifique à une infection bactérienne au lieu d'une réaction antigène anticorps : premièrement, la négativité du test après résolution de l'épisode infectieux et deuxièmement un résultat positif à 6 mois de vie (4).

En 1941 O.T.Avery et Théodore J.Abernethy ont constaté que la substance responsable de la réaction de précipitation avec le fragment C était une protéine, en outre, ils ont découvert que le calcium est indispensable à la réaction de précipitation (3 ; 4).

La CRP a été la première protéine découverte parmi les protéines de la phase aigue de l'inflammation. Sa concentration peut évoluer de 0,5 à 1000 fois la normale ; la réponse à la phase aigue ainsi que les changements de concentration des protéines de la phase aigue, représentent un mécanisme de défense inné mais non spécifique de l'hôte. Cependant, il y a des situations autres que l'infection bactérienne pouvant conduire à une réponse en phase aigue à savoir l'inflammation, la nécrose, la tumeur maligne, les brûlures, la chirurgie, le traumatisme, l'accouchement, le stress ainsi que l'affection psychiatrique(3 ;5 ;6) .

2. BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE :

La C.R.P synthétisée par les hépatocytes est une pentamérique protéine composée de 5 sous unités de 206 acides aminés avec un poids moléculaire de 118 Kilo Daltons, elle appartient à la famille des pentroxines (7 ; 8).

En réponse à une infection ou une inflammation, la C.R.P est produite sous l'influence des cytokines en particulier l'IL-6 ; IL-1 et Tumor nécrosis factor (1 ; 9 ; 10), le taux de la CRP en l'absence de toute infection est <10 mg/l, cependant, en cas d'infection ou inflammation, ce taux augmente dans les premières 6 à 8 heures et peut atteindre des taux de 50 fois la normale (1 ; 9 ; 11-14).

Une fois libérée dans la circulation sanguine, la protéine est répartie de façon égale dans le système vasculaire sans une importante séquestration au niveau des sites de l'inflammation (61). Ceci pourrait être expliqué par l'hypothèse de la désintoxication : Contraindre et ainsi neutraliser les substances nocives qui s'échappent du site de l'inflammation à la circulation.

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

Il y a une forte corrélation positive entre la durée de la stimulation et le nombre des hépatocytes qui synthétisent la CRP. Ce dernier phénomène est dû à l'activation des hépatocytes en direction de l'afflux sanguin : les cytokines arrivent en premier aux hépatocytes dans le voisinage du système porte et la poursuite de l'activation des hépatocytes prend place en direction de la veine centrale, il en résulte ainsi une hausse record et également une très longue augmentation dans la CRP au niveau du sérum chaque fois que le degré de l'impulsion est plus fort et plus long. Ensuite, la plupart de la CRP est prise en charge et est dégradée par le même site de production : l'hépatocyte (62). Une petite partie est prise en charge et traitée par les neutrophiles et les macrophages (3).

Les fonctions biologiques de la CRP sont diverses et peuvent être tirées de ses propriétés à se lier au phosphocholine, présent chez les bactéries les parasites et les mycoses, formant un complexe CRP-Calcium-phosphocholine. Ce complexe est reconnu par le corps et mène à la formation de C3 convertase et, donc, à l'activation de la voie classique de complément humain (9, 15,

63,64) .L'activation de la dite voie mène à l'opsonisation et la phagocytose de micro-organismes contenant la phosphocholine par le biais d'un complexe d'attaque membranaire

Une autre importante propriété biologique est la capacité du ligand complexe CRP à se lier au récepteur Fc pour IgG, cette liaison suscite une réponse des cellules phagocytaires et ainsi renforce la phagocytose de micro-organismes ou cellule hôte endommagée/morte (65).

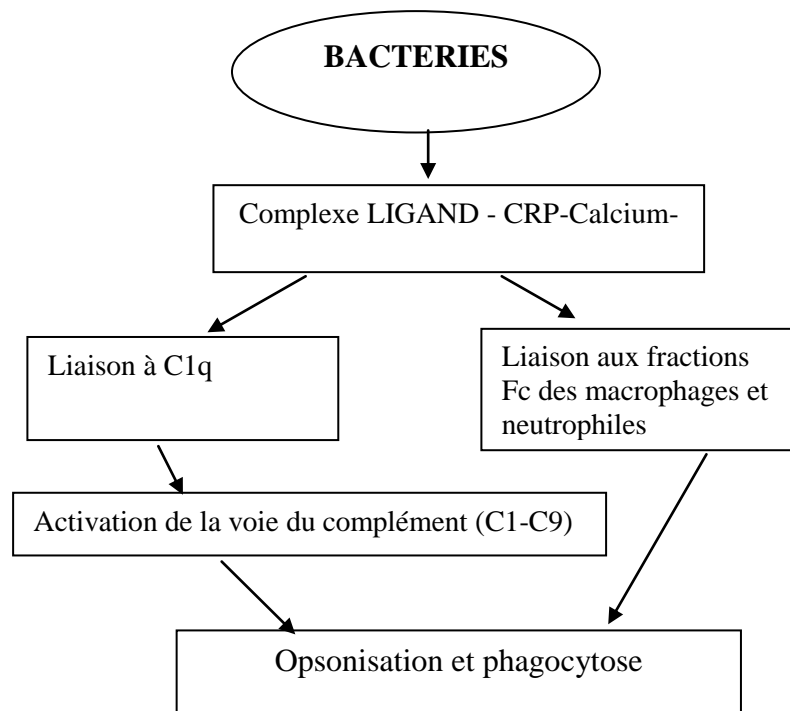


Fig. n° 4 : Schéma représentant les fonctions biologiques de la CRP

Après la résolution de l'épisode inflammatoire ou infectieux, le taux de la C.R.P décline rapidement avec une demi-vie estimée à 4-9h (1 ; 11 ; 14 ; 16). C'est de ce rapide déclin que découle tout l'intérêt de la C.R.P comme marqueur de l'activité pathogène, spécialement en comparaison avec d'autres marqueurs comme la vitesse de sédimentation, la C.R.P n'est également pas influencée par d'autres situations pathologiques comme l'anémie, la polycythémie, l'hyperprotidémie et l'âge (1 ; 16 ; 17).

3. METHODES DE MESURE :

Jusqu'à l'année 1970, la C.R.P était mesurée en utilisant les techniques qualitatives ou semi qualitatives à savoir l'agglutination au latex, qui excluait son utilisation pour le diagnostic différentiel car tout degré d'inflammation donnerait de faux positifs [1 ; 16 ; 18].

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

Dans notre série, la néphélométrie a été la méthode de choix qui mesure la fonction du complexe antigène anticorps (17; 18), les résultats de cette technique peuvent être obtenus en 30 min avec une normale <10mg par litre.

