

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°101

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Pierre-Emmanuel SEGUELA

né le 17 Juillet 1980 à Hennebont

Présentée et soutenue publiquement le 07 Janvier 2009

Intérêt de la procalcitonine comme marqueur de l'infection bactérienne
après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'enfant

Président : Monsieur le Professeur ROZE

Directeur de thèse : Madame le Docteur GRAS – LE GUEN

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	3
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	5
Patients	5
Déroulement de la circulation extra-corporelle	5
Recueil du sang	6
Analyse du sérum	6
Définition de l'infection	6
Revue des dossiers	8
Analyse statistique	8
<u>RESULTATS</u>	9
Population	9
Chirurgie cardiaque	9
Statut infectieux	10
Dosage de la procalcitonine	15
<u>DISCUSSION</u>	25
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	30

INTRODUCTION

La procalcitonine (PCT) est un peptide de 116 acides aminés d'un poids moléculaire de 13 kDa. Elle est le précurseur de la calcitonine, hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde, et est elle-même issue d'un peptide de 141 acides aminés, la préprocalcitonine [1,2]. Physiologiquement, la procalcitonine est synthétisée par les cellules C de la thyroïde et son taux sérique n'est pas supérieur à 0,5 ng/mL. Assicot et al. ont montré dès 1993 qu'il existait une augmentation du taux de procalcitonine, sans élévation concomitante de la calcitonine, au cours d'épisodes infectieux sévères [3]. La libération d'endotoxine bactérienne au cours d'un sepsis semble être le facteur déclenchant la production de procalcitonine [4] dont le lieu de synthèse demeure encore incertain. En cas d'infection virale, le taux n'en est que rarement élevé [5]. Ainsi, il a été prouvé que la procalcitonine est un marqueur spécifique d'infection bactérienne chez l'adulte et chez l'enfant, y compris chez le nouveau-né [6-9]. Sa demi-vie plasmatique est de 24 heures. La procalcitonine est une protéine particulièrement stable à température ambiante. Son dosage fait appel à une technique d'immunofluorescence utilisant deux anticorps monoclonaux. Plusieurs études, chez l'adulte, ont montré son intérêt pour le diagnostic d'infection bactérienne dans divers domaines. Chez l'enfant, la PCT pourrait être particulièrement utile dans les situations où le syndrome inflammatoire perturbe l'interprétation des marqueurs biologiques habituels, rendant de ce fait difficile le diagnostic d'infection bactérienne.

En chirurgie cardiaque, la circulation extra-corporelle (CEC) est une technique permettant l'exclusion transitoire du cœur et est utilisée dans la correction chirurgicale de certaines cardiopathies [10]. Un des risques inhérent à cette technique est l'apparition post-opératoire d'un syndrome inflammatoire. Cette inflammation résulterait du contact du sang avec les surfaces artificielles du circuit extra-corporel (oxygénateur, pompes) ainsi que de la souffrance tissulaire ischémique et de la baisse de la circulation splanchnique. De nombreuses études ont montré l'intérêt, chez l'adulte, du dosage de la procalcitonine dans la période post-opératoire pour différencier une complication infectieuse d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) résultant de l'utilisation de la circulation extra-corporelle [11-20].

Chez l'enfant, seulement quelques études de petits effectifs (de 14 à 48 patients) se sont intéressées à décrire la cinétique post-opératoire normale de la procalcitonine après CEC [21-25]. Selon les auteurs, le taux de procalcitonine connaît un pic maximal à 24 ou 48 heures post-opératoires pour ensuite retrouver une valeur proche de la normale après le 3^{ème} jour post-opératoire. Dans sa série, Beghetti montrait une normalisation de la procalcitonine chez 4 enfants sur 5 à partir de la 72^{ème} heure post-opératoire et chez 9 enfants sur 10 à partir du cinquième jour, pour un seuil pathologique à 1,1 ng/mL [22]. Outre Celebi qui a mis en évidence un taux de procalcitonine plus élevé chez les patients présentant en plus du SIRS une dysfonction d'organe [26], une seule étude notait une augmentation de la procalcitonine dans les premiers jours post-opératoires en cas d'infection [27]. Cependant les définitions du SIRS et de l'infection qui ont été utilisées pour classer les patients provenaient, entre autre, de la conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians de 1992 [28]. Ces définitions ne sont pas adaptées pour l'enfant.

Le but de cette étude était donc d'évaluer l'intérêt de la procalcitonine en tant que marqueur infectieux après circulation extra-corporelle chez l'enfant à la lumière des dernières définitions reconnues de l'infection.

MATERIEL ET METHODES

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective dont la collecte des données a été prospective.

Nous avons inclus 95 enfants sur une période de un an et demi, d'Avril 2006 à Décembre 2007.

Les critères d'inclusion étaient : âge compris entre 0 jour et 15 ans plus 3 mois, recours à une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle et suspicion d'infection post-opératoire jusqu'au 21^{ème} jour après l'intervention.

Les critères d'exclusion retenus étaient : présence d'une infection pré-opératoire, traitement antibiotique dans les 48 heures pré-opératoires en dehors de l'antibioprophylaxie per-opératoire habituelle et traitement par immunosuppresseur durant les 7 jours pré-opératoires (y compris une corticothérapie).

Ces enfants étaient hospitalisés dans les services de Réanimation Pédiatrique et de Cardiologie Pédiatrique du CHU de Nantes après leur opération.

Déroulement de la circulation extra-corporelle

L'antibioprophylaxie était débutée à l'induction avec une injection de 30 mg/kg de céfuroxime. Cette injection était répétée toutes les deux heures durant l'intervention puis trois fois par jour pendant les 48 premières heures post-opératoires. La CEC était réalisée en normothermie. En cas d'arrêt circulatoire, une hypothermie à 20°C (température rectale) était pratiquée. Le soluté d'amorçage utilisé était constitué de ringer lactate, d'héparine, de mannitol à 20%, d'aprotinine et si besoin d'HEA (pour obtenir un taux d'hématocrite de 32-34%). Le recours à de l'albumine humaine à 20% a parfois été nécessaire pour obtenir une protidémie minimale de 60 g/L. Ce soluté d'amorçage ne contenait pas de corticoïdes. L'ultrafiltration était de type capillaire avec de l'hémosol en soluté de rinçage.

Recueil du sang

Les prélèvements sanguins veineux ont été réalisés à l'occasion des bilans infectieux demandés devant une suspicion d'infection au cours de la période post-opératoire. Un deuxième bilan était prélevé systématiquement 24 heures après le premier. Les dosages ont été effectués sur tube hépariné. Le volume nécessaire au dosage était de 50 µL.

Analyse du sérum

Tous les dosages de procalcitonine ont été réalisés au laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes. Une fois prélevés, les échantillons ont été conservés à température ambiante pendant l'acheminement jusqu'au laboratoire. Ils étaient ensuite centrifugés à 1500g pendant 10 minutes pour récupérer le plasma avant analyse. Le taux de procalcitonine a été mesuré par un immunodosage (technique sandwich) en phase homogène utilisant la technique TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) grâce à un analyseur KRYPTOR (Brahms, Neuendorfstr, 25 D-16761 Hennigsdorf DE). La durée de l'analyse était de 20 minutes.

