

# Atelier 2 : Stratégies diagnostiques, monitorage et surveillance du patient infecté

**Auteurs :** Éric Batard<sup>1</sup>, Alix Bessonier<sup>2</sup>, Philippe Le Conte<sup>1</sup>, Pierre Hausfater<sup>3</sup>

**Rapporteur :** Thomas Moumneh<sup>2</sup>

1 : Faculté de médecine, Nantes Université, Service des urgences, CHU de Nantes, Nantes

2 : Département de médecine d'urgence, CHRU de Tours, Tours

3 : Service d'Accueil des Urgences, APHP Sorbonne Université hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université GRC-14 BIOSFAST et CIMI UMR 1135, Paris

## Table des matières

1.	Apport diagnostique et pronostic des biomarqueurs (Pr Pierre Hausfater) .....	3
1.1.	Introduction.....	3
1.2.	Biomarqueurs d'inflammation, d'infection, de sepsis, d'infection bactérienne, d'infection virale ?3	
1.3.	Les différents types de candidats biomarqueurs d'infection et de sepsis.....	4
1.3.1.	<i>La CRP</i> .....	4
1.3.2.	La procalcitonine (PCT) .....	6
1.3.3.	La numération formule sanguine (NFS) et le Monocyte Distribution Width (MDW) .....	9
1.3.4.	Soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (s-TREM-1).....	10
1.3.5.	Présepsine (sCD14) .....	10
1.4.	Les biomarqueurs pronostiques : lactate, MR-proADM, suPAR .....	10
1.4.1.	<i>Le lactate</i> .....	10
1.4.2.	<i>MR-proADM</i> .....	11
1.4.3.	<i>SuPAR</i> .....	12
1.5.	Les combinaisons de biomarqueurs .....	13
1.6.	Fiche de synthèse .....	15
1.7.	Références .....	16
2.	Les bons examens microbiologiques (Pr. Eric Batard) .....	19
2.1.	Points clés .....	19
2.2.	Généralités .....	20
2.3.	Hémocultures .....	21

2.4.	Infections urinaires .....	23
2.5.	Infections respiratoires basses .....	24
2.5.1.	Examen cyto bactériologique des crachats .....	24
2.5.2.	Antigénuries Légionelle se pneumocoque .....	25
2.5.2.1.	Antigénurie légionelle .....	25
2.5.2.2.	Antigénurie pneumococcique .....	26
2.5.3.	PCR multiple pour les pathogènes respiratoire .....	26
2.6.	Diarrhée aigue .....	28
2.7.	Viroses spécifiques (grippe, COVID19, primo-infection VIH).....	28
2.8.	Paludisme .....	30
2.9.	Suspicion de méningite et d'encéphalite.....	30
2.10.	Fiche de synthèse .....	31
2.11.	References .....	34
3.	Conditionnement et surveillance clinique du patient septique en box (Mr. Alix Bessonier) ....	38
3.1.	Introduction.....	38
3.2.	Accueil et conditionnement du patient en box .....	38
3.4.	Surveillance du patient septique .....	39
3.5.	Conclusion .....	40
3.6.	Références .....	40
4.	Apports de l'échographie clinique dans la prise en charge du patient septique aux urgences (Pr. Philippe Le Conte) .....	41
4.1.	Introduction.....	41
4.2.	Apports diagnostiques.....	41
4.2.1.	Pneumopathies.....	41
4.2.2.	Foyers intra-abdominaux.....	41
4.3.	Prise en charge hémodynamique.....	42
4.3.1.	Evaluation initiale .....	43
4.3.1.1.	Mode B .....	43
4.3.1.2.	Modes Doppler .....	43
4.3.2.	Suivi thérapeutique .....	44
4.3.2.1.	Echographie pulmonaire .....	45
4.3.2.2.	Estimation de la volodépendance par modes Doppler .....	45
4.3.2.3.	Indication de la noradrénaline (NAD) .....	46
4.4.	Conclusion .....	47
4.5.	Références .....	47

# 1. Apport diagnostic et pronostic des biomarqueurs (Pr Pierre Hausfater)

## 1.1.Introduction

Avec la médecine générale ambulatoire, les structures d'urgence sont sollicitées en première ligne par les patients pour le diagnostic des infections communautaires. Le médecin urgentiste se doit donc d'être un expert dans cette stratégie diagnostique, avec une injonction contradictoire : correctement identifier les patients relevant d'une antibiothérapie en urgence notamment en cas de sepsis, tout en ayant une prescription raisonnée de ces antibiotiques pour ne pas alourdir la pression de sélection générée par les antibiothérapies non justifiées. Par ailleurs, autant il est extrêmement simple et facile de débiter une antibiothérapie aux urgences, autant la décision peut s'avérer complexe de décider de son arrêt une fois qu'elle a été instaurée. Ainsi, toute antibiothérapie initiée aux urgences remettra entre les mains des collègues des services d'aval la décision de la maintenir, la modifier ou l'arrêter. Introduire une antibiothérapie aux urgences doit donc être mûrement réfléchi.

La difficulté à correctement diagnostiquer les infections tient dans leur mode de présentation extrêmement varié. La présence d'un foyer infectieux clinique en est le point de départ, mais le diagnostic de certitude doit reposer théoriquement sur l'identification d'un agent infectieux pathogène sur un prélèvement clinique. Ce qui, compte tenu du délai inhérent aux cultures des prélèvements cliniques, n'est que rarement obtainable au quotidien, en dehors de l'examen direct de liquides biologiques (urines, séreuses, liquide céphalo-rachidien) et plus récemment avec le développement du diagnostic moléculaire en temps réel (panels PCR multiplex). C'est pourquoi le diagnostic d'une infection aux urgences repose le plus souvent sur un faisceau d'argument, comprenant outre la suspicion clinique, le dosage de biomarqueurs reflétant la réponse de l'hôte à cette infection.

## 1.2.Biomarqueurs d'inflammation, d'infection, de sepsis, d'infection bactérienne, d'infection virale ?

Quand on aborde la question des biomarqueurs et le choix de ceux à utiliser, la première question est de définir l'objectif. Dans le cas présent, la priorité doit être donnée aux biomarqueurs d'infection proprement dit. L'inflammation (et sa traduction biologique : le syndrome inflammatoire) est un phénomène physiologique peu spécifique de réponse de

l'organisme à une agression, que celle-ci soit d'origine infectieuse, traumatique ou métabolique [1]. Ce sont donc bien de biomarqueurs d'inflammation en réponse à une infection dont l'urgentiste a besoin dans sa pratique clinique. La Surviving Sepsis Campaign a martelé l'importance d'identifier et de traiter précocement les formes sévères d'infection que l'on nomme sepsis. Le sepsis est défini depuis 2016 comme une infection associée à des défaillances d'organes, elles-mêmes définies par une augmentation d'au moins 2 points du score SOFA [2]. Si certains modes de présentation du sepsis peuvent être difficiles à diagnostiquer, notamment chez le sujet âgé ou en l'absence de fièvre ou de foyer infectieux clinique, correctement identifier une infection associée à des défaillances d'organe ne doit pas poser de réel problème en pratique clinique. C'est donc avant tout de biomarqueurs d'infection dont l'urgentiste a besoin dans sa pratique quotidienne. Ce sont pourtant les biomarqueurs de sepsis qui ont été les plus étudiés à ce jour.

### 1.3. Les différents types de candidats biomarqueurs d'infection et de sepsis

De très nombreux biomarqueurs d'infection ont été étudiés, en raison de la mise en jeu physiopathologique de multiples voies métaboliques de réponse de l'hôte à une agression par un agent pathogène (figure 1): leucocytes et distribution de leurs différents types (neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, monocyte distribution width (MDW)), protéines de la phase aiguë de l'inflammation (C Réactive Protéine (CRP), interleukine-6...), pro-hormones (procalcitonine (PCT), Mid regional proadrenomedulline (MR-proADM)), protéines du système du complément, système de la coagulation (suPAR), et marqueurs de surface cellulaire présents sur les leucocytes (CD64) notamment [3]. A côté cette approche mono-marqueur, de nouvelles stratégies sont en train de voir le jour, comme des combinaisons de biomarqueurs utilisant soit des candidats protéiques, soit la transcriptomique (combinaison de plusieurs ARNmessagers) soit la cytométrie de flux (combinaison de biomarqueurs de surface cellulaire) [4–8]. Dans la partie suivante seront détaillés les biomarqueurs les plus utilisés ou dont le potentiel d'intérêt en médecine d'urgence s'avère le plus élevé à ce jour. Leur place respective dans la pratique en médecine d'urgence est résumée dans le tableau 1.

#### 1.3.1. La CRP

Connue depuis les années 1930 et largement utilisée comme outil diagnostique et dans le suivi thérapeutique, la CRP appartient à la famille des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. C'est donc avant tout un biomarqueur d'inflammation et non spécifiquement d'infection. Son principal atout est sa bonne sensibilité (71 à 100%) mais son principal défaut est son manque de spécificité (66 à 85%) pour l'origine infectieuse du syndrome inflammatoire. De plus, il n'existe pas de seuil de positivité clairement défini pour le diagnostic d'infection bactérienne ou de sepsis, les seuils variants entre 40 et 100 mg/l selon les études [9, 10].

Les concentrations de CRP augmentent au cours de la plupart des processus pathologiques générant de la part de l'organisme une réaction inflammatoire : infections bactériennes mais aussi virales, polytraumatisé, période post-opératoire immédiate, maladies systémiques inflammatoires, pancréatite aiguë, appendicite aiguë, etc. Ce manque de spécificité rend difficile l'appréciation de l'apport réel du dosage de la CRP en pratique, notamment aux urgences [11]. En particulier, chez un patient fébrile l'hyperthermie en elle-même témoigne d'un processus inflammatoire médié par l'interleukine 6 qui est le principal inducteur de la synthèse de la CRP par les hépatocytes, et il est rare que dans ce cas de figure la CRP soit rigoureusement normale. En d'autres termes, un patient fébrile aura une CRP élevée ; et il est peu probable que cette information change la prise en charge du patient.

« Doser la CRP chez un patient fébrile ne fera que  
confirmer....qu'il est inflammatoire, sans préjuger  
de l'étiologie »

Une façon de contourner ce problème de spécificité est de raisonner sur les seuils décisionnels. En effet, si la CRP augmente rapidement de manière non spécifique lors de tout processus inflammatoire, en revanche les valeurs les plus élevées ne s'observent que dans certaines situations, dont les infections bactériennes et certaines vascularites. Ainsi, pour le diagnostic de sepsis 2.0 (donc globalement d'infection selon les définitions sepsis 3.0) et pour des seuils variant de 40 à 100 mg/l, la sensibilité de la CRP va de 71 à 100% et la spécificité de 66 à 85% selon les études [11]. D'une manière générale, il est classiquement admis que des valeurs de CRP supérieures à 60 ou 80 mg/l sont plus évocatrices d'une origine bactérienne que d'une autre étiologie. Cependant, là encore, l'impact décisionnel réel de la CRP dans la démarche diagnostique n'a été que peu étudié alors même que son dosage s'est généralisé à tous les

services, toutes spécialités confondues. De plus, en dépit d'une synthèse précoce de la CRP après le stimulus initial, il faut garder à l'esprit que chez un patient vu rapidement après le début des symptômes la CRP peut être initialement basse, n'éliminant en rien la possibilité d'une infection voire d'un sepsis débutant [12].

En pratique, la CRP peut être utilisée en médecine d'urgence comme marqueur inflammatoire plus que comme un marqueur d'infection. Sa valeur prédictive négative est notamment intéressante pour éliminer un processus inflammatoire, en gardant à l'esprit la possibilité de faux négatifs chez des patients à moins de 12-24h du début de leur symptomatologie. La CRP a ainsi encore sa place dans l'exploration des douleurs abdominales et en particulier des syndromes appendiculaires, pour lesquels il existe une littérature abondante confirmant sa valeur diagnostique [13]. En termes pratique, une douleur abdominale non spécifique dont la CRP est normale et cédant sous antalgique pourra être renvoyée au domicile. Inversement, une CRP augmentée sera un argument de poids pour décider d'une tomodensitométrie abdominale.

Dans toutes les autres situations de suspicion d'infection, l'intérêt du dosage de la CRP est discutable. Il n'existe notamment aucune étude en service d'urgence rapportant des seuils cliniques qui permettraient d'aider à la décision d'une antibiothérapie, notamment dans les infections respiratoires basses. Il est même probable que doser la CRP dans ces dernières, incite de manière erronée à débiter une antibiothérapie ; en effet, s'il est banal d'observer une CRP élevée dans une exacerbation de bronchopathie chronique (qui est une maladie inflammatoire avant tout), cela n'indique en rien son origine infectieuse et encore moins bactérienne. Une dernière indication du dosage de la CRP aux urgences peut se justifier : devant une grosse jambe rouge, le diagnostic différentiel entre un érysipèle (CRP augmentée) et une insuffisance veineuse ou un eczéma (CRP en règle normale) est parfois difficile.

En termes pronostic, il n'y a de nouveau pas d'étude convaincante sur des seuils cliniques de CRP corrélés à un surrisque de sepsis grave ou à la mortalité [14, 15], même si la croyance générale est que plus la CRP est élevée, plus le tableau est sévère.

### 1.3.2. La procalcitonine (PCT)

La PCT est la pro-hormone de la calcitonine (hormone hypocalcémisante). Ses concentrations sériques sont indétectables par les techniques de dosage actuelles chez le sujet sain. Au cours des infections systémiques et dans le sepsis, la PCT est libérée dans le plasma. De nombreux travaux ont permis de conforter la PCT dans son rôle de marqueur spécifique des infections bactériennes ou parasitaires sévères (essentiellement les accès palustres). Contrairement à la CRP, la PCT ne s'élève pas ou très peu au cours des viroses aiguës ou des syndromes inflammatoires biologiques d'origine non bactérienne [16].