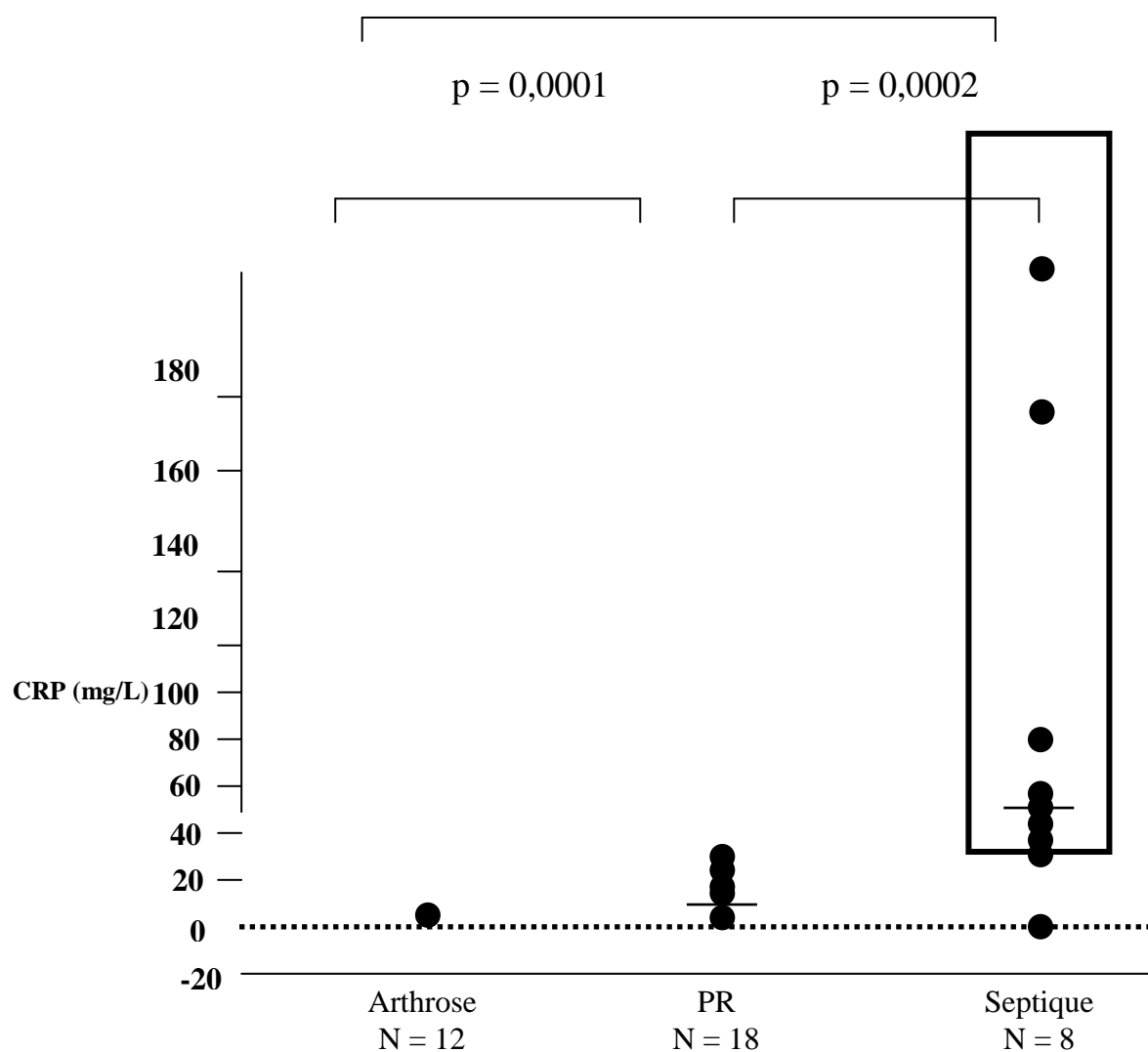
4. INTERET DE LA CRP EN CLINIQUE :

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

Ainsi, l'utilisation de la CRP afin de distinguer les infections virales des infections bactériennes demeure un sujet de litige, à tout le moins. Bien que des niveaux très élevés de la CRP tendent à être associées à des infections bactériennes envahissantes, les rapports précédents ont également montré des taux de CRP de 100 mg par litre ou plus au cours d'infections virales (66,67) ont été évalués. Cette réponse dépend probablement de l'ampleur des lésions tissulaires invasives de l'hôte causées par le virus ou par la réponse immunitaire de l'hôte au virus en raison des dommages tissulaires. En outre, les niveaux de la CRP dans la phase aigüe d'une infection bactérienne peuvent encore être normaux dans les premières 24h après le début de l'infection (68). En conclusion, les mesures de la CRP ne peuvent être interprétées de façon concrète qu'avec d'autres informations cliniques et de laboratoire.

La mesure de la CRP s'est avérée être objective dans la polyarthrite rhumatoïde et est utile pour le médecin afin de vérifier les effets de la pharmacothérapie dans cette maladie. En outre, la persistance des niveaux élevés de CRP est un facteur de risque pour la poursuite de la destruction articulaire (69).

Fig. n° 5 : Schéma représentant l'intérêt de la CRP en maladies rhumatologiques particulièrement PR et arthrose



Il existe quelques maladies avec un taux relativement faible ou normal de la CRP : Pendant l'activité du lupus érythémateux systémique, la polymyosite, syndrome de Sjögren, la leucémie aiguë et la rectocolite hémorragique (70).

Certains cliniciens utilisent les concentrations de la CRP dans le plasma pour faire une distinction entre une exacerbation d'un lupus et les infections intercurrentes (71). Toutefois, lors des exacerbations du lupus accompagné de sérosité, les niveaux de la CRP sont moyens et sont comparables au taux de la CRP mesurée pendant les infections. La cause de ces pauvres taux de CRP est inconnue. Les études sérologiques ont montré qu'il existe une sécrétion d'IL-6/IL-1/TNF alpha pendant l'activité de la maladie (72,73).

La tendance à trouver un taux élevé de la CRP chez les patients ayant une maladie de Crohn active par rapport à la colite ulcéreuse est attribuée à la production de taux plus élevés d'IL-1 et IL-6 par les monocytes et les macrophages chez les patients avec la maladie de Crohn (74). La différence, toutefois, n'est pas suffisamment importante pour utiliser les concentrations plasmatiques de la CRP dans le diagnostic différentiel, a fortiori par l'activité de la maladie (3).