Définition de l'infection

Nous avons utilisé des critères référencés en pédiatrie pour établir le diagnostic d'infection.

- **Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS)**

Le SIRS est défini [29] par la présence d'au moins deux des quatre critères suivants (dont l'un doit forcément être 1/ ou 2/ :

1/ Température corporelle > 38,5°C ou < 36°C.

2/ Tachycardie (fréquence cardiaque > 2 DS) ou bradycardie chez les enfants de moins de un an (fréquence cardiaque < 10^{ème} percentile).

3/ Tachypnée (fréquence respiratoire > 2 DS) ou nécessité de ventilation mécanique (sans notion de maladie neuro-musculaire et sans sédation).

4/ Hyperleucocytose ou neutropénie ou plus de 10% de formes immatures selon les abaques en fonction de l'âge.

- Infection

Le diagnostic d'infection est retenu soit devant toute suspicion ou preuve d'infection quelle soit d'origine virale, bactérienne, fongique, parasitaire soit devant l'association de signes cliniques et d'une forte probabilité d'infection [29].

- Sepsis

Le sepsis correspond à l'association d'un SIRS et d'une infection prouvée ou suspectée (purpura, instabilité hémodynamique, fièvre, toux, hypoxémie, abdomen distendu et fièvre, perforation intestinale et hyperleucocytose, ...) [29].

- Sepsis sévère

On parle de sepsis sévère lorsque le sepsis est associé à des troubles hémodynamiques et/ou un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) ou bien lorsque le sepsis est associé à au moins deux dysfonctions d'organes [29].

- Choc septique

Le choc septique est défini par l'existence d'un sepsis et de troubles hémodynamiques persistants malgré deux remplissages vasculaires adaptés [29].

- Pneumonie

Elle est définie par un examen cyto bactériologique des crachats positif associé à au moins deux des critères suivants : fièvre > 38°C, hyperleucocytose, infiltration pulmonaire sur la radiographie de thorax. Pour les enfants de moins de un an, le diagnostic est posé devant l'association d'une image radiologique évocatrice, d'une altération de l'hématose et d'au moins trois signes cliniques (toux,

wheezing, ronchi, apnée, tachypnée, signes de lutte respiratoire, changement de consistance ou d'abondance des sécrétions trachéales, fièvre, bradycardie ou tachycardie) [30].

- Médiastinite

Nous avons repris les critères d'Oakley et al : fièvre > 38°C, hyperleucocytose, examen bactériologique positif sur un échantillon prélevé lors d'une exploration chirurgicale ou d'un drainage médiastinal [31].

- Infection de cicatrice de sternotomie

L'isolement d'un germe provenant d'une aspiration des tissus sous-cutanés ou d'un écoulement cutané, en regard de la cicatrice de sternotomie, associé à une fièvre > 38°C dans les 30 jours post-opératoires définissait l'infection de cicatrice de sternotomie [32].

- Infection urinaire

Elle est définie soit par une bactériurie $\geq 10^5$ /mL sans qu'il y ait plus de deux germes isolés avec ou sans signe urinaire ou fièvre, soit par l'association d'une leucocyturie $\geq 10^4$ /mL et d'une bactériurie $\geq 50\ 000$ germes/mL avec un seul germe isolé, avec ou sans signe urinaire ou fièvre [33].

Les limites des variables cliniques et biologiques définies à l'occasion de la conférence de consensus internationale sur le sepsis en pédiatrie [29] sont reportées en annexe I et la définition des diverses dysfonctions d'organe en annexe II.

Revue des dossiers

Tous les dossiers ont été revus a posteriori par un réanimateur pédiatrique et un pédiatre infectiologue afin de déterminer, anonymement et à l'aveugle du résultat du dosage de la PCT, les patients infectés, les patients non infectés et les SIRS.

Analyse statistique

Pour chaque groupe, le taux de procalcitonine a été exprimé sous forme de médiane (1^{er} et 3^{ème} quartiles). Pour comparer les valeurs entre les différents groupes, nous avons utilisé un test U de Mann et Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) ont permis de déterminer les meilleures valeurs seuils en termes de sensibilité et de spécificité. Le logiciel informatique utilisé était SPSS version 15.0.

RESULTATS

Population

95 enfants ont été inclus dans l'étude d'Avril 2006 à Décembre 2007 ce qui représente 59% des enfants ayant eu une chirurgie cardiaque sous CEC. Le tableau I montre les caractéristiques de cette population. Le sexe ratio est de 1,3 (54 garçons pour 41 filles). L'âge moyen au moment de la chirurgie était de 4 ans et 2 mois (± 4 ans) et le poids moyen de 14 Kg 900 (± 12 Kg).

Les diverses cardiopathies opérées sous circulation extra-corporelle sont reportées dans le tableau II.

Chirurgie cardiaque

Le tableau III rapporte les différentes interventions réalisées sous circulation extra-corporelle pour tous ces enfants.

Les temps de circulation extra-corporelle, de clampage aortique et les durées d'hospitalisation ont été colligés pour chaque patient (tableau IV). Le temps moyen de CEC a été de 101 minutes (± 49 minutes). Aucune différence n'est observée entre la médiane du temps de CEC du groupe des enfants infectés et celle des enfants non infectés ($p = 0,275$). Le clampage aortique a duré en moyenne 54 minutes (± 35 minutes) pour les 86 patients chez lesquels il a été pratiqué. Il n'y a pas de différence entre les médianes des infectés et des non infectés ($p = 0,638$). La durée moyenne d'hospitalisation a

été de 20 jours (\pm 18 jours). Cette durée d'hospitalisation est significativement plus longue pour les enfants infectés que pour les non infectés ($p = 0,004$). Deux enfants ont eu un arrêt cardiaque durant leur intervention, respectivement de 22 et de 29 minutes. Ces deux enfants n'ont pas été considérés comme infectés et ont eu des suites post-opératoires simples.

Statut infectieux

Du fait de l'augmentation physiologique transitoire du taux de procalcitonine après une CEC, nous avons choisi de distinguer le groupe des infections précoces, c'est-à-dire survenant pendant les 72 premières heures qui suivent la chirurgie cardiaque, du groupe des infections tardives, qui surviennent à partir du troisième jour post-opératoire.

14 enfants ont été déclaré infectés avec certitude par notre comité d'experts. 4 infections se sont révélées pendant les 72 premières heures post-opératoires, 10 se sont déclarées après. 81 enfants ont donc été considérés comme non infectés. Huit d'entre eux ont développé un SIRS sans que l'on ait la preuve d'aucune infection (6 pendant les 72 premières heures post-opératoires et 2 après). Ainsi, dans notre cohorte de patients suspectés de développer une infection, la prévalence d'enfants infectés (ou probabilité pré-test) pendant les 72 premières heures post-opératoires était de 7%. Après 72 heures, cette proportion était de 25%.

Les infections rencontrées ont été : 7 infections de cicatrice de sternotomie, 3 pneumopathies bactériennes, 1 médiastinite, 1 sepsis, 1 choc septique et une infection urinaire (tableau V). Dans deux situations, aucun germe n'a été retrouvé mais les arguments cliniques, biologiques et radiologiques permettaient de poser le diagnostic d'infection bactérienne.