Une des applications privilégiées de la PCT en médecine d'urgence est certainement sa capacité à différencier un processus infectieux bactérien d'un processus inflammatoire. Dans une méta-analyse comparant de manière systématique les performances de la CRP et de la PCT pour le diagnostic d'infection bactérienne, Simon L et coll concluaient que la PCT avait une meilleure sensibilité et spécificité que la CRP : 88% *versus* 75% et 81% *versus* 67% respectivement [10].

La prise en charge des suspicions d'infection respiratoire basse est devenue le cœur de métier de ce biomarqueur, car c'est une situation où ni la clinique ni la radiologie standard sont suffisamment discriminantes, source d'antibiothérapies abusives. L'équipe de Beat Müller en Suisse a été la première à rapporter la faisabilité et l'apport en termes d'économie d'antibiotiques lié à l'utilisation du dosage de la PCT, avec un seuil à 0,25 µg/l, dans le cadre des suspicions d'infection respiratoire aux urgences [17]. Le résultat principal de cette étude est que 83% des patients du groupe standard ont reçu des antibiotiques contre seulement 44% du groupe guidé par la PCT ( $p < 0,0001$ ). Cette étude d'impact démontrait ainsi clairement que l'utilisation en contexte d'urgence de la PCT comme outil décisionnel pour l'antibiothérapie des suspicions d'infection respiratoire basse n'altérait pas le pronostic et l'évolution des patients d'une part, et d'autre part permettait d'éviter 47% d'antibiothérapies non justifiées [17]. Les résultats de ce travail ont été confirmés dans de nombreuses autres études, y compris en médecine ambulatoire [18, 19]. Plusieurs méta-analyses ont confirmé l'intérêt du dosage de la PCT pour une utilisation rationnelle des antibiotiques, et l'absence d'effet délétère lié à l'utilisation d'un algorithme PCT pour décider d'une antibiothérapie dans les suspicions d'infection respiratoire mais également dans le sepsis [20]. L'épidémie de COVID-19 a confirmé que, s'agissant d'une infection virale, la majorité des COVID non compliqués avaient des

concentrations de PCT  $<0,25 \mu\text{g/l}$  [21]. Des valeurs plus élevées ont été observées en cas de surinfection bactérienne ou lors de la phase d'orage cytokinique [22].

« Une infection respiratoire avec une PCT  $<0,1 \text{ ng/ml}$  n'en est probablement pas une....ou alors d'étiologie virale »

En dehors spécifiquement des suspicions d'infection respiratoire, nous avons rapporté que pour l'aide au diagnostic d'infection bactérienne aux urgences tous sites infectieux confondus, la PCT était un biomarqueur d'infection systémique intéressant (sensibilité de 62 à 77% et spécificité de 88 à 59 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,79 à 0,76 selon que l'on s'adresse respectivement à l'ensemble des patients suspects d'infection ou uniquement à une population de patients fébriles) [23, 24]. Plus récemment, nous avons également rapporté que la PCT (mais également la CRP) étaient des biomarqueurs performant pour le diagnostic de sepsis 3.0 dans une population tout venant de patients consultant aux urgences et chez qui une numération formule sanguine était prescrite [25].

La PCT est tout particulièrement intéressante dans cette indication de suspicion d'infection, notamment lorsqu'il n'existe pas de foyer infectieux clinique : négative elle rend le diagnostic peu probable, positive ( $>0,5 \mu\text{g/l}$ ) elle incite à poursuivre les examens d'imagerie pour identifier l'origine de l'infection. En effet, la PCT tire son avantage du fait que globalement peu de patients aux urgences ont des valeurs élevées, à l'inverse de la CRP. Cette plus grande spécificité de la PCT incite donc à fortement suspecter comme infecté et à explorer, les patients dont le biomarqueur est augmenté. Une situation intéressante est le cas du patient consultant pour fièvre de retour de voyage outre-mer : la CRP n'est dans ce cas pas informative car elle sera élevée (cf supra). *A contrario*, la PCT permettra dans la majorité des cas de faire la part des choses entre une possible arbovirose type Dengue ou Chikungunya (PCT négative) et une infection bactérienne (salmonellose) ou un accès palustre (PCT élevée).

En termes pronostic, la PCT avait déjà été identifiée comme performante lors de l'étude *princeps* puisque les enfants présentant les états infectieux les plus graves étaient également ceux qui avaient les concentrations de PCT les plus élevées [26]. Depuis, de nombreuses études ont confirmé la corrélation entre la valeur absolue de PCT circulante et la gravité de l'infection. Ainsi, plusieurs auteurs ont rapporté que les valeurs de PCT augmentaient



graduellement en fonction de la gravité de l'état septique selon les définitions Sepsis 2.0 [27]. Nous avons également établi le fait que la PCT était un marqueur pronostique aux urgences, notamment chez les patients fébriles, permettant d'identifier dès l'accueil des urgences les patients septiques les plus sévères ou susceptibles de s'aggraver [23, 24]. Si le seuil pronostique n'est pas clairement établi, il est généralement admis que des valeurs  $> 5 \mu\text{g/l}$  identifient un sous-groupe de patients à haut risque d'état septique grave ou de mortalité [23].

### 1.3.3. La numération formule sanguine (NFS) et le Monocyte Distribution Width (MDW)

Nous avons tous appris que lors d'une infection et notamment au cours du sepsis, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, ou à l'inverse une leucopénie, ce paramètre ayant même constitué pendant des décennies l'un des critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (leucocytes  $>12 \text{ Giga/l}$  ou  $<4 \text{ Giga/l}$ ). En pratique, l'hyperleucocytose est assez fréquente en contexte d'urgence et notamment de stress ou de traumatisme, du fait de la démargination des leucocytes. Ce manque de spécificité mais également de sensibilité en fait donc un biomarqueur peu performant pour le diagnostic d'infection ou de sepsis. L'éosinopénie est également fréquente en cas d'infection, mais il n'existe pas d'étude documentant une vraie valeur ajoutée de ce paramètre aux urgences.

Récemment, de nouveaux paramètres présents sur la NFS ont été étudiés pour le diagnostic de sepsis, en particulier le MDW. Ce biomarqueur résulte du calcul automatique de la variation de la distribution de la taille des monocytes, qui, lors d'un sepsis, augmente du fait de l'apparition de formes jeunes. L'approche est intéressante car d'une part les monocytes font partie des premières cellules réagissant en réponse à un agent pathogène, et d'autre part, la NFS est un examen qui est réalisé chez la quasi-totalité des patients ayant un bilan biologique aux urgences. Ainsi, même en cas de faible probabilité clinique, une NFS rapportant un MDW élevé devra alerter l'urgentiste sur la possibilité d'un sepsis. MDW a été validé comme biomarqueur de sepsis chez plus de 5000 patients bénéficiant d'une NFS aux urgences, dans 2 grandes études nord-américaine et 1 européenne, qui ont toutes rapportées des performances similaires : aire sous la courbe ROC entre 0.85 et 0.89 lorsque MDW est couplé aux leucocytes [25, 28, 29]. Dans l'étude européenne, les performances de MDW + leucocytes étaient similaires à celles de la CRP ou de la PCT, sachant que ces 2 derniers biomarqueurs

n'étaient pas prescrits systématiquement à l'inverse de la NFS [25]. MDW pourrait donc constituer un très bon biomarqueur de screening puisque disponible sur la NFS. La contrainte est cependant que ce biomarqueur n'est actuellement disponible que sur l'automate d'hématologie de laboratoire DxH900® de la société Beckman Coulter. Il faut par ailleurs noter que MDW augmente dans les sepsis bactériens mais aussi viraux. Il manque par ailleurs à ce jour des données complémentaires dans certaines populations : pédiatrie, et patients immunodéprimés en particulier.

#### 1.3.4. Soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (s-TREM-1)

TREM-1 fait partie de la superfamille des immunoglobulines, son expression à la surface des cellules phagocytaires étant stimulée par les bactéries et les champignons. Sa forme soluble peut être dosée dans le plasma. Après des premiers résultats prometteurs sur des patients de réanimation, les études conduites spécifiquement aux urgences ont rapporté des résultats moins convaincants: aire sous la courbe ROC de 0.61 pour le diagnostic d'infection bactérienne et pour le diagnostic de sepsis 2.0 [30, 31]. Une meta-analyse a confirmé des performances limitées pour différencier le sepsis du SIRS [32]. A ce jour, il n'y a donc pas de données suscitant son utilisation en routine aux urgences.

#### 1.3.5. Présepsine (sCD14)

La présepsine, ou fraction soluble du CD14, est le récepteur des complexes lipopolysaccharide (LPS)/LPS binding protein. Son intérêt comme biomarqueur diagnostique et pronostique de sepsis aux urgences a été rapporté [33–35]. Des résultats controversés ont depuis été publiés sur sa valeur ajoutée par rapport à d'autres biomarqueurs comme la PCT, et une méta-analyse de 2015, bien que confirmant des performances intéressantes (sensibilité 83%, spécificité 78%, aire sous la courbe ROC de 0.88 pour le diagnostic de sepsis), considère qu'en raison de biais de selection des études publiées et d'absence d'uniformité des seuils de positivité, son utilisation n'est pas encore recommandée [36]. La place potentielle de ce biomarqueur dans le futur reste à définir.

### 1.4. Les biomarqueurs pronostiques : lactate, MR-proADM, suPAR

#### 1.4.1. Le lactate

Chez un patient infecté, le dosage du lactate permet d'apprécier le degré d'hypoxie tissulaire. Sa valeur pronostique (notamment la corrélation entre la décroissance de la valeur du lactate et l'amélioration de l'hémodynamique) est bien documentée en réanimation. L'intérêt du dosage du lactate a été confirmé aux urgences : dans l'étude réalisée par Mikkelsen, incluant 830 adultes se présentant aux urgences avec un sepsis sévère, l'hyperlactatémie > 2 mmol/L était associée à une plus grande mortalité [37]. Cette association étant par ailleurs indépendante de la présence ou non d'une défaillance d'organe aux urgences. Si dans la définition Sepsis 3.0 l'hyperlactatémie ne fait plus partie de la définition du sepsis (mais du choc septique), le lactate reste cependant un très bon biomarqueur pronostique. En pratique, lorsque le diagnostic d'infection ou de sepsis est posé, un lactate > 4 mmol/L constitue un marqueur de gravité et doit inciter à optimiser l'hémodynamique. Un point de vigilance cependant : l'augmentation du lactate n'est pas spécifique des états septiques sévères et peut se rencontrer au cours des syndromes hémorragiques, de tous les états de choc, des anémies et hypoxémies sévères, des crises convulsives ainsi qu'au cours du diabète, de certains cancers et lors de la prise de certains médicaments (biguanides, paracétamol, aspirine, simvastatine, Béta-2-agonistes), situations loin d'être exceptionnelles aux urgences [38].

Ces dernières années, d'autres biomarqueurs pronostiques ont été rapportés comme potentiellement d'intérêt pour être utilisés aux urgences, en particulier le MR-proADM et le Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR).

#### *1.4.2. MR-proADM*

L'adrenomedulline est un polypeptide sécrété sous forme d'un précurseur (pro-ADM) essentiellement par les cellules endothéliales mais aussi par différents organes comme le rein et les poumons, en situation de stress et notamment au cours des infections sévères. La pro-ADM ayant une demi-vie très courte dans le plasma, c'est la mesure de sa partie terminale (mid-regional: MR) qui a été développée en immuno-analyse, avec des concentrations reflétant celles de l'adrenomedulline. L'ADM a des propriétés vasodilatatrices et natriurétiques. MR-proADM est un biomarqueur de gravité "généraliste" dont l'intérêt avait été rapporté chez des patients consultant aux urgences pour des motifs non spécifiques (MR-proADM >1,5 nmol/L étant associé à une surmortalité par rapport aux patients ayant des concentrations <0.75 nmol/l: 13,6 % versus 1,6%, p=0,0002) ou des patients ayant bénéficié d'un bilan biologique (Odd ratio IC95% pour la mortalité à 30 jours: 32,3 [23,1-45,2]) [39, 40]. MR-proADM a

également été rapporté comme biomarqueur pronostique au cours de la dyspnée aiguë ou des exacerbations de BPCO [41, 42]. Récemment, sa valeur pronostique aux urgences a été confirmée plus spécifiquement chez des patients ayant une suspicion d'infection, avec des performances supérieures aux scores cliniques comme le SOFA, le CRB-65, ou le NEWS [43]. Utilisant sa valeur prédictive négative, Del Castillo et al ont rapporté en 2021 les résultats de la première étude d'impact aux urgences (IDEAL): dans le bras intervention (dosage en temps réel de MR-proADM) et pour un seuil d'exclusion du risque d'aggravation  $<0,87$  nmol/l, les auteurs évitent 17% d'hospitalisation, sans observer de surmortalité ou de readmission par rapport au groupe contrôle sans dosage de MR-proADM [44]. Ces résultats sont en cours de confirmation dans une étude internationale multicentrique IDEAL+ (Clinicaltrials: NCT05108883). Les résultats de cette étude devraient permettre d'aider à déterminer la place du dosage de MR-proADM dans l'aide à la décision d'orientation des patients infectés aux urgences.

#### *1.4.3. SuPAR*

Le Soluble urokinase plasminogen activator receptor est une protéine provenant du clivage et du relargage dans le plasma du récepteur membranaire de l'urokinase activateur du plasminogène, présent à la surface des monocytes, macrophages et lymphocytes T activés en réponse à un processus inflammatoire. Il s'agit également d'un biomarqueur non spécifique dont les concentrations augmentent dans de nombreuses situations pathologiques. Son aide à la stratification de la gravité des patients se présentant aux urgences a été rapportée, en particulier dans la population gériatrique [45–47]. Des concentrations de suPAR  $>4$  ng/ml sont associées à une mortalité plus élevée, tandis que dans le groupe  $<4$  ng/ml le taux de patients ayant une durée de séjour courte ( $<24$ h) est plus élevé. Cependant à ce jour, aucune étude d'impact n'a permis de confirmer avec certitude les seuils et le gain en termes d'hospitalisation, en lien avec le dosage de suPAR en conditions réelles. Les concentrations de suPAR augmentent également dans les formes graves de COVID-19 et un essai clinique sur l'intérêt thérapeutique de l'anakinra a utilisé comme critère d'inclusion une concentration de suPAR  $>6$  ng/ml [48].