Outre son intérêt en tant que marqueur inflammatoire, plusieurs études ont montré que la CRP représente aussi un marqueur prédictif de cardiopathie chez des sujets sains et comme marqueur de pronostic de récurrence (75), et en terme de pronostic, Gil et Al a aussi montré lors de son étude portant sur les pneumopathies que la CRP peut être utilisée en tant que marqueur pronostic pour décider d'une hospitalisation en corrélation avec le score de Fine 97 (76).

Tableau 8 : L'intérêt de la CRP en clinique

<u>CRP AUGMENTEE SUITE A CERTAINES PATHOLOGIES</u>
Processus inflammatoires : arthrites, rhumatisme articulaire aigu, maladie de crohn
Infections bactériennes : bon marqueur de la méningite
Nécroses tissulaires ; marqueur de prédiction de risque d'accident cardiovasculaire, pancréatites
Néoplasmes malins : carcinomes, sarcomes, lymphomes
Traumatismes : brûlures, fractures, interventions chirurgicales

5. PARTICULARITE DE L'INFECTION AUX URGENCES :

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

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

✚ Une infection qui peut paraître bénigne ou passer inaperçue peut avoir des conséquences néfastes sur certains terrains.

✚ Eviter également de porter à tort le diagnostic d'infection devant des signes cliniques peu évidents. Ces diagnostics erronés entraînant la prescription d'une antibiothérapie intempestive, pouvant ainsi favoriser la survenue de résistance des bactéries.

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

6. PLACE DE LA CRP AUX URGENCES :

De nombreuses études ont affirmé que la CRP joue un rôle important dans le diagnostic de l'infection en particulier bactérienne, impliquant ainsi son utilité dans le contexte d'urgence ; néanmoins, il existe un conflit portant sur cette utilité pour un diagnostic de certitude, de par sa variabilité lors des épisodes inflammatoires, ainsi que sa spécificité vis-à-vis de sa sensibilité, car si en terme de sensibilité la CRP bénéficie d'une bonne valeur contributive, en terme de spécificité, la procalcitonine paraît mener, et de loin, concernant cette valeur car le risque pour la CRP d'avoir une bonne spécificité serait d'augmenter son seuil d'étude et inversement (77).

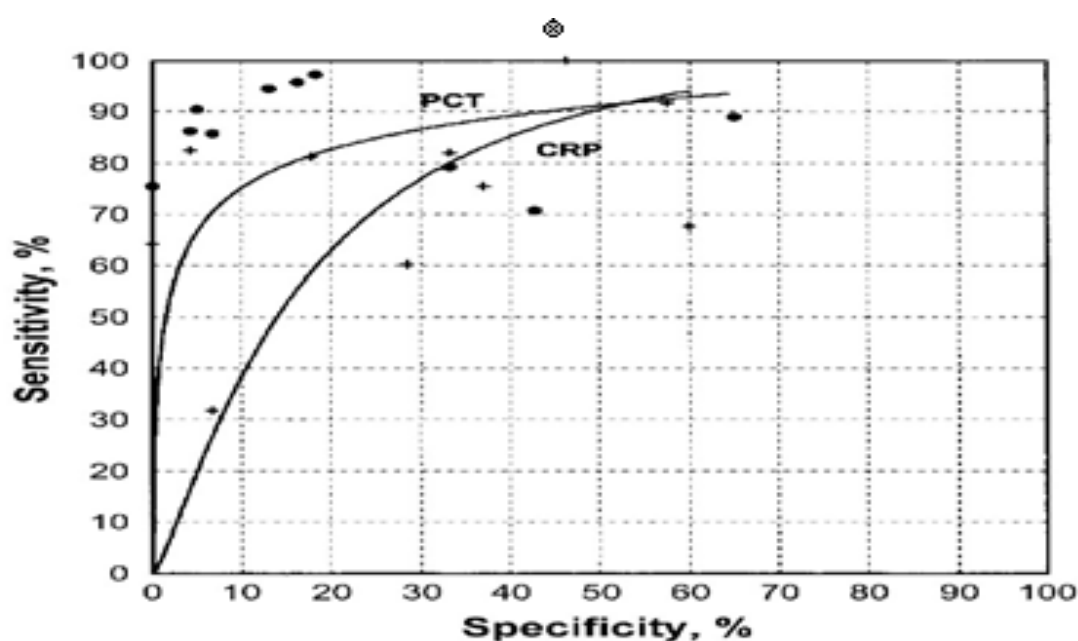


Fig n° 6 : Graphique comparatif de la CRP et la procalcitonine en fonction de la spécificité et de la sensibilité

a) Intérêt de la C.R.P en fonction de son taux :

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

L'intérêt de la C.R.P comme étant un marqueur d'infection ou d'état inflammatoire a été démontré avec un taux de normalité prenant comme seuil la valeur de 10 mg par litre ; toutefois, en cas de positivité, survient le problème de spécificité en terme d'infection ou inflammation ; si certaines études ont suggéré quoique de façon non concluante, que des taux à savoir faibles étaient en faveur d'infection virale ou état inflammatoire, alors que des taux élevés sont en prédilection d'infection bactérienne parfois à des taux supérieurs à 200 mg/l, néanmoins, d'autres études réfutent ces données.

Ainsi, Leconte (19), lors de son étude portant sur 80 patients ; le taux de C.R.P pris comme référence est de 85 mg/l pour le diagnostic d'infection bactérienne avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 81% : encore plus Melbye et Al (20) dans son étude concernant les infections respiratoires a pris le taux de 50 mg/l avec une spécificité de 90% tandis que Dupond et Al dans le même contexte a suggéré un taux de 100 mg/l corrélé à une hyperleucocytose (21) .

Alors que Fournier et Al (22) pour la prise de décision d'antibiothérapie en rapport avec une infection bactérienne aux urgences s'est référé à un taux de 130 mg/l.

D'autres auteurs suggèrent qu'un taux inférieur à 50 mg/l peut être spécifique d'une infection bactérienne dans les services de soins intensifs (24 ; 25).

Devant cette hétérogénéité de résultats, des conclusions ont été formulées à savoir que le seuil est différent selon la pathologie et la population étudiée (19) ; dans notre travail. On ne s'est pas référé à une seule valeur seuil ; 4 valeurs ont été prises en considération pour mieux évaluer l'intérêt et l'apport de la CRP. Ainsi pour une valeur seuil de 20 mg/l, on avait obtenu une sensibilité de 78,95% avec une spécificité de 25%, une VPP de 81,82% et une VPN de 20% ; alors que pour une valeur seuil de 40 mg/l, la sensibilité avoisinait toujours le même taux alors que la spécificité est de 70% ; notre recherche va aussi dans le même sens de l'étude de Melbye et Al qui pour des taux de 50 mg/l, avait une spécificité de 90% (20) ; alors qu'on a une valeur de 92%, quoique le contexte est différent.

