

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4372

CRP: Bilan de la demande d'analyse au CHUV et propositions d'optimisation de la prescription

(CRP: Review of the request for analysis at the CHUV and
proposals for optimization of the prescription)

Etudiant

Salihi Elmedin

Tuteur

Dr. Boulat Olivier
Service de chimie clinique

Co-tuteur

Dr. Bardy Daniel
Service de chimie clinique

Expert

Prof. Marques-Vidal Pedro
Dpt de médecine interne

Lausanne, 15.02.2018

Résumé

INTRODUCTION

L'optimisation de la prescription des analyses est un objectif pour la qualité des soins et pour le contrôle des coûts de la santé. La CRP est un marqueur biologique sanguin utilisé pour le diagnostic et le suivi des états inflammatoires. En 2015, la protéine C-réactive (CRP) a été mesurée 111'000 fois au CHUV, pour un total de 38'938 patients traités en hospitalisation somatique aiguë.¹ Une observation de la pratique de la prescription de cette analyse au CHUV est effectuée afin d'évaluer la compliance des pratiques CHUV avec les recommandations soit de la littérature soit issues de protocoles internes.

METHODE

Une revue de littérature a été effectuée pour rechercher les différentes recommandations sur l'utilisation de la CRP et pour déterminer le périmètre des diagnostics à analyser.

Une étude quantitative rétrospective basée sur la réutilisation de données des patients a été effectuée sur la base d'informations extraites des systèmes informatiques du CHUV (MOLIS et AXYA). Les critères d'inclusion sont : tous les patients hospitalisés dans les services de Médecine Interne adulte (MIA) et des Urgences (URG) du CHUV entre le 01.01.16 et le 31.12.16 ayant bénéficié d'un dosage de CRP, dont le consentement général du CHUV a été signé et qui présentent les codes CIM-10 suivants : K35, K36, K37, K50, K51, K52, K57.9, K65, K67, K73, K75, K80, K81, K83, K85, S36 et T81.4. Ont été exclus de cette analyse les patients dont le consentement général du CHUV n'est pas signé, et lors d'absence des codes CIM-10 sélectionnés.

Les données de l'étude "Consommation analyses de laboratoire : Mesure de la compliance aux protocoles ERAS" de Mme Greutert réalisée en 2017 pour le service de chirurgie viscérale (CHV) ont été analysées. Les données de 143 patients hospitalisés en CHV en 2015 ont été analysées dans le but de mesurer le taux de compliance par rapport aux protocoles ERAS (Enhancer Recovery After Surgery) (Foie ; Pancréas ; Spléno-Pancréatectomie Gauche (SPG) ; Colon ; Rectum). Cette analyse a été complétée par une analyse détaillée des dossiers des patients.

RESULTATS

419 séjours ont été analysés aux URG, et 128 en MIA. Le petit nombre de séjours concernés est lié aux CIM-10 associés à l'extraction. Le nombre moyen de dosage de CRP par séjour est de 1.53 pour MIA (min : 0.25 et max : 4.29) et de 1.17 pour URG (min : 0.86 et max : 1.36). Dans le service MIA le temps médian entre deux dosages de CRP est de 24h (min : 1.64 heures, max : 495.86 heures). L'analyse des données de 143 séjours du service de chirurgie démontre une bonne compliance aux protocoles internes (80%). Les demandes hors protocoles sont généralement le fait de complications post-opératoires.

CONCLUSIONS

Selon les observations effectuées dans notre travail, on observe une tendance à une consommation de dosage de CRP plus élevée dans les trois services analysés que ce qui est recommandé. Pour connaître les raisons de cette consommation, il faut avoir accès aux dossiers complets des patients.

Dans le service CHV l'analyse des dossiers complets des patients indique que la consommation de CRP est influencée par les cas de complications post-opératoires.

Mots-clés : Protéine C-réactive, CRP, compliance, ERAS.

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	3
Utilisation de la CRP	4
Objectifs	5
Méthodologie.....	5
Revue de littérature	5
Partie MIA et URG	6
Partie CHV.....	6
Résultats.....	7
Recommandations.....	7
Etudes quantitatives rétrospectives (MIA, URG)	9
Etude ERAS-CHV-CHUV.....	11
Discussion.....	16
Etudes quantitatives rétrospectives (MIA, URG)	16
Etude ERAS-CHV-CHUV.....	17
Conclusion	19
Remerciements	19
Bibliographie.....	20

Introduction

L'optimisation de la prescription des analyses est un objectif pour la qualité des soins et pour le contrôle des coûts de la santé. La CRP est un marqueur biologique sanguin utilisé pour le diagnostic et le suivi des états inflammatoires. En 2015, la protéine C-réactive (CRP) a été mesurée 111'000 fois au CHUV, pour un total de 38'938 patients traités en hospitalisation somatique aiguë. L'évolution dans le temps nous montre une augmentation de 8% du nombre de dosage de CRP entre 2014 et 2015, alors que le nombre de patients traités en somatique aiguë n'a augmenté que de 2,2% dans cette période.¹ Une observation de la pratique de la prescription de cette analyse au CHUV est effectuée afin d'évaluer la compliance des pratiques CHUV avec les recommandations soit de la littérature soit issues de protocoles internes.

En 1930, Tillet et Francis observèrent chez les patients atteints de pneumonie à pneumocoque, une précipitation de leur sérum avec un extrait soluble du germe qui provoque cette maladie. Nommé fraction C, cet extrait sera révélé être un polysaccharide de membrane cellulaire.

Des années plus tard, en 1941, Avery et Abernethy découvrirent que c'est une protéine du sérum qui réagit avec la fraction C pour faire une précipitation et que cette réaction nécessite des ions calciques. Cette protéine est nommée la protéine C-réactive.²

Cette protéine de phase aiguë de l'inflammation est formée de 5 sous-unités identiques en arrangement cyclique. Chacune des sous-unités contient des sites de liaisons pour deux ions de calcium, une molécule de phosphocholine, un C1q et des molécules nucléaires, ainsi qu'un récepteur Fc. Par le biais de ces liaisons, la CRP promeut la voie classique du complément et améliore de ce fait l'opsonisation et la phagocytose des microbes (surtout bactéries) mais aussi de l'ensemble des cellules apoptotiques et nécrotiques. Prenons l'exemple de la liaison calcium-dépendant de la CRP avec la phosphocholine, ce complexe est reconnu par C1q et mène à la formation de la C3 convertase qui activera la voie classique du complément.^{2,3}

Cette protéine est synthétisée, en majeure partie, par les hépatocytes et de façon mineure par les plaques athéromateuses et dans des contextes spécifiques comme la maladie d'Alzheimer que nous n'allons pas traiter dans ce travail. La production hépatique de CRP est stimulée par l'interleukine-6 (IL-6). Une autre cytokine, l'interleukine-1beta, permet d'accroître cette stimulation. La régulation d'IL-6 a lieu au niveau de la transcription du gène qui se situe dans le chromosome 1.³

La concentration médiane de CRP dans le sérum est de 0.8 mg/L dans un état physiologique. Cette concentration peut décupler, centupler lors d'un état inflammatoire avec un début d'augmentation 4-6 heures après le stimulus inflammatoire initial et après 36-50 heures, la CRP atteint un pic. La concentration élevée persiste jusqu'à la fin de ce stimulus, puis diminue rapidement dès la fin du stimulus inflammatoire.⁴ La demi-vie de la CRP est de 19 heures indépendamment des circonstances environnantes comme l'état inflammatoire. La CRP est répartie dans le compartiment vasculaire de manière homogène. De plus, la CRP n'est pas séquestrée dans le tissu inflammatoire. Pour résumer, avec une demi-vie constante, la concentration de CRP varie selon le taux de synthèse de celle-ci et donc du taux de cytokines (IL-6 et IL-1beta notamment) causé par l'inflammation, ce qui rend ce marqueur intéressant pour suivre l'évolution de l'inflammation. La plupart des CRP sont dégradées dans les hépatocytes. Cependant, celles qui se sont liées à leurs ligands, sont prises en charge par les neutrophiles et les macrophages.^{2,3,5} Les hépatocytes sont recrutés en plus grand nombre pour produire de la CRP en réponse à une inflammation. Le taux de CRP plasmatique varie seulement selon le taux de production hépatique et donc, théoriquement, une insuffisance hépatique et certains médicaments, comme les anti-inflammatoires, influencent la production de CRP même si pour les médicaments, son influence est contestée.^{6,7,8}

Le dosage de la CRP se fait, au CHUV, par le test immunoturbidimétrique sur les particules de latex. Ce qui veut dire que les particules de latex, recouvertes d'anticorps, vont lier la CRP, ce qui va troubler le liquide. L'opacité produite fera diminuer l'intensité des rayons lumineux captés par un capteur pour quantifier la CRP.^{9,10} Les laboratoires du CHUV sont disponibles pour faire cet examen 24/24h et donnent le résultat dans l'heure qui suit. A la bonne accessibilité de cet examen, s'ajoute le prix relativement « bon marché » de CHF 10.- par dosage.