Il est donc encore trop tôt pour déterminer avec certitude la place de ces biomarqueurs pronostiques non-spécifiques, notamment au cours des infections. Cette approche au travers

de biomarqueurs de gravité généralistes est cependant intéressante compte tenu de l'éventail très large de pathologies rencontrées dans un service d'urgence.

**Table 1 :** Place des principaux biomarqueurs d'infection et de sepsis utilisables en médecine d'urgence

<b>Biomarqueur</b>	<b>Infection bactérienne</b>	<b>Infection virale</b>	<b>sepsis</b>	<b>Aide à la décision d'antibiothérapie</b>	<b>Pronostic</b>
CRP	++	++	++	-	+/-
PCT	+++	-	+++	+++	+++
MDW	++	++	+++	?	++
Lactate	++	-	+++	-	+++
MR-proADM	-	-	++	-	+++
suPAR	-	-	++	-	++

### 1.5. Les combinaisons de biomarqueurs

L'approche multimarqueur est logique si l'on considère la complexité de la réponse de l'organisme à une infection, car il est illusoire d'imaginer qu'un seul biomarqueur permette de la refléter. L'autre intérêt de l'approche multimarqueur réside dans le fait que tous les patients infectés ne se présentent pas aux urgences dans les mêmes délais par rapport au début des symptômes. Or certains biomarqueurs vont être exprimés très précocement mais pendant peu de temps (ex: interleukine 6, TNF-alpha), d'autres seront synthétisés plus tardivement.

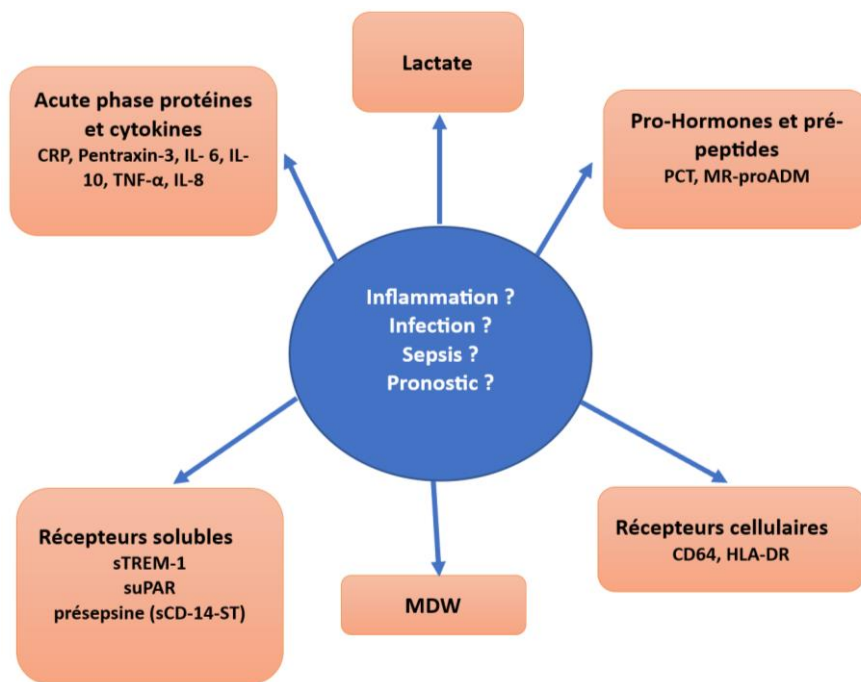
Dans cette approche multimarqueur, un nouvel objectif a émergé récemment: différencier les infections bactériennes des infections virales. Cette approche vise non pas à identifier l'agent pathogène précisément, mais à obtenir une signature biologique permettant d'affirmer avec une marge de sécurité suffisante, que l'on est plutôt face à une infection bactérienne ou à l'inverse virale. Cet objectif est primordial car c'est un des leviers possible pour rationaliser les prescriptions d'antibiotiques.

A ce jour, trois approches différentes sont explorées: combinaison de marqueurs de surface cellulaire en cytométrie de flux, transcriptomique et combinaison de biomarqueurs protéiques. En 2021, étudiant par des techniques de machine learning l'expression d'une trentaine de biomarqueurs sur une cohorte de patients suspects d'infection aux urgences,

nous avons rapporté que la combinaison de biomarqueurs en cytométrie de flux - HLA-DR (human leukocyte antigen DR) sur les monocytes et MerTk (Myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase) sur les neutrophiles- était la meilleure combinaison pour identifier les infections bactériennes (aire sous la courbe ROC IC95% : 0,91 [0,88-0,94]) [4]. Puis que parmi les patients pour lesquels cette combinaison avait exclu une infection bactérienne, une autre combinaison (CD64 et CD24 sur les neutrophiles et CX3CR1 sur les monocytes) s'avérait très performante pour identifier les infections virales (AUC : 0,98 [0,96-1]) [4].

La société MeMed a de son côté rapporté et commercialisé que la signature combinant les dosages sanguins de CRP-IP10 (Interferon gamma-induced protein-10) et TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) permettait là aussi de différencier avec une excellente discrimination, les infections bactériennes des infections virales (AUC : 0,94 [0,92-0,96]) [49]. Enfin, la société Inflammatrix a également rapporté et commercialisé que la combinaison de 29 ARNm distincts présentait des performances similaires pour ce même objectif de différencier les infections bactériennes des infections virales (AUC : 0,92 [0,90-0,93]) [7, 50]. Chacune de ces approches a ses avantages et ses inconvénients, notamment en termes de coût et de temps d'analyse et il faudra encore attendre plusieurs années pour déterminer la place de ces nouveaux tests, et surtout obtenir des études d'impact convaincantes sur leur intérêt respectif pour une meilleure allocation des antibiotiques.

**Figure 1 :** principaux biomarqueurs candidats pour l'évaluation d'une suspicion d'infection en médecine d'urgence. CRP : C réactive protéine, IL : interleukine. TNF: tumour necrosis factor. PCT : procalcitonine, MR-proADM : Mid-regional proadrenomedulline. sTREM-1 : Soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells-1. suPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor. MDW : monocyte distribution width



### 1.6. Fiche de synthèse

Plusieurs biomarqueurs peuvent aider le médecin urgentiste au diagnostic d'un patient suspect d'infection et à l'évaluation de sa gravité. Chacun présente des caractéristiques et indications spécifiques.

**La CRP** est un biomarqueur d'inflammation et non d'infection, puisqu'elle s'élève aussi bien dans les infections bactériennes que virales et dans les syndromes inflammatoires d'origine non infectieuse. Son dosage ne sera pas discriminant chez un patient fébrile car les seuils de positivité pour une infection bactérienne mal définis. Sa principale indication est la douleur abdominale car son augmentation est un argument de poids pour décider d'une imagerie.

**La PCT** est un biomarqueur d'infection bactérienne systémique et de sepsis. Elle ne s'élève pas ou très peu dans les infections virales. C'est également un biomarqueur pronostique. Par ailleurs, le seuil de 0,25  $\mu\text{g/l}$  a été validé pour l'aide à la décision d'antibiothérapie dans les infections respiratoires.

**Le lactate** est un biomarqueur pronostique reflétant l'hypoxie tissulaire. Ce n'est pas un biomarqueur diagnostique de l'infection. Un patient infecté avec un lactate élevé doit bénéficier rapidement d'un remplissage vasculaire et d'une antibiothérapie probabiliste.

**MDW**, la variation de la distribution de taille des monocytes, est un biomarqueur de sepsis disponible sur la NFS, aux performances équivalentes à celles de la PCT, ce qui en fait un bon candidat de screening chez les patients bénéficiant d'une NFS aux urgences.

**MR-proADM et suPAR** sont des biomarqueurs pronostiques non spécifiques de l'infection, mais leurs concentrations s'élèvent au cours des infections à risque d'aggravation. Des études sont en cours pour déterminer leur place pour l'aide à la décision de traitement ambulatoire des patients.

Des combinaisons de biomarqueurs sont en cours de développement pour différencier les infections bactériennes des infections virales, dont il faudra déterminer la valeur ajoutée et la place pour la rationalisation des antibiothérapies aux urgences.

### 1.7. Références

1. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *N Engl J Med*. 2023;388:439–52.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762.
3. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care*. 2022;26:14.
4. Velly L, Volant S, Fitting C, Ghazali DA, Salipante F, Mayaux J, et al. Optimal combination of early biomarkers for infection and sepsis diagnosis in the emergency department: The BIPS study. *J Infect*. 2021;82:11–21.
5. Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein L, et al. A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLOS ONE*. 2015;10:e0120012.
6. Eden E, Srugo I, Gottlieb T, Navon R, Boico O, Cohen A, et al. Diagnostic accuracy of a TRAIL, IP-10 and CRP combination for discriminating bacterial and viral etiologies at the Emergency Department. *J Infect*. 2016;73:177–80.
7. Mayhew MB, Buturovic L, Luethy R, Midic U, Moore AR, Roque JA, et al. A generalizable 29-mRNA neural-network classifier for acute bacterial and viral infections. *Nat Commun*. 2020;11:1177.
8. Sweeney TE, Wong HR, Khatri P. Robust classification of bacterial and viral infections via integrated host gene expression diagnostics. *Sci Transl Med*. 2016;8.
9. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:235–43.
10. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
11. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019–25.



12. Wasserman A, Karov R, Shenhar-Tsarfaty S, Paran Y, Zeltzer D, Shapira I, et al. Septic patients presenting with apparently normal C-reactive protein: A point of caution for the ER physician. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e13989.
13. 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)*. 2015;94:e569.
14. Lee C-C, Chen S-Y, Tsai C-L, Wu S-C, Chiang W-C, Wang J-L, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock*. 2008;29:322–7.
15. Gornet M, Leroux P, Ramont L, De Ruffi S, Giordano Orsini G, Losset X, et al. Lack of admission biomarkers' clinical utility in outcomes prediction in patients suspected with infection in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;47:109–14.
16. Limper M, De Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DPM, Van Gorp ECM. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60:409–16.
17. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600–7.
18. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008;168:2000–7.
19. Velly L, Cancellà De Abreu M, Boutolleau D, Cherubini I, Houas E, Aourousseau A, et al. Point-of-care multiplex molecular diagnosis coupled with procalcitonin-guided algorithm for antibiotic stewardship in lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2023;:S1198743X23003592.
20. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171:1322–31.
21. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106051.
22. Hodges G, Pallisgaard J, Schjerning Olsen A-M, McGettigan P, Andersen M, Krogager M, et al. Association between biomarkers and COVID-19 severity and mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open*. 2020;10:e041295.
23. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2002;34:895–901.
24. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care*. 2007;11:R60.
25. Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Cancellà de Abreu M, Marin AM, Pernet J, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care*. 2021;25:227.
26. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515–8.
27. Reinhart K, Hartog CS. Biomarkers as a guide for antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 2:S17-21.

28. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejedor L, et al. Improved Early Detection of Sepsis in the ED With a Novel Monocyte Distribution Width Biomarker. *Chest*. 2017;152:518–26.
29. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, Angus DC, Bicking K, Esguerra VG, et al. Monocyte Distribution Width: A Novel Indicator of Sepsis-2 and Sepsis-3 in High-Risk Emergency Department Patients\*. *Crit Care Med*. 2019;47:1018–25.
30. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11:R38.
31. Gámez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, Velásquez S, Gómez ID, Toro F, et al. Diagnostic Accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as Markers of Sepsis in Patients Recently Admitted to the Emergency Department: BIOMARKERS FOR SEPSIS DIAGNOSIS. *Acad Emerg Med*. 2011;18:807–15.
32. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16:R229.
33. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17:R168.
34. Contenti J, Ocelli C, Lemoel F, Ferrari P, Levraut J. Presepsin versus other biomarkers to predict sepsis and septic shock in patients with infection defined by Sepsis-3 criteria: the PREDI study of diagnostic accuracy. *Emerg Rev Soc Espanola Med Emerg*. 2019;31:311–7.
35. Liu B, Chen Y-X, Yin Q, Zhao Y-Z, Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*. 2013;17:R244.
36. Zhang J, Hu Z-D, Song J, Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2158.
37. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock\*: *Crit Care Med*. 2009;37:1670–7.
38. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic Acidosis: From Sour Milk to Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2005;20:255–71.
39. Nickel CH, Messmer AS, Geigy N, Misch F, Mueller B, Dusemund F, et al. Stress Markers Predict Mortality in Patients With Nonspecific Complaints Presenting to the Emergency Department and May Be a Useful Risk Stratification Tool to Support Disposition Planning. *Acad Emerg Med*. 2013;20:670–9.
40. Schuetz P, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Crit Care*. 2015;19:377.
41. Dres M, Hausfater P, Foissac F, Bernard M, Joly L-M, Sebbane M, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin and copeptin to predict short-term prognosis of COPD exacerbations: a multicenter prospective blinded study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;Volume 12:1047–56.
42. Hausfater P, Claessens Y-E, Martinage A, Joly L-M, Lardeur J-Y, Der Sahakian G, et al. Prognostic value of PCT, copeptin, MR-proADM, MR-proANP and CT-proET-1 for severe acute dyspnea in the emergency department: the BIODINER study. *Biomarkers*. 2017;22:28–34.

43. Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019;23.
44. Gonzalez del Castillo J, Clemente-Callejo C, Llopis F, Irimia A, Ultra-Hostalet F, Rechner C, et al. Midregional proadrenomedullin safely reduces hospitalization in a low severity cohort with infections in the ED: a randomized controlled multi-centre interventional pilot study. *Eur J Intern Med*. 2021;88:104–13.
45. Schultz M, Rasmussen LJH, Kalleose T, Kjølner E, Lind MN, Ravn L, et al. Availability of suPAR in emergency departments may improve risk stratification: a secondary analysis of the TRIAGE III trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27.
46. Santeri S, Peter AA, Kristiina N, Jesper E-O, Harri H. suPAR cut-offs for stratification of low, medium, and high-risk acute medical patients in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2021;21:149.
47. Holstein RM, Seppälä S, Kaartinen J, Hongisto M, Hyppölä H, Castrén M. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in the Emergency Department (Ed): A Tool for the Assessment of Elderly Patients. *J Clin Med*. 2022;11:3283.
48. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27:1752–60.
49. Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein L, et al. A Novel Host-Proteome Signature for Distinguishing between Acute Bacterial and Viral Infections. *PLOS ONE*. 2015;10:e0120012.
50. Bauer W, Kappert K, Galtung N, Lehmann D, Wacker J, Cheng HK, et al. A Novel 29-Messenger RNA Host-Response Assay From Whole Blood Accurately Identifies Bacterial and Viral Infections in Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Infections: A Prospective Observational Study. *Crit Care Med*. 2021;49:1664-73.

## 2. Les bons examens microbiologiques (Pr. Eric Batard)

### 2.1. Points clés

- Un bon examen microbiologique répond à deux impératifs : prélèvement selon les bonnes pratiques, et indication pertinente
- l'indication d'un examen microbiologique est pertinente si son résultat permet de prendre aux urgences, ou dans les jours qui suivent, une décision thérapeutique, d'orientation, ou de mise en place de mesures d'hygiène particulières (précautions complémentaires)
- les hémocultures nécessitent le prélèvement d'une quantité minimale de sang (40 à 60 ml par patient).

- les hémocultures sont indiquées dans certaines hypothèses diagnostiques ; elles ne sont pas indiquées devant toute fièvre. Le moment du prélèvement ne dépend pas de la température du patient.
- La bandelette urinaire n'est pas un examen systématique : elle est réalisée en cas de suspicion d'infection urinaire (à l'exception du patient ayant une sonde vésicale à demeure).
- Une bandelette urinaire positive pour nitrites et/ou leucocytes peut témoigner d'une colonisation urinaire, qui, à l'exception de la grossesse et de la phase préopératoire d'une chirurgie urologique, ne relève pas d'un ECBU ni d'une antibiothérapie
- l'ECBU n'est pas indiqué en cas de cystite simple. Il est indiqué dans les autres cas d'infection urinaire.

## 2.2. Généralités

Les examens microbiologiques aux urgences visent

- dès les urgences, à poser un diagnostic quand le résultat peut être obtenu rapidement (par exemple en cas de paludisme, de grippe), permettant de débiter un traitement adapté et/ou de mettre en place des mesures d'isolement
- et/ou après le passage aux urgences, à documenter une infection et la sensibilité du micro-organisme causal au traitement anti-infectieux débuté empiriquement, généralement aux urgences.

Un « bon » examen microbiologique relève à la fois d'une indication pertinente et de bonnes pratiques de prélèvement. Une indication est pertinente si la probabilité que le résultat de l'examen modifie la prise en charge du patient, aux urgences ou dans les jours qui suivent, est jugée suffisamment élevée. L'intérêt médico-économique devrait également être évalué pour tous les examens complémentaires, mais les données sur les examens faits aux urgences sont très rares. Les bonnes pratiques de prélèvement visent à optimiser la sensibilité de l'examen (par exemple, prélever un volume suffisant de sang dans les flacons d'hémoculture), et sa spécificité (c'est-à-dire limiter le risque de faux positifs, par exemple le risque d'hémoculture contaminée).

Les examens microbiologiques réalisés aux urgences peuvent être très variés, et concernent la bactériologie, la virologie et la parasitologie, et de multiples sites de prélèvements. Il ne sera donc pas possible d'être exhaustif dans ce texte, qui traitera des examens les plus fréquemment réalisés aux urgences.

### 2.3. Hémocultures

La ponction veineuse est la méthode recommandée et ne doit pas être remplacée par le prélèvement via un cathéter vasculaire déjà en place (1). L'exception concerne la suspicion de bactériémie associée à une voie veineuse centrale: dans ce cas, il est recommandé de prélever une hémoculture à la fois par ponction veineuse périphérique, et sur la voie veineuse centrale sans avoir purgé le cathéter, en notant sur chaque flacon le site de prélèvement (2).

Les autres bonnes pratiques incluent les éléments suivants : prélèvement dans une pièce à porte fermée, respect des précautions standard; mains du préleveur lavées ou désinfectées puis revêtues de gants non stériles ; opercule et le point de ponction désinfectés avec un antiseptique ; contrôle du volume de sang et de l'identification des flacons (1). Il est recommandé de prélever l'hémoculture avant (ou au pire à distance de) l'administration d'antibiotique (1). En effet, une antibiothérapie dans les 48 heures précédentes divise par un facteur 2 à 3 le rendement des hémocultures (3,4)

L'indication d'une hémoculture relève des hypothèses diagnostiques du prescripteur. S'il a été décidé de prélever une hémoculture, il ne faut pas attendre une élévation de la température pour le prélèvement. La probabilité de positivité de l'hémoculture n'est en effet pas augmentée par un prélèvement lors d'un pic fébrile (5). Ce point doit être souligné, car attendre un pic thermique pour prélever une hémoculture puis débiter l'antibiothérapie peut retarder cette dernière, ce qui dans certains cas (sepsis/choc septique, méningite, neutropénie) peut aggraver le pronostic, et dans tous les cas, prolonger inutilement le séjour aux urgences.

Dans la moitié des épisodes de bactériémies, la concentration de bactéries dans le sang est faible, comprise entre 1 bactérie/100 mL de sang et 1 bactérie/mL de sang (6). La quantité de sangensemencée est ainsi un facteur majeur déterminant la positivité des hémocultures. Le référentiel de la Société Française de Microbiologie indique que le volume optimal est de 40 à 60 mL de sang, soit 4 à 6 flacons correctement remplis (10 mL/flacon) (1). Quand il s'agit

d'une hémoculture différentielle, il est recommandé de prélever 20 ml sur chacun des 2 sites (Alanio Rémic). Pour améliorer la sensibilité, il est recommandé de coupler un flacon aérobie et un flacon anaérobie (6,7). L'intervalle entre deux prélèvements n'a pas d'impact sur la positivité des hémocultures. Il n'y a donc pas lieu d'imposer un intervalle entre deux hémocultures, ce qui peut en outre prolonger indûment le séjour d'un patient aux urgences.

En pratique, tenant compte des recommandations nationales et internationales, quand il est décidé de réaliser une hémoculture aux urgences, il faut la prélever avant l'antibiothérapie, sans attendre un pic fébrile, et en remplissant 2 flacons aérobies et 2 flacons anaérobies de 10 mL de sang chacun, en une seule ponction veineuse. La suspicion d'endocardite constitue une exception au prélèvement en une seule ponction veineuse : il est ainsi recommandé de prélever 2 flacons, 3 fois de suite à 30 minutes d'intervalle (8).

L'analyse des recommandations nationales ou internationales permet de définir des indications pertinentes d'hémocultures, listées dans le Tableau 1. D'autres situations, non étayées par des recommandations, sont qualifiées d'indications proposées.

Tableau 1. Indications d'hémocultures aux urgences

Type d'indication	Diagnostic suspecté	Caractéristiques	référence
Indications recommandées	sepsis	Tous les cas	
	pneumonie	Forme sévère, ou antécédent d'infection à <i>S. aureus</i> méthicillino-résistant ou à <i>P. aeruginosa</i> , ou hospitalisation et antibiothérapie parentérale dans les 3 mois précédents	9
	méningite	Tous les cas	10
	infections urinaires	Pyélonéphrite grave (obstructive et/ou associée à un sepsis/choc septique), infection urinaire masculine fébrile ou grave (obstructive et/ou associée à un sepsis/choc septique)	11
	Infections intra-abdominales	angiocholite, cholécystite, antibiothérapie dans les 3 mois précédents, choc septique, immunodépression, infection associée aux soins, infection du liquide d'ascite	12, 13, 14

Infection sur dispositif intravasculaire	Tous les cas		2
Erysipèle	chimiothérapie anticancéreuse, neutropénie, déficit sévère de l'immunité cellulaire, blessure en situation d'immersion, morsure		15
Dermohypodermit e bactérienne nécrosante	Tous les cas		15
Fièvre sans point d'appel évident	suspectée d'origine bactérienne		1
endocardite	Tous les cas		8
Neutropénie fébrile	Tous les cas		16
infection osseuse ou articulaire	Tous les cas		17, 18
infection ostéo-articulaire sur matériel	En cas de fièvre		19
Indications proposées	Infections ORL	Fièvre ET localisation à risque (mastoiidite, sinusite ethmoïdale, sinusite sphénoïdale)	-
	Infections gynécologiques	fièvre	-

Note. Les indications proposées sont des indications non listées dans des recommandations françaises ou internationales.

#### 2.4. Infections urinaires

La bandelette urinaire est une aide au diagnostic d'infection urinaire (recherche de leucocytes et de nitrites). Elle ne doit pas être réalisée systématiquement chez tous les patients des urgences. Elle est indiquée si on suspecte une infection urinaire, à l'exception des patients porteurs d'une sonde vésicale à demeure, ou d'une dérivation urinaire externe de type Bricker, chez lesquels la bandelette urinaire est toujours positive, en lien avec une colonisation urinaire (très fréquente dans ces contextes) ou avec une infection urinaire. La colonisation urinaire est également fréquente chez les personnes âgées et/ou peu mobiles. Chez ces patients, la positivité de la bandelette urinaire pour les nitrites et/ou les leucocytes, ou la culture positive des urines ne témoigne donc pas nécessairement d'une infection urinaire et d'une indication

d'antibiothérapie. Pour rappel, la colonisation urinaire asymptomatique ne justifie une antibiothérapie qu'en cas de grossesse ou de période préopératoire d'une chirurgie urologique.

Un ECBU est recommandé en cas de suspicion d'infection urinaire, à l'exception de la cystite simple (11). La décision de prélever un ECBU est guidée par des signes cliniques d'infection urinaire, et dans certains cas par la bandelette urinaire (présence de leucocytes et/ou de nitrites). Chez la femme, une bandelette urinaire négative pour nitrites et leucocytes permet d'écarter raisonnablement le diagnostic d'infection urinaire ; l'ECBU n'a alors pas à être fait, sauf si un doute persiste quant à une infection urinaire grave (sepsis/choc septique, obstacle sur les voies urinaires). Moins sensible chez l'homme, la bandelette urinaire négative pour nitrites et leucocytes ne permet pas d'écarter une infection urinaire (11). Un ECBU reste alors indiqué.

## 2.5. Infections respiratoires basses

### 2.5.1. Examen cyto bactériologique des crachats

La rentabilité de l'ECBC aux urgences est médiocre, le patient ayant souvent du mal à expectorer seul, entre autres à cause de la dyspnée. Le risque dans ce cas est que le prélèvement envoyé au laboratoire soit un prélèvement salivaire. Un kinésithérapeute peut aider le patient à expectorer de façon efficace, mais la présence des kinésithérapeutes aux urgences est inconstante. Le décompte des leucocytes et des cellules épithéliales permet au biologiste d'évaluer si le prélèvement est bien une expectoration. L'expectoration induite par le kinésithérapeute est particulièrement utile en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, mais cette indication spécifique ne relève habituellement pas du service des urgences.

L'ECBC n'est recommandé chez les patients présentant une exacerbation de BPCO qui va être prise en charge en ambulatoire, qu'en cas de colonisation bactérienne chronique (*Pseudomonas aeruginosa* en particulier) ou d'échec de l'antibiothérapie de 1ère ligne (20). Chez le patient hospitalisé pour exacerbation de BPCO, un ECBC avec recherche de *P. aeruginosa* est recommandé en cas de suspicion d'infection à bactéries résistants (échec d'une première ligne d'antibiothérapie, antécédent d'infection ou colonisation à germes résistants) (20). Les mêmes recommandations françaises indiquent qu'un ECBC « peut également être effectué en cas d'immunodépression, d'EABPCO itératives, d'exacerbation sévère ou d'obstruction bronchique sévère. » (20).



Dans les pneumonies communautaires, les recommandations françaises de 2006 indiquaient que l'ECBC « peut être recommandé » chez les patients hospitalisés (21). En 2023, ces recommandations sont en cours de révision. Les recommandations conjointes de l'Infectious Diseases Society of America et de l'American Thoracic Society, publiées en 2019, recommandent un ECBC chez les patients ayant une pneumonie communautaire sévère, ou si un traitement actif sur *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* est mis en place (situation rare en France), ou si le patient a un antécédent d'infection, en particulier respiratoire, due à un SARM ou à un *P. aeruginosa*, ou d'hospitalisation avec antibiothérapie parentérale dans les 90 jours précédents (9).

## 2.5.2. Antigénuries Légionelle se pneumocoque

### 2.5.2.1. Antigénurie légionelle

Chez les patients hospitalisés pour pneumonie communautaire, les recommandations françaises de 2006 indiquaient que la recherche urinaire d'antigène légionelle « peut se justifier chez les malades présentant des symptômes évocateurs de légionellose ; ou présentant une instabilité hémodynamique et/ou une hypoxémie ; ou en situation épidémique » (21). Les recommandations 2010 (22) précisaient les éléments en faveur d'une légionellose :

- contexte épidémique ou situation à risque (voyage, thermes, exposition à de l'eau en aérosol contaminée...);
- comorbidités ;
- pneumonie d'allure sévère, de début progressif, souvent bilatérale
- absence de signe ORL,
- pouls dissocié,
- signes digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée),
- signes neurologiques (troubles de la conscience, céphalées, myalgies) ;
- échec des  $\beta$ -lactamines actives sur le pneumocoque.