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

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

Habituellement, la spécificité de la C.R.P pour le diagnostic d'infection bactérienne selon Hansson et Al (23) a comme valeur seuil 100 mg/l ; notre travail prouve cette spécificité pour des taux bien moindres à savoir une valeur de 50 mg/l avec par contre une sous-estimation des malades pour des taux compris entre 100 et 200 mg/l, ce qui va à l'encontre de l'étude de Hansson et Al.

Etude	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité
Leconte et Al	85 mg/l	79%	81%
Melbye et Al	50 mg/l	-	90%
Notre série	-20 mg/l	79%	23%
	-40 mg/l	77%	70%
	-50 mg/l	76%	92%

Tableau n° 9 montrant l'apport de la C.R.P en terme De spécificité et sensibilité selon la valeur seuil

b) Intérêt de la CRP en fonction du site d'infection :

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

b-1 Appendicites :

La CRP a été étudiée dans de nombreuses situations chirurgicales ; plus fréquemment comme indication de complications post opératoires (26 ,27). Cependant ; l'utilisation de la CRP comme valeur sûre pour le diagnostic reste néanmoins controversé, surtout lors de la phase inaugurale où le taux des globules blancs a plus d importance (28,29). Après 12 à 24 heures d'évolution de symptômes, la CRP est réputée être utile surtout pour des taux élevés (30 ,31 ,32), mais des données cohérentes font défaut car de nombreuses études rapportent des taux élevés pour des appendices normales et inversement (32-36).

Albu et al (37) a montré dans son étude mené sur 56 patients, une sensibilité de 100 pour 100 pour des valeurs de CRP supérieures à 25mg par litre après 12 heures de symptômes, il a également montré une valeur prédictive négative à 100 pour 100 pour des taux inférieurs à 25 mg par litre. Dans une autre étude, on a démontré une sensibilité de 98 pour cent en combinant une valeur de CRP supérieure à 12 mg par litre avec un taux de globules blancs supérieur à 10 millions par litre (38).

Dans le même sens et de façon plus précise, Hallan et al dans son méta analyse sur l'utilité de la CRP pour le diagnostic des appendicites aiguës ; il a trouvé une sensibilité comprise entre 40-99 pour cent et une spécificité comprise entre 27-90 pour cent (39).

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

b-2 Cholécystites :

Juvonen et al a trouvé dans son étude qui portait sur 108 patients, seule étude en terme de CRP lors des cholécystites, que pour des taux de CRP de 30 mg par litre avait une sensibilité de 78 pour cent pour le diagnostic de cholécystite ; cette sensibilité croit encore plus si on utilise le couple CRP et échographie, la sensibilité est de 97 pour cent (40).

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

b-3 Infection pulmonaire :

De nombreuses études affirment l'incapacité de la CRP à faire la part des choses entre une infection d'origine bactérienne ou virale en terme d'infection pulmonaire (41), toutefois, ça en est moins le cas concernant la décision d'antibiothérapie. Ainsi, Melbye et al (20) dans sa série et pour des valeurs de CRP supérieures à 50mg par litre, il avait une sensibilité de 50 pour cent et une spécificité de 90 pour cent, en étant couplé à la radiographie standard, ce qui va avec les résultats de notre série qui avec une radiographie, on a obtenu une spécificité de 100 pour cent. Almirall et al (42), avec des valeurs de CRP supérieures à 130 mg par litre avait une spécificité de 80 pour cent et une sensibilité du même taux, et a conclut en l'intérêt de la CRP plus comme marqueur pronostique que diagnostique lors des infections pulmonaires.

b-4 Infection urinaire :

En terme d'infections urinaires, de nombreuses études se sont intéressés à l'intérêt de la CRP en particulier en ce qui concerne la littérature pédiatrique ; la CRP de ce fait peut être utile car lors de l'infection des voies urinaires, il existe une activation de la réponse muqueuse des cytokines et par conséquent un effet direct sur la CRP (43). Plusieurs séries (44 ,45) ont montré des taux élevés caractéristiques d'infections sévères. Dans notre série la sensibilité de la CRP comme outil diagnostique fût de 100 pour cent ; cependant, d'autres séries rapportent que lors de l'infection urinaire la valeur prédictive de la CRP n'est pas supérieure à celle de la fièvre, comme l'a montré l'étude de Benson et al (46) tout en tenant compte que cette étude a pris comme taux de référence des valeurs de CRP comprises entre 20 et 50 mg par litre.

Sur le plan pronostique, Stokland et al (47) rapporte dans sa série que des taux de CRP à l'admission sont corrélés à la sévérité des cicatrices rénales ce qui va contre les résultats de l'étude de Jakobson et Benador (48 ,49) où cette corrélation n'est pas retrouvée en raison de l'importance de faux positifs, ce qui limite sa valeur prédictive. De même, la CRP ne permet pas de faire la différence entre infections hautes et basses (50,51), et par conséquent n'est pas discriminante pour être utilisée isolément.

b-5 Méningites :

De nombreuses études ont rapporté l'intérêt et l'exactitude diagnostique de la CRP lors des méningites bactériennes, ainsi que la surveillance de l'efficacité du traitement antibiotique (1,52-54).

Ainsi , la sensibilité de la CRP pour le diagnostic de méningite est de 97 à 100 pour cent (55 ,56 ,57), Corall et al a rapporté dans sa série une sensibilité de 100 pour cent avec une spécificité de 94 pour cent , dans notre série la sensibilité de cet outil diagnostique est de 85 pour cent qui va avec les résultats de la série de Corall (58), cependant , Benjamin a conclu dans son étude que le dosage de la CRP au niveau du sérum n'est ni utile ni spécifique (59). Toutefois, les études récentes et les perspectives d'avenir s'intéressent plus au dosage de la CRP au niveau du LCR, néanmoins, l'étude de la CRP que ça soit dans la LCR ou le sérum comporte un nombre important de faux positifs et de faux négatifs (60) qui peuvent être dues à plusieurs facteurs mais ceci ne doit en aucun cas retarder la décision d'antibiothérapie pour les méningites dans le cadre des urgences.

c) Apport de la CRP en corrélation avec les données cliniques et de l'hyperleucocytose :

La CRP dont l'intérêt est d'affirmer ou infirmer une infection cliniquement suspecte par le médecin, sur ce, une comparaison entre son apport par rapport à l'avis du clinicien et du nombre de globules blancs est de mise. Ainsi, Leconte et al lors de sa série portant sur 80 patients a conclu que la CRP n'est pas supérieure à l'avis des cliniciens en ce qui concerne le diagnostic d'infection, car il a eu une sensibilité de 79 pour cent pour une valeur de CRP de 85 mg par litre avec une spécificité de 81 pour cent contre une sensibilité d'avis des cliniciens à 75 pour cent et une spécificité de 85 pour cent pour les médecins urgentistes ainsi qu'une sensibilité de 76 pour cent et une spécificité de 89 pour cent pour les médecins senior. Les résultats de notre série vont dans le même sens avec un avis de clinicien de sensibilité oscillant entre 14 et 80 pour cent tandis qu'en combinant la CRP à l'avis des cliniciens on avait un taux légèrement augmentés à 83 pour cent. Contrairement à l'apport du nombre de globules blancs qui n'est que de 45 pour cent ou au mieux est de 70 pour cent en étant couplé à la clinique ; ceci montrant l'intérêt de la CRP mais toutefois en étant corrélé à la clinique comme le conclut Leconte et al.