La concentration de CRP est admise comme physiologique jusqu'à 10 mg/L. Au-dessus de ce cut-off, la valeur reflète un processus inflammatoire significatif, avec une sensibilité de 76.9% et une spécificité de 61.4%.¹¹ Mais en-dessous de cette valeur, il y a une grande variabilité due à l'âge, au sexe et à l'ethnie. Plusieurs situations amènent une valeur de CRP entre 3 et 10mg/L, dont les plus fréquentes sont l'obésité, le tabagisme, une consommation faible d'alcool, le diabète sucré, l'hypertension, un faible niveau d'activité physique, la dépression, la fatigue chronique et bien d'autres.⁵

Utilisation de la CRP

Les 3 grandes raisons pour lesquelles on dose la CRP sont pour aider à diagnostiquer, à suivre l'évolution de l'état inflammatoire et à pronostiquer le stade d'une maladie ou les risques de faire des complications ou de développer une maladie, ce qui revient à le considérer pour ce cas comme un facteur de risque. Dans ce travail nous ne nous concentrerons que sur la fonction de diagnostic et de monitoring.

Diagnostic : La protéine C-réactive reflète l'état d'inflammation du corps. Ce qui veut dire que ce n'est pas un examen spécifique pour une pathologie. La principale indication à la doser est lors d'une suspicion d'infection. Cependant, le taux de CRP plasmatique élevé peut-être dû à plusieurs causes dont une infection, un traumatisme physique, une néoplasie, une maladie auto-immune (auto-inflammatoire) ou vasculaire.⁸

Le dosage de la CRP seul ne suffit pas à poser un diagnostic. Cependant, il donne une information importante pour guider le médecin dans sa prise de décision. Dans ce sens, il est intégré dans plusieurs scores diagnostiques. Certains des codes diagnostiques sont cités ci-dessous.

Monitoring : La protéine C-réactive permet de suivre la réponse à une antibiothérapie. Ceci n'est pas indiqué en routine mais les médecins la considèrent comme importante pour évaluer si le traitement antibiotique est efficace ou non.¹²

La CRP est aussi utilisée pour le suivi post-op afin de détecter une complication infectieuse. Une complication fréquente d'une opération est l'infection. La CRP peut donc jouer un rôle utile dans le screening des patients à haut risque. Dans ce cas-là, NICE recommande de doser la CRP à J3 et J5 post-op¹³ avec un cut-off à 159 mg/L à J3 et à 114 mg/L à J5.¹¹ D'autres études montrent que c'est à J6 post-op que la concentration de CRP est significativement différente entre les patients qui n'ont pas fait de complication infectieuse et les patients qui en ont fait une.¹² A noter que la CRP peut nous servir comme indicateur précoce d'une complication infectieuse mais les diagnostics restent cliniques, radiologiques et microbiologiques.

Les complications infectieuses peuvent se manifester avec un temps de latence de 30 jours pour les opérations sans pose de prothèse, avec le plus souvent une manifestation 1 à 2 semaines après l'intervention. Ces infections peuvent toucher la plaie chirurgicale, un organe ou la cavité. Elle est fréquente et constitue 20 à 33% du total des infections nosocomiales. Cette complication est

diagnostiquée dans 2/3 des cas environ pendant le séjour hospitalier, alors que pour 1/3 des cas, le diagnostic se fait en ambulatoire.

Le diabète, le tabagisme, l'obésité, l'âge avancé, un état immunodépressif, la durée de l'intervention, un traumatisme, une perte de sang majeur pendant l'intervention sont des facteurs de risque pour le développement des complications infectieuses post-opératoires.^{15,16}

Objectifs

Ce travail comporte trois principaux objectifs. Le premier objectif est de rechercher les différentes recommandations sur l'utilisation de la CRP et de déterminer le périmètre des diagnostics à analyser. Une revue de littérature permet d'atteindre ce premier objectif. Puis, le deuxième objectif est de faire un état des lieux de l'utilisation de la CRP dans les services Médecine Interne Adulte et des Urgences en tenant compte du périmètre diagnostique établi dans la première partie. Pour mener à bien cet objectif, nous avons analysé les données extraites des services MIA et URG. Enfin, le troisième objectif est d'évaluer le taux de complianc e de 143 séjours dans le service de Chirurgie Viscérale aux protocoles ERAS du CHUV et d'expliquer la différence en analysant des dossiers de patients.

Méthodologie

Une étude quantitative rétrospective basée sur la réutilisation de données des patients a été effectuée sur la base d'informations extraites des systèmes informatiques du CHUV (MOLIS, AXYA et Soarian).

Revue de littérature

Pour débiter l'étude, une revue de littérature a été effectuée pour rechercher les différentes recommandations sur l'utilisation de la CRP et pour déterminer le périmètre des diagnostics à analyser.

Les articles ont principalement été recherchés sur Pubmed et Google Scholar avec les mots-clés suivants qui ont été associés entre eux :

"abdominal pain" ; "acute appendicitis" ; "acute diverticulitis" ; "C-reactive protein" ; "CRP" ; "monitoring" ; "crohn's disease" ; "colorectal cancer" ; "complication" ; "cholecystitis" ; "cholelithiasis" ; "detection" ; "diagnosis" ; "guidelines" ; "hepatectomy" ; "hemicolecotomy" ; "infection" ; "inflammatory bowel disease" ; "liver cancer" ; "pancreatitis" ; "pancreatectomy" ; "pancreas cancer" ; "peritonitis" ; "postoperative" ; "post-surgical" ; "peritonitis" ; "traumatic injuries" ; "ulcerative colitis".

Après avoir effectué une recherche de littérature primaire qui m'a aidé à mieux cerner la problématique et à focaliser mon étude sur certains diagnostics, j'ai approfondi la recherche de littérature pour laquelle j'ai retenu 36 articles qui m'ont paru pertinents pour mon travail.

La langue est un critère de sélection des articles et dans ce sens, les articles écrits dans une autre langue que la langue française ou anglaise, n'ont pas été retenus.

Partie MIA et URG

Les critères d'inclusion sont : tous les patients hospitalisés dans les services de Médecine Interne adulte (MIA) et des Urgences (URG) du CHUV entre le 01.01.16 et le 31.12.16 ayant bénéficié d'un dosage de CRP, dont le consentement général du CHUV a été signé et qui présentent les codes CIM 10 suivants : K35, K36, K37, K50, K51, K52, K57.9, K65, K67, K73, K75, K80, K81, K83, K85, S36, T81.4. Ont été exclus de cette analyse les patients dont le consentement général du CHUV n'est pas signé, et lors d'absence des codes CIM-10 sélectionnés.

Les codes diagnostiques CIM-10 ont été sélectionnés dans la volonté de rester dans les maladies abdominales et proches des organes traités en chirurgie viscérale.

La stratégie d'extraction pour la sélection des patients des groupes URG et MIA a été faite comme suit :

1. Identification de tous les patients et séjours pour chaque sous-projet ayant les tests respectifs effectués en 2016 et dans les services spécifiés (MOLIS). A noter que les informations sur le poids, la taille, la température corporelle, le tabagisme se trouvent aussi en partie dans Soarian.
2. A partir de cette liste (1), sélectionner tous les patients qui ont accepté le Consentement Général (CG) (SAPPHIRE).
3. A partir de cette liste (1), obtenir les infos du dossier patient pour chaque sous-projet (SOARIAN).
4. A partir de cette liste (1), obtenir la liste des diagnostics et comorbidités (AXYA - Diag)
5. A partir de cette liste (1), obtenir les infos des mouvements des patients (AXYA - Mvt)
6. A partir de cette liste (1), obtenir les infos des points APDRG des patients (AXYA - DRG)
7. Sélectionner les séjours pour chaque extraction pour laquelle un des tests principaux est présent et aussi les patients qui ont accepté le CG.
8. Codification des données pour les différentes extractions.

Puis, nous traitons et analysons les données pour exprimer les résultats en nombre de dosage de CRP par séjour et par diagnostic.

Partie CHV

Pour les patients du groupe de CHV, nous nous sommes basés sur les données de l'étude "Consommation analyses de laboratoire : Mesure de la compliance aux protocoles ERAS" de Mme Greutert faite en 2017 pour le service de chirurgie viscérale (CHV). Les données de 143 patients hospitalisés en CHV en 2015 ont été analysées dans le but de mesurer le taux de compliance de la CRP par rapport aux protocoles ERAS (Foie ; Pancréas ; SPG ; Colon ; Rectum). La période concernant l'analyse des données s'étend du jour de l'opération jusqu'à la fin du séjour prévue par le protocole ERAS. Les dosages hors protocoles de ce biomarqueur sont analysés en tenant compte des protocoles ERAS du CHUV. Puis nous avons traité les données pour les exprimer en pourcentage de compliance.