Dans l'attente de la révision des recommandations de la SPILF sur le traitement des pneumonies, il ne semble pas justifié de faire autrement.

#### 2.5.2.2. Antigénurie pneumococcique

Toutes les antibiothérapies probabilistes recommandées pour les pneumonies communautaires couvrent le pneumocoque, à l'exception des monothérapies par macrolide, réservées au traitement ambulatoire de la pneumonie atypique du sujet sain et sans signe de gravité (22). Un antigène pneumococcique urinaire positif chez un patient ayant un tableau de pneumonie communautaire permet donc de désescalader l'antibiothérapie en limitant son spectre au pneumocoque, c'est-à-dire de traiter par amoxicilline seule. Cependant, le bénéfice médico-économique de ce test n'est pas démontré, entre autres parce que les médecins ne désescaladent pas l'antibiothérapie alors que l'antigénurie pneumococcique est positive. En conséquence, les recommandations françaises 2006, comme l'IDSA et l'ATS de 2019, recommandaient de ne pas tester d'emblée l'antigénurie pneumococcique chez les patients ambulatoires ou hospitalisés pour pneumonie communautaire, à l'exception de ceux hospitalisés en réanimation (9, 21). Cependant, même pour les patients de réanimation, la réalisation de PCR multiplex questionne l'intérêt de chercher une antigénurie pneumococcique en 2023. En tout état de cause, l'antibiothérapie débutée aux urgences ne négative pas l'antigénurie dans les premières heures: le prélèvement pour antigénurie ne doit donc pas nécessairement être fait aux urgences, mais peut attendre l'arrivée dans le service d'hospitalisation dans le cadre d'une procédure d'établissement qui organise l'adaptation thérapeutique au résultat de l'antigénurie pneumococcique.

#### 2.5.3. PCR multiple pour les pathogènes respiratoire

Des PCR multiples cherchant à détecter les pathogènes respiratoires sur un écouvillon nasopharyngé ont été développées, avec la possibilité d'analyse « au lit du patient ». Ce type d'examen permet en théorie d'avoir un résultat rapide, et de décider de débiter ou non une antibiothérapie ou de l'arrêter très précocement (par exemple, dans les 24 heures) si le test est en faveur d'une infection virale. Il s'agit cependant d'une procédure coûteuse (en matériel, réactif et personnel), dont le bénéfice doit être démontré. A l'instar des études réalisées pour évaluer la stratégie diagnostique dans l'embolie pulmonaire ou l'utilisation de la procalcitonine, les PCR multiples doivent faire l'objet d'essais randomisés contrôlés visant à démontrer que l'utilisation aux urgences d'un algorithme guidant la décision d'antibiothérapie en fonction du résultat de la PCR multiplex permet de réduire les prescriptions antibiotiques (typiquement dans les 30 jours suivant l'inclusion) et/ou d'augmenter les traitements

antiviraux, sans dégrader le pronostic. A notre connaissance, aucune étude satisfaisant ces critères n'a été publiée. Quatre essais randomisés ont échoué à montrer qu'une PCR multiple permettait de diminuer l'exposition aux antibiotiques chez les patients des urgences ou hospitalisés, et ayant une infection respiratoire (23, 24, 25, 26). Un essai pseudo-randomisé (randomisation sur la semaine), monocentrique, comparant 68 et 59 patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire, a trouvé une réduction de l'exposition cumulée aux antibiotiques (en jours de traitement pour 1000 patient.jour, prenant en compte le nombre total d'antibiotiques reçus) avec la PCR multiple BioFire FilmArray Respiratory Panel, mais sans réduction de la durée de traitement (27). A contrario, l'analyse en sous-groupe d'un essai trouvait une moindre fréquence de prescription des antibiotiques avec la PCR multiplex au lit du malade en cas d'exacerbation aiguë de BPCO, mais pas en cas de pneumonie (25). Toutes ces études randomisées étaient basées sur un écouvillon nasal ou nasopharyngé, et aucun n'incluait un algorithme décisionnel basé sur le résultat de la PCR.

Deux autres essais randomisés ont également échoué à démontrer une réduction de l'exposition aux antibiotiques par l'association PCR multiple et procalcitonine (28, 29). Là encore, la portée de ces deux essais étaient aussi limitée par l'absence de consigne donnée au clinicien pour guider l'antibiothérapie en fonction du résultat de la PCR.

Il n'est donc pas justifié à ce jour d'utiliser une PCR multiple sur prélèvement nasopharyngé aux urgences dans l'objectif de réduire l'usage d'antibiotique. Cependant, la recherche doit continuer sur ce domaine, incluant l'utilisation du résultat de la PCR pour guider l'antibiothérapie, ou de nouveaux kits de PCR, comme le Biofire FilmArray Panel Pneumonie qui couvre plus de bactéries, et en particulier le pneumocoque, et qui est adapté aux expectorations ou à un écouvillonnage oropharyngé.

Un autre usage potentiel des PCR multiples au lit du malade est de mieux identifier les patients relevant d'un isolement respiratoire quand ils sont hospitalisés. Deux études randomisées ont recherché et démontré une augmentation de la proportion d'isolement chez les patients infectés par un virus relevant d'un isolement selon la procédure d'établissement grâce à la réalisation d'une PCR multiplex au lit du patient (25, 30). Une autre étude a montré qu'une PCR au lit du malade sur influenza A/B et VRS diminuait de 15.5 h le délai d'isolement respiratoire par rapport à PCR faite au laboratoire (31). Il n'a pas été démontré à ce jour qu'une PCR multiple diminuait le temps de séjour aux urgences.

L'effet d'une PCR multiplex sur la durée d'hospitalisation a été évalué dans plusieurs études: 2 études montrent une diminution de la durée d'hospitalisation (25, 32) et 5 ne trouvent pas de différence significative (24, 26, 30, 31, 33).

## 2.6. Diarrhée aiguë

Les prélèvements de selle à visée microbiologique sont indiqués en cas de diarrhée aiguë. D'une façon générale, seuls des prélèvements assez liquides pour prendre la forme du flacon de prélèvement sont éligibles à une coproculture ou à une recherche de *Clostridiodes difficile*, et justifient leur envoi au laboratoire.

La coproculture n'est pas indiquée aux urgences devant toute diarrhée aiguë. Elle doit être prélevée en cas de diarrhée glaireuse et/ou sanglante, de diarrhée prolongée (plus de 5 jours), d'une fièvre ou de douleur abdominale intenses et/ou prolongées, d'une immunodépression, ou de signes de gravité (sepsis ou choc septique, déshydratation, mégacolon toxique ou ileus paralytique) (34). Elle vise à identifier *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*. Les souches entérohémorragiques et entéroinvasives d' *E. coli* sont recherchées par PCR. La coproculture est également indiquée en cas de fièvre au retour des tropiques ou de suspicion de toxi-infection alimentaire collective.

La recherche de *C. difficile* et de sa toxine est une prescription différente de la coproculture. Elle est indiquée aux urgences devant une diarrhée en cours d'antibiothérapie ou dans les 3 mois après une antibiothérapie, ou en cas de diarrhée associée aux soins (hospitalisation dans les 3 mois précédents). Elle est également indiquée en cas de signes de gravité. En cas d'ileus paralytique, un écouvillon rectal peut être utilisé.

## 2.7. Viroses spécifiques (grippe, COVID19, primo-infection VIH)

La confirmation biologique d'une grippe est devenue une pratique courante au cours des dernières années, afin de guider l'orientation des patients hospitalisés en période d'épidémie grippale (chambre seule, ou chambre de patients grippés) et de débiter éventuellement un traitement antiviral. L'enjeu est que l'attente du résultat de l'examen microbiologique ne prolonge pas indûment le séjour du patient aux urgences. Chez l'adulte l'examen de référence est la PCR Myxovirus influenzae sur écouvillonnage nasopharyngé. Les tests antigéniques (ou tests rapides d'orientation diagnostique, TROD) sont insuffisamment sensibles (entre 55 % et 75 % pour les TROD grippe avec instrument de lecture chez l'adulte) pour éliminer une grippe

en période épidémique (35) . Dans le cadre d'une procédure d'établissement, un TROD grippe positif peut être utilisé en période de circulation virale intense pour orienter le patient en chambre grippe. Un TROD grippe négatif ne permet en revanche pas de prendre de décision. La confirmation biologique de grippe n'a pas d'indication chez le patient relevant d'une prise en charge ambulatoire.

La RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé est le test de référence pour le COVID19. Les tests rapides antigéniques s'avèrent spécifiques, mais leur sensibilité a été considérée comme insuffisante pour écarter le diagnostic de COVID19. L'ECDC recommande une sensibilité minimale de 80 % pour les tests antigéniques (36). Cependant, dans le contexte actuel de surcharge des urgences en lien avec la pénurie de lits pour les patients à hospitaliser, en particulier de place en chambre seule, les tests antigéniques ne doivent pas être exclus de la stratégie de détection aux urgences des patients infectés par le SARS-CoV2. Une étude Cochrane basée sur les études faites sur les tests antigéniques jusqu'en mars 2021 a calculé une spécificité supérieure à 99 %, et une sensibilité moyenne de 73 % chez les patients symptomatiques, et de 81 % dans la première semaine de symptômes (37). Des études portant sur la vague Omicron ont rapporté une sensibilité variant de 75% à 93 % selon le test (38, 39). Dans l'optique d'exclure un COVID19 pour pouvoir hospitaliser en chambre double un patient qui présente une symptomatologie compatible avec le COVID19, c'est la valeur prédictive négative plutôt que la sensibilité qui doit être prise en compte. Il semble acceptable par exemple de considérer qu'un test antigénique devrait avoir une VPN de 97 %, impliquant un risque maximal de 3 % de ne pas détecter un COVID19. Comme la VPN diminue quand la prévalence augmente, la question devient : jusqu'à quel niveau de prévalence du COVID19 la VPN reste au moins égale à 97 % ? Pour un test ayant une sensibilité de 70 % et une spécificité de 99 %, la VPN calculée est au moins égale à 97 % pour une prévalence allant jusqu'à 9 %. Pour un test ayant une sensibilité de 80 % et une spécificité de 99 %, la VPN calculée est au moins égale à 97 % pour une prévalence allant jusqu'à 13 %. Il est intéressant de noter que pour ces niveaux de prévalence, la VPN est supérieure à la VPP, autrement dit que le risque de faux négatif est plus faible que le risque de faux positif. Quand la RT-PCR n'est pas disponible dans un délai compatible avec la surcharge des urgences, il est donc raisonnable d'utiliser un test antigénique sur la période où la prévalence est assez faible pour garantir un risque faible de faux négatifs (par exemple, un risque  $\leq 3\%$ ).

La primo-infection par le VIH repose sur la démonstration d'un Antigène p24 ou d'une charge virale plasmatique détectable associée à un test ELISA encore négatif, ou à un test ELISA positif avec moins de 5 bandes sur le Western blot (40). En 2023, le choix d'utiliser l'antigène p24 ou la PCR ou les deux repose sur un protocole d'établissement.

## 2.8. Paludisme

Le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence du *Plasmodium*, du diagnostic d'espèce (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*) et la mesure de la parasitémie. La recherche de paludisme doit être demandée devant des symptômes compatibles (fièvre, symptômes digestifs) au retour d'un voyage en zone impaludée. Les techniques recommandées sont le frottis associée à une technique de concentration si le frottis est négatif (goutte épaisse ou marquage fluorescent des parasites par QBC malaria test\*), ou la PCR. Les tests immunochromatographiques de diagnostic rapide, basés sur la détection d'une protéine parasitaire dans le sang, ont une sensibilité limitée en cas de faible parasitémie ou de forte parasitémie, ou d'infection par un *Plasmodium* non falciparum. D'une façon générale, si le doute persiste sur l'existence d'un paludisme malgré la négativité de tests bien conduits, il est recommandé de répéter la recherche de paludisme 12 à 24h plus tard (41).

## 2.9. Suspicion de méningite et d'encéphalite

La ponction lombaire est un examen essentiel en cas de suspicion de méningite ou d'encéphalite.

En cas de suspicion de méningite, il est recommandé de prélever du LCR avec une aiguille atraumatique pour examen cytologique, examen direct et mise en culture bactériologique, dosage des protéines, du glucose (avec dosage concomitant de la glycémie) et du lactate, et éventuellement pour la PCR (10). La méningite est définie plus de 5 leucocytes/mm<sup>3</sup>. L'orientation vers une méningite bactérienne ou virale, et donc la décision d'antibiothérapie aux urgences, repose sur les données cliniques (sepsis, troubles de conscience, purpura extensif ou nécrotique orientent en particulier vers une méningite bactérienne), sur l'aspect visuel du LCR lors de la ponction et sur les premiers résultats de la PL. Un examen direct positif règle la question. Si l'examen direct est négatif, la décision se fonde sur les résultats de la biochimie et de la cytologie du LCR (numération et formule des leucocytes, degré d'élévation de la protéinorachie, hypoglycorachie et lactates), éventuellement guidés par l'utilisation d'un score (score de Hoen, Bacterial Meningitis Score, Meningitest). Comme les PCR virales et

bactériennes ne sont pas faites, sauf exception, en temps réel au laboratoire, elles ne permettent pas de guider la décision d'antibiothérapie aux urgences. Généralement, il n'est pas nécessaire de demander systématiquement des PCR sur le LCR dès le prélèvement de LCR, mais il est utile de garder du LCR au réfrigérateur (4°C) pour complément d'analyse si la méningite est confirmée (plus de 5 leucocytes/mm<sup>3</sup>). La SPILF recommande de demander systématiquement une PCR bactérienne ciblée en cas de forte suspicion de méningite bactérienne et d'examen direct négatif, sans attendre le résultat de la culture, en ciblant pneumocoque et méningocoque, en ajoutant *Listeria* s'il y a des facteurs de risque (immunodépression, sujet âgé de plus de 65 ans, cancer, exposition à un aliment contaminé ou à très haut risque de l'être) (10, 42). La rhombencéphalite ne doit pas être considérée comme évocatrice de neurolistériose, et il n'y a pas de tableau neuroradiologique évocateur de neurolistériose (42). Si le tableau clinico-biologique évoque une méningite virale, la PCR Enterovirus est recommandée par la SPILF, mais son intérêt est discutable en particulier quand le résultat est rendu tardivement, après que le patient ait montré une amélioration des symptômes et éventuellement qu'il soit déjà sorti de l'hôpital (10).