7. CRP ET AUTRES MARQUEURS :

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

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

Tableau 10 : Comparaison des différentes protéines de la phase aigue

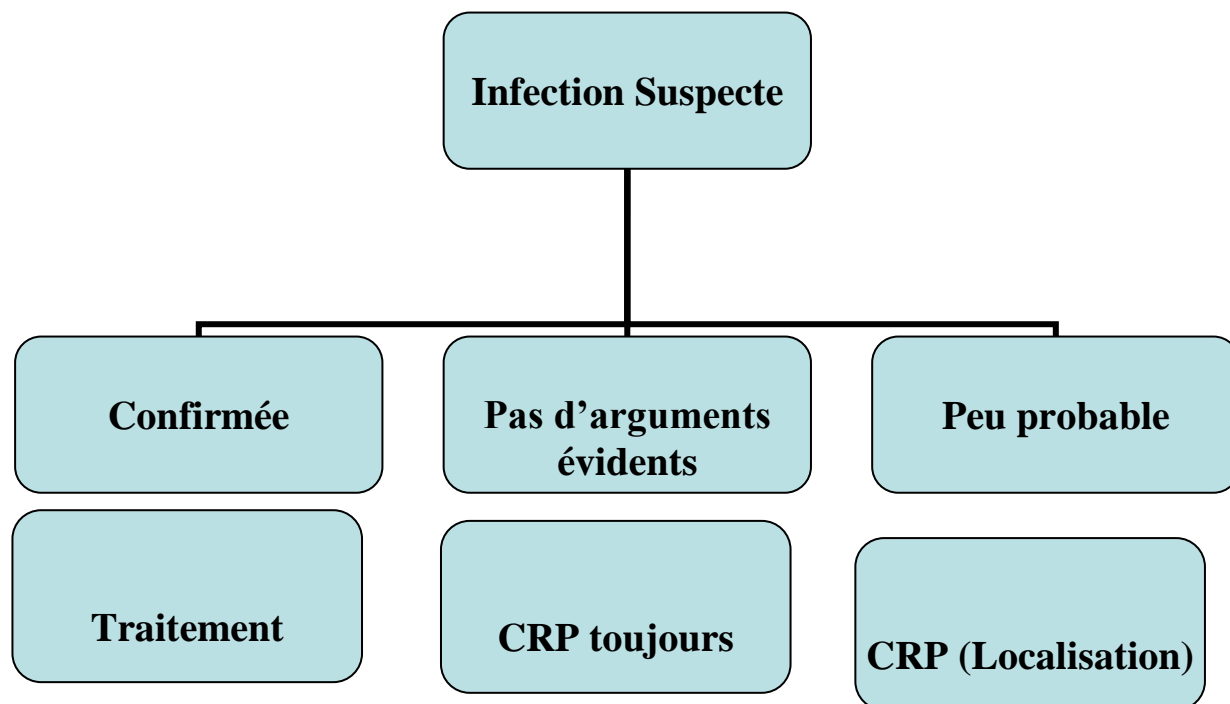


Conclusion

CONCLUSION

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

Eu égard à ce qui précède, et vu les résultats obtenus par notre série à propos de l'utilité de la CRP aux urgences, le présent algorithme (figure 7) conclue cette étude pour une éventuelle recommandation dans les services des urgences, en ce qui concerne le diagnostic d'infection et la décision d'antibiothérapie.



CRP < 10mg/l	:	pas de traitement anti-infectieux
Entre 10-20 mg/l	:	autres arguments
CRP élevée	:	pas de doute

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
CRP 40 mg/l	78,95	69,23	91,84	57,14

Figure n°7 : Schéma représentant la prise de décision concernant le diagnostic d'infection

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



Résumés

RESUME

Aux urgences, poser le diagnostic précoce d'une infection bactérienne et commencer rapidement une antibiothérapie adaptée (parfois chirurgie associée) sont les seuls garants d'une évolution sans complication. Par ailleurs, les prescriptions abusives d'antibiotiques seront évitées.

Le médecin doit disposer d'un outil diagnostique simple et reproductible pour asseoir le diagnostic, d'où l'intérêt diagnostique des marqueurs biologiques de l'infection notamment la CRP

Objectif de l'étude :

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP pour le diagnostic précoce d'une infection bactérienne aux urgences.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique réalisée au sein du service des urgences de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de six mois, allant de janvier à juin 2008, elle recouvre 70 patients, tous se présentant pour suspicion d'infection bactérienne quelque soit sa localisation.

La CRP a été dosée par immunonéphélométrie.

On a étudié l'âge des patients, le sexe, l'incidence de l'infection ainsi que la sensibilité, la spécificité, le seuil le plus spécifique pour l'infection, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

Résultats :

Pendant la période d'étude, 70 patients ont été inclus répondant aux critères d'inclusion. 43 hommes et 27 femmes ; L'âge moyen était de 42,57 ans avec des extrêmes allant de 16 à 75 ans, 53 patients présentaient une infection documentée : incidence de 81%.

Lors de cette étude, l'apport de la valeur de la CRP a été étudié selon 3 seuils, la sensibilité variait peu avoisinant 77% et ce quelque soit la valeur de la CRP ; tandis que la spécificité ; la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative s'amélioraient avec des taux plus élevés de la CRP.

L'apport de la CRP variait également selon le type d'infection étudié avec une bonne sensibilité pour certaines infections (pulmonaire, urinaire, méningite) par rapport à d'autres (ORL, appendicite ou indéterminée) sans pour autant qu'on puisse donner une explication.

Toutefois, la CRP apportait beaucoup plus en terme de diagnostic d'infection par rapport à l'hyperleucocytose, tout en restant corrélée au contexte clinique (83% de fiabilité).

Conclusion :

Notre étude montre l'intérêt que revêt le dosage de la CRP pour le diagnostic de l'infection bactérienne aux urgences avec des résultats encourageants ; cependant, ceci ne peut être confirmé qu'avec un recrutement plus important et des études de vraisemblance

SUMMARY

In emergencies, ask the early diagnosis of a bacterial infection and begin quickly an adapted antibiotic therapy (sometimes surgery associated) are the only guarantors of a development without complication. Furthermore, the unintended requirements of antibiotics will be avoided.