Cette analyse a été complétée par une analyse détaillée des dossiers des patients, pour laquelle nous avons étudié une dizaine de dossiers de patients afin de comprendre ce taux de compliance. Pour cela, nous avons extrait toutes les valeurs de CRP pour la période donnée, ainsi que le taux de leucocytes et la température corporelle. En plus de cela, le diagnostic, les interventions subies (radiologiques, chirurgicales, etc.) ont été relevées.

Résultats

Les résultats sont présentés en trois parties. Dans la première partie, nous exposerons les résultats de la recherche de littérature et des protocoles internes au CHUV. Pour la deuxième partie, nous ferons l'état des lieux de l'utilisation de la CRP dans le service des Urgences et de Médecine interne adulte du CHUV. Puis dans la dernière partie, nous étudierons la compliance de l'utilisation de la CRP dans le service de Chirurgie viscérale, par rapport aux protocoles ERAS, accompagné d'une analyse de cas pour comprendre les résultats.

Recommandations

Littérature

Dans le cadre de notre recherche de littérature, il a été mis en évidence plusieurs recommandations pour, d'une part, diagnostiquer une maladie inflammatoire voire infectieuse, et d'autre part, suivre la rémission du patient après un acte chirurgical.

Il y a plusieurs cas de figure dans laquelle la CRP est utilisée pour aider à poser un diagnostic. On a les maladies pour lesquelles la CRP est utile dans les scores ou guidelines, c'est le cas de l'appendicite avec la "*Appendicitis Inflammatory Response Score*"¹⁷ et de la cholécystite pour laquelle la guideline de Tokyo recommande le dosage de la CRP lors d'ultrasonographies pathologiques.¹⁸ Il y a aussi le cas des diverticulites aiguës dont le dosage de la CRP amène une preuve d'une réponse inflammatoire qui appuierait l'imagerie radiologique.¹⁹ Puis il y a les cas pour lesquels le dosage de la CRP permet de prouver un état inflammatoire et permettre un suivi de l'activité de la maladie comme lors d'une rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse)^{20,21} ou encore dans le cas de la maladie de Crohn pour laquelle un dosage régulier même chez le patient asymptomatique est recommandé.^{22,23} Dans certains cas, le dosage de la CRP n'est pas recommandé pour la pose de diagnostic mais a son utilité pour déterminer la sévérité comme pour le cas de la pancréatite aiguë.^{24,25} Pour finir, il se peut que la CRP n'ait à priori pas d'utilité car la manifestation inflammatoire est visible cliniquement comme dans le cas de péritonite.²⁶ Pour finir, lors d'instaurations d'antibiothérapie, il est recommandé de redoser la CRP après 48 heures pour évaluer l'efficacité de l'antibiotique.⁴

Pour le suivi post-opératoire, nous avons d'une part les recommandations trouvées dans la littérature, et d'autre part, les protocoles ERAS du CHUV.

Dans la littérature, il n'y a pas de réel consensus qui mettrait tout le monde d'accord sur le délai le plus optimal entre la chirurgie et le premier dosage de CRP, et sur la valeur cut-off de la CRP à ce moment-là. Cependant, nous avons retenu, pour ce travail, plusieurs études concluant sur des recommandations pertinentes.

De nombreuses études parlent du suivi post-opératoire lors d'opérations majeures de l'abdomen. Entre autres, deux revues systématiques, l'une de *Gans et al*²⁷ met en évidence que le dosage de la CRP au troisième jour post-opératoire a une valeur prédictive négative de 90% si le cut-off est de 159mg/L, l'autre de *Straatman et al*²⁸ propose le même jour pour doser mais avec un cut-off plus bas à 75mg/L pour avoir une valeur prédictive négative plus élevée à 97,2%. Ce qui signifie que si le patient est en-dessous de ces cut-off, alors il a 90%, et plus, de chance de ne pas faire de complications infectieuses post-opératoires. Avec ces recommandations, on pourra donc avoir un argument de plus pour une sortie précoce de l'hôpital en garantissant la sécurité du patient. Ces articles nous parlent des opérations abdominales majeures en général, mais d'autres articles se sont focalisés sur l'opération d'un organe. Tel est le cas de *Welsch et al*²⁹ qui a étudié l'évolution de la concentration de CRP après une résection

pancréatique. Il met en avant la persistance d'une valeur de CRP à plus de 140mg/L au quatrième jour après l'opération. Au-delà de ce cut-off, le patient a un risque élevé de développer une complication infectieuse post-opératoire en vue de la valeur prédictive positive de 89,1%.

Pour finir, il y a plusieurs articles qui traitent du suivi des opérations colorectales dont les deux majeurs sont l'étude IMACORS³⁰ et l'étude PREDICS³¹.

L'étude IMACORS nous conseille de doser la CRP au quatrième jour après l'opération avec un cut-off de 100mg/L pour avoir une bonne valeur prédictive négative à 95% et donc une bonne association avec une absence de complications infectieuses post-opératoires.

L'étude PREDICS nous déconseille de doser ce biomarqueur le deuxième jour après l'opération car l'inflammation induite par celle-ci y atteint son pic et donc ce serait trop tôt. Cette étude suggère qu'une valeur de CRP en-dessous de 130 mg/L au troisième jour post-opératoire est un argument pour une décharge sûre avec une valeur prédictive négative à 96,7%.

A noter la faible quantité d'articles traitant des suivis post-hépatectomie, raison pour laquelle nous n'en avons retenu aucun. Nous avons résumé les recommandations ci-dessus dans *le tableau 1*.

TABLEAU 1 : RECOMMANDATIONS DE LA LITERATURE

Groupe	Etude	Jour post-opératoire	Cut-off	Risques d'infections post-opératoires
Opération abdominale majeure	Gans (47)	3	159mg/L	Valeur prédictive négative à 90%
	Straatman (51)	3	75mg/L	Valeur prédictive négative à 97.2%
Colorectal	IMACORS (29)	4	100mg/L	Valeur prédictive négative à 95.7%
	PREDICS (32)	3	130mg/L	Valeur prédictive négative à 96.7%
Pancréas	Welsch (50)	4	140mg/L	Valeur prédictive positive à 89.1%

ERAS-CHV-CHU

Au niveau local, le service de chirurgie viscérale du CHUV a mis au point des séries d'itinéraires cliniques³² dans le cadre général de stratégie de prise en charge ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). C'est un concept de prise en charge qui permet de diminuer la convalescence suite à une opération grâce à la diminution du stress métabolique que cette dernière provoque. Ces itinéraires cliniques sont très protocolaires avec une check-list de toutes les mesures à prendre jour par jour pour une prise en charge optimale du patient. Il y a un itinéraire pour chacun des gros organes abdominaux dont voici la liste avec un tableau récapitulatif (*tableau 2*).

"Côlon" : Le protocole pour les interventions chirurgicales sur le côlon (telles que la sigmoïdectomie, hémicolectomie gauche ou droite, etc.) ne prévoit aucune analyse laboratoire à priori sur la période de suivi hospitalier de 4 jours après l'opération.

"Rectum" : Le protocole pour les interventions chirurgicales sur le rectum (telles que la coloproctectomie et la résection antérieure basse) ne prévoit aucune analyse laboratoire à faire de manière systémique sur la période de suivi hospitalier de 6 jours après l'opération.

"Pancréas" : Le protocole pour les interventions chirurgicales sur le pancréas (telles que la duodéno-pancréatectomie céphalique) prévoit une analyse laboratoire systémique avec un dosage de la CRP à

effectuer à J1, J3, J5 et J8 post-opératoire sur une période de suivi hospitalier de 12 jours après l'opération.

"SPG" : Le protocole pour les interventions chirurgicales pour la spléno-pancréatectomie gauche prévoit une analyse laboratoire systémique avec un dosage de CRP à effectuer à J1, J3 et J5 post-opératoire sur une période de suivi hospitalier de 9 jours après l'opération.

"Foie" : Le protocole pour les interventions chirurgicales sur le foie (telles que l'hépatectomie droite ou gauche, la segmentectomie, etc.) prévoit une analyse laboratoire systémique avec un dosage de CRP à effectuer quotidiennement à partir de J1 jusqu'à J8 post-opératoire (ou jusqu'à l'atteinte du pic ASAT-ALAT à partir duquel la CRP sera dosée chaque deux jours) sur une période de suivi hospitalier de 9 jours après l'opération.

TABLEAU 2 : ITINERAIRES CLINIQUES ERAS-CHUV

	Durée du séjour post-opératoire prévue	Jour de dosage de la CRP prévue
Côlon	4 jours	NA
Rectum	6 jours	NA
Pancréas	12 jours	J1; J3; J5; J8
SPG	9 jours	J1; J3; J5
Foie	9 jours	J1; J2; J3; J4; J5; J6; J7; J8

Etudes quantitatives rétrospectives (MIA, URG)

Cette partie de l'étude est composée de patients ayant séjourné dans le service des Urgences (URG) ou au service de Médecine Interne Adulte (MIA). Ces deux services se partagent les 547 séjours sélectionnés pour cette étude. Le groupe URG est composé de 419 séjours, alors que le groupe MIA est composé de 128 séjours sélectionnés. Le petit nombre de séjours concernés est lié aux CIM-10 associés à l'extraction.