L'encéphalite aiguë infectieuse, suspectée sur l'existence de signes neurologiques (troubles de vigilance, troubles du comportement, crises convulsives, signes neurologique focal comme des hallucinations ou troubles phasiques), justifie, outre les analyses faites pour les méningites, l'envoi systématique de LCR pour PCR Herpes Simplex Virus, Virus Varicelle Zona et Enterovirus), ainsi que la recherche d'une primo-infection HIV (42).

## 2.10. Fiche de synthèse

### Généralités

- Un bon examen microbiologique répond à deux impératifs : prélèvement selon les bonnes pratiques, et indication pertinente.
- L'indication d'un examen microbiologique est pertinente si son résultat permet de prendre aux urgences, ou dans les jours qui suivent, une décision thérapeutique, d'orientation, ou de mise en place de mesures d'hygiène particulières (précautions complémentaires)

### Hémocultures

- les hémocultures nécessitent le prélèvement d'une quantité minimale de sang (40 à 60 ml par patient, soit 4 à 6 flacons de 10 ml). Un prélèvement en une fois est le plus

adapté aux urgences, sauf en cas de suspicion d'endocardite (2 flacons prélevés à 3 temps différents, espacés de 30 minutes).

- C'est l'hypothèse diagnostique qui pose l'indication de l'hémoculture, et non pas la présence d'une fièvre ou son degré d'élévation. Il ne faut pas attendre un pic thermique pour prélever l'hémoculture une fois que l'indication en a été posée.
- Les indications d'hémocultures sont tous les cas de sepsis ou choc septique, de méningite, d'infection sur dispositif intravasculaire, de dermohypodermite bactérienne nécrosante, de neutropénie fébrile, d'infection osseuse ou articulaire, d'infection fébrile ostéo-articulaire sur matériel. Les hémocultures sont recommandées dans certains cas de pneumonie, d'infection urinaire, d'infection intra-abdominale, d'érysipèle, de fièvre sans point d'appel.

### **Infections urinaires**

- La bandelette urinaire n'est pas un examen systématique : elle ne doit être réalisée qu'en cas de suspicion d'infection urinaire (à l'exception du patient ayant une sonde vésicale à demeure ou une dérivation urinaire externe), ou dans un contexte non infectieux pour chercher une hématurie ou une protéinurie.
- Une bandelette urinaire positive pour nitrites et/ou leucocytes peut témoigner d'une colonisation urinaire asymptomatique. A l'exception de la grossesse et de la phase préopératoire d'une chirurgie urologique, la colonisation urinaire ne relève pas d'un ECBU ni d'une antibiothérapie
- L'ECBU n'est pas indiqué en cas de cystite simple où une bandelette urinaire positive pour nitrite ou leucocyte suffit. L'ECBU est indiqué dans les autres cas d'infection urinaire.

### **Infections respiratoires basses**

- L'ECBC est recommandé pour identifier un pathogène multirésistant dans certaines exacerbations aiguës de BPCO (échec d'une antibiothérapie de première ligne, antécédent d'infection ou colonisation respiratoire par une bactérie multirésistante). Les mêmes indications peuvent être proposées pour les pneumonies communautaires, sous réserve que le patient est capable d'expectorer et ne produise pas que de la salive.



- En cas de pneumonie, l'antigénurie légionellose n'est indiquée que s'il existe des signes ou des facteurs de risque de légionellose. L'antigénurie pneumococcique n'est pas recommandée, à moins qu'une procédure d'établissement organise la désescalade thérapeutique en cas de résultat positif en cas de pneumonie communautaire.
- Les PCR multiples sur prélèvement nasopharyngé n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour diminuer l'exposition des patients aux antibiotiques, et ne sont pas recommandées. Des PCR ciblées (grippe et COVID19) sont utiles chez les patients à hospitaliser pour guider la décision de mise en place de précautions complémentaires d'hygiène.

### **Diarrhée aigue**

- La coproculture est indiquée dans certains cas de diarrhée aigue : diarrhée sanglante ou glaireuse, prolongée au-delà de 5 jours, associée à une fièvre ou des douleurs intenses ou prolongées, ou à une immunodépression ou à des signes de gravité (sepsis/choc septique, déshydratation, ileus paralytique), au retour des tropiques, ou suspecte de toxi-infection alimentaire collective.
- La recherche de *Clostridioides difficile* et de sa toxine est indiquée en cas d'antibiothérapie en cours ou dans les 3 mois précédents, ou d'hospitalisation dans les 3 mois précédents, ou en cas de diarrhée aigue grave.

### **Infections neuro-méningées**

- L'examen direct et la culture du LCR sont réalisés systématiquement en cas de suspicion de méningite ou d'encéphalite aigue
- en cas de forte suspicion de méningite bactérienne avec un examen direct négatif, il est recommandé de demander une PCR pneumocoque et méningocoque, ainsi que *Listeria* en cas de facteur de risque de listériose méningée (âge > 65 ans, immunodépression, cancer, exposition à un aliment contaminé ou à très haut risque de l'être)
- en cas de suspicion de méningite virale, une PCR Enterovirus peut être demandée.
- En cas de suspicion d'encéphalite aigue, outre l'examen direct et la mise en culture bactériologique du LCR, il est recommandé de faire une PCR HSV, VZV et Enterovirus, et de chercher une primo-infection HIV

## Infections spécifiques

- Chez l'adulte devant être hospitalisé, la PCR sur prélèvement nasopharyngé est l'examen de choix pour diagnostiquer une grippe. Un test antigénique rapide positif permet de retenir le diagnostic de grippe, mais un test négatif ne permet pas de l'éliminer en période épidémique.
- La PCR sur prélèvement nasopharyngé est également l'examen de choix pour le diagnostic de COVID19. Les tests antigéniques ont une bonne spécificité. Leur sensibilité médiocre (autour de 70%) ne permet d'envisager leur intérêt pour éliminer un COVID19 qu'en cas de faible prévalence.
- Le diagnostic de primo-infection HIV repose sur une sérologie associée à un antigène p24, et selon les protocoles locaux à la recherche d'une virémie par PCR.
- Dans le cadre d'une procédure d'établissement, le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence d'une parasitémie par un frottis sanguin associée à une technique de concentration (goutte épaisse ou QBC malaria test\*), un test antigénique et/ou une PCR.

### 2.11. References

1. Accoceberry, I., Cornet, M., & Lamy, B. (2022). Bactériémies et fungémies—Hémocultures. In *Rémic. Référentiel en microbiologie médicale*. (7ème édition, p. 179-194).
2. Alanio, A., Ferroni, A., & Lamy, B. (2022). Dispositifs intravasculaires (cathéter, chambre implantable). In *Rémic. Référentiel de microbiologie médicale* (7ème édition).
3. Metersky, M. L., Ma, A., Bratzler, D. W., & Houck, P. M. (2004). Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(3), 342-347. <https://doi.org/10.1164/rccm.200309-1248OC>
4. Taniguchi, T., Tsuchi, S., Takayama, Y., & Shiiki, S. (2013). Shaking chills and high body temperature predict bacteremia especially among elderly patients. *SpringerPlus*, 2, 624. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-624>
5. Riedel, S., Bourbeau, P., Swartz, B., Brecher, S., Carroll, K. C., Stamper, P. D., Dunne, W. M., McCardle, T., Walk, N., Fiebelkorn, K., Sewell, D., Richter, S. S., Beekmann, S., & Doern, G. V. (2008). Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(4), 1381-1385. <https://doi.org/10.1128/JCM.02033-07>
6. Lamy, B., Dargère, S., Arendrup, M. C., Parienti, J.-J., & Tattévin, P. (2016). How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Frontiers in Microbiology*, 7, 697. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00697>
7. Baron, E. J., Miller, J. M., Weinstein, M. P., Richter, S. S., Gilligan, P. H., Thomson, R. B., Bourbeau, P., Carroll, K. C., Kehl, S. C., Dunne, W. M., Robinson-Dunn, B., Schwartzman, J. D., Chapin, K. C., Snyder, J. W., Forbes, B. A., Patel, R., Rosenblatt, J. E., & Pritt, B. S. (2013). A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American

- Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin. Infect. Dis.*, 57(4), e22-e121. <https://doi.org/10.1093/cid/cit278>
8. Accoceberry, I., Cornet, M., Mainardi, J., & Vandenesch, F. (2022). Endocardite. In *Rémic. Référentiel de microbiologie médicale* (7ème édition).
9. Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 200(7), e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
10. Hoen, B., Varon, E., Debroucker, T., Fantin, B., Grimprel, E., Wolff, M., Duval, X., & Expert and reviewing group. (2019). Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). *Med Mal Infect*, 49(6), 367-398. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.008>
11. Caron, F., Galperine, T., Flateau, C., Azria, R., Bonacorsi, S., Bruyère, F., Cariou, G., Clouqueur, E., Cohen, R., Doco-Lecompte, T., Elefant, E., Faure, K., Gauzit, R., Gavazzi, G., Lemaitre, L., Raymond, J., Senneville, E., Sotto, A., Subtil, D., ... Etienne, M. (2018). Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte. *Med Mal Infect*, 48(5), 327-358. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.005>
12. Societe Nationale Francaise de Gastro-Enterologie. (2010). *Recommandations de Bonne Pratique. Prise en charge de la lithiase biliaire*. [www.snfge.org/download/file/fid/385](http://www.snfge.org/download/file/fid/385)
13. Montravers, P., Dupont, H., Leone, M., Constantin, J.-M., Mertes, P.-M., Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société de réanimation de langue française (SRLF), Laterre, P.-F., Misset, B., Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Bru, J.-P., Gauzit, R., Sotto, A., Association française de chirurgie (AFC), Brigand, C., Hamy, A., Société française de chirurgie digestive (SFCD), & Tuech, J.-J. (2015). Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 34(2), 117-130. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2015.03.005>
14. Biggins, S. W., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Ginès, P., Ling, S. C., Nadim, M. K., Wong, F., & Kim, W. R. (2021). Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome : 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 74(2), 1014-1048. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>
15. Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G., Wade, J. C., & Infectious Diseases Society of America. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections : 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 59(2), e10-52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu444>
16. Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., Raad, I. I., Rolston, K. V., Young, J.-A. H., Wingard, J. R., & Infectious Diseases Society of America. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis.*, 52(4), e56-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
17. Berbari, E. F., Kanj, S. S., Kowalski, T. J., Darouiche, R. O., Widmer, A. F., Schmitt, S. K., Hendershot, E. F., Holtom, P. D., Huddleston, P. M., Petermann, G. W., & Osmon, D. R. (2015). Executive Summary : 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*, 61(6), 859-863. <https://doi.org/10.1093/cid/civ633>

18. Coakley, G., Mathews, C., Field, M., Jones, A., Kingsley, G., Walker, D., Phillips, M., Bradish, C., McLachlan, A., Mohammed, R., Weston, V., & British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. (2006). BSR & BHP, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology (Oxford)*, 45(8), 1039-1041. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke163a>

19. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER), Société Française de Microbiologie (SFM), Société Française de Radiologie (SFR-Rad), & Société Française de Rhumatologie (SFR-Rhu). (2009). Recommandations de pratique clinique. Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). *Med Mal Infect*, 39(10), 745-774. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.05.003>

20. Jouneau, S., Dres, M., Guerder, A., Bele, N., Bellocq, A., Bernady, A., Berne, G., Bourdin, A., Brinchault, G., Burgel, P. R., Carlier, N., Chabot, F., Chavaillon, J. M., Cittee, J., Claessens, Y. E., Delclaux, B., Deslée, G., Ferré, A., Gacouin, A., ... Roche, N. (2017). Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir*, 34(4), 282-322. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.03.034>

21. 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. (2006). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 36(5), 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.04.003>

22. SPILF & AFSSAPS. (2010). *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aigue communautaire, exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive*. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf)

23. Nicholson, K. G., Abrams, K. R., Batham, S., Medina, M. J., Warren, F. C., Barer, M., Birmingham, A., Clark, T. W., Latimer, N., Fraser, M., Perera, N., Rajakumar, K., & Zambon, M. (2014). Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess*, 18(36), 1-274, vii-viii. <https://doi.org/10.3310/hta18360>

24. Andrews, D., Chetty, Y., Cooper, B. S., Virk, M., Glass, S. K., Letters, A., Kelly, P. A., Sudhanva, M., & Jeyaratnam, D. (2017). Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections : A quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. *BMC Infect Dis*, 17(1), 671. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2784-z>

25. Brendish, N. J., Malachira, A. K., Armstrong, L., Houghton, R., Aitken, S., Nyimbili, E., Ewings, S., Lillie, P. J., & Clark, T. W. (2017). Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC) : A pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 5(5), 401-411. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30120-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30120-0)