Les valeurs mesurées de la procalcitonine pendant les 10 premiers jours post-opératoires de tous les patients infectés sont reportées dans le tableau VI.

Tableau I. Caractéristiques des patients opérés sous circulation extra-corporelle

	n	Pourcentage
Effectif total	95	100%
Garçons	54	56,8%
Filles	41	43,1%
Nouveau-nés (< 28 jours)	10	10,5%
Infectés	14	14,7%
Garçons	6	6,3%
Filles	8	8,4%
SIRS	8	8,4%
Garçons	4	4,2%
Filles	4	4,2%
Décès	3	3,2%

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Tableau II. Cardiopathies des patients opérés sous circulation extra-corporelle

Diagnostics	Nombre
CIV	21
CIA	11
Tétralogie de Fallot	14
APSO	3
Sténose aortique	6
Coarctation de l'aorte ± CIV ± Hypoplasie de l'arche	4
TGV	4
Insuffisance mitrale	3
CAV	4
RVPA	5
Sténose pulmonaire ± CIV ± CIA	6
Ventricule unique	7
Autres	7
Total	95

CIV = Communication inter-ventriculaire, CIA = Communication inter-auriculaire, APSO = Atrésie pulmonaire à septum ouvert, TGV = Transposition des gros vaisseaux, CAV = Canal atrio-ventriculaire, RVPA = Retour veineux pulmonaire anormal

Tableau III. Interventions chirurgicales réalisées sous circulation extra-corporelle

Interventions	Nombre
Fermeture de communication inter-ventriculaire	21
Fermeture de communication inter-atriale	11
Cure complète de tétralogie de Fallot	10
Dérivation cavo-pulmonaire	5
Chirurgie de la valve aortique ± chirurgie mitrale ± résection de membrane sous-aortique	12
Chirurgie de la valve pulmonaire ± chirurgie tricuspide	10
Cure de coarctation	3
Plastie de l'arche aortique ± cure de coarctation	3
Cure de canal atrio-ventriculaire	4
Cure de retour veineux pulmonaire anormal	5
Tube entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire	5
Autres	6
Total	95

Tableau IV. Durées de circulation extra-corporelle, de clampage aortique et d'hospitalisation en fonction du statut infectieux

	Infectés	SIRS	Non- Infectés	Effectif total
Nombre	14	8	81	95
Durée de la CEC (minutes)				
moyenne	112	121	99	101
médiane	109	131	87	90
écart-type	46	34	49	49
Durée du CA (minutes)				
moyenne	59	62	53	54
médiane	57	67	46	46
écart-type	37	37	35	35
Durée d'hospitalisation (jours)				
moyenne	36	20	24	20
médiane	24	14	20	14
écart-type	34	18	18	18

CEC = Circulation Extra-Corporelle, CA = Clampage Aortique, SIRS = Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Tableau V. Caractéristiques des patients infectés

Survenue de l'infection	Patient N°	Sexe	Age (mois)	Poids (kg)	Durée d'hospitalisation (jours)	Décès	Durée CEC (min)	Durée CA (min)	Intervention	Infection	Germe
Avant 72H											
	1	M	3	3	37	non	66	41	Fermeture CIV	PNP	SASM
	2	M	3	5,4	29	non	121	89	Fermeture CIV + CIA	Sepsis	Streptocoque B
	3	F	65	12	23	non	160	100	Fermeture CIV + tube VG-AP	PNP	
	4	F	57	30	8	non	71	44	Tube VD-AP	Choc septique	
Après 72H											
	5	M	0	4	24	non	89	19	Valvulotomie aortique	IS	Staphylocoque Epidermidis
	6	M	0	3,3	11	non	70	29	Valvulotomie aortique	IS	SASM
	7	F	8	7,4	103	oui	146	81	Décroisement APG et plastie de l'axe trachéal	PNP	SASM
	8	M	6	7	15	non	132	90	Fermeture de CIV	IU	Enterobacter Cloacae
	9	F	1	3,5	32	non	230	125	Fermeture de CIV et désobstruction des VP	IS	Eschérichia Coli
	10*	F	22	8,6	16	non	60	26	DCP	Médiastinite	SASM
	11*	F	13	2,6	126	oui	79	20	Tube VD-AP	IS	Enterobacter Aerogenes
	12*	F	14	8	46	non	100	0	Décerclage AP, plastie pulmonaire et DCP	IS	SASM
	13*	M	4	4,9	21	non	131	92	Cure CAV	IS	SASM
	14*	F	7	7,6	25	non	118	71	Cure de TdF	IS	SASM

M = Masculin, F = Féminin, CEC = Circulation Extra-Corporelle, CA = Clampage Aortique, CIV = Communication Inter-Ventriculaire, CIA = Communication Inter-Auriculaire, VG = Ventricule Gauche, VD = Ventricule Droit, AP = Artère Pulmonaire, VP = Veines Pulmonaires, DCP = Dérivation Cavo-Pulmonaire, CAV = Canal Atrio-Ventriculaire, TdF = Tétralogie de Fallot, SASM = Staphylocoque Aureus Sensible à la Méricilline

Tableau VI. Valeur de la procalcitonine au cours de la période post-opératoire chez les patients infectés

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
Survenue de l'infection Patient N°											
Avant 72H											
1		24,73	12,85		6,88						
2		68,67	46,98	38,01		10,62					
3		14,86		3,88		0,84	0,5		0,3	0,08	
4				15,75	17,81	64,2					
Après 72H											
5		17,08	23,52	13,41		2,48	0,87				64,48
6					15,17			24,17		25,15	46,18
7		6,45	4,83	2,38		0,43			4,18		0,97
8		4	2,09		0,56		0,3				
9				82,01	35,26			4,31	2,09	7,62	18,09
10*											
11*											
12*	0,3	0,88			0,39	0,32		0,06			0,05
13*	0,21	1,38	4,24								
14*		4,16									

Le dosage de la procalcitonine plasmatique est exprimé en ng/mL .

Les dosages réalisés avant 72 heures post-opératoires pour les patients 5 à 14 correspondent à des suspicions d'infection non confirmées.

**désigne les enfants ayant contracté une infection tardive (après J10 post-opératoire) et pour laquelle le taux de PCT ne figure pas dans ce tableau.*

Dosage de la procalcitonine

◆ Cinétique de la procalcitonine

La cinétique du taux de procalcitonine est très différente selon que le patient est infecté ou non. Ainsi les valeurs de procalcitonine sont plus élevées chez les patients infectés en comparaison avec les patients non infectés. En revanche, les patients présentant un SIRS ont un taux de procalcitonine plus important que les patients infectés dans les 72 premières heures post-opératoires (figure 1). Après J5 post-opératoire et en cas SIRS, les valeurs de PCT sont peu élevées alors que l'on observe une réascension du taux de PCT chez les patients infectés.

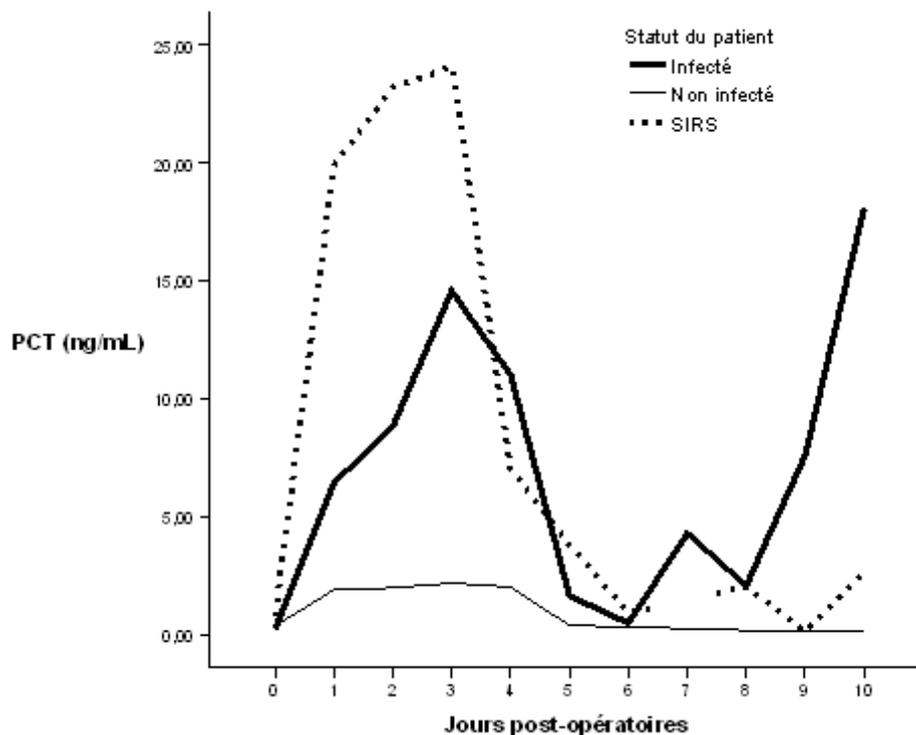


Figure 1. Cinétique du taux de procalcitonine après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'enfant et en fonction du statut infectieux.

Les valeurs de PCT sont représentées par la médiane.

SIRS = Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

◆ Comparaison des médianes

- Pendant les 72 premières heures post-opératoires

La médiane du taux de procalcitonine est de 20,24 ng/mL (1^{er} quartile = 15,52, 3^{ème} quartile = 35,71) dans le groupe des infectés et de 0,72 ng/mL (1^{er} quartile = 0,28, 3^{ème} quartile = 5,44) pour les enfants non infectés. La différence observée entre les deux groupes est significative ($p < 0,01$) (Figure 2).

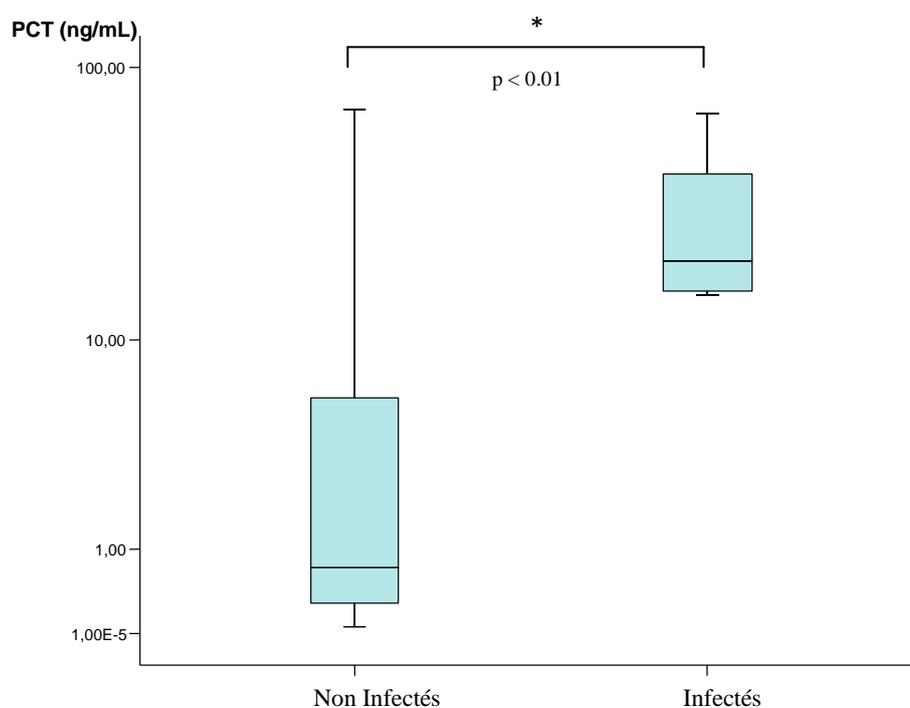


Figure 2. Valeur de la procalcitonine dans les 72 premières heures post-opératoires après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'enfant en fonction du statut infectieux.

Les limites des boîtes représentent le 1^{er} et le 3^{ème} quartiles, les lignes horizontales représentent les médianes et les moustaches s'étendent jusqu'à 1,5 fois de la valeur de la différence entre le 1^{er} et le troisième quartiles.

- Après les 72 premières heures post-opératoires

La médiane du taux de procalcitonine des patients infectés est de 2 ng/mL (1^{er} quartile = 0,18, 3^{ème} quartile = 12,42) contre 0,37 ng/mL (1^{er} quartile = 0,24, 3^{ème} quartile = 1,32) pour les non infectés. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0,26$) (Figure 3).

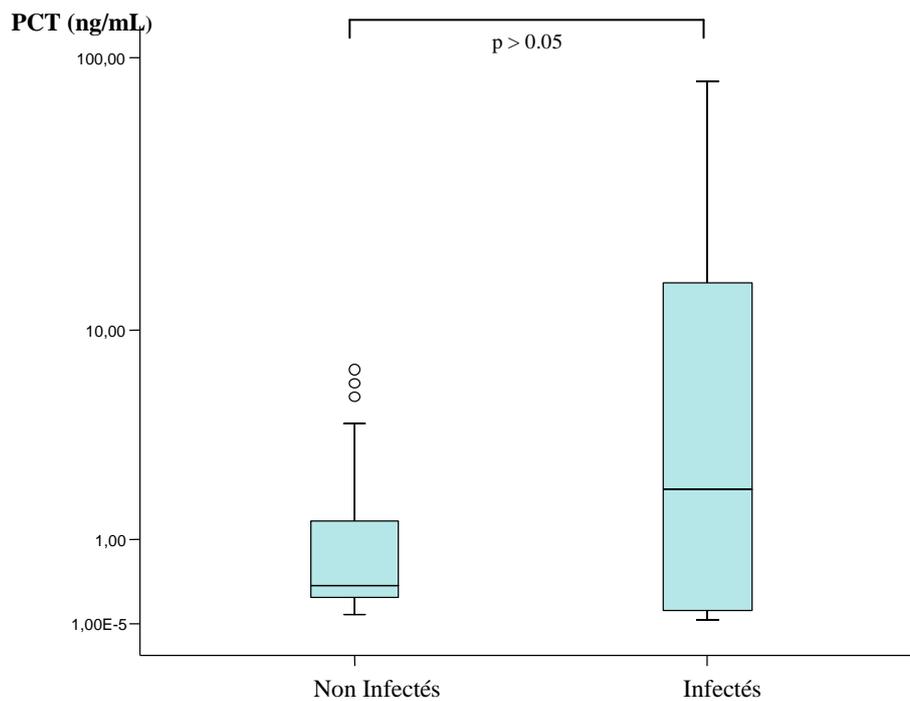


Figure 3. Valeur de la procalcitonine après les 72 premières heures post-opératoires suivant une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'enfant en fonction du statut infectieux.

Les limites des boîtes représentent le 1^{er} et le 3^{ème} quartiles, les lignes horizontales représentent les médianes et les moustaches s'étendent jusqu'à 1,5 fois de la valeur de la différence entre le 1^{er} et le troisième quartiles.

◆ Courbes ROC

- Pendant les 72 premières heures post-opératoires (Figure 4)

La valeur seuil qui permet d'obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité est de 13 ng/mL (Sensibilité = 100% et Spécificité = 85%).

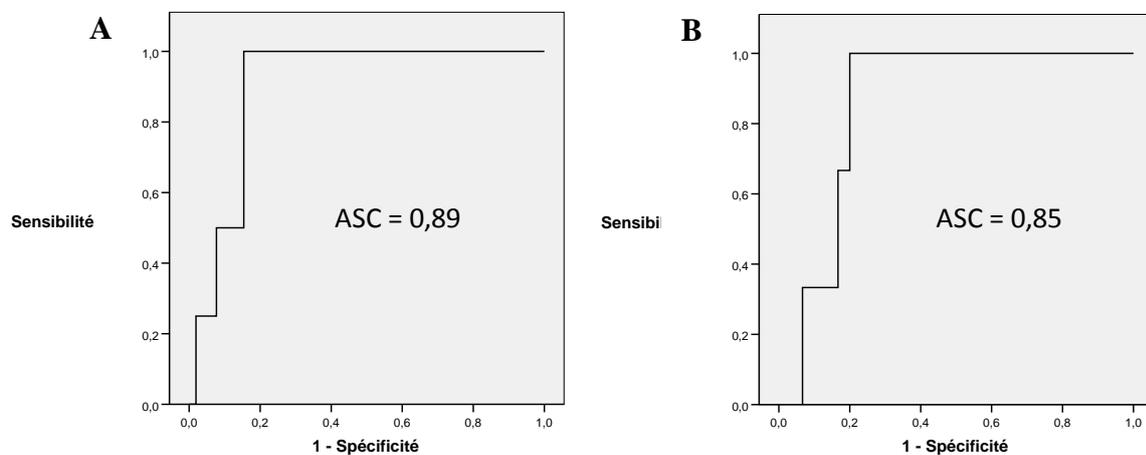


Figure 4. Courbes ROC montrant la variation de la sensibilité et de la spécificité de la procalcitonine en tant que marqueur infectieux dans les 72 premières heures suivant une chirurgie cardiaque sous CEC chez l'enfant

A) pour un dosage effectué dès la suspicion d'infection.

B) pour un dosage effectué 24 heures après le début de la suspicion d'infection.

ASC = Aire sous la courbe

- Après les 72 premières heures post-opératoires (Figure 5)

La valeur seuil qui permet d'obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité est de 0,38 ng/mL (Sensibilité = 70% et Spécificité = 52%).

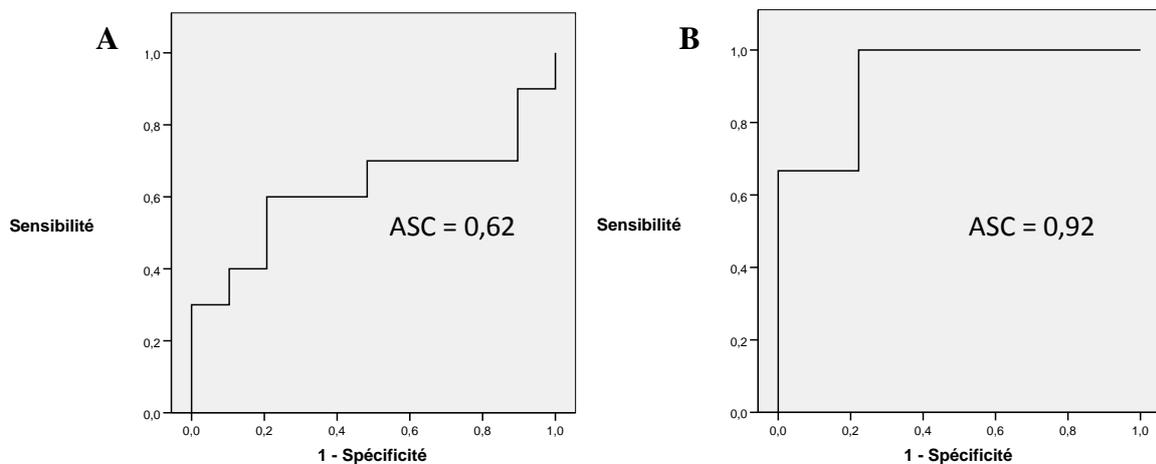


Figure 5. Courbes ROC montrant la variation de la sensibilité et de la spécificité de la procalcitonine en tant que marqueur infectieux au-delà des 72 premières heures suivant une chirurgie cardiaque sous CEC chez l'enfant

A) pour un dosage effectué dès la suspicion d'infection.

B) pour un dosage effectué 24 heures après le début de la suspicion d'infection.

ASC = Aire sous la courbe

◆ Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblance

Les intervalles de confiance (IC) ont été calculés pour chaque valeur à 95%.

- Pendant les 72 premières heures post-opératoires, pour une valeur seuil de 13 ng/mL:

- la sensibilité est de 100% (51<IC<100)

- la spécificité est de 85% (72<IC<91)
- la valeur prédictive positive est de 33% (20<IC<45)
- la valeur prédictive négative est de 100%
- le rapport de vraisemblance positif est de 6,50 (3,43<IC<12,29)
- le rapport de vraisemblance négatif est de 0

Ainsi la probabilité d'être infecté lorsque le taux de procalcitonine est supérieur à 13 ng/mL est de 33% alors qu'elle est nulle lorsque le taux est inférieur à ce seuil (figure 6). Si le test est positif, la probabilité post-test est donc égale à 4,7 fois la probabilité pré-test.

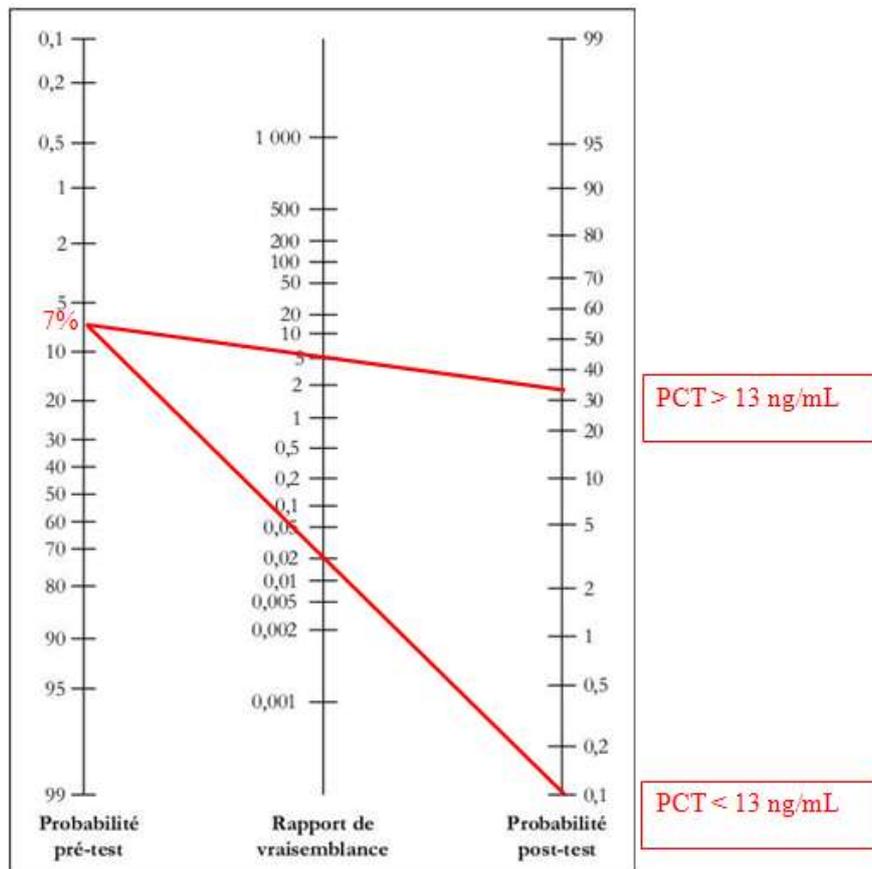


Figure 6. Nomogramme de Bayes exprimant la probabilité de survenue d'une infection post-opératoire en fonction de la valeur de la procalcitonine dans les 72 premières heures suivant une CEC chez l'enfant

- Après les 72 premières heures, pour une valeur seuil de 0,38 ng/mL :
 - la sensibilité est de 70% (39<IC<89)
 - la spécificité est de 52% (34<IC<68)
 - la valeur prédictive positive est de 33% (18<IC<47)
 - la valeur prédictive négative est de 83% (71<IC<94)
 - le rapport de vraisemblance positif est de 1,41 (0,83<IC<2,52)
 - le rapport de vraisemblance négatif est de 0,66 (0,21<IC<1,59)

La probabilité d'être infecté si le taux de procalcitonine est supérieur à 0,38 est de 32% alors que si le taux est inférieur à 0,38, elle est de 18% (figure 7). Pour un test positif, la probabilité post-test est de 1.3 fois la probabilité pré-test.

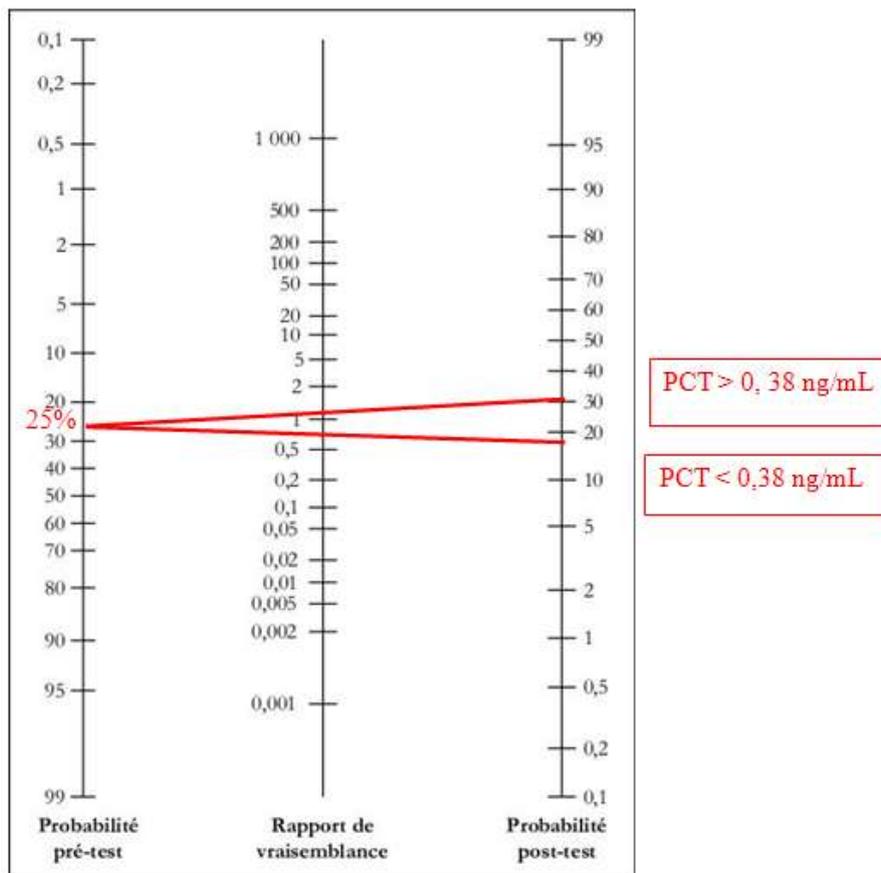


Figure 7. Nomogramme de Bayes exprimant la probabilité de survenue d'une infection post-opératoire en fonction de la valeur de la procalcitonine après les 72 premières heures suivant une CEC chez l'enfant

◆ Synthèse (Tableau VII)

- Avant 72 heures post-opératoires

Un dosage effectué dès la suspicion clinique d'infection (à H0) permet, avec un seuil de PCT à 13 ng/mL, de dépister tous les enfants présentant une infection post-opératoire précoce. Les faux positifs qui font que la spécificité de ce test est de 85% sont représentés par les SIRS. Dans le cas où la PCT est supérieure à 13 ng/mL, on ne peut donc pas distinguer les enfants infectés des enfants présentant un SIRS.

La réalisation d'un deuxième dosage (à H24) n'améliore ni la sensibilité, ni la spécificité.

- Après 72 heures post-opératoires

Le dosage de la PCT réalisé dès la suspicion d'infection n'est, pour une valeur seuil de 0,38 ng/mL, ni sensible, ni spécifique.

Un deuxième dosage permet d'obtenir une sensibilité de 100% pour spécificité de 50%.

Tableau VII. Taux de procalcitonine en cas d'infection post-opératoire précoce et tardive après circulation extra-corporelle chez l'enfant.

	Effectifs	PCT HO	Sensibilité	Spécificité	RV+	RV-	ASC	Cut Off	PCT H24	Sensibilité	Spécificité	ASC
	Infectés/NI	Infectés/NI							Infectés/NI			
<72H	4/52	20,24/0,72	100%	85%	6,50	0	0,89	13	17,81/1,84	67%	80%	0,85
<i>IC 95%</i>			(51-100)	(72-91)	(3,43-12,29)					(23-91)	(67-88)	
>72H	10/29	2/0,37	70%	52%	1,41	0,66	0,62	0,38	18,96/0,36	100%	50%	0,92
<i>IC 95%</i>			(39-89)	(34-68)	(0,83-2,52)	(0,21-1,59)				(72-100)	(33-67)	
	Infectés/SIRS	Infectés/SIRS							Infectés/SIRS			
<72H	4/6	20,24/19,91	100%	50%	2	0	0,62	13	17,81/24,09	80%	60%	0,53
<i>IC 95%</i>			(51-100)	(18-81)	(0,89-4,45)					(33-96)	(25-86)	
>72H	10/2	2/0,31	70%	100%		0,30	0,7	0,38	18,96/0,23	100%	100%	1
<i>IC 95%</i>			(39-89)	(34-100)		(0,11-0,77)				(72-100)	(34-100)	

PCT HO = Dosage de la procalcitonine (ng/mL) dès la suspicion d'infection, PCT H24 = Dosage de la procalcitonine (ng/mL) 24H après le début de la suspicion d'infection. Les résultats sont exprimés par la médiane.

NI = Non Infectés

RV+ = Rapport de vraisemblance positif, RV- = Rapport de vraisemblance négatif

ASC = Aire sous la courbe

DISCUSSION

Grâce à cette étude, nous montrons que la PCT est un marqueur discriminant de l'infection bactérienne dans les 72 premières heures qui suivent une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'enfant. Cette période post-opératoire précoce est délicate du point de vue réanimatoire et ce d'autant plus que l'enfant est petit ou qu'il présente une cardiopathie complexe. Il est donc crucial de pouvoir diagnostiquer rapidement une infection post-opératoire car elle peut grever considérablement le pronostic vital. Avec une valeur limite de 13 ng/mL, la sensibilité est de 100% et la spécificité est de 85%. Les faux positifs sont ici représentés par les patients qui développent un SIRS sans relation avec un épisode infectieux et, paradoxalement, leur taux de PCT est plus élevé que celui des patients infectés. L'intérêt de la PCT comme test diagnostique est bien illustré par la probabilité post-test : si le test est positif (PCT > 13 ng/mL), l'enfant a 33% de risque d'être infecté alors que si le test est négatif (PCT < 13 ng/mL) ce risque est nul.

En revanche, après 72 heures post-opératoires, la PCT est un marqueur beaucoup moins performant car, avec une valeur seuil de 0,38 ng/mL, la sensibilité n'est que de 70% et la spécificité de 52%. Il devient alors intéressant de s'intéresser à la cinétique de la PCT puisque en répétant le dosage à 24 heures d'intervalle, le test gagne en sensibilité (100%) pour une spécificité quasiment inchangée (50%). Ceci est en accord avec les études antérieures qui suggéraient qu'un double pic de PCT ou que des valeurs élevées après le 3^{ème} jour post-opératoires pouvaient signifier une infection [22]. Nous avons donc mis en évidence une cinétique du taux de PCT différente en cas d'infection ou de SIRS.

Les valeurs seuils qui avaient été déterminées auparavant comme définissant la normalité variaient de 1,1 à 2 ng/mL pour les premiers jours post-opératoires [21-25]. Dorénavant, nous pouvons être plus permissifs dans la phase post-opératoire précoce (avant J3) puisque notre limite se situe à 13 ng/mL. Cette différence s'explique par l'utilisation de nouvelles définitions de l'infection en pédiatrie [29,30,31]. En effet, les études ultérieures se sont appuyées sur des définitions pour adultes anciennes (1992) [28]. La distinction de plusieurs classes d'âge en ce qui concerne les constantes cliniques et les valeurs biologiques nous permet d'être plus précis. Il est très probable que de nombreux cas de SIRS ont du être considérés, à tort, comme des infections par nos prédécesseurs.

Dans cette cohorte qui est, à notre connaissance, la plus importante jamais étudiée en pédiatrie (n =95), la prévalence de l'infection est faible (4 infections précoces et 10 infections tardives). La période post-opératoire précoce se complique, dans notre population, de pneumopathies ou de sepsis alors que les infections tardives les plus fréquemment rencontrées sont des infections de cicatrice de sternotomie (7 sur 10). Ce petit nombre d'enfants infectés explique notamment que les intervalles de confiance de la sensibilité et de la spécificité soient relativement importants. Une étude incluant un plus grand nombre de patients permettrait très certainement de réduire cette marge d'erreur.

La principale limite de notre étude réside dans le fait qu'elle soit rétrospective et observationnelle, ce qui engendre certaines difficultés. Premièrement, aucun dosage de PCT n'a été réalisé en dehors des prélèvements infectieux prescrits par les cliniciens. Ainsi, nous n'avons pas de valeur de PCT tous les jours pour chaque enfant. Deuxièmement, malgré l'utilisation d'une méthodologie rigoureuse quant à la détermination, a posteriori, du statut infecté ou non infecté, nous n'avons eu aucune incidence sur la prescription d'antibiotiques par les médecins de réanimation pédiatrique. Même si la connaissance de la valeur du dosage de la PCT par les médecins a pu influencer leurs prescriptions, il est prouvé qu'en cas d'infection bactérienne la cinétique du taux de PCT est perturbée, et ce, que l'enfant soit traité ou non par antibiotiques [2]. Ceci est probablement dû au fait que la PCT n'est pas, dans le sepsis, sécrétée par les cellules C de la thyroïde mais par des cellules, mal identifiées, qui sont dépourvues d'enzymes nécessaires à sa protéolyse. Enfin, nous ne disposons pas de dosage pour l'ensemble de la cohorte des enfants ayant été opérés sous CEC mais seulement pour ceux suspects d'infection post-opératoire, ce qui représente 59% des patients.

La distinction entre les conséquences d'une CEC (fuite capillaire, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque transitoire...) et l'infection n'est pas aisée. Le recours aux antibiotiques est donc fréquent et repose souvent sur l'impression clinique car le résultat des examens bactériologiques n'est rendu que quelques jours après le prélèvement. Sur la base de nos données, il devrait désormais être possible de limiter la prescription d'antibiotique au seul cas où, dans les premiers jours post-opératoires (jusqu'à J3), le taux de PCT est supérieur à 13 ng/mL. Après J3, la mise en place d'une antibiothérapie ne peut pas seulement reposer sur la valeur de la PCT mais doit s'appuyer sur un faisceau d'arguments

cliniques et biologiques. Dans tous les cas, le clinicien pourra s'aider de la cinétique du taux de PCT pour décider de la poursuite d'une antibiothérapie. Pour ce faire, il devra alors répéter les dosages en période post-opératoire.

Une étude prospective devrait permettre de résoudre les difficultés rencontrées lors de ce travail pilote rétrospectif et confirmer sur une large cohorte de patients, dont l'effectif sera à déterminer précisément, les performances de la PCT en matière d'infection bactérienne après une circulation extra-corporelle.

ANNEXE I **Limites des variables cliniques et biologiques utilisées pour définir le statut infectieux en fonction de l'âge**

Age	Fréquence cardiaque (battements par minute)		Fréquence respiratoire (cycles par minute)	Taux sanguin de leucocytes (par mm ³)	Pression artérielle systolique (mmHg)
	Tachycardie	Bradycardie			
0 à 7 jours	> 180	< 100	> 50	> 34000	< 65
1 semaine à 1 mois	> 180	< 100	> 40	> 19500 <u>ou</u> < 5000	< 75
1 mois à 1 an	> 180	< 90	> 34	> 17500 <u>ou</u> < 5000	< 100
2 ans à 5 ans	> 140	NA	> 22	> 15500 <u>ou</u> < 6000	< 94
6 ans à 12 ans	> 130	NA	> 18	> 13500 <u>ou</u> < 4500	< 105
13 ans à 18 ans	> 110	NA	> 14	> 11000 <u>ou</u> < 4500	< 117

NA = Non Applicable

D'après la conférence de consensus internationale pédiatrique qui s'est déroulée à San Antonio au Texas (USA) en Février 2002.

Données tirées de : Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.

ANNEXE II

Définitions des dysfonctions d'organe

Défaillance cardiovasculaire

Persistence malgré deux remplissages vasculaires de 20 mL/kg sur 30 minutes :

- D'une hypotension (cf annexe I) ou
- D'un support hémodynamique par amines pour maintenir une tension normale ou
- De deux des signes suivants :
 - acidose métabolique inexplicée (Excès de base > 5 mEq/L)
 - lactates > 2 fois la normale
 - oligurie (diurèse < 0,5 mL/kg/h)
 - Temps de recoloration cutanée > 5 secondes
 - Différence entre température centrale et périphérique > 3°C

Défaillance respiratoire

- PaO₂/FiO₂ < 300 ou
- PaCO₂ > 20 mmHg par rapport à la baseline ou
- FiO₂ > 50% pour obtenir une SaO₂ > 92% ou
- Nécessité d'une ventilation invasive ou non invasive

Défaillance neurologique

- Score de Glasgow ≤ 11 ou
- Diminution brutale du score de Glasgow ≥ 3 points

Défaillance hématologique

- Taux sanguin de plaquettes < 80 000 ou diminution de 50% en 3 jours ou
- INR > 2

Défaillance Rénale

- Créatinine sanguine > 2 fois la normale

Défaillance hépatique

- Bilirubine totale ≥ 4 mg/dL (non applicable pour les nouveau-nés) ou
- ALAT > 2 fois la normale

D'après la conférence de consensus internationale pédiatrique qui s'est déroulée à San Antonio au Texas (USA) en Février 2002.

BIBLIOGRAPHIE

1. Conlon JM, Grimelius L, Thim L. Structural characterization of a high-molecular-mass form of calcitonin [procalcitonin-(60-116)-peptide] and its corresponding N-terminal flanking peptide [procalcitonin-(1-57)-peptide] in a human medullary thyroid carcinoma. *Biochem J.* 1988 15; 256(1): 245-50.
2. Ferrière F. Procalcitonin, a new marker for bacterial infections. *Ann Biol Clin.* 2000; 58(1):49-59.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 27; 341(8844):515-8.
4. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6):1605-8.
5. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med.* 2000; 26 Suppl 2:S178-81
6. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996; 128(4):570-3.
7. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection.* 1997; 25(3):133-4.
8. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997 ;24(6):1240-2.
9. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(8):679-87.
10. Pereira de Souza Neto E, Neidecker J, Lehot JJ. Anesthésie-réanimation en chirurgie cardiaque du nouveau-né et du nourrisson. In : EMC Anesthésie-réanimation. Paris : Elsevier ; 2007.
11. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth.* 1999; 83(4):602-7.
12. Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg.* 2000;8(7):550-4.
13. Baykut D, Schulte-Herbrüggen J, Krian A. The value of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery. *Eur J Med Res.* 2000 29; 5(12):530-6.
14. Adamik B, Kübler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kübler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000; 26(9):1259-67.
15. Bitkover CY, Hansson LO, Valen G, Vaage J. Effects of cardiac surgery on some clinically used inflammation markers and procalcitonin. *Scand Cardiovasc J.* 2000;34(3):307-14.
16. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Célard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000; 28(9):3171-6.
17. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2002; 28(8):1094-102.
18. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, Chocron S, Etievant JP. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 27(6):1074-8.
19. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006; 10(5): R 145.
20. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z, Aouni Z, Riou B, Ferjani M. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2007; 107(2):232-8.
21. Hammer S, Loeff M, Reichensperner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R,

- Reichart B, Netz H. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49(6):349-54.
22. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A. Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiol Young.* 2003;13(2):161-7.
23. Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Okay TS. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 18(2):160-5.
24. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol.* 2004; 59(6):624-9.
25. Michalik DE, Duncan BW, Mee RB, Worley S, Goldfarb J, Danziger-Isakov LA, Davis SJ, Harrison AM, Appachi E, Sabella C. Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiol Young.* 2006; 16(1):48-53.
26. Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, Esen F. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med.* 2006 ;32(6):881-7.
27. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child.* 2006; 91(2):117-20.
28. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 ; 20(6):864-74.
29. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.
30. Langley JM, Bradley JS. Defining pneumonia in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3 Suppl):S9-S13.
31. El Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61(3):1030-6.
32. Upperman JS, Sheridan RL, Marshall J. Pediatric surgical site and soft tissue infections. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3 Suppl):S36-41.
33. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3 Suppl):S25-9.

Intérêt de la procalcitonine comme marqueur de l'infection bactérienne après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'enfant

RESUME

La période post-opératoire est souvent marquée par la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) après une circulation extra-corporelle (CEC) chez l'enfant. Le diagnostic d'infection post-opératoire est de ce fait difficile à poser avec les éléments cliniques et biologiques classiques. La procalcitonine (PCT), marqueur spécifique de l'infection bactérienne, pourrait constituer une aide diagnostique.

Objectif – Evaluer l'intérêt du dosage de la PCT dans le diagnostic de l'infection bactérienne après une CEC chez l'enfant.

Méthodes – Un dosage de PCT a été réalisé chez tous les enfants suspects d'infection post-opératoire. Ce dosage était répété à 24 heures d'intervalle. Le diagnostic d'infection a été établi rétrospectivement grâce à des critères référencés.

Résultats – Sur les 95 enfants inclus sur une période d'un an et demi, 14 ont été infectés. Dans les 72 premières heures post-opératoires, le taux de PCT est significativement plus élevé chez les infectés que chez les non infectés (20,24 ng/mL versus 0,72 ng/mL). Une valeur seuil de 13 ng/mL permet d'obtenir une sensibilité de 100% pour une spécificité de 85%. Les faux positifs sont dus au SIRS. Après 72 heures post-opératoires, le test est moins sensible et moins spécifique. Le fait de réaliser un deuxième dosage à 24 heures d'intervalle permet, pour une valeur seuil de 0,38 ng/mL, d'obtenir une sensibilité de 100% pour une spécificité de 50%.

Conclusion – La PCT est un marqueur discriminant de l'infection dans la période post-opératoire précoce mais est beaucoup moins performant après 72 heures post-opératoires. Un deuxième dosage permet alors, du fait d'une cinétique de la PCT différente chez les patients infectés, d'améliorer la sensibilité.

MOTS-CLES

Procalcitonine, circulation extra-corporelle, syndrome de réponse inflammatoire systémique, infection.