The praticien must dispose a simple and reproductible tool where the diagnostic interest of biological markers of the infection including the CRP

Objective of the study :

The purpose of our study is to assess the interest of the determination of CRP for early diagnosis of a bacterial infection to emergencies

Materials and methods :

It is a prospective study monocentrique carried out in the service of emergencies of the military hospital Avicenne in Marrakech; on a period of six months from January to June 2008, it covers 70 patients, all presenting themselves for suspicion of bacterial infection whatever its location.

The CRP has been dosed by immuno-nephelemetry.

We studied the age of the patients, sex, the incidence of the infection as well as sensitivity, specificity, the threshold the more specific to the infection, the positive predictive value and the negative predictive value.

Results :

During the period of study, 70 patients have been included fulfilling the criteria for inclusion. 43 Men and 27 women; the average age was 42, 57 years with extremes ranging from 16 75 years, 53 patients had a documented infection: incidence of 81%.

During this study, the input of the value of the CRP has been studied according to 3 thresholds; the sensitivity varied little surrounding 77% and whatever the value of the CRP; while the specificity; the positive predictive value and the negative predictive value have improved with the higher rates of the CRP.

The contribution of the CRP also varies according to the type of infection studied with a good sensitivity for certain infections (pulmonary, urinary, meningitis) compared to other (ORL, appendicitis or indeterminate) without being able to give an explanation.

However, the CRP provided much more in term of diagnosis of infection compared to the leukocytosis, while remaining correlated with the clinical context (83% of reliability).

Conclusion :

Our study mount the importance of the determination of CRP for early diagnosis of bacterial infection to emergencies with encouraging results, however, this can be confirmed that, with a recruitment more important and studies of the plausibility.

ملخص

إن إقامة التشخيص المبكر للتعفن البكتيري إضافة إلى بدء سريع لعلاج ملائم بالمضادات الحيوية مع الجراحة هما السبل الكفيلة بتطور دون تعقيدات و علاوة على ذلك سيتم تفادي الاستهلاك المفرط للمضادات الحيوية

لدى يجب على الطبيب أن يتوفر على أداة تشخيصية بسيطة تمكنه من إرساء التشخيص . من هنا تتجلى الأهمية التشخيصية للعلامات البيولوجية للتعفن البكتيري و بصفة خاصة البروتين "س" التفاعلي

أهداف الدراسة:

هدف الدراسة هو تقييم أهمية " البروتين "س" التفاعلي من أجل التشخيص المبكر للتعفن البكتيري في مصلحة المستعجلات.

الأدوات و الطرق:

يتعلق الأمر بدراسة مستقبلية أحادية المركز أنجزت بمصلحة المستعجلات بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على مدى 6 أشهر من يناير إلى يونيو 2008. و تهم هذه الدراسة 70 مريضا أظهروا أعراض التعفن البكتيري أينما كان موضعه.

البروتين "س" التفاعلي تم تقييمه بطريقة « Immunonéphélémétrie ».

خلال هذا البحث تمت دراسة كل من سن المرضى، جنسهم، نسبة حدوث التعفن، الحساسية، الخصوصية، العتبة الأكثر تحديدا للتعفن، قيمة التنبؤ الإيجابية وقيمة التنبؤ السلبية.

النتائج:

أثناء مرحلة الدراسة 70 مريضاً تم دمجهم استناداً إلى معايير الشمول من بينهم 43 رجلاً و 27 امرأة يبلغون من العمر ما بين 16 و 75 سنة مع معدل سن 42,57 سنة. 53 مريض من بينهم كانوا يعانون من تعفن بكتيري موثق مع نسبة حدوث التعفن تقارب 81 %.

في هذه الدراسة مساهمة قمة البروتين "س" التفاعلي تمت حسب 3 عتبات. فبالنسبة لحساسية التعفن فلقد كانت قليلاً ما تختلف مجاورتها 77% وهذا كيفما كانت قيمة البروتين "س" التفاعلي.

بما الخصوصية، قيمة التنبؤ الإيجابية وقيمة التنبؤ السلبية كانوا على تحسن مع معدلات أعلى من البروتين "س" التفاعلي.

مساهمة البروتين "س" التفاعلي تختلف أيضاً حسب نوع التعفن الذي تمت دراسته مصاهرة لبعض التعفّنات (الجهاز البولي، الجهاز الصدري، التهاب السحايا) مقارنة مع تعفّنات أخرى (الأنف، الحنجرة، الأذن و الزائدة الدودية) دون أن تتمكن من إعطاء تفسير ملائم.

على أي فإن البروتين "س" التفاعلي يكتسي أهمية أكبر من عدد الكريات البيضاء فيما يخص تشخيص التعفّنات مع الحرص على الأخذ بعين الاعتبار السياق السريري.

الخلاصة:

تظهر دراستنا تقييم أهمية البروتين "س" التفاعلي من أجل التشخيص المبكر للتعفّنات البكتيرية في مصالحة المستعجلات، من خلال نتائج جد مشجعة لكنها تستوجب إقدام عدد مهم من الحالات إضافة إلى دراسات افتراضية لتأكيد لها



Bibliographie

- [1] **BRIAN CLYNE, JONATHAN S. OLSHAKER.**
The C - reactive protein. The Journal of Emergency Medicine 1999; Vol 17, N °6: 1019-1025.
- [2] **TILLET WS, FRANCIS T.**
Serological reactions in pneumonia with a non- protein somatic fraction of the pneumococcus. J Exp Med 1930; 52: 561-71.
- [3] **HANS C. ABLIJ, AREND E. MEINDERS.**
C- reactive protein history and revival. European Journal of Internal Medicine 2002; 13: 412-422.
- [4] **GOTSCHLICH EC.**
C-reactive protein. A historical overview. Ann NY Acad Sci 1982; 389:1.
- [5] **GABAY C, KUSHNER I.**
Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New Engl J Med 1999; 340 (6): 448-54.
- [6] **KUSHNER I, VOLANAKIS JE , GEWRUZ H , EDITORS .**
C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann NY Acad Sci 1982; 389.
- [7] **V. GABAI – AMSELLEM, D.BORDERIE, OG EKINDJIAN.**
Dosage de la protéine C réactive par méthode immunoenzymologique non compétitive en deux temps. Immunoanal Biol Spéc 1997; 18:85-88.

- [8] **OSMAND AP, FRIEDENSON B, GEWRUZ H , PAINTER RH , HOFMANN T, SHELTON P.**

Characterisation of C-reactive protein and the complement subcomponent Clq as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 74: 739-43.