26. Saarela, E., Tapiainen, T., Kauppila, J., Pokka, T., Uhari, M., Kauma, H., & Renko, M. (2020). Impact of multiplex respiratory virus testing on antimicrobial consumption in adults in acute care : A randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*, 26(4), 506-511. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.013>
27. Gilbert, D., Gelfer, G., Wang, L., Myers, J., Bajema, K., Johnston, M., & Leggett, J. (2016). The potential of molecular diagnostics and serum procalcitonin levels to change the antibiotic management of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 86(1), 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.008>
28. Branche, A. R., Walsh, E. E., Vargas, R., Hulbert, B., Formica, M. A., Baran, A., Peterson, D. R., & Falsey, A. R. (2015). Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults : A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis*, 212(11), 1692-1700. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv252>
29. Velly, L., Abreu, M. C. de, Boutolleau, D., Cherubini, I., Houas, E., Aourousseau, A., & Hausfater, P. (2023). Point-of-care multiplex molecular diagnosis coupled with procalcitonin-guided algorithm for antibiotic stewardship in lower respiratory tract infection : A randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.07.031>
30. Bouzid, D., Hingrat, Q. L., Salipante, F., Ferré, V. M., Chevallier, T., Tubiana, S., Lucet, J. C., Choquet, C., Yazdanpanah, Y., Timsit, J. F., Descamps, D., Houhou, N., Visseaux, B., & Loubet, P. (2023). Agreement of respiratory viruses' detection between nasopharyngeal swab and bronchoalveolar lavage in adults admitted for pneumonia : A retrospective study. *Clin Microbiol Infect*, 29(7), 942.e1-942.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.024>
31. Berry, L., Lansbury, L., Gale, L., Carroll, A. M., & Lim, W. S. (2020). Point of care testing of Influenza A/B and RSV in an adult respiratory assessment unit is associated with improvement in isolation practices and reduction in hospital length of stay. *J Med Microbiol*, 69(5), 697-704. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001187>
32. Shengchen, D., Gu, X., Fan, G., Sun, R., Wang, Y., Yu, D., Li, H., Zhou, F., Xiong, Z., Lu, B., Zhu, G., & Cao, B. (2019). Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection : A randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*, 25(11), 1415-1421. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.012>
33. Echavarría, M., Marcone, D. N., Querci, M., Seoane, A., Ypas, M., Videla, C., O'Farrell, C., Vidaurreta, S., Ekstrom, J., & Carballal, G. (2018). Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection. *J Clin Virol*, 108, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.09.009>
34. Bonacorsi, S., Le Hello, S., & de Rougement, A. (2022). Gastro-entérites. In *Rémic. Référentiel de microbiologie médicale* (7ème édition, p. 275-281).
35. Haute autorité de santé. (2023). *Intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/rapport\\_trod\\_grippe\\_covid\\_vrs\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/rapport_trod_grippe_covid_vrs_vd.pdf)
36. European Centre for Disease Prevention and Control. (2021). *Options for the use of rapid antigen detection tests for COVID-19 in the EU/EEA – first update*. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-for-the-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19-first-update.pdf>
37. Dinnes, J., Sharma, P., Berhane, S., Wyk, S. S. van, Nyaaba, N., Domen, J., Taylor, M., Cunningham, J., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M., McInnes, M. D., Spijker, R., Verbakel, J. Y., Takwoingi, Y., Taylor-Phillips, S., Bruel, A. V. den, ... Group, C. C.-19 D. T. A. (2022). Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection.

38. Domnich, A., Orsi, A., Ricucci, V., De Pace, V., Massaro, E., Ogliastro, M., Bruzzone, B., & Icardi, G. (2023). Real-world performance of SARS-CoV-2 rapid antigen testing through the Alpha-, Delta- and Omicron-dominant waves of the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*, 135, 18-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.07.029>

39. Widyasari, K., & Kim, S. (2023). Efficacy of novel SARS-CoV-2 rapid antigen tests in the era of omicron outbreak. *PloS One*, 18(8), e0289990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289990>

40. Blanc, A., Bonnet, F., Brun-Vezinet, F., Costagliola, D., Dabis, F., Delobel, P., Faye, A., Fischer, H., Goujard, C., Guillon, M., & Hoen, B. (2016). Primo-infection à VIH. In *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH*. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>

41. Bouchaud, O., Bruneel, F., Caumes, E., Houzé, S., Imbert, P., Pradines, B., Rapp, C., & Strady, C. (2020). Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. *Med Mal Infect*, 50(2), 161-193. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.10.009>

42. Stahl, J. P., Azouvi, P., Bruneel, F., De Broucker, T., Duval, X., Fantin, B., Girard, N., Herrmann, J. L., Honnorat, J., Lecuit, M., Mailles, A., Martinez-Almoyna, L., Morand, P., Piroth, L., Tattevin, P., & reviewing group. (2017). Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect*, 47(3), 179-194. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.005>

### 3. Conditionnement et surveillance clinique du patient septique en box (Mr. Alix Bessonier)

#### 3.1.Introduction

Le champ d'action d'une infirmière est légiféré par un rôle propre navigant autour du bien-être du patient, le soin de confort ainsi que son rôle prescrit relevant d'une délégation de tâches et actes médicaux sous l'égide du médecin. (1)

La surveillance quant à elle, sous prescription médicale, demande malgré tout un regard critique ainsi qu'une expertise particulière que l'infirmière nourrit tout au long de ses études et lors de sa pratique.

En ce qui concerne la question de l'identification et de la prise en charge d'un patient septique au sein d'une structure d'urgences, Le 3<sup>ème</sup> consensus international a défini en 2016 le sepsis mais aussi ses modalités de prise en charge afin d'endiguer l'infection et éviter l'état de choc.

(2)

#### 3.2.Accueil et conditionnement du patient en box

Une fois le triage effectué et l'aiguillage du patient suspect de sepsis défini, ce dernier arrive en box de consultation.

L'infirmier(e) et l'aide-soignant(e) installent et déshabillent ensemble le patient afin de faciliter l'auscultation par le médecin et l'évaluation de l'infirmière. Une première analyse des téguments (porte d'entrée cutanée, marbrures) est appréciée par l'équipe, tout comme la présence d'évolution du qSOFA du patient (confusion, Fréquence respiratoire supérieur à 22 ; Pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg). Ces paramètres sont dynamiques et peuvent amener à reclassifier le patient vers le sepsis. La transmission de ces informations au médecin est faite pour faciliter la prise en charge du patient, ce d'autant que l'identification précoce du sepsis est un critère pronostic majeur. (2) La position d'attente du patient variera en fonction de son état initial et sera sous l'appréciation de l'infirmière.

Un contrôle des différents paramètres vitaux est nécessaire afin de statuer à un instant t l'état clinique du patient : Glasgow, température, fréquence cardiaque, pression artérielle non invasive, fréquence respiratoire, glycémie, SpO2

Présence ou non de marbrures, importance de la mécanique ventilatoire (apparition de signes de lutte ?) temps de recoloration cutanée (TRC)(3)

### 3.3. Protocole de coopération

A ce jour, le sepsis ne s'inscrit ni dans les parcours paramédicaux ni médicaux-paramédicaux de prise en charge par les infirmières en pratique avancée (IPA). Un protocole de service peut laisser la possibilité à une infirmière de service d'urgence d'anticiper la mise en place d'une (ou plusieurs) voie veineuse ainsi que les différents prélèvements sanguins.

### 3.4. Surveillance du patient septique

La fréquence ainsi que les modalités de surveillance d'un patient restent sous l'égide d'une prescription médicale. L'orientation initiale du patient déterminera la présence ou non, d'un scope permettant les surveillances les plus rapprochées. Un patient installé en box devrait idéalement être réévalué toutes les 3h au minimum. Si les surveillances prescrites doivent être plus fréquentes, une orientation vers un box muni d'un scope doit être privilégiée.

Il est du rôle de l'ide d'appliquer les différentes surveillances prescrites. Un regard critique de l'ide peut amener à discuter avec le médecin de la nécessité de rapprocher les surveillances ou bien de les élargir.

Le monitoring de la diurèse est un paramètre important qui nécessite une surveillance toute particulière. Il est du rôle de l'infirmier(e) et de l'aide-soignant(e) de prévenir le médecin sur toute variation de la diurèse (anurie, polyurie). Le monitoring de la diurèse peut se faire de façon invasive ou non invasive, à l'appréciation de l'équipe médicale.

Modalité de surveillance lors des examens complémentaires

Monitoring de la toxicité des antibiotiques : Evaluation du risque allergique avant administration, surveillance des signes d'anaphylaxie pré et post administration du traitement

Rapporter la réponse ou l'absence de réponse à une thérapeutique visant à restaurer l'hémodynamique

### 3.5.Conclusion

Le rôle propre de l'ide dans la prise en charge du patient septique grave autour du confort lors de l'installation.

L'application de son rôle prescrit, en termes de monitoring et de conditionnement du patient septique est plus conséquente.

La surveillance de ce patient fait de l'ide un réel pivot entre l'état clinique du patient, les différents examens à organiser, l'évolution du sepsis et son expression chez le patient.

### 3.6.Références

1. Arrêté du 31 juillet 2009 relatif au diplôme d'Etat d'infirmier.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801-10.
3. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. JAMA. 19 févr 2019;321(7):654-64.



## 4. Apports de l'échographie clinique dans la prise en charge du patient septique aux urgences (Pr. Philippe Le Conte)

### 4.1. Introduction

L'échographie clinique en médecine d'urgence (ECMU) est devenue un complément important de l'examen clinique, en particulier chez les patients les plus graves [1, 2]. La majorité des services d'urgence français disposent désormais d'un échographe et de plus en plus de médecins sont formés à cette technique [3]. L'apport de l'ECMU dans la prise en charge des patients septiques s'envisage à deux niveaux : le premier diagnostique afin de déterminer le foyer infectieux responsable du tableau septique et le second dans l'évaluation et le traitement de la défaillance hémodynamique. Ces deux éléments seront traités successivement.

### 4.2. Apports diagnostiques

#### 4.2.1. Pneumopathies

Devant un patient suspect de pneumopathie aiguë communautaire (PAC), la démarche diagnostique usuelle, examen clinique, biologie et radio thoracique possède des performances relativement médiocres [4]. La situation est encore plus difficile chez les patients âgés avec des tableaux cliniques moins typiques et des clichés thoraciques d'interprétation plus ardue [5]. L'échographie pulmonaire possède des performances très intéressantes comme démontré dans deux revues systématiques récemment publiées [6, 7]. Ces deux études incluant 2359 et 5108 patients respectivement, ont mis en évidence d'excellentes performances (ROC AUC 0,93 et 0,97) et des sensibilité et spécificité de 92 et 93 % [7]. De plus, devant un tableau clinique de détresse respiratoire sans étiologie évidente, l'utilisation précoce de l'échographie pulmonaire permet d'améliorer la performance diagnostique de façon importante. Ainsi dans un travail prospectif randomisé, l'échographie pulmonaire précoce permettait d'obtenir le bon diagnostic dans 95 % versus 50 % dans le groupe contrôle [8].

Le diagnostic de pneumopathie est porté par l'échographie pulmonaire devant la constatation d'une condensation pulmonaire éventuellement entourée d'un épanchement pleural modéré ou d'un foyer localisé de lignes B > 3 [9].

#### 4.2.2. Foyers intra-abdominaux

L'ECMU possède d'excellentes performances pour le diagnostic de cholécystite [10]. Dans cette revue systématique incluant 7 études et 1061 patients, les sensibilité et spécificité étaient

supérieures à 90 %. Le diagnostic est porté devant la visualisation d'une vésicule biliaire lithiasique et tendue (signe de Murphy échographique) avec la présence possible d'un épaissement de la paroi vésiculaire et d'un épanchement autour [11]. Il est important de noter que l'absence de lithiase vésiculaire élimine le diagnostic de cholécystite aux urgences [12] car les formes alithiasiques surviennent dans des populations très particulières.

Devant un tableau clinique de pyélonéphrite avec sepsis, la recherche d'une dilatation des cavités pyélocalicielles est indispensable. L'ECMU n'a pas des performances suffisantes pour éliminer une telle dilatation, une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 84 % et un RVN de 0,2 [13]. De même, la spécificité et le RVP n'étaient pas optimaux, 78 % et 4, respectivement. La réalisation d'une ECMU est cependant souhaitable, car, en cas de positivité, elle pourra accélérer la prise en charge urologique ou la réalisation d'un scanner.

D'autres foyers infectieux tels que les sigmoïdites ou les appendicites [14] sont accessibles à l'ECMU mais les performances globales ne paraissent pas suffisantes pour recommander sa réalisation systématique.

#### 4.3. Prise en charge hémodynamique

La prise en charge hémodynamique constitue un élément majeur pour le pronostic des patients en sepsis ou en choc septique [15]. L'ECMU à travers l'évaluation initiale et le suivi thérapeutique constitue une aide précieuse, car elle apporte des informations précises sur le statut hémodynamique. Le principe général est de personnaliser la prise en charge hémodynamique à partir des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) selon la démarche suivante : acquisition des coupes et diagnostic de la situation, mise en place d'une thérapeutique adaptée, évaluation de son action et réaction à l'évolution [16]. Par ailleurs, devant un tableau clinique de choc sans étiologie certaine, la constatation d'un ventricule gauche (VG) hyperdynamique renforcera la suspicion d'un sepsis [17]. À la phase précoce de prise en charge des patients septiques, le tableau le plus fréquent est une hypovolémie et une vasoplégie. Cependant, il peut également exister des anomalies telles qu'une défaillance cardiaque gauche ou droite qui modifieront la prise en charge thérapeutique initiale [16]. La détection précoce de ces anomalies et le monitoring des thérapeutiques mises en œuvre sont susceptibles d'améliorer le pronostic [18]. L'échographie hémodynamique peut s'envisager à deux niveaux : le premier, uniquement en mode B, sans utilisation des modes Doppler correspond au niveau 1 de l'ECMU définie par la Société Française de Médecine d'Urgence

[19]. Le second avec les modes Doppler, permet de mesurer le débit cardiaque grâce à l'intégrale temps vitesse (ITV) aortique et ses variations avec le traitement ainsi que d'apprécier les pressions de remplissage du ventricule gauche [2].

Il n'en demeure pas moins qu'à la phase initiale du sepsis, la prise en charge hémodynamique repose sur le remplissage vasculaire (RV) et l'administration de noradrénaline (NAD) dans un second temps. En cas de PAD < 40 mmHg, il est recommandé de débiter la NAD sans délai. Certes, le remplissage vasculaire excessif est grevé d'une surmortalité [20] mais celle-ci n'est que rarement en rapport avec la phase initiale de traitement.

#### 4.3.1. Evaluation initiale

Les buts de cette exploration initiale sont essentiellement d'apprécier la fonction systolique globale du VG, de détecter une anomalie cardiaque préexistante et de recueillir des éléments en faveur d'une hypovolémie. Une fois encore, ces éléments sont susceptibles de modifier la prise en charge précoce.

##### 4.3.1.1. Mode B

Dimensions des ventricules droit et gauche. La visualisation d'un petit ventricule gauche avec collapsus télésystolique des parois constitue un argument fort en faveur d'une hypovolémie profonde. À l'inverse, si le ventricule gauche est dilaté avec une fonction systolique altérée, la tolérance du RV sera probablement mauvaise.

Fonction systolique globale du ventricule gauche. Il a été démontré que les urgentistes entraînés pouvaient visuellement évaluer la fonction systolique en normale, modérément ou très altérée avec efficacité en comparaison à des cardiologues [21].

Indices en faveur d'une hypovolémie : collapsus télésystolique du ventricule gauche, veine cave inférieure plate avec collapsus inspiratoire, ce qui constitue la seule situation où l'étude de la VCI prédit l'efficacité du RV [17].

##### 4.3.1.2. Modes Doppler

La mesure de l'ITV dans la chambre de chasse de la valve aortique permet d'évaluer le volume d'éjection systolique et donc le débit cardiaque, la validité de cette approche ayant été confirmée par rapport à une technique invasive [22]. Le diamètre de la chambre de chasse et la fréquence cardiaque étant stables pour un patient donné, les variations de l'ITV reflètent donc celles du débit.

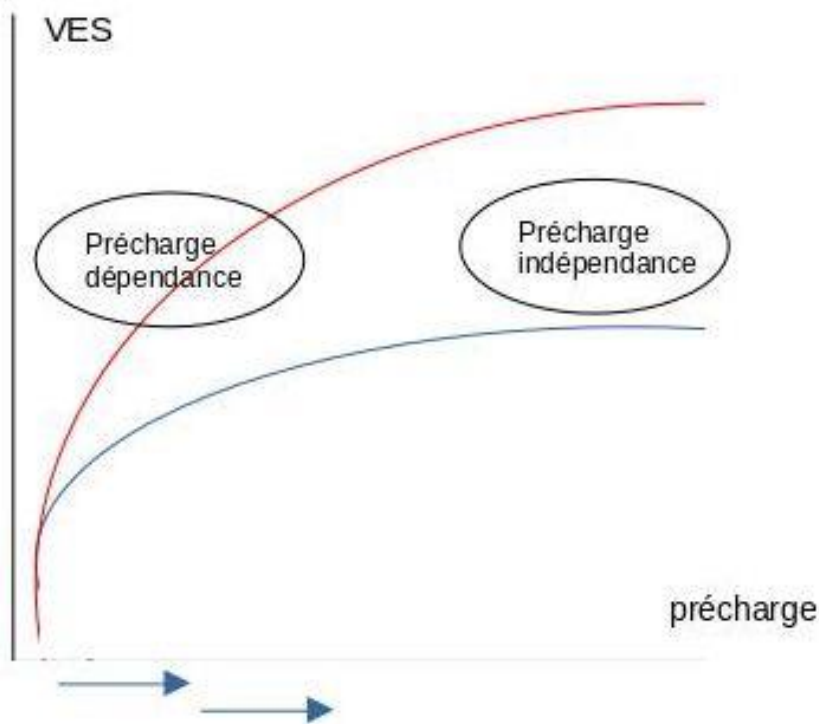
La mesure du Doppler pulsé mitral et du Doppler tissulaire permettent d'évaluer les pressions de remplissage du VG.

#### 4.3.2. Suivi thérapeutique

Dans la très grande majorité des cas, le traitement initial repose sur un RV. Les recommandations de la SSC sont d'administrer 30 ml/kg de cristalloïdes en 2 heures [15]. Le but du RV est d'améliorer la perfusion tissulaire par une augmentation du débit cardiaque [23]. Ceci ne se vérifie que si le patient se situe sur la partie ascendante de la courbe de Starling (figure 1), ce qui indique une volodépendance. Au regard de la fonction systolique pré-existante, l'augmentation du débit cardiaque sera plus importante si elle est conservée (courbe rouge) qu'altérée (courbe bleue). Au-delà (zone de précharge indépendance), un excès de remplissage est associé à une augmentation de la mortalité, entre autre par œdème pulmonaire [20]. Cette volodépendance peut être définie comme une augmentation de 15 % du débit cardiaque (ITV) après un RV [23]. Ainsi, plutôt que d'administrer 30 ml/kg à tout patient présentant un sepsis avec hypotension, quels que soient son âge, ses antécédents cardio-vasculaires et sa fonction systolique de base, il semble préférable d'adapter précisément le RV en utilisant le principe des épreuves de remplissage successives.

Deux méthodes sont utilisables pour monitorer ce RV : l'une visuelle reposant sur l'échographie pulmonaire et l'autre, utilisant les modes Doppler pour suivre la volodépendance.

Figure 1 : Courbe de Starling



#### 4.3.2.1. Echographie pulmonaire

Le principe repose sur la recherche de l'apparition de lignes B, témoin précoce d'un œdème pulmonaire à réaliser entre chaque perfusion de 500 ml de soluté. Cette méthode théorisée par Lichtenstein [24] n'a cependant pas été démontrée en pratique clinique.

#### 4.3.2.2. Estimation de la volodépendance par modes Doppler

Après mesure initiale du débit cardiaque (ITV), le RV est administré et l'ITV mesurée à nouveau. Si la variation est supérieure à 15 %, le patient est sur la partie ascendante de la courbe de Starling et le remplissage peut être poursuivi. A l'inverse, en cas de variation inférieure à 15 %, il doit être stoppé. Une étude pilote explorant les variations de débit cardiaque en fonction du remplissage chez des patients septiques aux urgences a montré que cette volodépendance s'arrêtait en moyenne pour un volume de  $20 \pm 9$  ml/kg [25]. De plus, le volume validé différait de plus de 20 % par rapport à 30 ml/kg chez 78 % des patients.

Il est également possible de tester la volodépendance avant d'administrer 500 ml de soluté par deux méthodes : le lever passif de jambe [26] et le mini-fluid challenge [27]. L'une et l'autre testent la variation de débit cardiaque avec un volume restreint, ce qui peut être pertinent chez des patients avec fonction systolique altérée. Le lever passif de jambe consiste en la

mesure de l'ITV avant et après le basculement du patient de la position demi-assise à celle avec les membres inférieurs élevés, ce qui correspond à un RV modéré. Cette manœuvre nécessite cependant un lit électrique, ce qui n'est pas fréquent dans les services d'urgence. Le mini-fluid challenge [27] est réalisé par la mesure de l'ITV avant et après l'administration de 100 ml de remplissage en 1 minute. De façon pratique, après la première mesure, deux seringues de 50 ml de cristalloïdes sont injectées en 1 min et une nouvelle mesure de l'ITV est réalisée sans avoir eu à modifier la position de la sonde. Avec ces deux méthodes, en cas de  $\Delta$ ITV > 15 %, le RV est indiqué, pas dans le cas contraire.

#### 4.3.2.3. Indication de la noradrénaline (NAD)

La NAD est classiquement indiquée en cas d'hypotension artérielle (PAM < 65 mmHg) après un RV de 30 ml/kg [15]. Une prescription plus précoce est recommandée en cas d'hypotension artérielle diastolique profonde (PAD < 45 mmHg) car elle permet de limiter le volume de RV et a été associée à une moindre mortalité [28]. Dans une méta-analyse [29] incluant 929 patients, la mortalité à court terme était inférieure dans le groupe avec prescription précoce de noradrénaline.

La pertinence de l'introduction de NAD peut être améliorée par l'échographie clinique dans deux circonstances :

- perte de volodépendance et hypotension persistante comme énoncé dans le paragraphe précédent [23, 25]
- débit cardiaque élevé (évalué par une ITV > 20-22 cm) avec une volodépendance persistante. Dans cette circonstance, la défaillance circulatoire répond à deux mécanismes : une hypovolémie, mais aussi une vasoplégie. Il est donc logique dans cette situation de démarrer la NAD tout en poursuivant le RV [30].

Ce chapitre consacré à l'évaluation hémodynamique repose sur une idée directrice : individualiser la prise en charge circulatoire des patients septiques à travers l'estimation initiale et le suivi rapproché des thérapeutiques mises en œuvre plutôt que d'utiliser des recommandations générales. Cette approche est d'autant plus pertinente que les patients sont âgés avec des comorbidités cardiaques préexistantes. En effet, il est illogique de traiter de façon similaire une défaillance hémodynamique chez un patient jeune sans comorbidité et un

patient âgé avec insuffisance cardiaque préexistante. Ce concept d'individualisation repose sur de solides bases physiopathologiques [16], a démontré son intérêt en particulier dans le monitoring du RV dans le but de limiter ses effets adverses [23]. Cependant, cette approche n'a pas encore été évaluée dans sa globalité sur des critères de mortalité. Elle nécessite la maîtrise des mesures Doppler, ce qui n'est pas encore le cas d'une partie importante des urgentistes.

#### 4.4. Conclusion

En conclusion, l'échographie clinique apporte des éléments importants pour la prise en charge des patients septiques, à la fois pour la recherche du foyer infectieux responsable que pour le traitement symptomatique de la défaillance hémodynamique.

#### 4.5. Références

1. ACEP (2016) Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine
2. Martinez M, Duchenne J, Bobbia X, et al (2018) Deuxième niveau de compétence pour l'échographie clinique en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence par consensus formalisé. *Annales françaises de médecine d'urgence* 8:193–202. <https://doi.org/10.3166/afmu-2018-0047>
3. Bobbia X, Abou-Badra M, Hansel N, et al (2017) Changes in the availability of bedside ultrasound practice in emergency rooms and prehospital settings in France. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.06.008>
4. Metlay JP, Fine MJ (2003) Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 138:109–118. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00012>
5. Javaudin F, Marjanovic N, Carvalho H de, et al (2021) Contribution of lung ultrasound in diagnosis of community-acquired pneumonia in the emergency department: a prospective multicentre study. *BMJ Open* 11:e046849. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046849>
6. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J Accuracy of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia in adults: systematic review and meta-analysis. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.039>
7. Orso D, Guglielmo N, Copetti R (2018) Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 25:312. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000517>
8. Pirozzi C, Numis FG, Pagano A, et al (2014) Immediate versus delayed integrated point-of-care-ultrasonography to manage acute dyspnea in the emergency department. *Crit Ultrasound J* 6:5. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-6-5>
9. Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte J-F, et al (2009) A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest* 136:1014–1020. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0001>

10. Dupriez F, Geukens P, Penalzoza A, et al (2021) Agreement of emergency physician-performed ultrasound versus RADIology-performed UltraSound for cholelithiasis or cholecystitis: a systematic review. *European Journal of Emergency Medicine* Publish Ahead of Print: <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000815>
11. Summers SM, Scruggs W, Menchine MD, et al (2010) A Prospective Evaluation of Emergency Department Bedside Ultrasonography for the Detection of Acute Cholecystitis. *Annals of Emergency Medicine* 56:114–122. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.01.014>
12. Villar J, Summers SM, Menchine MD, et al (2015) The Absence of Gallstones on Point-of-Care Ultrasound Rules Out Acute Cholecystitis. *Journal of Emergency Medicine* 49:475–480. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.04.037>
13. Dalziel PJ, Noble VE (2013) Bedside ultrasound and the assessment of renal colic: a review. *Emerg Med J* 30:3–8. <https://doi.org/10.1136/emered-2012-201375>
14. Fields MJ, Davis J, Alsup C, et al Accuracy of Point of Care Ultrasonography for Diagnosing Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad Emerg Med* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/acem.13212>
15. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
16. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, et al (2022) A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Critical Care* 26:372. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04255-y>
17. Via G, Hussain A, Wells M, et al (2014) International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 27:683.e1-683.e33. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.05.001>
18. Zieleskiewicz L, Lopez A, Hraiech S, et al (2021) Bedside POCUS during ward emergencies is associated with improved diagnosis and outcome: an observational, prospective, controlled study. *Crit Care* 25:34. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03466-z>
19. Duchenne J, Martinez M, Rothmann C, et al (2016) First level of clinical ultrasound in emergency medicine. French Society of Emergency Medicine (SFMU) guidelines by formal consensus. *Annales françaises de médecine d'urgence* 1–12. <https://doi.org/10.1007/s13341-016-0649-5>
20. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259–265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>
21. Moore CL, Rose GA, Tayal VS, et al (2002) Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients. *Acad Emerg Med* 9:186–193
22. Mercado P, Maizel J, Beyls C, et al (2017) Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Critical Care* 21:136. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1737-7>
23. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L (2016) Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of Intensive Care* 6:111. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7>
24. Lichtenstein D (2013) FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel* 5:142–147
25. Le Bastard Q, Javaudin F, Montassier E, et al (2020) Fluid loading guided by cardiac and lung ultrasound for patients with sepsis in the emergency department: proof-of-concept



- study. *European Journal of Emergency Medicine* 27:228–229. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000678>
26. Monnet X, Teboul J-L (2015) Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Critical Care* 19:18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>
  27. Muller L, Toumi M, Bousquet P-J, et al (2011) An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 115:541–547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318229a500>
  28. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, et al (2020) Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Critical Care* 24:52. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2756-3>
  29. Li Y, Li H, Zhang D (2020) Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24:488. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03204-x>
  30. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul J-L (2017) Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Current Opinion in Critical Care* 23:342. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000418>