La population étudiée a une moyenne d'âge de 60 ans. Avec une distribution de 60% d'hommes (62% pour le groupe MIA et 59% pour le groupe URG) et de 40% de femmes (38% pour le groupe MIA et 41% pour le groupe URG).

**TABEAU 3 : RECAPITULATIF DES DONNEES
ETRAITES DU CHUV (MIA ET URG)**

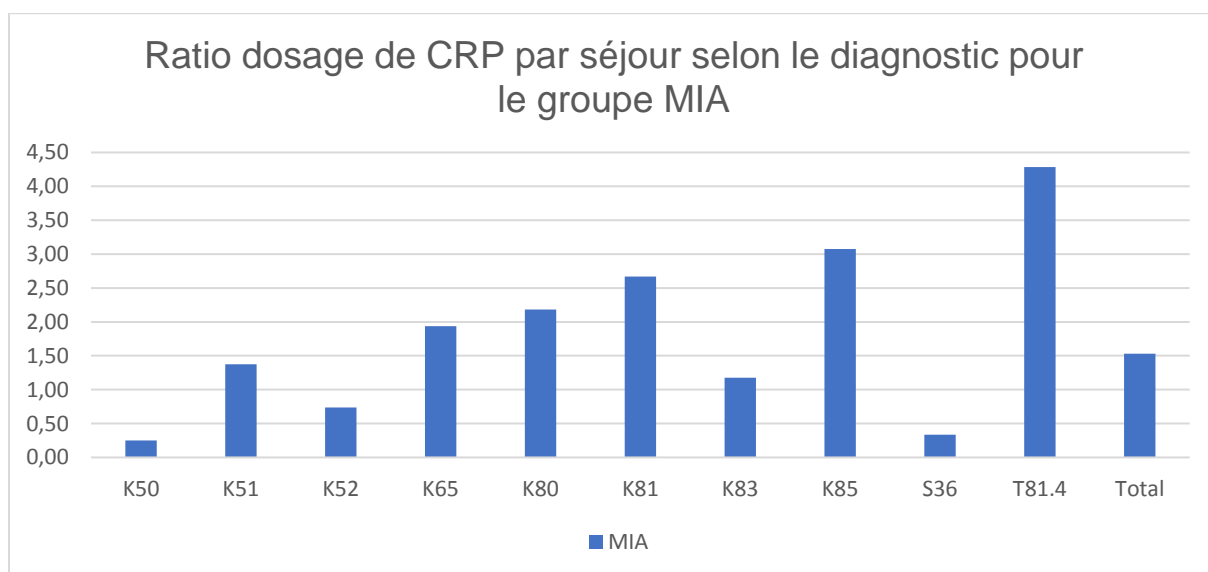
	Groupe Urgence	Groupe médecine interne
Nb de séjours	419	128
Sexe	172 femmes et 247 hommes	49 femmes et 79 hommes
Age moyen	60 ans	60 ans
Température moyenne	36.5°C	36.95°C
Nombre de dosage de CRP	491	196
Valeur moyenne de CRP	79mg/L	57mg/L
Valeur médiane de CRP	38mg/L	38mg/L

La CRP a été dosée à 491 reprises pour le groupe URG avec des valeurs de CRP variant de <1 mg/L à 599 mg/L. Pour le groupe MIA, la CRP a été dosée à 196 reprises avec des valeurs allant de <1 mg/L à 435 mg/L. Les valeurs médianes sont similaires dans les deux groupes avec une CRP à 38 mg/L.

Le temps de séjour entre les deux services est différent avec une moyenne de 46 jours en MIA et de 8 jours en URG. Alors que la médiane est de 20 jours en MIA et de 5 jours en URG.

Le *graphique 1* illustre le nombre de dosage par patient et par séjour selon le diagnostic pour le groupe MIA.

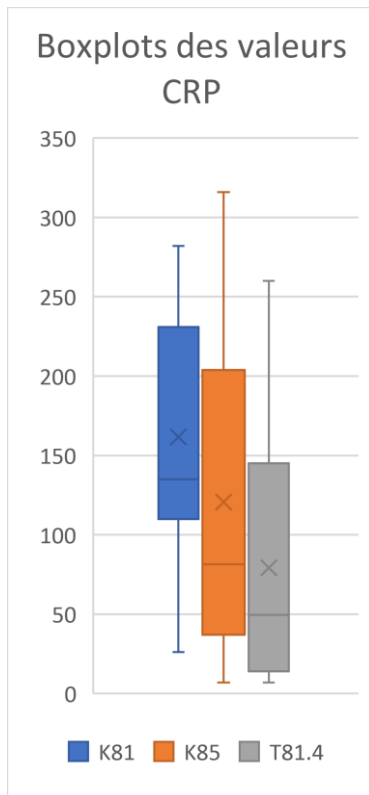
Nous avons une grande variation du nombre de dosage de CRP par patient et par séjour avec un minimum à 0.25 et un maximum à 4.29 et au final une moyenne de 1.53 pour le groupe MIA. Cette variation est beaucoup moins marquée dans le groupe URG avec une moyenne à 1.17, un minimum à 0.86 et un maximum à 1.36.



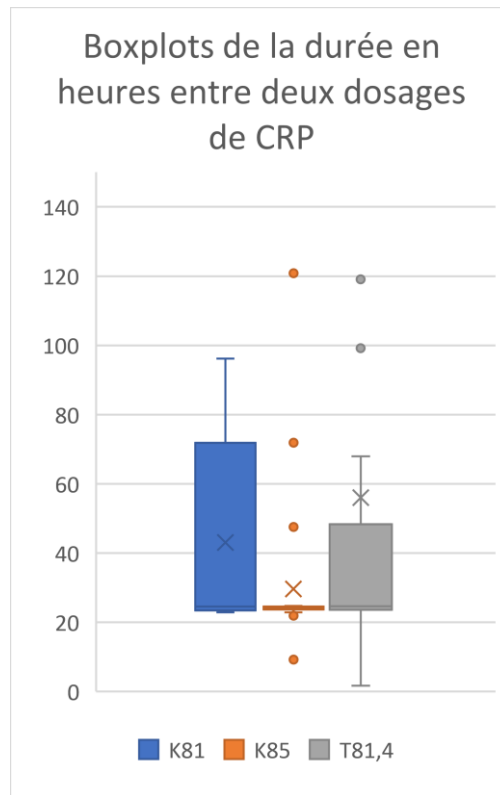
GRAPHIQUE 1 : K50 : MALADIE DE CROHN ; K51 : RECTO-COLITE HÉMORRAGIQUE ; K52 : AUTRES GASTRO-ENTÉRITES ET COLITES NON INFECTIEUSES ; K65 : PÉRITONITE ; K80 : CHOLÉLITHIASE ; K81 : CHOLÉCYSTITE ; K83 : AUTRES MALADIES DES VOIES BILIAIRES ; K85 : PANCRÉATITE AIGÜE ; S36 : LÉSION TRAUMATIQUE D'ORGANES INTRA-ABDOMINAUX ; T81.4 : COMPLICATIONS D'ACTES À VISÉE DIAGNOSTIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE. LE RATIO DU NOMBRE DE DOSAGE DE CRP PAR SÉJOUR EST CALCULÉ EN DIVISANT LE NOMBRE DE CRP DOSÉES LORS DE CE DIAGNOSTIC PAR LE NOMBRE DE SÉJOURS POUR CE DIAGNOSTIC.

Nous avons pris les trois diagnostics avec le nombre de dosage par diagnostic le plus élevé pour avoir un aperçu des valeurs de la CRP, ainsi que des durées entre deux dosages.



GRAPHIQUE 2 : RÉPARTITION DES VALEURS DE CRP DES 3 DIAGNOSTICS AVEC LE PLUS HAUT RATIO DE DOSAGE DE CRP DU GROUPE MIA. (K81 : CHOLÉCYSTITE ; K85 : PANCRÉATITE AIGÛE ; T81.4 : COMPLICATIONS D'ACTES À VISÉE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.)



GRAPHIQUE 3 : RÉPARTITION DE LA FRÉQUENCE DE DOSAGES DE CRP SELON LES 3 DIAGNOSTICS AVEC LE PLUS HAUT RATIO DE DOSAGE DE CRP DU GROUPE MIA. (K81 : CHOLÉCYSTITE ; K85 : PANCRÉATITE AIGÛE ; T81.4 : COMPLICATIONS D'ACTES À VISÉE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.)

Le temps minimum entre deux dosages que nous pouvons voir dans cette analyse du *graphique 3*, est de 1,64 heure, alors que le temps maximal est de 495,86 heures. Les médianes sont quasi-égales pour les trois diagnostics à 24 heures. Les valeurs de CRP visibles dans le *graphique 2* sont variées allant de 7mg/L à 316mg/L.

Etude ERAS-CHV-CHUV

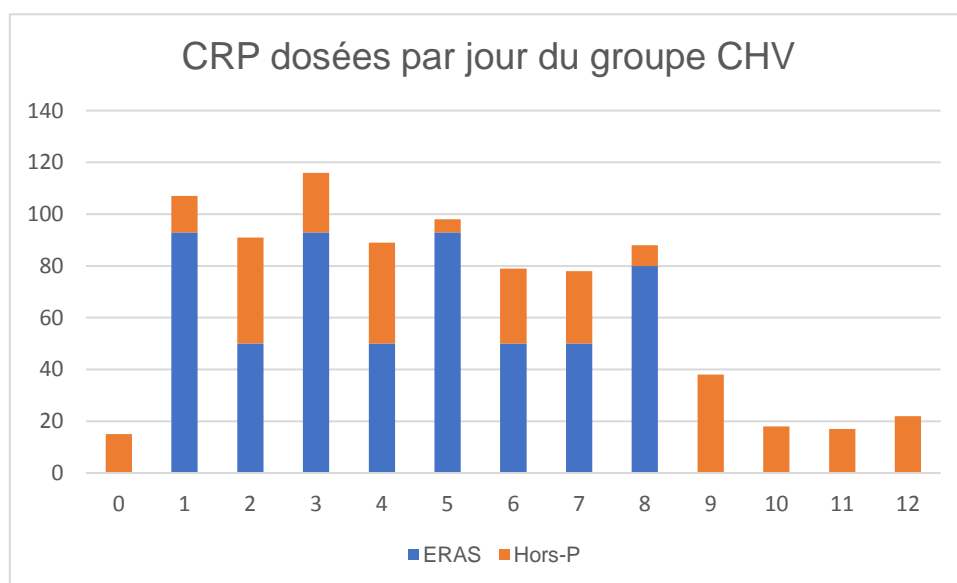
Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur les données récoltées du service de Chirurgie Viscérale (CHV) du CHUV. Il est constitué de 143 séjours de patients répartis en 5 groupes qui ont été analysés comme le montre le *tableau 4* dans lequel nous pouvons aussi voir le nombre de dosage de CRP dont le total s'élève à 859 dosages.

TABLEAU 4 : RECAPITULATIF DES DONNEES EXTRAITES DE CHV

CHV	Dosage CRP	Séjour
Foie	428	50
Pancréas	275	30
SPG	78	13
Côlon	40	30
Rectum	38	20
Total	859	143

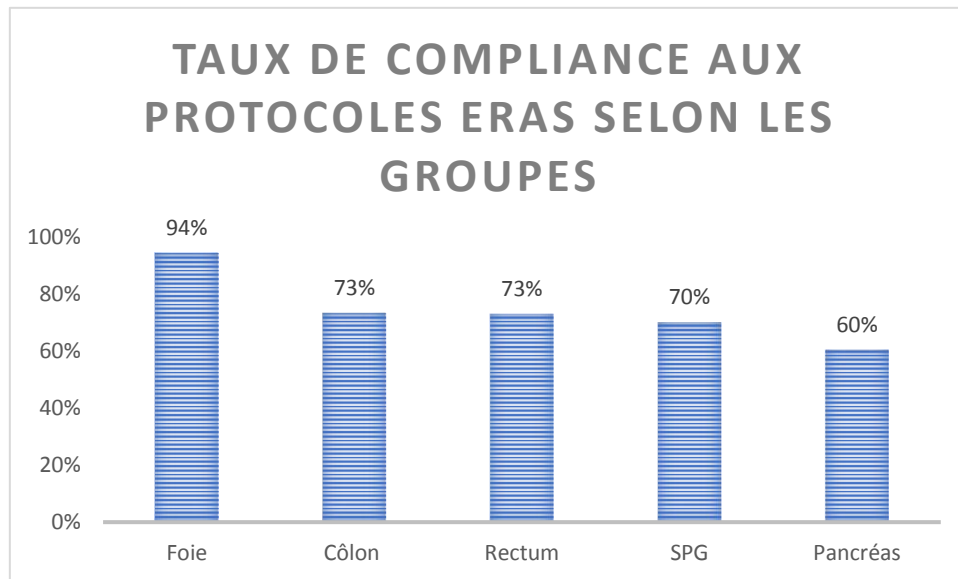
Les protocoles ERAS du CHUV recommandent pour ces 143 séjours, de doser au total de 559 fois la CRP, ce qui est bien inférieur au nombre total de dosage de CRP retrouvé dans cette étude. Ceci nous amène à un surplus de $(859-559)/559*100 = 54\%$ des dosages.

Nous avons une variation de dosage de CRP excédentaire qui varie de 5,1% à J5 jusqu'à 100% à J0, par exemple. Ceci se voit bien dans le *graphique 4* dans lequel les CRP excédentaires sont en orange. Cet excédent varie aussi beaucoup d'un groupe à l'autre avec un excédent qui va de 7% pour le groupe "Foie" jusqu'à 100% pour le groupe "Rectum".



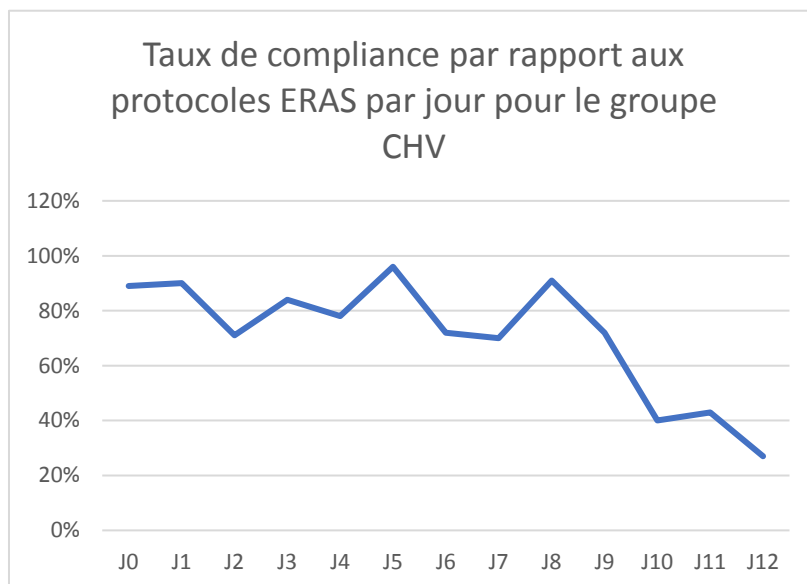
GRAPHIQUE 4 : NOMBRE DE DOSAGE DE CRP FAITS PAR JOUR POUR LE GROUPE CHV. EN BLEU, CRP DOSÉES SELON LES RECOMMANDATIONS DES PROTOCOLES ERAS DU CHUV. EN ORANGE, CRP DOSÉES EN SURPLUS PAR RAPPORT AUX PROTOCOLES ERAS. EN ABSCISSE, NOUS AVONS LES JOURS POST-OPÉRATOIRES, ET EN ORDONNÉE LE NOMBRE DE CRP DOSÉES.

Nous constatons que la compliance du suivi post-opératoire avec la CRP varie entre les groupes. Le groupe ayant la meilleure compliance est le groupe du "Foie" avec 94%. Le groupe ayant la moins bonne compliance est le groupe du "Pancréas" avec 60%. (*Graphique 5*).



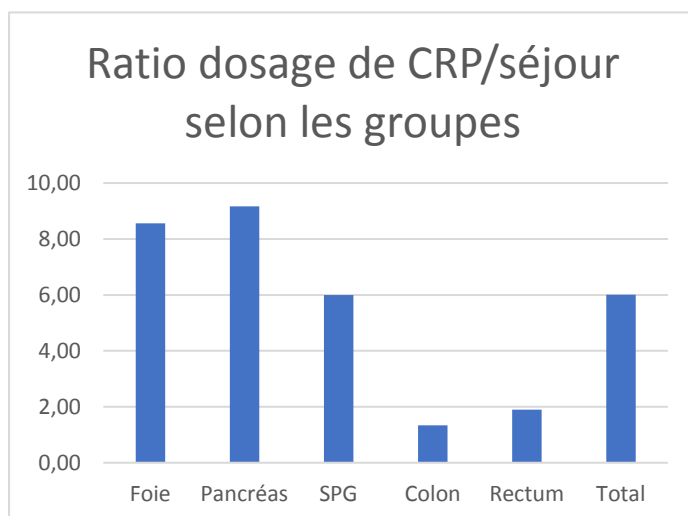
GRAPHIQUE 5 : POUR CALCULER LE TAUX DE COMPLIANCE AUX PROTOCOLES ERAS PAR GROUPE, ON MULTIPLIE LE NOMBRE DE PATIENTS DU GROUPE PAR LE NOMBRE DE JOURS QUE PRÉVOIT LE PROTOCOLE ERAS. A CECI ON SOUSTRAIT LE NOMBRE DE CRP DOSÉES EN SURPLUS ET PUIS ON DIVISE LE TOUT PAR LA MULTIPLICATION INITIALE ET ON MULTIPLIE PAR 100. EXEMPLE POUR LE GROUPE "FOIE" : $COMPLIANCE = (10 \times 50 - 29) / 500 \times 100 = 94\%$

Si nous regardons la compliance selon les jours post-opératoires, nous remarquons que la compliance de la CRP qui varie entre 70% et 96% durant les 9 premiers jours post-opératoire, chute à partir de J9, comme nous le montre le *graphique 6*.



GRAPHIQUE 6 : POUR CALCULER LE TAUX DE COMPLIANCE AUX PROTOCOLES ERAS PAR JOUR, ON SOUSTRAIT AU NOMBRE DE PATIENTS DU GROUPE CHV, LE SURPLUS DE CRP DOSÉES. CECI EST ENSUITE DIVISÉ PAR LE NOMBRE DE PATIENTS DU GROUPE CHV ET MULTIPLIÉ PAR 100. EXEMPLE POUR LE PREMIER JOUR : $COMPLIANCE = (143 - 15) / 143 \times 100 = 89\%$.

L'analyse des données de 143 séjours du service de chirurgie démontre une bonne compliance aux protocoles internes (80%) jusqu'à J9.



GRAPHIQUE 7 : LE RATIO DU NOMBRE DE DOSAGE DE CRP PAR SÉJOUR EST CALCULÉ EN DIVISANT LE NOMBRE DE CRP DOSÉES DANS LE GROUPE PAR LE NOMBRE DE SÉJOURS (PATIENTS) DU GROUPE. EXEMPLE POUR LE GROUPE "FOIE" : $RATIO = 428/50 = 8,56$.

Le nombre de CRP/séjour dans ce service est beaucoup plus élevé que dans les services de URG et de MIA. Il atteint un ratio total de 6.01 pour des séjours dont la moyenne est de 9 jours. Alors qu'on avait un ratio total de 1.53 pour le groupe MIA et de 1.17 pour le groupe URG. Pour une durée de séjour moyenne de 46 jours en MIA et de 8 jours en URG.

Analyse des dossiers de patients

L'itinéraire clinique prévoit pour le groupe pancréas un suivi post-opératoire jusqu'à J12.

La CRP chez le **cas 1** a été dosée tous les jours sauf le J0. Elle a même été dosée deux fois à J10. Toutes les valeurs sont en-dessus de la norme avec une CRP maximale à 485 mg/L à J5. Le patient était subfébrile durant cette période, et il a développé plusieurs complications dont certaines infectieuses avec une pneumonie nosocomiale diagnostiquée à J4, puis une fuite pancréato-biliaire ainsi qu'une infection du site opératoire. Pendant cette période, il a subi quatre laparotomies exploratoires.

Le **cas 2** a eu moins de complications, avec une infection urinaire diagnostiquée à J9 et une gastroparésie à J10. Cependant, la CRP n'a été dosée qu'une seule fois de moins comparé au cas précédent. La CRP n'a pas été mesurée à J0 et J4, et a été mesurée deux fois à J9. La valeur maximale de la CRP est de 311 mg/L à J12. Le patient était afebrile au début, puis dans les derniers jours, il est devenu subfébrile. Il a eu une laparotomie exploratrice deux jours après la fin de ce protocole.

Le dernier cas de ce groupe, le **cas 3**, a aussi eu des complications. A J5, on lui a découvert une fistule pancréatique et puis à J8 un lâchage d'anastomose pancréatico-jéjunale. Ces complications ont nécessité deux autres opérations, une à J8 et la seconde à J11. Et une instauration, par la suite, d'une antibiothérapie suite à la persistance de syndrome inflammatoire. Le dosage de la CRP, pour ce cas, a été fait quotidiennement à partir de J1. La valeur maximale de la CRP est à 468 mg/L à J6. Tous les dosages de la CRP sont en-dessus de la norme, et la cinétique de cette dernière qui reste faible avec un minimum de valeur à 198 mg/L durant la période de temps de l'étude.

Le cas suivant concerne le cas ayant subi une spléno-pancréatectomie gauche (SPG) pour lequel un suivi post-opératoire jusqu'à J9 est prévu.

C'est le **cas 9** qui a eu très tôt des complications post-opératoires avec à J2, la découverte d'une pneumonie nosocomiale, et à J6, la présence d'une collection intra-abdominale qui a nécessité une ponction quelques jours plus tard et par la suite il fut opéré à trois reprises avec un long séjour hospitalier. Les investigations radiologiques ont été nécessaires avec notamment un CT thoraco-abdominal à J6,

suite à la persistance des valeurs de CRP élevées. Pour ce cas, la CRP fut dosée quotidiennement de J1 à J9. Les valeurs maximales de ces deux marqueurs sont de 438 mg/L pour la CRP.

L'itinéraire clinique pour le groupe foie prévoit un suivi post-opératoire jusqu'à J9.

Le **cas 4** a eu une suite post-opératoire sans complications. Il a donc bénéficié d'un suivi simple sans investigation radiologique et d'une sortie à J7. Cependant, durant son séjour, la CRP fut mesurée quotidiennement, y compris à J0. La valeur maximale de la CRP était de 95 mg/L à J2.

Le **cas 5** est un peu similaire au cas précédent car il n'a pas eu de complications post-opératoires, et a donc bénéficié d'un suivi simple. Il faut même noter que la CRP n'a pas été dosée à J1. La valeur maximale de la CRP était de 128 mg/L à J4.

Le **cas 6** a eu une suite post-opératoire plus compliquée que les deux cas précédents. Il a eu des complications précoces avec des investigations radiologiques par CT abdominal et la nécessité de faire un drainage aux alentours de J7-J8. Ceci a été enclenché du fait que les valeurs de CRP ont eu une nouvelle augmentation à partir de J7. La CRP fut mesurée quotidiennement et cela à partir de J0. La valeur maximale de CRP était de 287 mg/L à J8. Pendant la période d'étude, le patient n'a pas eu de fièvre, malgré la dégradation de son état. Pour ce cas, la CRP a été dosée en trop à une seule reprise.

Le **cas 7** est un cas du sous-groupe "rectum" dont le suivi post-opératoire par l'itinéraire clinique est prévu jusqu'à J6. Il a eu une suite post-opératoire minée par plusieurs complications dont une pneumonie nosocomiale et une éviscération à J2 puis une nécessité de faire une laparotomie deux semaines plus tard. Il n'a pas eu de fièvre durant le laps de temps de séjour prévu par le protocole, cependant il développa plusieurs complications infectieuses. La CRP fut dosée tous les jours durant la période du protocole ERAS. Les valeurs maximales sont de 235 mg/L pour la CRP à J4.

Le **cas 8** est un cas du sous-groupe "côlon" dont le suivi post-opératoire par l'itinéraire clinique est prévu jusqu'à J4. Ce cas a eu une suite post-opératoire relativement simple avec une complication mineure, survenant une semaine après l'opération, sur son iléostomie qui se résolut rapidement et put par la suite sortir de l'hôpital. Le suivi laboratoire s'est fait avec un dosage quotidien, à part à J0, de la CRP. La valeur la plus élevée de la CRP est de 243 mg/L à J3.

L'analyse des dossiers des patients met en évidence que les demandes hors protocoles sont généralement le fait de complications post-opératoires.

Tout ceci est récapitulé dans le tableau ci-dessous (*tableau 5*).

TABLEAU 5

Groupe	Cas	Surplus de dosage de CRP	Complications	Intervention
Pancréas	1	9	Multiples (pneumonie, fuite pancréato-biliaire, etc.)	Interventions chirurgicales, etc.
	2	8	Infection urinaire, gastroparésie	Investigations radiologiques, etc.
	3	8	Lâchages anastomotiques, fistules, etc.	Investigation radiologique, interventions chirurgicales, etc.
Foie	4	1	Sans complication	Suivi simple
	5	-1	Sans complication	Suivi simple
	6	1	Complication inconnue	Investigation radiologique, drainage, etc.
Colorectal	7	7	Multiples (pneumonie, éviscération, etc.)	Investigation radiologique, interventions chirurgicales, etc.
	8	5	Complication mineure	Pas d'intervention
SPG	9	6	Multiples (pneumonie, abcès intra-abdominal, etc.)	Investigation radiologique, interventions chirurgicales, etc.

Discussion

Etudes quantitatives rétrospectives (MIA, URG)

Alors que nous avons un nombre de dosage de CRP par séjour de 6.01 dans le groupe CHV, ce ratio est de 1.53 pour le groupe MIA et de 1.17 pour le groupe URG. Pour le groupe CHV, la CRP est utilisée dans le cadre du suivi post-opératoire. Ce qui n'est pas la même chose que pour les deux autres services dont il n'y a pas de protocoles clairs sur l'utilisation de la CRP et notamment sur la fréquence de dosage optimal pour évaluer l'évolution sous un traitement.

Il faut tout d'abord préciser que la durée de séjour n'est pas la même pour les deux groupes. Pour le groupe MIA, elle est en moyenne de 46 jours, alors que pour le groupe URG, elle est de 8 jours. On s'attendrait donc, avec cette différence de longueur de séjour, à une différence de ratio plus marquée avec le ratio de MIA plus élevé. Mais ceci n'est pas le cas et nous allons essayer de comprendre pourquoi.

On n'a pas la même taille de population dans les deux groupes. Pour le groupe URG, nous avons 419 séjours alors que pour le groupe MIA, nous n'avons que 128 séjours. Cependant, la distribution des diagnostics est assez similaire pour les deux groupes. Il faut se méfier du faible nombre de séjours pour certains diagnostics tels que le K50, K51, K81, S36 et T81.4. Ces diagnostics seront traités avec précaution car leur faible nombre leur permet une très grande variabilité qui peut être due au hasard. Nous pouvons voir cet effet dans le *graphique 1* pour le groupe MIA dont le diagnostic T81.4 a un ratio de 4.29 et celui de K50 un ratio de 0.25.

Nous pouvons observer que le ratio du groupe MIA est élevé dans les cas du diagnostic K85 (pancréatite aiguë), K81 (cholécystite) et T81.4 (Complications d'actes à visée diagnostique et thérapeutique). Pour ces cas-là, on a cherché à comprendre la raison de ce ratio élevé en analysant la fréquence de dosage et la valeur de la CRP. Les valeurs de CRP ont tendance à être plus élevées chez les patients avec le diagnostic K81 avec une médiane à 135mg/L et une moyenne à 161 mg/L. Alors que les patients avec le diagnostic T81.4 ont une valeur de CRP médiane de 49,5 mg/L et une moyenne à 79mg/L. Pour le diagnostic K85, on se trouve entre ces deux valeurs. On a pour les trois diagnostics un intervalle de dosages de CRP médian de 24 heures. Bien qu'il y ait, dans certains cas, un dosage précoce de CRP avec un intervalle plus court que le temps de demi-vie de la CRP qui est de 19 heures, la majorité des dosages se font avec un intervalle d'environ 24 heures.

Le nombre de dosage de CRP par séjour plus élevés pour le groupe MIA que pour le groupe URG, peut être causé par le biais de sélection car les patients hospitalisés sont ceux qui sont les plus gravement touchés donc ont besoin d'un suivi beaucoup plus rapproché. Les patients hospitalisés sont plus fragiles avec plusieurs autres comorbidités, plusieurs autres diagnostics secondaires qui peuvent être la source de consommation des examens laboratoires comme celle de la CRP, ce qui relève aussi un probable biais de confusion entre les diagnostics. Ce dernier biais peut être corrigé en analysant le dossier des patients et en déterminant la raison pour laquelle la CRP est dosée.

Dans ce groupe, nous avons hypothétiquement deux types de scénarios qui se présentent.

Nous avons les scénarios avec les maladies aiguës qui sont, une fois diagnostiquées, rapidement soignées. Pour ce type de scénarios, la CRP peut avoir son utilité pour aider à poser le diagnostic ou à prédire un pronostic, et dans ces cas-là, un dosage de la CRP suffit. Cependant, il n'y a pas de consensus dans la littérature sur la fréquence de dosage de la CRP pour le suivi lors du traitement ou en cas de complications. Il faut donc s'en remettre à l'appréciation du clinicien pour gérer au mieux ces situations.

Puis nous avons les scénarios avec les maladies chroniques comme la maladie de Crohn dont le suivi se fait selon un protocole qui facilite grandement la prise en charge. Mais ces maladies peuvent brouiller l'utilité de la CRP car, dans ces cas, il sera difficile de savoir si la CRP augmente à cause d'une acutisation de la maladie chronique ou à cause d'un état inflammatoire causé par une autre maladie. On retrouve, dans une certaine manière, ce problème pour le suivi des patients opérés dont la CRP, les deux premiers jours, ne peut pas être interprétée.

Pour pouvoir mieux évaluer la manière dont la CRP est utilisée dans ces groupes, il faut faire une analyse des dossiers des patients et des recommandations sur lesquelles on peut s'y référer pour calculer la compliance. Ceci est le cas pour le groupe suivant.

Etude ERAS-CHV-CHUV

Pancréas : tous les cas analysés ont des complications majeures incluant les infections pulmonaires et urinaires nosocomiales qui sont les infections nosocomiales les plus fréquentes et qu'il faut bien entendu exclure lors d'une concentration de CRP élevée persistante même si la CRP ne fait pas partie des conditions nécessaires pour poser le diagnostic. Elle est diagnostiquée par une culture urinaire positive (10^5 bactérie/ml avec un maximum de deux espèces) avec ou sans symptômes cliniques. C'est l'infection nosocomiale la plus fréquente mais la moins morbide.³³

Ce groupe, dont le protocole prévoit un suivi long de 12 jours après l'opération, a une compliance de 60% au total, la plus basse dans notre étude. Cependant, on a une compliance qui s'approche de 100% pour les jours durant lesquels il faut doser la CRP, c'est-à-dire à J1, J3, J5, et J8, et pour le jour de l'opération, donc J0. Pour les autres jours, la compliance est égale ou en dessous de 50%, avec même une compliance à 27% pour le dernier jour, en sachant que la chirurgie du pancréas à un taux de complications péri-opératoires importantes de l'ordre de 40%.³⁴ Donc le fait que les patients fassent plus de complications, comme on peut le voir avec les trois cas analysés, amène à une plus grande prudence et ainsi une plus grande consommation des examens laboratoires. Les complications rencontrées avec ces cas sont la pneumonie nosocomiale, l'infection urinaire, l'infection du site opératoire, la fistule et le lâchage d'anastomose. La CRP est un marqueur très utile et utilisé comme test de dépistage pour ces complications et notamment pour les fistules³⁵ qui est une complication infectieuse sérieuse avec une augmentation de la mortalité post-opération. Elle peut être cliniquement silencieuse dans la période précoce et devenir cliniquement évidente qu'après le 8ème jour post-opération.³⁶

Le protocole ERAS est bien suffisant pour mener à bien ce dépistage, en comparaison avec l'article de Welsch qui recommande de doser la CRP à J4 pour apprécier le risque de complication.²⁹ Cependant, si on se tient à cette recommandation, on a des concentrations de CRP pour les trois cas aux alentours de 300mg/L, bien en-dessus du cut-off proposé de 140mg/L.

Le cas 1 et 3 nous amènent à un autre problème car ils ont subi des interventions chirurgicales suite au développement d'une complication. Ces réinterventions ont eu lieu pendant la période d'étude ERAS. Dans ces cas-ci, est-il pertinent de suivre le protocole d'origine ou faut-il le modifier pour avoir une prise en charge qui prenne en compte cette réintervention ? Car cette faible compliance peut être expliquée par ces réinterventions qui font que la CRP est dosée à des jours qui ne sont pas prévus par le protocole.

On a un ratio de 9,17 dosages de CRP par séjour pour ce groupe, ce qui représente le plus haut ratio de cette étude. Le second groupe est celui du "foie" qui a un ratio de 8,56. Ce sont les deux seuls groupes qui sont en-dessus de la moyenne de cette partie d'étude. Alors que pour le groupe "pancréas", la compliance est la plus basse, celle du groupe "foie" est la plus élevée avec une compliance à 94%.

Pour le groupe du "foie", les patients ont subi une hépatectomie partielle.

Foie : Ce groupe a un suivi laboratoire plus rapproché ce qui explique en partie la bonne compliance de ce groupe. Il faut aussi mettre en évidence que les trois cas étudiés ont eu très peu de complications ce qui rend le suivi plus simple. Un point intéressant pour ce groupe est que la concentration de CRP augmente jusqu'à une valeur d'environ 130mg/L sur les quatre jours qui suivent l'opération. L'explication à cela est que lors d'une hépatectomie partielle, la population totale d'hépatocytes est fortement réduite alors que ce sont eux les principaux producteurs de CRP. Ce qui peut amener à une valeur de CRP qui augmente moins durant la phase post-opératoire,³⁷ et rendre plus difficile l'interprétation de ces valeurs pour dépister une complication infectieuse.

La moins bonne compliance du groupe reste celle du dernier jour, donc de J9, qui est à 76%. Cependant, cela représente un bon niveau de compliance dont la valeur, plus basse par rapport aux autres jours, est explicable par le fait que le protocole ne recommande pas de le doser à J9 contrairement aux autres jours. Le fait que le protocole propose de passer à une fréquence de dosage passant de 1x/j à 1x chaque 2 jours, lorsque l'ASAT et ALAT atteignent leur pic, est très problématique à étudier car nous n'avons pas les valeurs de laboratoire des examens demandés pour cette partie d'étude, et donc nous ne pouvons pas savoir quand ce changement de fréquence à lieu pour nos cas.

Colorectal : Le second groupe à avoir la meilleure compliance est le groupe "colorectal" avec une compliance à 73%. Le protocole ERAS de ce groupe ne recommande pas de doser la CRP durant tout le long du séjour prévu.

Le groupe "colorectal" est formé de deux sous-groupes (côlon et rectum) qui ont une durée de séjour différente selon le protocole ERAS.

Le sous-groupe "côlon" a le nombre de dosage de CRP par séjour le plus bas, à 1.33. Il faut noter qu'il a aussi le séjour le plus court. Cependant son séjour n'est plus court que de deux jours par rapport à celui du groupe "rectum" qui a un ratio à 1.9. Ce qui nous fait penser que la durée de séjour peut jouer un rôle dans l'explication de ce ratio aussi bas. Et les deux cas analysés ne sont pas représentatifs de ce groupe car pour ces patients la CRP fut mesurée quasi quotidiennement. Pour le cas 8, il n'a pas eu de complication pendant la période prévue par le protocole ERAS. Cette précaution prise n'a que très peu d'utilité et si c'est un patient à haut risque, on peut doser la CRP à J3 pour savoir si on peut faire sortir le patient en sécurité ou pas. On se basant sur l'étude de Gans et al²⁷ qui propose un seuil limite de CRP à 159 mg/L à J3 pour prendre cette décision, nous aurions pu dire dans notre cas que le patient va développer une complication et donc la rechercher. Dans nos deux cas, les patients étaient à risque de faire des complications selon cette étude car à J3, ils avaient des valeurs d'environ 200mg/L. Pour nos cas, c'est l'étude IMACORS³⁰ qui permet de mieux prédire lequel fera une complication en dosant la CRP à J4. Le cas 8 présente une valeur de CRP très proche de celui du cut-off qui est à 100mg/L, alors que le cas 7 dépasse largement ce cut-off avec une valeur à 235mg/L. Ceci concorde bien car le cas 7 a fait une série de complications.

Ce faible ratio peut donc être expliqué par le fait que la CRP n'est pas recommandée d'emblée mais seulement si la clinique nous suggère de la doser.

Nous avons un nombre de dosage de CRP par séjour qui est de 1.53 pour le groupe MIA et de 1.17 pour le groupe URG, avec pour l'échantillon des trois diagnostics étudiés ci-dessus, une durée médiane de 24 heures entre deux dosages, alors que les études conseillent un délai de 48 heures pour évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie⁴. Cependant, il est difficile de s'exprimer sur la compliance pour ces groupes car il n'y a pas de protocole du CHUV comme pour le groupe CHV, et la littérature internationale reste divergente sur les recommandations pour son utilisation. Pour cette partie, nous ne pouvons donc pas conclure sur une surutilisation de la CRP, et pour cela, nous laissons la question

ouverte. Dans cette optique, nous devons nous demander si nous ne faisons pas un biais d'ancrage, en sous-entendant, avec ce travail, qu'il y a une surutilisation de la CRP.

Pour le groupe CHV, on trouve une compliance moyenne aux protocoles ERAS du CHUV de 80% jusqu'à J9 post-opératoire. On peut en déduire que les protocoles mis en place par le service de chirurgie viscérale est d'une grande aide pour orienter les médecins pour le suivi post-opératoire des patients, notamment pour la CRP dont son utilisation est discutée dans la littérature.

L'étude des dossiers des patients pour le groupe CHV nous a permis de mieux comprendre son utilisation et la compliance aux recommandations. A noter la tendance à surutiliser la CRP dès que la situation du patient se complique durant le suivi, et ceci bien que l'impact de son utilisation dans la prise de décision ne soit pas optimal.

Conclusion

Selon les observations effectuées dans notre travail, on observe une tendance à une consommation de dosage de CRP plus élevée que ce qui est recommandé notamment dans les séjours du service de chirurgie viscérale analysés. Pour connaître les raisons de cette consommation, il faut avoir accès aux dossiers complets des patients.

Dans le service CHV l'analyse des dossiers complets des patients indique que la consommation de CRP qui est en excès de 54%, est influencée par les cas de complications post-opératoires.

Remerciements

J'aimerais remercier Dr. Olivier Boulat pour sa précieuse aide et ses conseils pour que je mène à bien ce travail. Mes remerciements vont aussi au Prof. Pedro Marques-Vidal et à Pierre Chodanowski pour l'extraction des données, de même qu'à Maude Greutert qui a préparé la présentation des données de l'étude ERAS et le Prof. Nicolas Demartines et Dr. Didier Roulin pour m'avoir donné la possibilité d'utiliser ces données.

Bibliographie

1. [Cité 11 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.chuv.ch/fileadmin/sites/chuv/documents/chuv-ra-2015.pdf>
2. Ablij HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *European Journal of Internal Medicine*. 1 oct 2002;13(7):412-22.
3. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology*. nov 2005;117(2):104-11.
4. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 1 avr 2010;95(2):55-8.
5. Acute phase reactants [Internet]. [cité 31 oct 2017]. Disponible sur: http://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?source=search_result&search=c-reactive+protein&selectedTitle=1%7E150
6. Masson E. Biological markers in inflammatory bowel disease: Practical consideration for clinicians [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/237395/alertePM>
7. Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):6-11.
8. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 1 mai 2013;56(1):131-42.
9. Price CP, Trull AK, Berry D et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods* 1987;99:205-211.
10. Eda S, Kaufmann J, Roos W et al. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 1998;12:137-144.
11. Gans SL, Atema JJ, Stoker J, Toorenvliet BR, Laurell H, Boermeester MA. C-Reactive Protein and White Blood Cell Count as Triage Test Between Urgent and Nonurgent Conditions in 2961 Patients With Acute Abdominal Pain. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 6 mars 2015 [cité 5 août 2016];94(9). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553955/>
12. Lindström J, Nordeman L, Hagström B. What a difference a CRP makes. A prospective observational study on how point-of-care C-reactive protein testing influences antibiotic prescription for respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2 oct 2015;33(4):275-82.
13. Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical Utility of Peri-Operative C-Reactive Protein Testing in General Surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. mai 2008;90(4):317-21.
14. Netgen. Infection du site chirurgical : facteurs de risque, prévention, diagnostic et traitement [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 31 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-401/Infection-du-site-chirurgical-facteurs-de-risque-prevention-diagnostic-et-traitement>
15. Ejaz A, Schmidt C, Johnston FM, Frank SM, Pawlik TM. Risk factors and prediction model for inpatient surgical site infection after major abdominal surgery. *Journal of Surgical Research*. 1 sept 2017;217(Supplement C):153-9.
16. Andersson M, Andersson RE. The Appendicitis Inflammatory Response Score: A Tool for the Diagnosis of Acute Appendicitis that Outperforms the Alvarado Score. *World Journal of Surgery*. 1 août 2008;32(8):1843-9.

17. Lee S-W, Chang C-S, Lee T-Y, Tung C-F, Peng Y-C. The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 1 nov 2010;17(6):879-84.
18. Lembcke B. Diagnosis, Differential Diagnoses, and Classification of Diverticular Disease. *Viszeralmedizin*. avr 2015;31(2):95-102.
19. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ*. 12 août 2006;333(7563):340-3.
20. Katz S. My Treatment Approach to the Management of Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*. août 2013;88(8):841-53.
21. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 15 déc 2011;84(12):1365-75.
22. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Miheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 sept 2013;7(8):653-69.
23. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian Journal of Surgery*. 1 avr 2016;59(2):128-40.
24. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. juin 2002;97(6):1309-18.
25. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. avr 2015;34(2):117-30.
26. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Koerkamp BG, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(7):861-73.
27. Straatman J, Harmsen AMK, Cuesta MA, Berkhof J, Jansma EP, van der Peet DL. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 15 juill 2015 [cité 5 août 2016];10(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503561/>
28. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery*. 1 janv 2008;143(1):20-8.
29. Facy O, Paquette B, Orry D, Biquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the Imacors Study. *Annals of Surgery*. 1 mai 2016;263(5):961-6.
30. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Annals of Surgery*. août 2016;264(2):252-6.
31. Itinéraires cliniques, Service de chirurgie viscérale, CHUV, 2015.
32. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12fr.pdf
33. Ho C-K, Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Complications of pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2005;7(2):99-108.
34. Kanda M, Fujii T, Takami H, Suenaga M, Inokawa Y, Yamada S, et al. Novel diagnostics for aggravating pancreatic fistulas at the acute phase after pancreatectomy. *World J Gastroenterol*. 14 juill 2014;20(26):8535-44.
35. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, et al. C-reactive Protein as a Predictor of Postoperative Infective Complications after Curative

Resection in Patients with Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 1 déc 2012;19(13):4168-77.

36. Rahman SH, Evans J, Toogood GJ, Lodge PA, Prasad K. Prognostic utility of postoperative c-reactive protein for posthepatectomy liver failure. *Archives of Surgery*. 1 mars 2008;143(3):247-53.