- [9] **KOLB –BACHOFEN V.**

A review on the biological properties of C-reactive protein. Immunobiology 1991; 183: 133-45.

- [10] **JUPE D.**

the acute phase response and laboratory testing. Aust Fam Phys 1996; 25: 324-9.

- [11] **GEWRUZ H, MOLDC, SIEGAL J, FIEDEL B.**

C reactive protein and the acute phase proteins. Adv Int Med 1982; 27: 345-72.

- [12] **PEPYS MB.**

C reactive protein fifty years on. Lancet 1981; 1: 653-7.

- [13] **PALOSUO T, HUSMAN T, KOISTINEN J, AHO K.**

C –reactive protein in population samples; Acta Med scand 1986; 220: 175-9.

- [14] **YOUNG B, GLEESON M, CRIPPS, AW.**

C –reactive protein: a critical review. Pathology 1991; 23:118-24.

[15] BALLOU SP, KUSHNER I.

C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992; 37: 313-36.

[16] JAYE DL, WAITES KB.

Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.

[17] DEODAR S.

C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med* 1989. 56: 126-30.

[18] POWELL LJ.

C-reactive protein a review. *Am J Med Tech* 1979; 45: 138-48.

[19] LECONTE C, ASSERAY N, EL KOURI D, TOUZÉ MD, STRUILLLOU L, LECONTE P, POTEL G.

Utilité du dosage de la CRP pour la prise en charge des infections bactériennes aux urgences. *Presse Med* 2005; 34:561-65.

[20] MELBYE H, STRAUME B, BROX J.

Laboratory test for pneumonia in general practice: The diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10:234-40.

- [21] **DUPOND JL, DE WAZIERES B, MILLION P, HUMBERT P, GIBEY R .**
Polynucléoses neutrophiles d'origine systémique ou bactérienne : valeur discriminante de la C –réactive protéine ?. Rev Med Intern 1990; 11: 289-92.
- [22] **FOURNIER JP, INGENUO G, THIERCELIN D, VAN ELSLANDE L, BERTRAND F.**
Impact de la CRP dans la décision d'antibiothérapie lors de la prise en charge d'une dyspnée aigue du sujet âgé aux urgences. Abstracts.
- [23] **HANSSON L-O, LINDQUIST L.**
C–reactive protein: its role in the diagnoses and follow up of infectious diseases. Current Opinion in Infections Diseases 1997; 10:196-201.
- [24] **POVOA E, ALMEIDA E, MOREIRA , FERNANDES A, MEALHA R, ARAGAO A, SABINO H.**
C-reactive protein as an indicator of sepsis. Intensive Care Med 1998; 24:1052-6.
- [25] **YENTIS SM, SONI N, SHELDON J.**
C–reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. Intensive Care Med 1995; 21: 602-5.
- [26] **MUSTARD RA, BOHNEN JMA , HASEEB S, KASINA R.**
C –reactive protein levels predict postoperative septic complications. Arch Surg 1987; 122: 69-73.

- [27] **BORALESSA H, DEBEER FC, MANCHIE A, WHITMAN JG, PEPYS MB.**

C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia* 1986; 41: 11-5.

- [28] **GRONROOS JM, FORSSTROM JJ, IRJALA K ET AL.**

Phospholipase A2, C- reactive protein and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Chem* 1994; 40 1757-60

- [29] **MARCHAND A, VAN LENTE F, GALEN R.**

The Assessment of laboratory tests in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Clin Pathol* 1983, 80: 369-74.

- [30] **OOSTERHUIS WP, ZWINDERMAN AH, TEEUWEN M, ET AL.**

C- reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Surg* 1993, 159: 115-9.

- [31] **CHEN SC, WANG SM.**

C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 101-3.

- [32] **ERIKSSON S, GRANSTROM L, OLANDER B ET AL.**

Sensitivity of IL-6 and C- reactive proteins concentrations in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Surg* 1995; 161: 41-5.

- [33] **THIMSEN DA, TONG GK, GRUENBERG, JC.**

Prospective evaluation of C- reactive protein in patients suspected to have acute appendicitis. *Am surg* 1989; 55: 466-8.

[34] PELTOLA H, AHLQVIST J, RAPOLA J, ET AL.

C reactive protein compared with white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 55-8.

[35] DUEHOLM S, BAGI P, BUD M.

Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 855-9.

[36] MIKAELSSON C, ARNBJORNSSON E.

The value of C-reactive protein determinations in patients with suspected acute appendicitis. *Ann Chir Gyn* 1984; 73: 281-4.

[37] ALBU E, MILLER BM, CHOI Y, ET AL.

Diagnostic value of the C- reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 49 -51

[38] VAN DIEIJEN- VISSER MP, GO PMNYH, BROMBACHER PJ.

The value of laboratory tests in patients suspected of acute appendicitis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29: 749-52.

[39] HALLAN S, ASBERG A.

The accuracy of C- reactive protein in diagnosing acute appendicitis - a Meta analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 373 - 80.

[40] **JUVONEN T, KIVINIEMI H, NIEMELA O, ET AL.**

Diagnostic accuracy of ultrasonography and C- reactive protein concentration in acute cholecystitis : a prospective clinical study. *Eur J Surg* 1992; 158: 365-9.

[41] **MCCARTHY PL, FRANK AL, ABLOW RC, ET AL.**

Value of the C- reactive protein in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J Paediatr* 1978; 92: 454-6.

[42] **ALMIRALL J, BOLIBAR I, TORAN P, PERA G, BOQUET X, BALANZO X, ET AL.**

Community Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C – reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335-42.

[43] **D GENDREL.**

Infection urinaire et marqueurs biologiques ; protéine C réactive interleukines et procalcitonine. *Arch Pédiatr* 1998; 5 suppl 3: 269 – 73.

[44] **JODAL U, HANSON LA.**

Sequential determination of C reactive protein in acute childhood pyelonephritis. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 319-22.

[45] **JOHNSON CE, SHURIN PA MARCHANT CD.**

Identification of children requiring radiologic evaluation for urinary infection. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 656 -63.

- [46] **BENSON M, JODAL U, AGACE W, HELLSTROM M, MARILD S, ROSBERG S ET AL.**

IL-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1996; 174: 1080-4.

- [47] **STOKLAND E, HELLSTROM M; JACOBSSON B, JODAL U, SIXT R.**

Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 1996; 129: 815-20

- [48] **JAKOBSON B, BERG U, SVENSSON L.**

Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-5.

- [49] **BENADOR M, GENDREL D, SIEGRIST A, GREDER C, BENADOR D, BOHUON C.**

Procalcitonine is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. European society for Paediatric infections Disease. Paris, 21-23 Mai 1997.

- [50] **JODAL U, LINDBERG U, LINCOLN K.**

Level diagnosis of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 201-5.

- [51] **HELLERSTEIN S, DUGGAN E, WELCHERT E, MANSOUR F.**

Serum C- Reactive protein and the site of urinary tract infections. *J Pediatr* 1982; 100: 21-5.

[52] PELTOLA HO.

C- reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1982; 1: 980-3.

[53] LEMBO RM, MARCHANT CD.

Acute phase reactants and risk of bacterial meningitis among febrile infants and children. Ann Emerg Med 1991; 20: 36-44.

[54] CLARKE D, COST K.

Use of Serum C-reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children. J Pediatr 1983; 102: 718-20.

[55] GERSHOM EB, BRIGGEMAN- MOL G JJ, DE ZEGHER F.

Cerebrospinal fluid C-reactive protein in meningitis : diagnostic value and pathophysiology. Eur J Pediatr 1986; 145: 146-9.

[56] MACFARLANE DE, NARLA VR.

Cerebrospinal fluid C-reactive protein in the laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Acta Paediatr Scand 1985; 74: 560-8.

[57] ABRAMSON JS, HAMPTON KD, BABU S ET AL.

The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from central nervous system diseases. J Infect Dis 1985; 151: 854-8.

[58] CORALL CJ, PEPPLE JM, MOXON ER, HUGHES WT.

C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. J Pediatr 1981; 1981: 365-9

[59] BENJAMIN DR, OPHEIM KE, BEWER L.

Is C-reactive protein useful in the management of children with suspected bacterial meningitis?. *Am J Clin Pathol* 1984; 31: 255-61.

[60] GRAY BM, SIMMONS DR, MASON H, BARNUM S VOLANAKIS JE.

Quantitative levels of C-reactive protein in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis and other conditions. *J Pediatr* 1986; 108:665-70

[61] HUTCHINSON W, NOBLE EG, HAWKINS PN, PEPYS MB.

The pentraxines, C-reactive protein and serum amyloid P component, are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:1390-6

[62] VIGUSHIN DM, PEPYS MB, HAWKINS PN.

Metabolic and scintigraphic studies of radioionoted human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;90:1351-7.

[63] AGRAWAL A, SHRIVE AK, GREENHOUGH TJ, VOLANAKIS JE.

Topology and structure of the C1q – binding site on C-reactive protein. *J Immunol* 2001; 163:3998-4004

[64] WOLBINK GJ, BROWER MC, BUYSMANN S, TEN BERGE IJM, HACK CE.

CRP mediated activation complement in vivo. Assessment by measuring circulating complement C-reactive proteins complexes. *J Immunol* 1996;157:473-9.

[65] **GEWRUZ H, ZHANG XH, LINT TF.**

Structure and function of the pentraxines. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 54-64.

[66] **SALONEN EM, VAHERI A.**

C-reactive Protein in acute viral infections. *J Med Virol* 1989; 8(3): 161-7.

[67] **HEISKANEN-KOSMA T, KORPPI M.**

Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral etiology of community-acquired pneumonia in children in primary health care settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(4):399-402.

[68] **JAYE DL, WAITES KB.**

Clinical applications of C-reactive protein in paediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(8):735-46.

[69] **OTTERNESS IG.**

The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24(2):91-104.

[70] **MOUSOPOULOS HM, ELKON KB, MAVRIDID AK ET AL.**

Serum C-reactive protein in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1(1):57-8.

[71] TER BORG EJ, HORST G, LIMBURG PC ET AL.

C- reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus : a prospective longitudinal study . J Rheumatol 1990; 17 (12): 1642-8.

[72] MEIJER C, HUYSEN V, SMEENK P ET AL.

Profiles of cytokines and the acute phase proteins related to disease course in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1993; 2: 359-65.

[73] GABAY C, ROUX-LOMBARD P ; DE MOERLOSE P ET AL.

Absence of correlation between interleukin 6 and C–reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993; 20: 815-21.

[74] MAZLAM MZ, HODGSON HJF.

Interrelations between interleukin 6, interleukin 1 β , plasma C-reactive protein values and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1994; 35:77-83.

[75] GRANDJEAN F, BERLAGE V, AUGER L, ROBERT P, VANKERKHOVEN, CIRRIEZ JM .

CRP ultrasensible, deux approches . Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006; 21:168-171.

- [76] GIL H, MÉAUX RUAULT, MAGY N, HAFSAOUI C, BERNARD D, DUPOND JL.**

Valeur pronostique du dosage de la protéine C- réactive dans les pneumopathies aiguës infectieuses du sujet âgé. Corrélation avec le score de fine 97. Rev Med Interne 2007; 28:213-217.

- [77] TABOULET P.**

Marqueurs biologiques aux urgences. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Médecine d'urgence, 25-030-F-10,2007.

LISTE DES FIGURES

Fig n° 1 : Répartition des patients par sexe	7
Fig n° 2 : Répartition des patients selon l'incidence de l'infection	8
Fig n° 3 : Graphique représentant l'infection selon le site d'infection	10
Fig n° 4 : Schéma représentant les fonctions biologiques de la CRP	21
Fig n° 5 : Graphique montrant l'intérêt de la CRP en maladies rhumatologiques..	24.
Fig n° 6 : Graphique comparatif de la CRP et la procalcitonine en fonction de la spécificité et de la sensibilité	28
Fig n° 7 : Algorithme représentant la prise de décision concernant le diagnostic d'infection selon notre étude	40

LISTE DE TABLEAUX

Tableau n° 1 : Apport du taux de la CRP en terme de sensibilité	11
Tableau n° 2 : Apport du taux de la CRP en terme de Spécificité.....	12
Tableau n° 3 : Apport du taux de la CRP en terme de VPP	12
Tableau n° 4 : Apport du taux de la CRP en terme de VPN	13
Tableau n° 5 : Apport du taux de la CRP en terme de probabilité d'infection	14
Tableau n° 6 : Apport du taux de la CRP en fonction du type d'infection	15
Tableau n° 7 : Corrélation de la CRP avec les données cliniques et biologiques..	16
Tableau n° 8 : Tableau représentant d'intérêt de la CRP en clinique.....	26
Tableau n° 9 : Tableau représentant l'apport de la CRP en terme de spécificité et de sensibilité dans les différentes études.....	31
Tableau n° 10 : Tableau comparatif des différentes protéines de la phase aigue ..	37

أهمية تقييم البروتين "س" التفاعلي
في التشخيص المبكر للتعفن البكتيري بالمستعجلات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : أمين مسكين
المزداد في: 10 فبراير 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: البروتين "س" التفاعلي – تشخيص مبكر – تعفن بكتيري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: سمير سياح

رئيس

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيد: رشيد حصيدة

مشرف

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الحياتية

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير