

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°20

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de médecine générale

par

Anne FERRON

née le 1/11/1980 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le *25 juin 2007*

**INTERET DIAGNOSTIQUE DU DOSAGE DE LA
PROCALCITONINE AUX URGENCES
PEDIATRIQUES**

Président : Monsieur le Professeur ROZE Jean-Christophe

Directeur de thèse : Madame le Docteur GRAS Christèle

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
MATERIELS ET METHODES.....	7
A – Population étudiée.....	7
B – Méthode de dosage.....	8
C – Définition de l’aspect contributif de la PCT.....	10
D – Définitions des paramètres statistiques.....	11
1 – Sensibilité et spécificité (Se et Sp).....	11
2 – La courbe ROC.....	12
3 – Les rapports de vraisemblance.....	12
E - Définitions des différents groupes de pathologies individualisées.....	14
1 – Les pyélonéphrites.....	14
2 – Les infections respiratoires.....	15
3 – Les pathologies digestives.....	16
4 – Les infections ORL.....	17
5 – Les fièvres isolées.....	18
6 – Les méningites.....	19
7 – Les nourrissons de moins de 3 mois.....	19
8 – Les syndromes grippaux.....	19
RESULTATS.....	21
A- RESULTATS GENERAUX.....	21
B – Groupe 1 : les pyélonéphrites (n = 52).....	27
C - Groupe 2 : LES INFECTIONS RESPIRATOIRES (n = 27).....	30
D - Groupe 3 : LES PATHOLOGIES DIGESTIVES (n = 43).....	34
E - Groupe 4 : LES INFECTIONS ORL (n = 29).....	38
F - Groupe 5 : LES FIEVRES ISOLEES (n = 39).....	41
G - Groupe 6 : LES MENINIGITES (n = 3).....	44
H - Groupe 7 : NOUVEAUX NES (moins de 3 mois, n = 31).....	45
I - GROUPE 8 : LES SYNDROMES GRIPPAUX (n = 49).....	48
J - GROUPE 9 : AUTRES (n = 15).....	50
K – SYNTHÈSE.....	51
DISCUSSION.....	52
A – Données de l’étude et analyse comparative de la littérature.....	52
1 – Les pyélonéphrites.....	53
2 – Les infections respiratoires.....	55
3 – Les pathologies digestives.....	55
4 – Les infections ORL.....	56
5 – Les fièvres isolées entre 3 mois et 3 ans.....	57
6 – Les Méningites.....	58
7 – Les nouveaux nés (moins de 3 mois).....	59
8 – les syndromes grippaux.....	60
B - Discussion de la méthode.....	61
1 – Biais de classification.....	61
2 – Biais d’effectifs.....	61
3 – Biais de recrutement.....	62
CONCLUSION.....	63

BIBLIOGRAPHIE	64
ANNEXES	69
RESUME.....	71

INTRODUCTION

La procalcitonine (PCT) est un peptide de 116 acides aminés, prohormone de la calcitonine, découverte par hasard en 1993, où l'on remarqua de manière fortuite son augmentation chez des brûlés surinfectés [Assicot et al. 1993]. La PCT est dépourvue d'activité hormonale et sa fonction biologique exacte reste encore à déterminer [A.Gervais, 2005].

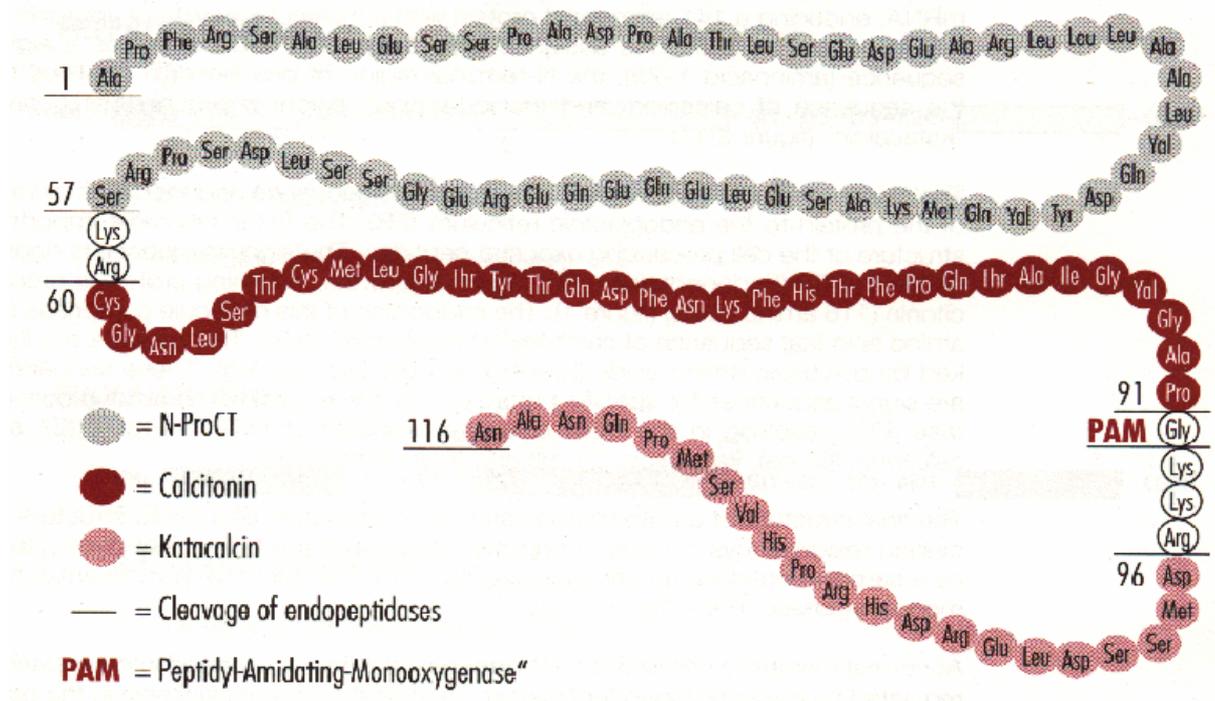


Figure 1 : Structure primaire de la procalcitonine

Cette protéine est produite par de nombreux organes comme le foie, les reins, la vessie, les glandes surrénales et par les monocytes en réponse à des stimuli exogènes et endogènes. Les stimuli exogènes sont par exemple représentés par les lipopolysaccharides des

parois bactériennes et les stimuli endogènes par des cytokines comme l'interleukine 1, l'interleukine 2, l'interleukine 6, et le TNF.

D'une valeur inférieure à 0,001 ng/ml chez la personne saine, elle peut atteindre 1000 ng/ml chez la personne septique.

On observe une augmentation significative de sa concentration 3 à 5 heures après un stimulus et sa demi-vie sérique est de 25 à 30 heures. **[A.Gervaix et al. 2005]**

L'élimination de la PCT n'est pas non plus bien connue, l'excrétion rénale joue un rôle mineur et il n'y a pas d'accumulation de la PCT chez les insuffisants rénaux.

La PCT peut être mesurée de trois manières différentes (décrites dans matériels et méthodes). Chez l'adulte, le diagnostic d'infection bactérienne grave et de sepsis en salle d'urgences et aux soins intensifs représente un challenge pour le clinicien et les diverses études cherchent un marqueur sensible et spécifique d'infection bactérienne sévère. La PCT semble aujourd'hui avoir un rendement diagnostique plus favorable dans le sepsis que la CRP **[A.Gervaix et al. 2005]**. De nombreuses études ont été réalisées et il a été montré que la PCT était un marqueur plus spécifique d'infection bactérienne que la CRP ou l'IL6. Cette discrimination a une importance capitale en pédiatrie où les bactéries et les virus peuvent être à l'origine de tableaux cliniques identiques chez l'enfant fébrile.

La PCT serait également un marqueur pronostic, notamment dans la pyélonéphrite où son élévation est un facteur prédictif de cicatrices rénales **[S. Leroy et al. 2005]**, **[C. Prat et al. 2003]**

Les données s'accumulent chez l'enfant **[A M C van Rossum et al. 2004]** et se pose maintenant la question de son usage en pratique courante aux urgences pédiatriques, **[A. Galetto-Lacour et al. 2003]**, **[A. FERNANDEZ LOPEZ et al. 2003]**.

Quelles sont les indications où son dosage peut être une aide au diagnostic ou avoir un rôle pronostique ?

Pour cela, j'ai procédé à une étude rétrospective portant sur 2 mois aux urgences pédiatriques de Nantes. J'ai récolté de manière exhaustive les dossiers des enfants ayant fait l'objet d'un dosage de la PCT. Ces dossiers ont été examinés par 2 experts qui ont défini l'aspect contributif ou non du dosage de la PCT aux urgences pédiatriques dans les différents tableaux cliniques.

Le but de ce travail était de déterminer les situations aux urgences pédiatriques où le dosage de la PCT apparaît comme contributif au diagnostic, afin de définir les indications de ce test en pratique courante.

MATERIELS ET METHODES

A – Population étudiée

J'ai réalisé une étude rétrospective portant sur 2 mois (mars et avril 2006) aux urgences pédiatriques de Nantes (30 000 passages par an). Grâce au service de biochimie du CHU j'ai pu consulter le listing exhaustif des dosages de procalcitonine aux urgences pédiatriques sur une période de 2 mois, allant du 1^{er} mars 2006 au 30 avril 2006. Tous les enfants âgés de 0 à 15 ans ayant eu un prélèvement sanguin et un dosage de la procalcitonine durant ces 2 mois ont été inclus dans l'étude.

Cette liste m'a permis de faire ressortir l'ensemble des dossiers des enfants concernés, et de bénéficier des examens cliniques des ces enfants aux urgences pédiatriques. J'ai, dans le même temps, consulté le logiciel d'informatisation des dossiers (CLINICOM) qui m'a permis de connaître le diagnostic final retenu lorsque les enfants étaient hospitalisés et d'avoir accès aux examens complémentaires réalisés dans les services.

J'ai recueilli l'ensemble des dossiers où un dosage de la PCT avait été réalisé dans le service d'urgences pédiatriques, et j'ai relevé sur une grille différents items (cf Annexes) :

- l'âge de l'enfant
- le sexe de l'enfant
- son IPP (permettant d'accéder à Clinicom si besoin)
- le délai de la fièvre

- le niveau maximum de température
- le tableau clinique initial aux urgences pédiatriques
- le traitement reçu (s'il y en a eu un)
- les résultats des autres paramètres biologiques (leucocytose, polynucléose, CRP, hémocultures, ECBU, LCR, examens bactériologiques et virologiques)
- les résultats des examens morphologiques (radio de thorax, échographie...)
- les signes de gravité éventuels
- le résultat de la PCT
- l'orientation de l'enfant
- le diagnostic final

L'objectif de cette étude est en effet de préciser les indications du dosage de la PCT dans un service d'urgences pédiatriques afin qu'il nous aide dans la prise en charge de l'enfant.

B – Méthode de dosage

Il existe trois méthodes de dosage de la PCT :

- une méthode quantitative, rapide, très sensible et automatisée, KRYPTOR avec la technique TRACE, nécessitant 50 µl de sérum.
- une méthode quantitative par immunoluminométrie, LUMI-test nécessitant 20µl de sérum
- une méthode semi quantitative par immunochromatographie, plus rapide mais moins précise, PCT-Q, nécessitant 200µl de sérum.

La méthode utilisée au CHU de Nantes est la méthode quantitative KRYPTOR.

L'automate KRYPTOR™ est l'unique automate d'immuno-analyse travaillant en phase homogène et disposant de la technologie TRACE® (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission).

TRACE® est une méthode d'analyse des interactions moléculaires et biologiques. Plus rapide et précise que les méthodes existantes, ce principe révolutionnaire a permis le développement d'un automate d'immunoanalyse : KRYPTOR™.

Cette technologie met en œuvre les propriétés uniques des cryptates (larges molécules organiques en forme de cage contenant un ion de terre rare).

En utilisant le cryptate d'Europium comme Donneur (émission d'un long signal fluorescent) et une allophycocyanine modifiée comme Accepteur (émission d'un court signal fluorescent), un signal spécifique est observé lors de la formation de l'immuno-complexe. Lors de la réalisation du complexe, l'allophycocyanine acquiert la capacité du cryptate d'émettre un signal long et en temps retardé, ce qui permet de la distinguer des conjugués accepteurs libres en solution. Cette double sélectivité spectrale et temporelle permet la mesure cinétique exclusive du traceur engagé dans le complexe immunologique.

Les résultats sont donnés en 1h environ.

C – Définition de l'aspect contributif de la PCT

Au terme de ce recueil, il a fallu définir de la manière la plus objective possible l'aspect contributif ou non du dosage de la PCT dans la prise en charge des enfants admis aux urgences pédiatriques.

Chaque dossier a donc été analysé par 2 experts, qui ont distingué les trois possibilités suivantes :

- Résultat de la PCT concordant avec les paramètres inflammatoires habituels (CRP et hyperleucocytose).
- Résultat de la PCT discordant avec les paramètres habituels, ayant été un apport dans la prise en charge de l'enfant (nous parlerons de vrais positifs et de vrais négatifs).
- Résultat de la PCT discordant avec les paramètres inflammatoires biologiques habituels, ayant été une source d'erreur (nous parlerons de faux positifs et de faux négatifs).

Nous nous sommes référés à des valeurs seuils différentes d'une pathologie à l'autre pour la PCT et la CRP, selon les données de la littérature, elles seront rappelées dans chaque groupe.

D – Définitions des paramètres statistiques

Les comparaisons de moyennes (ANOVA), les courbes ROC et les performances (sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance) ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS.

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

1 – Sensibilité et spécificité (Se et Sp)

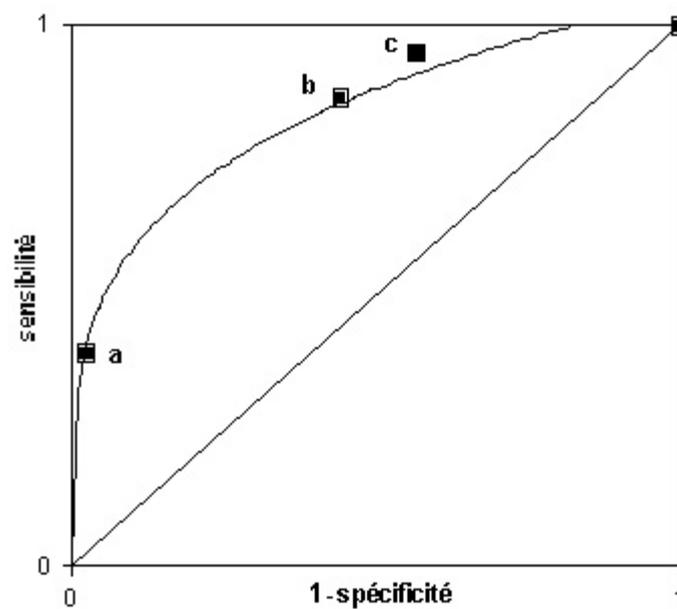
	Infection bactérienne	Infection non bactérienne
Test positif	Vrai positif : a	Faux positif : b
Test négatif	Faux négatif : c	Vrai négatif : d
	a + c	b + d

- La **sensibilité**, probabilité d'avoir un test positif quand on est malade : $a / (a + c)$

- La **spécificité**, probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade : $d / (b + d)$

2 – La courbe ROC

Le clinicien souhaite disposer d'un test diagnostique à la fois très sensible et très spécifique. Cela n'est pas toujours possible. Un compromis doit être trouvé entre sensibilité et spécificité. La courbe ROC (de l'anglais Receiver Operator Characteristic Curve) est un moyen d'exprimer la relation entre la sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique



3 – Les rapports de vraisemblance

Les rapports de vraisemblance évaluent les capacités du test à faire progresser la probabilité :

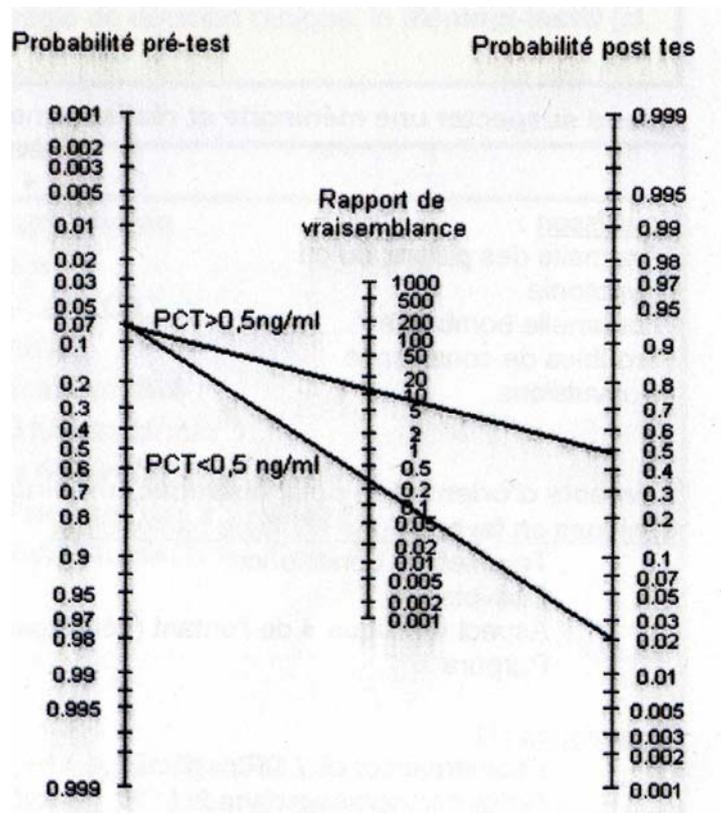
- d'être malade si le test est positif (RV positif)
- de ne pas être malade si le test est négatif (RV négatif)

Rapport de vraisemblance positif (RVP) = $Se/1-Sp$

Il est supérieur à 1 et considéré comme très contributif s'il est supérieur à 10. Un RVP supérieur à 10 signifie que le rapport : nombre de malades/nombre de non malades est 10 fois plus important chez les sujets ayant un test positif que sur l'ensemble de la population.

Rapport de vraisemblance négatif (RVN) = $1 - Se/Sp$

Il est inférieur à 1, et considéré comme très contributif s'il est inférieur à 0,1. Un RVN à 0,1 signifie que le rapport : nombre de malades/nombres de non malades est 10 fois moins important chez les sujets ayant un test négatif que sur l'ensemble de la population.



Le normogramme de Fagan permet le calcul graphique de la probabilité à partir de la probabilité pré-test selon les RV. La probabilité pré-test est déterminée par la prévalence de la maladie et les données cliniques. Un test est utile s'il fait passer d'une zone de probabilité incertaine à une zone de probabilité permettant une décision.

E - Définitions des différents groupes de pathologies

individualisées

Nous avons divisé les patients par groupe de pathologies, que nous avons définies grâce aux données de la littérature récemment publiées.

Compte tenu de la grande variabilité du seuil pathologique rapporté dans la littérature selon la pathologie en cause [A M C Van Rossum et al, 2004], nous avons été obligé de distinguer les différentes situations pathologiques rencontrées couramment afin d'étudier dans chaque situation l'intérêt du marqueur. En tenant compte des nombreuses études, plusieurs valeurs seuils de PCT ont parfois été évaluées dans chaque pathologie

1 – Les pyélonéphrites

Les pyélonéphrites ont été définies par une leucocyturie supérieure à 10^4 par ml et par une culture positive dans les urines (germes supérieurs à 10^5 par ml) associés à une fièvre supérieure à 38° [S.BIGOT et al.2005].

Nous avons utilisé les seuils de 0,5 ng/ml pour la PCT et de 20 mg/ml pour la CRP selon les données de la littérature [S. LEROY et al. 2005].

Nous avons également fait nos calculs avec un seuil de 1 ng/l pour la PCT [C. PRAT et al. 2003].

Les enfants présentant un ECBU polymicrobien ou une culture inférieure à 10^5 germes par ml ont été exclus de l'étude.

2 – Les infections respiratoires

Nous avons séparé les infections respiratoires d'origine virale et celles d'origine bactérienne avec les difficultés liées à l'absence de prélèvements profonds permettant de confirmer nos hypothèses. En cas d'absence d'hémocultures positives, et de documentation virologique ou bactériologique dans les prélèvements périphériques nous avons considéré que seules les pneumopathies lobaires (foyer radiologique ou auscultatoire) seraient retenues comme bactériennes [**A. FERNANDEZ LOPES et al. 2003**].

De même, un tableau clinique avec une fièvre supérieure à 38°4 pendant plus de 72 h augmentant le risque d'infection bactérienne [**Ian C.et al.2004**], nous avons considéré qu'associé à un syndrome interstitiel radiologique, il évoquait une pneumopathie bactérienne.

Nous avons retenu les valeurs de 2 ng/ml pour la PCT et de 65 mg/l pour la CRP comme valeur seuil pour différencier une étiologie bactérienne et virale [**C. PRAT et al.2003**].

Nous avons également calculé les sensibilités et spécificité avec un seuil de 1ng/l pour la PCT, [**F. MOULIN et al. 2001**].

3 – Les pathologies digestives

Elles regroupent les affections chirurgicales (appendicites), les gastroentérites aiguës d'origine virale et les salmonelloses. Nous avons séparé les pathologies digestives d'origine bactérienne et les pathologies digestives non bactérienne.

Les pathologies bactériennes regroupent les salmonelloses, les appendicites et un cas d'abcès pelvien post opératoire.

Les pathologies digestives non bactériennes regroupent les gastro-entérites aiguës d'origine virale, les adénolymphites mésentériques dont le diagnostic était échographique et les autres douleurs abdominales non spécifiques dont l'ensemble des prélèvements (ECBU, hémocultures) est stérile.

Les deux enfants qui présentaient une suspicion d'appendicite aiguë ont été appendicectomisés et le diagnostic a donc été confirmé.

La gastro-entérite aiguë (GEA) a été définie par l'association de diarrhées et de vomissements, en période épidémique.

Concernant les GEA nous avons exclu l'ensemble des dossiers où une coproculture n'avait pas été réalisée, estimant que nous ne pouvions savoir s'il s'agissait de gastro-entérite aiguë d'origine bactérienne ou virale : Il s'agit de l'ensemble des enfants qui présentaient un tableau de GEA et qui sont rentrés à domicile.

Pour notre étude nous avons retenu les seuils de 0,5 ng/ml pour la PCT et de 27,5 mg/l pour la CRP pour faire la part entre les pathologies digestives bactériennes et non bactériennes [A. FERNANDEZ LOPEZ et al.2003].

4 – Les infections ORL

Ce groupe comprend les infections ORL localisées, et les viroses avec des signes ORL multiples. Le but étant de faire la différence entre les infections ORL d'origine bactérienne et les infections non bactériennes.

Concernant les infections localisées nous avons considéré les abcès rétropharyngés, les mastoïdites et les sinusites comme étant d'origine bactérienne. Pour les angines, nous avons décidé qu'après l'âge de 3 ans seuls les enfants ayant bénéficié d'un streptococque pouvaient être analysés. Avant l'âge de 3 ans nous avons considéré qu'il s'agissait d'une infection virale (selon les recommandations de l'AFSSAPS sur les infections respiratoires hautes, 2005).

De même, les rhinopharyngites ont été considérées comme virales, quand l'ensemble des prélèvements (hémocultures, ECBU) était stérile et quand on ne retrouvait pas de foyer sur la radio pulmonaire (RP). Concernant les otites, seuls les enfants ayant bénéficié d'une paracentèse avec un prélèvement bactériologique ont été analysés.

Dans ce contexte d'infections localisées, nous avons retenu les valeurs seuils de 0,5 ng/ml pour la PCT et de 27,5 mg/ml pour la CRP afin de distinguer les infections bactériennes et virales, [A. FERNANDEZ LOPEZ et al. 2003].

5 – Les fièvres isolées

Ce groupe rassemble les enfants âgés de 3 mois à 3 ans présentant une fièvre isolée sans point d'appel lors de l'examen clinique aux urgences pédiatriques. Les enfants de moins de 3 mois ont été classés à part. Il s'agit dans cette tranche d'âge d'exclure une bactériémie occulte, après l'âge de 3 ans ce risque étant diminué, et les signes cliniques présents.

Dans ce cas nous avons considéré qu'une bactérie était hors de cause quand l'ensemble des prélèvements périphériques (hémocultures, ECBU) était stérile et quand la radio pulmonaire était normale, [M.M. Massin et al.2006].

Nous avons retenu les valeurs seuils de 0,5 ng/ml pour la PCT et de 40 mg/ml pour la CRP pour faire la part entre les bactériémies occultes et les autres infections, [A. Galetto-Lacour et al. 2003].

Nous avons également fait des calculs avec le seuil de 2 ng/l pour la PCT.

6 – Les méningites

Elles sont définies par plus de 7 éléments par mm³ dans le LCR, [F.DUBOS et al. 2006].

Les valeurs seuils utilisées pour faire la distinction entre méningite virale et bactérienne sont 0,5 ng/ml pour la PCT et 20mg/ml pour a CRP, [F. DUBOS et al. 2006].

7 – Les nourrissons de moins de 3 mois

Nous avons décidé de classer cette catégorie d'enfants à part .Les signes cliniques infectieux étant encore moins spécifiques dans cette tranche d'âge, les indications du dosage de la PCT seront plus larges.

Cette classe regroupe les fièvres isolées chez les enfants de moins de 3 mois. Les pyélonéphrites et les gastro-entérites de moins de 3 mois ont été classées dans les groupes 1 et 3 respectivement.

Nous avons retenu les valeurs seuils de 0,5 ng/ml pour la PCT et de 40 mg/ml pour la CRP afin d'écarter une bactériémie comme nous l'avons fait pour les fièvres isolées chez les enfants âgés de 3 mois à 3 ans [A. Galetto-Lacour et al. 2003].

Nos calculs ont également été réalisés avec un seuil de 2 pour la PCT.

8 – Les syndromes grippaux

Cette catégorie regroupe l'ensemble des enfants présentant des syndromes grippaux (toux, catarrhe conjonctivale, fièvre, myalgies, ces signes n'étant pas tous présents) avec négativité des prélèvements (hémocultures et ECBU stériles) et une radio pulmonaire sans foyer.

Les dossiers où les hémocultures n'avaient pas été prélevées ont été exclus de l'étude.

Nous avons retenu les seuils de 0,5 ng/ml pour la PCT et de 40mg/ml pour la CRP afin d'exclure une bactériémie [A. Galetto-Lacour et al. 2003]. En effet, chez ces enfants présentant des syndromes grippaux sans signes d'infections localisées, le but est donc d'éliminer une bactériémie.

RESULTATS

J'ai relevé 338 dossiers, de manière rétrospective sur une période de 2 mois (mars-avril 2006).

Seuls 288 dossiers ont été exploités pour l'étude (soit 85,2 % des dossiers), dans les 15% des dossiers restants nous ne disposons pas d'informations suffisantes pour les classer selon les critères définis ci-dessus.

A- RESULTATS GENERAUX

Les figures présentées ci-après tiennent compte de l'ensemble des enfants dont les dossiers ont été exploités, nous avons donc regroupé tous les patients de manière globale, en considérant qu'ils étaient infectés ou non par une bactérie. En effet, les effectifs par sous groupe de pathologies étaient souvent trop minces pour réaliser les figures statistiques qui suivent.

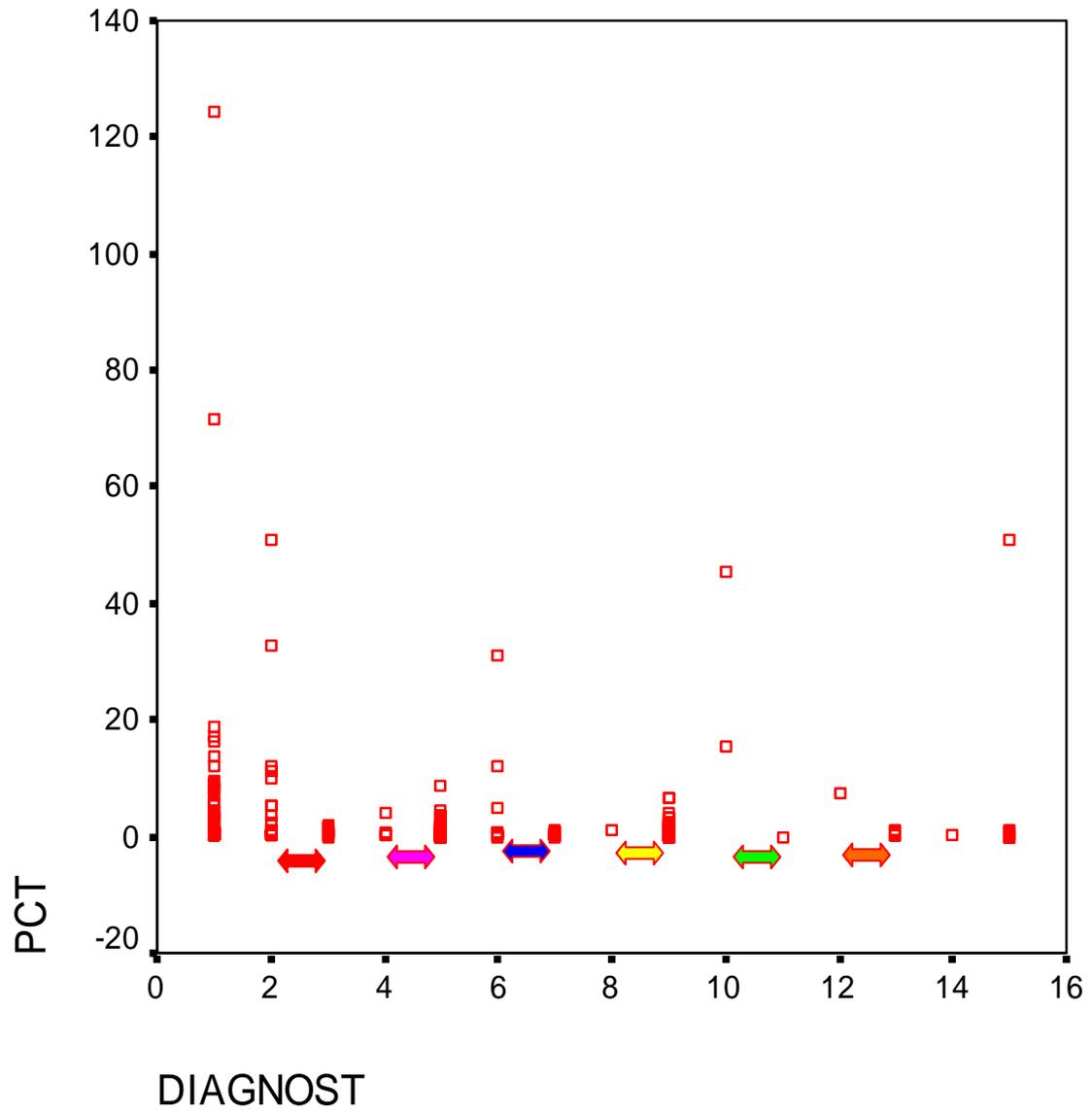


Figure 2 : Répartition des valeurs de PCT en fonction des différentes pathologies.

Classification :

1 = pyélonéphrite

 2 = infections respiratoires présumées bactériennes
3 = infections respiratoires non bactériennes

 4 = Pathologies digestives présumées bactériennes
5 = Pathologies digestives non bactériennes

 6 = Infections ORL présumées bactériennes
7 = infections ORL virales

 8 = fièvre isolée: bactériémie
9 = fièvre isolée: pas de bactérie en cause

 10= méningites bactériennes
11 = méningites virales

 12 = Fièvre avant 3 mois: bactériémie
13 = Fièvre avant 3 mois: pas de bactérie en cause

14 = syndromes grippaux

15 = Autres

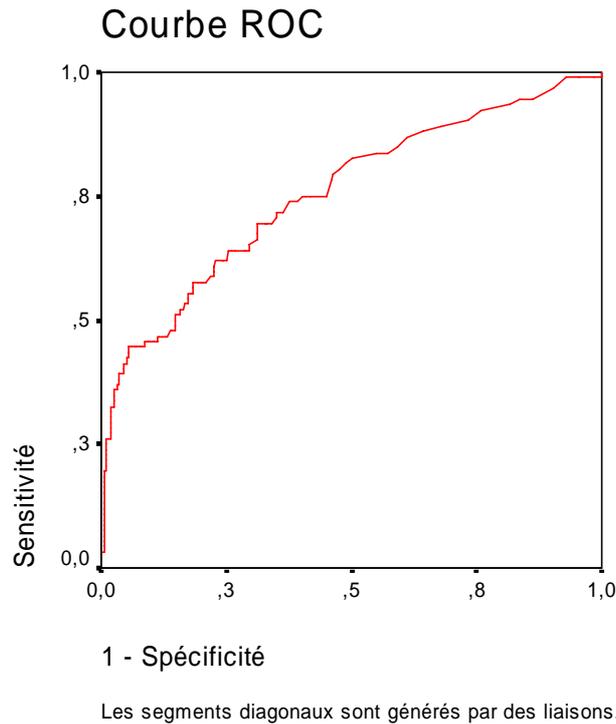


Figure 2 : COURBE ROC POUR LA PCT

Cette figure représente la courbe ROC pour la PCT (résultats globaux) faisant varier la sensibilité et la spécificité du marqueur selon le caractère infection bactérienne présente ou absente (regroupement des patients). L'aire sous la courbe est de 0.75 (IC 95% : 0.69-0.81). Pour conserver une sensibilité optimale (au moins 95% pour un test de dépistage) la valeur seuil sur la courbe est de 0.07 ng/l (sensibilité 94.6% et spécificité 0.14)

Pour les valeurs seuil habituellement utilisée (0.5 ng/l) la sensibilité n'est que de 62% mais la spécificité est de 76%)

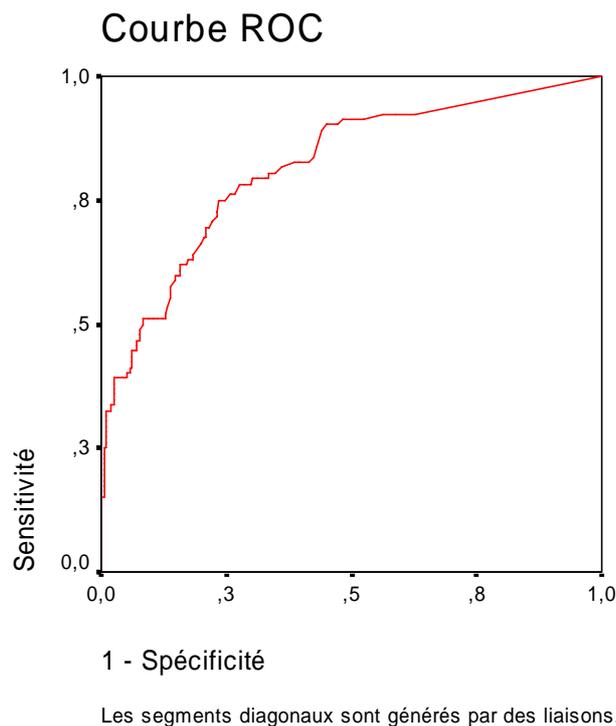


Figure 3 : COURBE ROC POUR LA CRP

Cette figure représente la même courbe ROC pour les mêmes patients, mais pour la CRP maintenant. L'aire sous la courbe est meilleure : (0.81) avec IC à 95% : 0.76-0.87. Par contre, la valeur seuil avec la sensibilité requise serait de 5.5 (la moitié de ce que l'on utilise actuellement) avec une sensibilité à 92.4% et une spécificité de 54%.

La valeur moyenne de PCT pour le groupe infecté est de 7,1083 (écart type à 16,74) versus 0,854 (écart type à 3,78915) pour le groupe non infecté.

La valeur moyenne de CRP dans le groupe infecté est de 107,2880 (écart type à 100,05656) versus 23,6564 pour le groupe non infecté (écart type à 34,87873).

La probabilité pré-test (incidence de l'infection dans le groupe de patients étudiés) est de 31 %.

$p < 0.0000001$ si l'on compare la PCT moyenne des infectés versus non infectés, de même pour la CRP.

Analyse discriminante

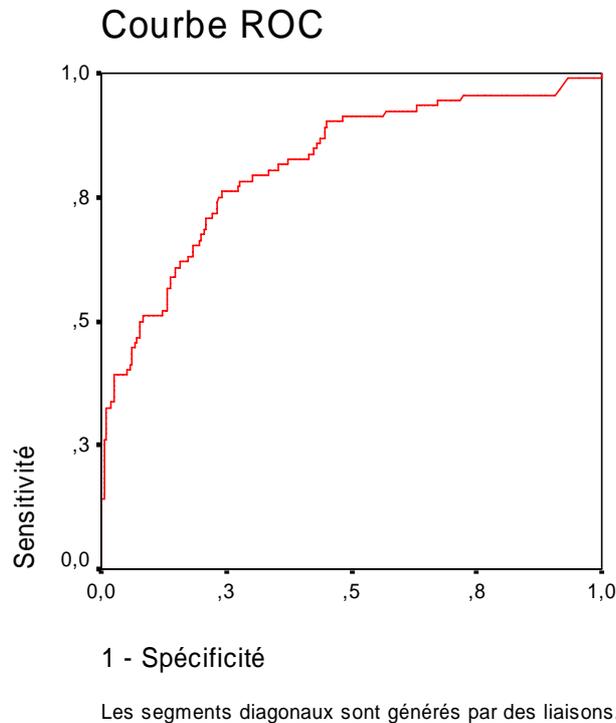


Figure 4 : Courbe ROC pour l'analyse discriminante

Afin de tester l'hypothèse " PCT cumulée à CRP permet de mieux prédire une infection bactérienne aux urgences", nous avons réalisé une analyse discriminante. L'objectif est de déterminer une fonction discriminante permettant de savoir si l'association des 2 marqueurs biologiques (CRP et PCT) permet de prédire avec plus de certitude une infection bactérienne dans un service d'urgences. La fonction discriminante obtenue est : $f(\mathbf{X}) = (0.998 * \text{CRP}) + (0.476 * \text{PCT})$. La courbe ROC de cette fonction (pour chaque enfant \mathbf{X} la valeur de la fonction $f(\mathbf{X})$ a été calculée à partir de l'équation ci dessus) montre une bonne capacité prédictive puisque l'aire sous la courbe est égale à 0.82 [0.76-0.87] mais elle n'est pas différente de l'aire sous la courbe de la courbe ROC de la CRP seule.

B – Groupe 1 : les pyélonéphrites (n = 52)

Sur 64 dossiers analysés, 52 ont été exploités .Les 12 enfants exclus avaient un ECBU polymicrobien, une culture inférieure à 10^5 germes par ml, ou présentaient une confection pouvant perturber l'analyse.

La moyenne d'âge des enfants inclus est de 22,75 mois (allant de 1,5 mois à 10 ans).Le délai moyen de la fièvre dans ce groupe est de 53,68 heures. La moyenne de la température est de $39^{\circ}4$.

Ce groupe compte 59,6 % de filles (31) et 39,4 % de garçons (21).

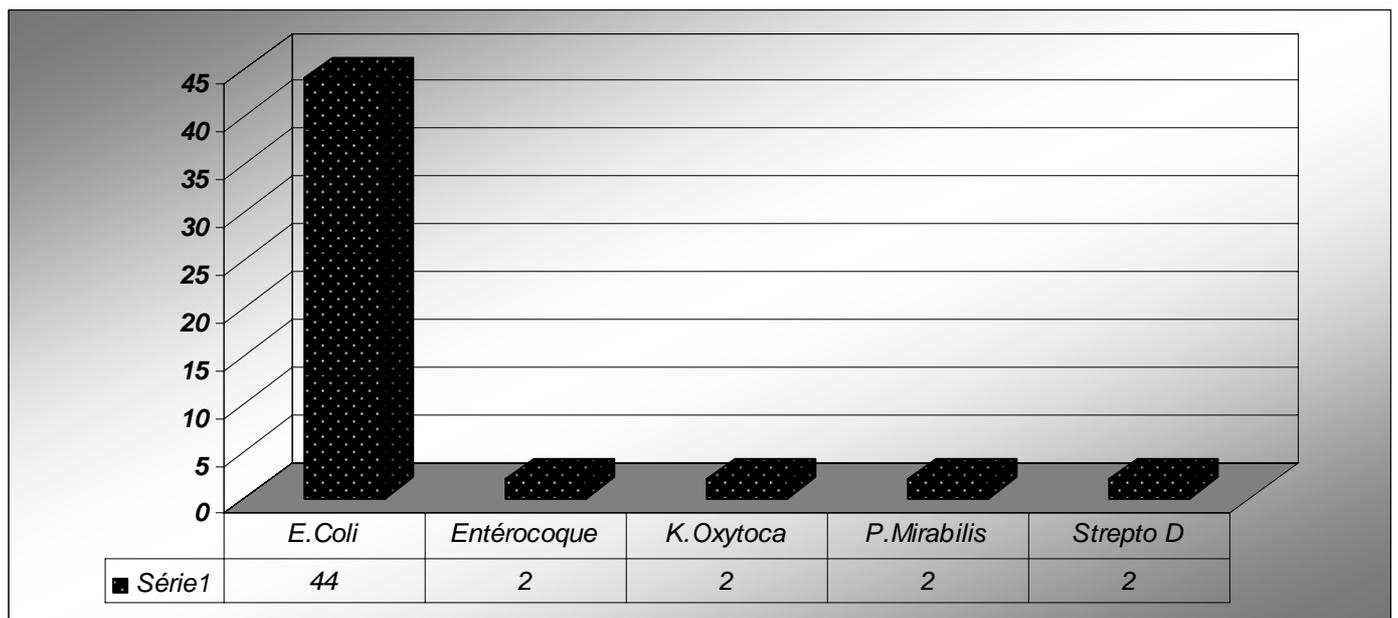


Figure 5 : Bactéries en cause dans la pyélonéphrite

La moyenne de la PCT est de 7,49, avec une minimale de 0,06 et une maximale de 124,22. !

PCT

Sensibilité = $36/16 = 69\%$ (0,55-0,80)

PCT >0,5	36
PCT < 0,5	16
	52

CRP

Sensibilité = $45/52 = 86,53\%$

CRP > 20	45
CRP < 20	7
	52

Pour un seuil de 1 ng/l [C. Prat et al. 2003] :

Sensibilité = $30/52 = 57\%$

PCT >1	30
PCT < 1	22
	52

Sur 52 dossiers, on retrouve une concordance entre la CRP et la PCT pour 43 dossiers soit 83 % des cas. Une discordance est notée dans 17% des cas, où la PCT était faussement négative (9 cas sur 52), pour une valeur seuil de 0,5 ng/l.

Le rôle de la PCT dans le cas des pyélonéphrites étant essentiellement pronostique [S. LEROY et al. 2005], [P. PECILE et al. 2004], [C.Prat et al. 2003], j'ai étudié de manière rétrospective les résultats des scintigraphies au DMSA parmi les enfants ayant une PCT supérieure à 1.

Parmi les 30 enfants ayant un résultat de procalcitonine supérieur à 1, 23 ont bénéficié d'une scintigraphie au DMSA. Des anomalies corticales évocatrices de séquelles infectieuses sont retrouvées dans 43,4 % des cas (10 cas/23). Parmi les enfants ayant des résultats de PCT inférieurs à 1, 7 ont bénéficié d'une scintigraphie (pyélonéphrites récidivantes ou échographie anormale), 5 sont normales (71,4 %) et 2 retrouvent des cicatrices du parenchyme rénal (28,6%). Parmi ces 7 enfants, 2 ont une PCT > 0,5, l'un des enfants a une scintigraphie anormale.

A noter que les 2 enfants ayant les résultats de procalcitonine les plus élevés (124,22 et 71,47) ont tous les 2 des scintigraphies normales.

Parmi les enfants ayant des PCT supérieures à 0,5, 12 ont bénéficié d'une cystographie rétrograde, 2 retrouvent un reflux vésico-urétéral (RVU) de haut grade (20%), les 10 autres sont normales (8 enfants) ou retrouvent un RVU de bas grade (2 enfants). A noter que 2 des enfants ayant une PCT supérieure à 1 avaient bénéficié d'une cystographie rétrograde lors d'un épisode antérieur et avaient des RVU de haut grade (PCT à 4,46 et 16,37).

C - Groupe 2 : LES INFECTIONS RESPIRATOIRES (n = 27)

Parmi les 28 dossiers initiaux, 27 ont été exploités. L'enfant exclu présentait une otite moyenne aigue et des signes respiratoires sans foyer radiologique.

Nous avons séparé les infections respiratoires virales et bactériennes avec les difficultés liées à l'absence de prélèvements profonds. (cf matériels et méthodes)

La moyenne d'âge dans ce groupe est de 32,56 mois.

Ce groupe est composé de 59 % de garçons (16) et de 41 % de filles (11).

Nous avons relevé 17 infections respiratoires d'origine bactérienne, et 10 infections respiratoires non bactériennes.

La moyenne de température dans la catégorie des enfants présentant une infection respiratoire supposée bactérienne est de 39°3, elle est de 38°36 dans la catégorie des enfants présentant une infection non bactérienne.

Le délai de la fièvre chez les enfants non infectés par une bactérie est de 1,75 jours, alors que le délai chez les enfants présentant à priori une infection bactérienne est plus long, calculé à 4,5 jours.

Sur les 27 cas analysés, seuls 6 ont une documentation microbiologique.

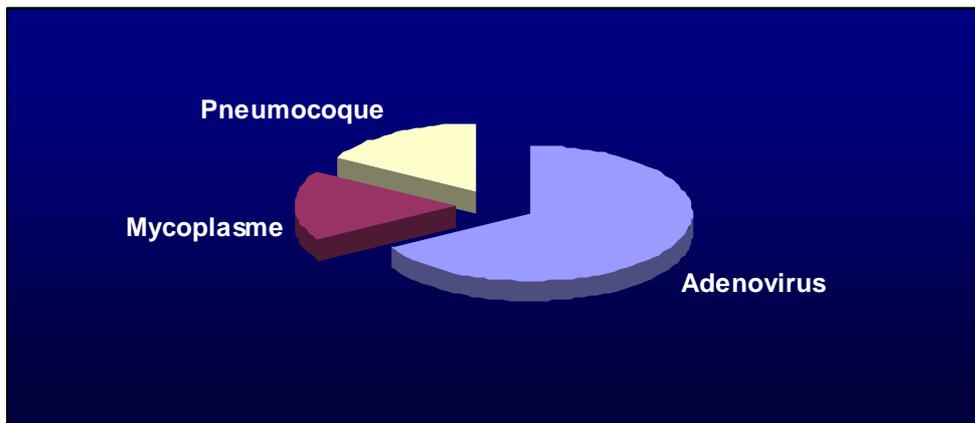


Figure 6 : Germes en cause dans les infections respiratoires documentées

On retrouve 4 adénovirus, 1 mycoplasme et 1 pneumocoque

La moyenne de PCT dans le groupe infecté par une bactérie est de 8,09, elle est de 0,694 chez les enfants non infectés par une bactérie.

PCT

Sensibilité = 52% (0.30- 0.73)

Spécificité = 100 % (0.72-1)

RV négatif = 0.47 (0.28-0.77)

	Infections bactériennes	Infections non bactériennes
PCT > 2	9	0
PCT < 2	8	10
	17	10

CRP

Sensibilité = $7/17 = 41\%$

Spécificité = $7/10 = 70\%$

	Infections bactériennes	Infections non bactériennes
CRP > 65	7	3
CRP < 65	10	7
	17	10

Pour un seuil de 1 pour la PCT [F.Moulin et al. 2001] :

	Infections bactériennes	Infections non bactériennes
PCT > 1	9	3
PCT < 1	8	7
	17	10

Sensibilité = 52%
 Spécificité = 70 %
 RVP = 1,76
 RVN = 0,67

Pour un seuil à 0,5 ng/l pour la PCT :

	Infections bactériennes	Infections non bactériennes
PCT > 0,5	13	6
PCT < 0,5	4	4
	17	10

Sensibilité = 0.76 (0.52-0.90)
 Spécificité = 0.40 (0.16-0.68)
 RVP = 1.27 (0.72-2.25)
 RVN = 0.58 (0.18-1.84)

En se référant au seuil de 2ng/l, la PCT est concordante avec les autres paramètres inflammatoires (CRP) dans 74 % des cas (20 dossiers/27).

Il existe une discordance sur 7 dossiers soit 26 % des dossiers, la PCT a été un apport au diagnostic dans 6 cas (3 vrais négatifs et 3 vrais positifs), soit 22 % des cas.

D - Groupe 3 : LES PATHOLOGIES DIGESTIVES (n = 43)

Sur 59 dossiers, seuls 44 ont été analysés. Les 16 enfants exclus présentaient un tableau de gastro-entérite aigue mais n'ont pas bénéficié de coproculture puisqu'ils rentraient à domicile. Ne pouvant affirmer qu'il ne s'agissait pas de salmonelloses ou d'autres bactéries nous les avons exclus de l'étude.

La moyenne d'âge dans ce groupe est de 44,6 mois.

Le groupe est constitué de 59 % de garçons et de 41 % de filles.

Nous avons relevé 39 pathologies digestives non bactériennes et 5 pathologies digestives d'origine bactérienne.

La moyenne de température dans les pathologies digestives causées par une bactérie est de 39°, elle est de 38°6 pour les autres enfants.

La moyenne de PCT dans les pathologies digestives non bactériennes est de 0,99 (allant de 0,03 à 8,84).

Elle est de 1,128 dans les pathologies digestives d'origine bactérienne (allant de 0,16 à 4,2).

Les pathologies digestives non bactériennes

Dans les pathologies digestives virales, sur 27 cas de gastro-entérites aiguës, 24 cas ont une documentation microbiologique avec une nette prédominance de rotavirus.

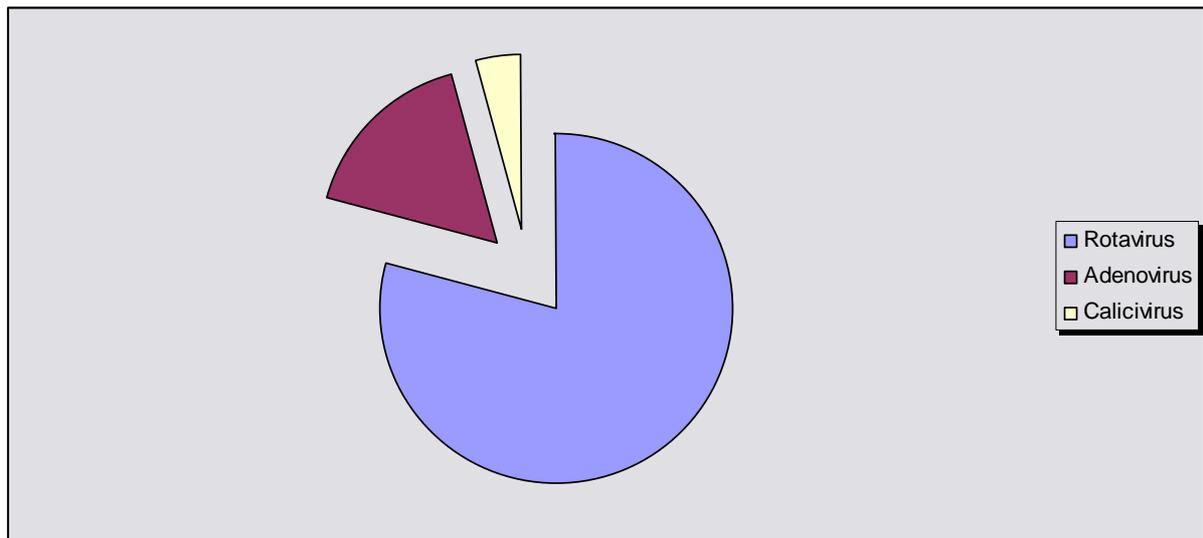


Figure 7 : Répartition virologique dans la gastro-entérite aiguë.

Elles regroupent les gastro-entérites aiguës d'origine virale (24 cas documentés et 3 cas non documentés avec coprocultures négatives et hémocultures négatives), les adénolymphites mésentériques (diagnostic échographique) et les autres douleurs abdominales non spécifiques dont l'ensemble des prélèvements (hémocultures, ECBU) est stérile.

La moyenne de la PCT dans les GEA virales est de 1,37 (allant de 0,06 à 8,84).

Les pathologies digestives bactériennes

Elles regroupent 2 cas de salmonelloses, 2 appendicites et 1 abcès pelvien post opératoire.

La PCT s'élève à 0,4 et à 0,7 pour les 2 salmonelloses.

Elle s'élève à 4,2 pour un cas d'appendicite et reste inférieure à 0,5 dans les 2 autres cas.

PCT

Sensibilité = $2/5 = 40\%$

Spécificité = $26/38 = 68,4\%$

RVP = 1.33 (0.44-4)

RVN = 0.87 (0.53-1.43)

	Bactérie +	Bactérie 0
PCT > 0,5	2	12
PCT < 0,5	3	26
	5	38

CRP

Sensibilité = $3/5 = 60\%$

Spécificité = $30/38 = 78,9\%$

	Bactérie +	Bactérie 0
CRP > 27,5	3	8
CRP < 27,5	2	30
	5	38

Sur 43 dossiers la PCT est concordante avec les autres paramètres inflammatoires pour 34 dossiers, soit 79 % des cas.

Les valeurs sont discordantes pour 9 dossiers soit 21 % des enfants. Dans 7 cas le résultat de la PCT a été une gêne au diagnostic, soit 16 % des cas (6 faux positifs et 1 faux négatif).

E - Groupe 4 : LES INFECTIONS ORL (n = 29)

Ce groupe comptait initialement 41 enfants. Nous avons exclu 12 dossiers.

La moyenne d'âge dans ce groupe est de 31,2 mois.

Ce groupe compte 15 garçons (52 %) et 14 filles (48 %).

Nous avons relevé 15 infections ORL d'origine virale et 14 infections ORL d'origine bactérienne.

La moyenne de température dans les infections ORL d'origine bactérienne est de 39°, elle est de 39°6 dans les infections virales.

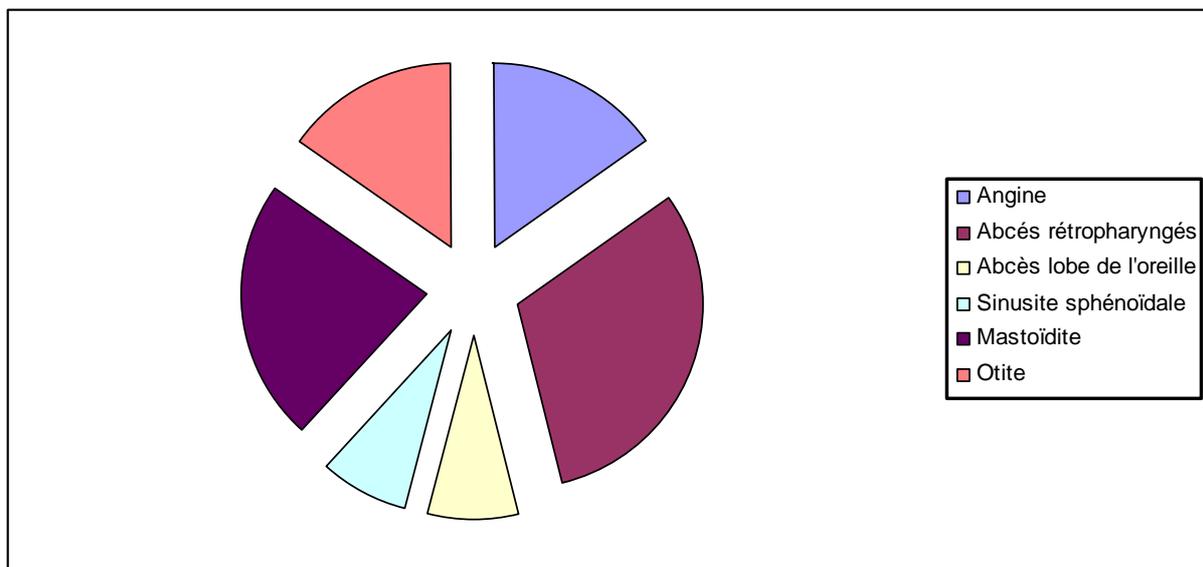


Figure 8 : La répartition des infections bactériennes ORL

La moyenne de PCT dans les infections ORL d'origine bactérienne est de 3,67 (allant de 0,02 à 31,05). Elle est de 0,36 dans les infections ORL d'origine virale (allant de 0,10 à 0,96).

PCT

Sensibilité = $5/14 = 35,7\%$

Spécificité = $11/15 = 73,3\%$

	Infections bactériennes	Infections virales
PCT > 0,5	5	4
PCT < 0,5	9	11
	14	15

Pour un seuil de PCT à 1 :

-Sensibilité = $3/14 = 21,4\%$

-Spécificité = $15/15 = 100\%$

	Infections bactériennes	Infections virales
PCT > 1	3	0
PCT < 1	11	15
	14	15

CRP

Sensibilité = $12/14 = 87\%$

Spécificité = $9/15 = 60\%$

	Infections bactériennes	Infections virales
CRP > 27,5	12	6
CRP < 27,5	2	9
	14	15

Sur les 29 dossiers, le résultat de la PCT concorde avec le résultat de la CRP dans 52 % des cas (soit 15 dossiers).

Dans 48 % des cas (14 dossiers) les experts ont noté une discordance entre les 2 paramètres biologiques de l'inflammation. La PCT parmi ces 14 dossiers était faussement basse dans 8 cas d'infections bactériennes et faussement élevée dans 2 cas d'infections virales, elle est donc une gêne pour le diagnostic dans 34 % des cas (10/29). Dans 1 cas elle était positive dans une infection bactérienne alors que la CRP ne s'était pas élevée. Dans 3 cas, elle était restée basse dans une infection virale alors que la CRP avait augmenté, elle a donc été contributive dans 14 % des cas (4/29).

F - Groupe 5 : LES FIEVRES ISOLEES (n = 39)

Cette classe regroupe les enfants présentant une fièvre isolée sans point d'appel clinique, âgés de 3 mois à 3 ans, âge où il existe un risque de bactériémie occulte. Ce groupe comptait initialement 42 enfants. 3 dossiers ont été exclus de l'analyse (ECBU douteux ou non réalisé).

La moyenne d'âge dans ce groupe est de 14,3 mois.

Ce groupe compte 19 filles (49 %) et 20 garçons (51 %).

Nous avons relevé 1 cas de bactériémie, l'ensemble des prélèvements périphériques et centraux pour les 38 autres dossiers étant stériles, et la radio pulmonaire étant normale.

L'enfant qui présentait une bactériémie avait une PCT à 1,24, mais elle n'avait de la fièvre que depuis 3 heures quand elle s'est présentée aux urgences pédiatriques. En revanche, la CRP est restée inférieure à 4 et elle ne présentait pas d'hyperleucocytose.

La moyenne de PCT dans le groupe ne présentant pas de bactériémie est de 0,81 (allant de 0,04 à 6,52).

PCT

Sensibilité = 100 %

Spécificité = $25/38 = 65,7 \%$

	Bactériémie	Pas de bactériémie
PCT > 0,5	1	13
PCT < 0,5	0	25
	1	38

CRP

Sensibilité = 0 %

Spécificité = $25/38 = 65,7 \%$ (0.72-0.94)

	Bactériémie	Pas de bactériémie
CRP > 40	0	13
CRP < 40	1	25
	1	38

Pour un seuil de PCT à 2 ng/l :

PCT

Sensibilité = 0 %

Spécificité = $33/38 = 86,8$ (0.72-0.94)

	Bactériémie	Pas de bactériémie
PCT > 2	0	5
PCT < 2	1	33
	1	38

Sur 39 dossiers la PCT et la CRP étaient concordantes dans 61 % des cas (24 dossiers).

Dans les 39 % restants, la PCT a été un apport au diagnostic dans 21 % des cas (7 vrais négatifs et 1 vrai positif). Dans 18 % des cas, elle a été une gêne au diagnostic (7 faux positifs).

G - Groupe 6 : LES MENINGITES (n = 3)

Sur les 4 dossiers initiaux, nous avons exclu 1 dossier, il s'agissait d'un enfant présentant une méningite tuberculeuse en cours de traitement, avec une ponction lombaire normale aux urgences pédiatriques.

Les 3 dossiers restants, regroupent une méningite à pneumocoque, une méningite à méningocoque et une méningite virale.

La moyenne d'âge est de 6,5 ans.

La moyenne de la PCT dans les méningites bactériennes est de 30,5.

La PCT est de 0,05 dans le cas de la méningite virale.

PCT

Sensibilité = 100 %

Spécificité = 100 %

	Méningite bactérienne	Méningite virale
PCT > 0,5	2	0
PCT < 0,5	0	1
	2	1

CRP

Sensibilité = 100 %

Spécificité = 100 %

	Méningite bactérienne	Méningite virale
CRP > 20	2	0
CRP < 20	0	1
	2	1

Sur cet échantillon de 3 méningites, la PCT concorde avec la CRP dans 100 % des cas.

H - Groupe 7 : NOUVEAUX NES (moins de 3 mois, n = 31)

Nous avons inséré dans ce groupe les nouveaux nés de moins de 3 mois présentant une fièvre isolée (les nouveaux nés ayant une pyélonéphrite ou une gastro-entérite étant classés dans les groupes 1 et 3 respectivement).

Ce groupe compte 31 nourrissons, âgés de 11 jours à 2,5 mois, il est constitué de 17 filles et de 14 garçons.

Nous avons relevé une bactériémie sur 1 dossier, les 30 autres dossiers ayant des prélèvements périphériques et centraux stériles.

La PCT du nouveau né présentant une bactériémie est de 7,41.

La moyenne de la PCT pour les 30 dossiers restant est de 0,156.

PCT

Sensibilité = 100 %

Spécificité = $29/30 = 96,6\%$

	Infection bactérienne	Pas d'infection bactérienne
PCT > 0,5	1	1
PCT < 0,5	0	29
	1	30

CRP

Sensibilité = 100 %

Spécificité = 100 %

	Infection bactérienne	Pas d'infection bactérienne
CRP > 40	1	0
CRP < 40	0	30
	1	30

Pour un seuil à 2ng/l :

PCT

Sensibilité= 100 %(0.2-1)

Spécificité = 100 %(0.88-1)

RV impossible à calculer

	Infection bactérienne	Pas d'infection bactérienne
PCT > 2	1	0
PCT < 2	0	30
	1	30

La PCT et la CRP sont concordantes dans 97 % des cas (30 dossiers/31). Il existe une discordance dans 3 % des cas où la PCT est faussement positive.

I - GROUPE 8 : LES SYNDROMES GRIPPAUX (n = 49)

Cette catégorie regroupe les enfants présentant des syndromes grippaux avec négativité de l'ensemble des prélèvements (ECBU et hémocultures stériles) et radio de thorax normale. Ce groupe comptait initialement 54 enfants, nous avons exclus 5 dossiers (ECBU douteux, absence d'hémocultures). Nos conclusions portent donc sur 49 dossiers.

La moyenne d'âge est de 57,65 mois, et le groupe est constitué de 26 garçons et de 23 filles.

La moyenne de température est de 39°3.

La moyenne du délai de la fièvre lors de la consultation aux urgences pédiatriques est de 3,16 jours.

Nous avons considéré l'ensemble de ces syndromes grippaux comme viraux, devant l'absence de surinfection localisée et la négativité des prélèvements.

Seuls 7 cas sont documentés sur l'ensemble des enfants.

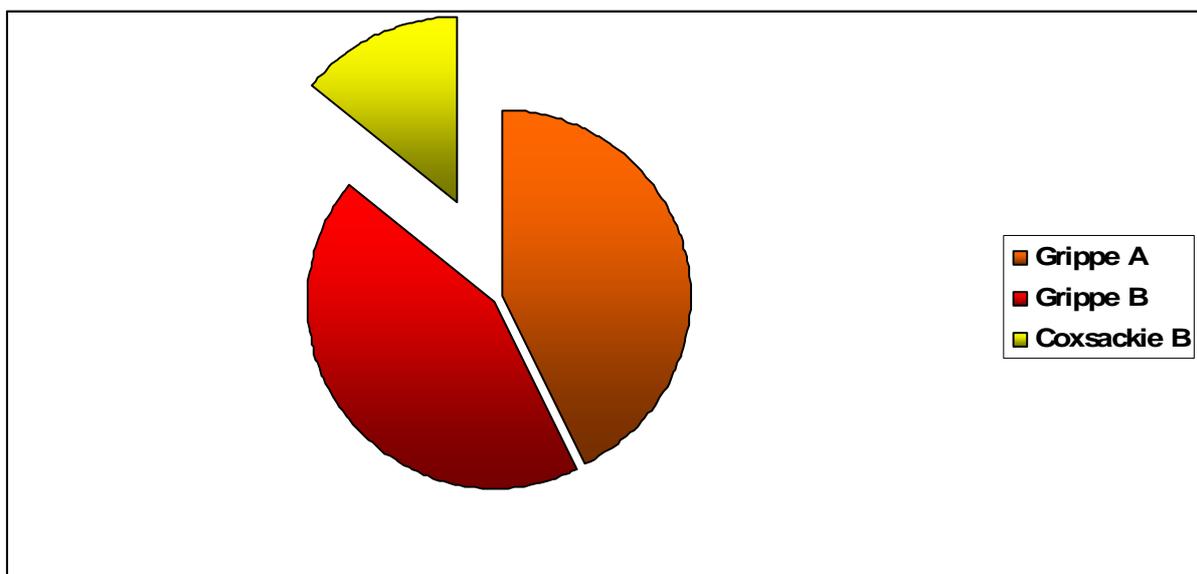


Figure 9 : Répartition virologique dans les syndromes grippaux documentés

La moyenne de la PCT chez ces enfants est de 0,53, allant de 0,04 à 6,48. Nous préciserons que les 2 taux de PCT les plus élevés (3,88 et 6,48) sont retrouvés chez des enfants qui présentent une grippe A documentée grâce au prélèvement nasal.

PCT

Spécificité = $40/49 = 81,2 \%$

PCT > 0,5	9
PCT < 0,5	40
	49

CRP

Spécificité = $39/49 = 79,5 \%$

CRP > 40	10
CRP < 40	39
	49

Les résultats de la PCT et de la CRP sont concordants dans 74 % des cas (36 dossiers sur 49). Il existe une discordance pour 13 dossiers, avec un apport dans 7 cas sur 49 (14% des cas) où le dosage de la PCT est bien inférieur à 0,5 et est donc un « vrai négatif » alors que la CRP s'élève au dessus de 40 malgré l'absence de bactérie en cause. Dans 12 % des cas (6/49), la PCT s'élève au dessus de 0,5 alors que la CRP reste inférieure à 40.

J - GROUPE 9 : AUTRES (n = 15)

Ce dernier groupe inclut tous les enfants qui n'appartiennent à aucune des catégories citées ci-dessus.

Purpura rhumatoïde : 4 enfants âgés de 20 mois à 5 ans avec une moyenne de PCT à 0,225, toutes inférieures à 1. La moyenne de la CRP était de 37, allant de 1 à 113. L'ensemble des prélèvements étaient stériles excluant une étiologie bactérienne.

Accès palustre : 1 patiente de 5 ans, avec une PCT à 51,09. La goutte épaisse est positive et le frottis retrouve un plasmodium falciparum.

Synovite aigue transitoire : 2 enfants de 25 et 34 mois, ayant respectivement un dosage de PCT à 0,45 et 0,21 avec l'ensemble des prélèvements stériles (hémocultures et ECBU).

Les 8 derniers dossiers regroupent une crise vaso-occlusive chez un enfant drépanocytaire, une douleur post opératoire (rétablissement continuité fléchisseurs après morsure de chien), une intoxication médicamenteuse aux benzodiazépines, une suspicion de maltraitance, un torticolis et 3 malaises. L'ensemble des prélèvements étaient stériles et les enfants ne présentaient pas de syndrome infectieux lors de l'examen clinique. Nous constaterons juste une moyenne de PCT très basse à 0,1, toutes inférieures à 0,2. Dans ce groupe la moyenne de la CRP est de 24 allant de 1 à 90,4.

K – SYNTHÈSE

	Moyenne PCT	Sensibilité PCT	Spécificité PCT	PCT concordante	PCT discordante	
					Apport	Gène
Pyélonéphrites	7,49	69 %		83 %	0 %	17 %
Infections respiratoires	B = 8,09	53 %	100 %	74 %	22 %	4 %
	NB = 0,69					
Pathologies digestives	B = 1,13	40 %	14 %	79 %	5 %	16 %
	NB = 0,99					
Les infections ORL	B = 3,67	36 %	55 %	52 %	14 %	34 %
	NB = 0,36					
Les fièvres isolées	B = 1,24	100 %	66 %	61 %	21 %	18 %
	NB = 0,81					
Les méningites	B = 30,5	100 %	100 %	100 %	0 %	0 %
	NB = 0,05					
Enfants < 3 mois	B = 7,41	100 %	97 %	97%	0 %	3 %
	NB = 0,156					
Les syndromes grippaux	0,53		82 %	74 %	14 %	12 %

Tableau 1 : Synthèse des statistiques

DISCUSSION

A – Données de l'étude et analyse comparative de la littérature.

Certaines indications de PCT paraissent plus informatives que d'autres, en particulier dans les infections urinaires, les méningites et les fièvres isolées. Les cas des infections respiratoires et des fièvres avant l'âge de 3 mois restent à préciser. Dans les autres situations (47 %) ces dosages n'apportent pas d'aide au clinicien et peuvent même être délétères en cas de faux positifs ou de faux négatifs

Cette étude n'a pas été conçue pour évaluer les performances de ce marqueur, les résultats de sensibilité, spécificité et rapport de vraisemblance sont présentés à titre d'illustration. L'originalité de ce travail tient à l'évaluation par 2 observateurs de la contribution de ce dosage au diagnostic et au traitement des enfants consultant aux urgences pédiatriques.

Les attentes d'un marqueur inflammatoire biologique aux urgences sont d'avoir une bonne sensibilité essentiellement pour ne pas passer à côté d'une infection bactérienne sévère, et une bonne spécificité afin d'éviter les antibiothérapies inutiles.

Le dosage de la procalcitonine coûte 30 euros, et même s'il est clair que nous n'exerçons pas la médecine en fonction des coûts, ils ne peuvent pas laisser les praticiens indifférents, et il convient d'avoir des indications précises du dosage de ces marqueurs afin qu'ils soient utiles et surtout qu'ils ne soient pas source d'erreurs. Il paraît donc licite de poser

la question des indications du dosage de la procalcitonine dans un service d'urgences pédiatriques.

Nous allons pour chaque catégorie de pathologies analyser l'intérêt du dosage de la PCT.

1 – Les pyélonéphrites.

Les apports de la PCT dans ce contexte sont le diagnostic de pyélonéphrite aiguë et la prédiction de cicatrices rénales d'une part, et le diagnostic de reflux vésico-urétéral (RVU) de haut grade d'autre part.

Concernant le diagnostic, nous avons noté une sensibilité à 69% pour la PCT avec les seuils de 0,5. [S.Leroy et al. 2005] ce qui est proche des données de la littérature (Se à 74 %). En prenant le seuil de 1 pour la PCT la sensibilité chute à 57 %. De même, on relève une discordance de la PCT avec les autres marqueurs dans 17 % des cas, où la PCT était toujours faussement négative.

Cependant, il faut rappeler que l'intérêt du dosage de la procalcitonine aux urgences pédiatriques est essentiellement pronostique. En effet, l'élévation de la PCT serait un indicateur de sévérité de la pyélonéphrite avec une élévation des cicatrices du parenchyme rénal, [C.PRAT et al. 2003], [Paolo PECILE et al. 2004].

Le CHU de Nantes, avait donc adopté (à partir de mai 2006) au vu des données récentes de la littérature, la stratégie suivante : les enfants présentant une première infection urinaire fébrile n'ont une scintigraphie au DMSA que si l'échographie rénale est anormale ou si ils ont une PCT > 1. Si, cet examen (pratiqué 4 mois après l'épisode aigu) montre des cicatrices rénales, une cystographie rétrograde est effectuée à la recherche d'un reflux vésico-urétéral. De même, la cystographie rétrograde était effectuée si l'échographie rénale était anormale initialement.

Dans notre analyse, parmi les enfants ayant une PCT supérieure à 1, 43,4 % (10/23) des enfants présentent des séquelles évocatrices de pyélonéphrites infectieuses (parmi ceux qui ont bénéficié d'une scintigraphie au DMSA).

Une PCT élevée permettrait également de prédire le reflux vésico-urétéral chez l'enfant ayant une première infection urinaire, [**Sandrine LEROY et al. 2005**]. Parmi les enfants ayant une PCT supérieure à 0,5 ng/l, 12 ont bénéficié d'une cystographie rétrograde et un RVU de haut grade est retrouvé chez 2 enfants. A noter, que 2 enfants n'ayant pas bénéficié d'une cystographie rétrograde lors de cet épisode étaient déjà connus pour avoir un RVU de haut grade. Etant donné que la cystographie rétrograde n'a pas été réalisée chez la totalité des enfants ayant une PCT >0,5, et que notre effectif ne compte que 4 cas de RVU de haut grade, il est difficile de conclure sur le rôle pronostique de la PCT concernant les RVU.

L'intérêt du dosage de la PCT serait donc majeur [**C. Prat et al. 2003**] et permettrait d'éviter la réalisation systématique de la scintigraphie au DMSA (couteuse, irradiante, et non disponible dans tous les centres) et de la cystographie rétrograde (invasive). La question qu'il convient de se poser, est de savoir si les seuils de la PCT aux urgences de Nantes ne doivent pas être abaissés à 0,5 pour envisager la réalisation d'une cystographie rétrograde à la recherche d'un reflux de haut grade.

Nous retiendrons juste que le dosage de la PCT dans la pyélonéphrite est diagnostique, mais surtout pronostique au vu des données récentes de la littérature, et qu'il est donc justifié de le demander aux urgences pédiatriques.

2 – Les infections respiratoires

Dans mon étude la PCT se révèle plus spécifique que la CRP pour faire la part entre les infections bactériennes et non bactériennes, donnée que l'on retrouve dans l'étude de Cristina PRAT et al. de 2003.

Une PCT supérieure à 2 serait un argument supplémentaire pour une origine bactérienne, et donc pour la prescription d'antibiotiques. En revanche nous savons qu'un enfant qui présente une infection respiratoire associée un foyer radiologique, ou un enfant présentant une fièvre supérieure à 38°4 plus de 72 h associée à un syndrome interstitiel radiologique dans ce même contexte d'infection respiratoire sera dans la pratique courante, la plupart du temps, traité par antibiothérapie.

Le seuil de 1 avait été également retenu comme valeur seuil pour différencier infections respiratoires bactériennes et virales [F.Moulin et al. 2001]. Dans notre étude le seuil de 1 n'apporte pas une meilleure sensibilité et fait chuter la spécificité du marqueur.

Son dosage pourrait surtout limiter la prescription abusive d'antibiotique dans les cas frustrés, un taux inférieur à 2 pourrait alors éviter une antibiothérapie.

3 – Les pathologies digestives

On note une discordance de la PCT avec les autres paramètres biologiques de l'inflammation dans 21 % des cas, et plus précisément une gêne au diagnostic dans 16 % des cas.

On peut donc considérer que le dosage de la PCT dans les pathologies digestives et notamment dans les gastro-entérites aiguës est inutile et parfois même perturbateur pour la prise en charge de l'enfant.

Concernant les appendicites, le dosage de la PCT ne serait pas utile au diagnostic, et aurait surtout un intérêt comme indicateur de gravité, [D.B.Kouame et al. 2005].

Notre étude ne compte que 2 cas d'appendicite, l'une présente une PCT à 4,2, l'autre à 0,16, il est difficile de conclure sur un effectif aussi minime. Nous pouvons juste constater que la PCT concorde avec la CRP pour les 2 dossiers, elle n'est donc ni une gêne, ni un apport pour le diagnostic.

Concernant les gastro-entérites aiguës, la CRP semble être un marqueur plus spécifique d'infections bactériennes que la PCT.

L'apport du dosage de la PCT pour le diagnostic dans ce groupe est donc nul, il n'est pas justifié de la demander dans un service d'urgences pédiatriques.

4 – Les infections ORL

Les experts ont noté une discordance de la PCT avec la CRP dans 48 % des cas (14 dossiers). La PCT parmi ces 14 dossiers était faussement basse dans 8 cas d'infections bactériennes et faussement élevée dans 2 cas d'infections virales, soit une gêne au diagnostic dans 34 % des cas.

Dans 1 seul cas, elle était positive dans une infection bactérienne alors que la CRP était restée basse, dans 3 cas elle est restée basse dans le cadre d'une infection virale alors que la CRP s'est faussement élevée. La PCT a donc été un apport au diagnostic dans 14 % des cas (4 dossiers/29), en mettant en évidence que l'apport est mince dans les 3 cas où la CRP est faussement augmentée.

Si l'on considère les seuils de 0,5 pour la PCT et de 27,5 pour la CRP, la CRP est plus sensible et plus spécifique que la PCT pour faire la part des infections bactériennes et virales parmi les infections ORL. Avec un seuil de 1 pour la PCT, on retrouve une spécificité à 100%, mais la sensibilité chute à 27 %.

On peut donc admettre face à ces résultats, que le dosage de la procalcitonine n'est pas justifié aux urgences pédiatriques face à un enfant qui présente une infection ORL localisée sans signes de gravité.

5 – Les fièvres isolées entre 3 mois et 3 ans.

Sur 39 dossiers, la PCT était concordante avec la CRP dans 61 % des cas. Dans les 39% des cas restants, la PCT discordait avec les autres paramètres de l'inflammation. La PCT est un apport au diagnostic dans 21 % des cas (7 vrais négatifs et 1 vrai positif).

L'objectif essentiel de la PCT dans cette indication est d'être un marqueur sensible, de ne pas passer à côté d'une bactériémie occulte, l'apport est donc important dans notre étude.

Cependant, mon étude ne portant que sur 2 mois, les effectifs dans ce genre de pathologies rares sont minimes. Nous avons isolé un seul cas de bactériémie dans cette étude, il est donc difficile de conclure.

Une PCT supérieure à 2 augmenterait de 68 % le risque d'infection bactérienne sévère, [A. Galetto-Lacour et al. 2003].

En prenant compte de toutes ces données, il semble intéressant de prélever la procalcitonine chez un enfant de moins de 3 ans qui présente un syndrome fébrile sans signes de localisation.

6 – Les Méningites

En reprenant les seuils de 0,5ng/ml pour la PCT et de 20 mg/ml pour la CRP on retrouve une sensibilité et une spécificité de 100 % pour les deux marqueurs.

Notre étude conforte l'étude de François DUBOS et al. de 2006, qui montrait l'excellente spécificité de la PCT. En effet, dans son étude, tous les enfants avec une méningite bactérienne ont une PCT supérieure à 0,5.

Il faut cependant rappeler la difficulté de conclure sur des effectifs si minimes (3 enfants dans notre analyse).

L'intérêt du dosage de la PCT dans les méningites est d'éviter la prescription prolongée d'antibiotiques dans les méningites aseptiques. En effet dans 70 à 80 % des cas, les examens microbiologiques permettent d'affirmer le diagnostic de méningite bactérienne en moins d'1 heure. Dans les 20 à 30 % des cas restants, le clinicien a besoin d'une aide pour décider du traitement. Or, on sait que qu'une méningite bactérienne peut avoir toutes les caractéristiques biochimiques et cellulaires d'une méningite virale à son stade initial. Cette crainte amène à traiter par excès des patients atteints de méningite virale. Le dosage de la PCT apporte donc une aide importante et permet l'arrêt des traitements antibiotiques inutiles.

La PCT supérieure à 0,5 ng/l est, avec la protéinorachie, le marqueur biologique le plus sensible et le plus spécifique pour ne pas manquer une méningite bactérienne et réduire les traitements inutiles des patients avec une méningite virale.

Il est donc justifié de la doser aux urgences pédiatriques en cas de suspicion de méningite, surtout quand le diagnostic est frustré ou qu'on ne trouve pas de germes dans le LCR. Cependant, il faut rappeler que le dosage de la procalcitonine n'est qu'une aide au diagnostic et ne doit en aucun cas remplacer la clinique. De même, il ne faut pas oublier la nécessité de faire une ponction lombaire face à un syndrome méningé, une PCT basse ne permettant pas d'éviter cet examen, l'analyse du LCR étant le seul examen affirmant le diagnostic méningite. En effet, aucune étude n'a évalué l'intérêt du dosage de la PCT pour éviter la réalisation d'une ponction lombaire.

7 – Les nouveaux nés (moins de 3 mois)

Dans ce groupe, il existe une concordance entre la PCT et les autres paramètres de l'inflammation dans 97 % des cas. La sensibilité de la PCT est de 100 % et sa spécificité de 97 % (1 faux positif). Ce groupe réunit des enfants âgés de 11 jours à 2,5 mois, il n'existe donc pas d'élévation physiologique de la PCT dans cette tranche d'âge. Une augmentation de la procalcitonine est en effet retrouvée dans les premières heures de vie avec un pic entre 18 et 30 heures son taux redevient normal à 42-48 h.

Les études sur le dosage de la PCT chez le nouveau né sont contradictoires, [**A M C van Rossum et al. 2004**]. La PCT serait un marqueur d'infection néonatale plus précoce que la CRP. Dans notre étude, nous retrouvons une concordance entre la PCT et la CRP dans 97%

des cas et dans le seul cas où l'on relève une discordance, la PCT est faussement positive, nous ne pouvons donc pas considérer qu'elle a été contributive sur cet échantillon. Cependant, le seul nouveau né présentant une bactériémie avait de la fièvre depuis 12 h, la PCT s'élève à 7,4 et la CRP à 57. Si les parents de l'enfant avaient consulté 6 heures plus tôt, la PCT aurait probablement déjà été au dessus de la valeur seuil de 0,5 ng/ml, alors que la CRP aurait peut-être été inférieure à 40.

Malgré les divergences dans les différentes études, la plupart disent la supériorité de la PCT par rapport à la CRP dans l'infection néonatale. Notre étude portant sur un petit effectif, avec un seul cas de bactériémie, il est difficile de trancher.

Et il convient de préciser que dans notre étude, la PCT même si elle n'est pas un apport au diagnostic, n'a pas été une gêne.

Il semble justifié de prélever la PCT chez un enfant de moins de 3 mois aux urgences pédiatriques surtout quand le délai de la fièvre est court.

8 – les syndromes grippaux

Les résultats de la PCT et de la CRP sont concordants dans 74 % des cas (36 dossiers sur 49). Il existe une discordance pour 13 dossiers, avec un apport dans 7 cas, soit 14 % des cas où le dosage de la PCT est bien inférieur à 0,5 alors que la CRP s'élève au dessus de 40 malgré l'absence de bactérie en cause. Dans 12 % des cas (6/49) la PCT est faussement positive et la CRP reste en dessous de la valeur seuil.

Dans 12 % des cas, elle a perturbé le clinicien en étant faussement positive, et son dosage aurait été un apport dans 14 % des cas où elle était restée négative.

Cependant un syndrome grippal est viral, quel est l'intérêt du dosage des marqueurs inflammatoires biologiques ? Chez un enfant de moins de 3 ans, nous avons le plus souvent une fièvre isolée en cas de grippe, à ce moment là le dosage de la PCT est justifié pour éliminer une bactériémie occulte. En revanche, à partir du moment où les signes cliniques parlent et où nous avons un syndrome grippal (catarrhe occulo-nasal, myalgies, toux, fièvre), il ne me semble pas justifié de faire un prélèvement sanguin en l'absence de signes de gravité ou de signes de surinfection.

B - Discussion de la méthode

1 – Biais de classification

L'incrimination d'une bactérie dans les différentes pathologies reste difficile, notamment dans les infections respiratoires où l'absence de prélèvements profonds ne permet jamais d'affirmer avec certitude la responsabilité d'une bactérie dans le tableau infectieux. Malgré les références aux données de la littérature afin de présumer l'existence d'une bactérie, il existe forcément une difficulté pour classer les pathologies et identifier si elles sont bactériennes ou non bactériennes.

2 – Biais d'effectifs

Nous avons analysé 338 dossiers initialement, mais seuls 288 étaient exploitables. Ces 288 dossiers étant divisés en huit groupes de pathologies, les effectifs dans certaines catégories sont minimes et les conclusions sont donc plus fragiles.

Ces effectifs sont surtout réduits dans le cadre des pathologies rares, comme les méningites et les bactériémies occultes, et nous devons donc interpréter ces résultats en considérant ce biais de l'étude.

3 – Biais de recrutement

Dans cette étude, l'ensemble des dossiers des enfants ayant consulté aux urgences pédiatriques entre le 1^{er} mars 2006 et le 30 avril 2006, et ayant bénéficié d'un dosage de la procalcitonine a été analysé grâce au listing des dosages de la PCT fourni par le service de biochimie du CHU de Nantes. Il n'existe donc pas de biais de recrutement.

CONCLUSION

Le but de cette étude était de définir de manière plus précise l'apport de la PCT aux urgences pédiatriques, afin de limiter son dosage à des fins utiles, dans un contexte où les praticiens ne peuvent plus être indifférents aux coûts de santé.

Nous retiendrons l'intérêt du dosage de la procalcitonine dans les pyélonéphrites où son rôle pronostique est capital, comme le montrent les différentes études récemment publiées, dans les fièvres isolées avant l'âge de 3 ans où la bactériémie occulte doit être repérée, et dans les méningites (surtout dans les tableaux cliniques frustrés) où l'arrêt des antibiothérapies dans les méningites aseptiques se fera à l'aide de ce dosage.

Cependant, il ne s'agit que d'un examen complémentaire qui doit nous aider dans les situations délicates, il ne remplace en rien l'examen clinique, il ne supprime pas les autres examens complémentaires parfois indispensables au diagnostic (Ponction lombaire en cas de suspicion de méningite).

De plus, il ne doit pas être demandé de manière disproportionnée afin d'éliminer tous les diagnostics graves. Son dosage doit être indiqué, justifié comme l'ensemble des examens complémentaires. Elle se révèle effectivement comme un bon marqueur biologique mais elle ne le restera que si son utilisation est maîtrisée par les praticiens que nous sommes.

De telles études d'évaluation des pratiques sont nécessaires afin d'éviter les dérives de prescriptions.

BIBLIOGRAPHIE

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;341:515-8.

Bigot S, Leblond P, Foucher C, Hue V, D'Herbomez M, Foulard M. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of acute pyelonephritis in Children. Arch Pediatr.

2005;12:1075-80.

Chalumeau M, Leroy S, Gendrel D, Breart G, Moulin F, Dubos F. Procalcitonin bedside testing in the pediatric emergency department. Arch Pediatr. 2007, 4

Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. Infection. 1998;26:236-41.

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial.

Lancet. 2004 21;363:600-7.

Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, Raymond J, Breart G, Gendrel D, Chalumeau M. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr.* 2006 ;149:72-6.

Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J; Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 ;22:895-903.

Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics.* 2003 ;112:1054-60.

Gendrel D. [Use of procalcitonin at the pediatric emergency room] *Arch Pediatr.* 2004 ;11:582-4.

Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 ;19:679-87

Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections.

Pediatr Infect Dis J. 1999;18:875-81.

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 ;24:1240-2.

Gervaix A. [Inflammatory markers in pediatric emergency care centers] Arch Pediatr. 2005 ;12:694-6.

Gervaix A, Pugin J. [Usefulness of procalcitonin in adults and children] Rev Med Suisse. 2005 30;1:872-4, 877.

Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child. 1999 ;81:417-21.

Kouame DB, Garrigue MA, Lardy H, Machet MC, Giraudeau B, Robert M. [Is procalcitonin able to help in pediatric appendicitis diagnosis?] Ann Chir. 2005 ;130:169-74

Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. Pediatrics. 2005 ;115:e706-9

Lorrot M, Moulin F, Coste J, Ravilly S, Guerin S, Lebon P, Lacombe C, Raymond J, Bohuon C, Gendrel D. [Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein,

interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections] *Presse Med.* 2000 29;29128-34.

Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, Lebon P, Brunet F, Raymond J, Gendrel D. [Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak] *Arch Pediatr.* 2002 ;9:358-64.

Massin MM, Montesanti J, Lepage P. Management of fever without source in young children presenting to an emergency room. *Acta Paediatr.* 2006 ;95:1446-50.

Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004 ;113:701-7.

Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C, Gendrel D. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child.* 2001 ;84:332-6.

Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, Kimura H, Morikawa A. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect.* 2004 ;48:199-205.

Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004;114:e249-54.

Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, Ausina V. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 ;23:136-8.

Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 ;22:963-8.

Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 ;22:438-42.

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 15;39:206-17.

Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 ;19:598-602.

Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004 ;4:620-30.

ANNEXES

Identité patient		
Délai fièvre		
Niveau max de température		
Tableau clinique initial		
Traitement reçu		
Indication de la PCT		
Autres examens	NFS, plaquettes	
	CRP	
	VS	
	Hémocultures	
	ECBU	
	LCR	
	RP, échographie	
Signes de gravité éventuels	Aspect toxique	
	Fréquence cardiaque	
	Autres signes de choc	
	Détresse respiratoire	
Résultat PCT		
Orientation		
Diagnostic final		

Intérêt PCT	Concordant avec les paramètres habituels	Discordant + gène	Discordant + apport
-------------	--	-------------------	---------------------

NOM : FERRON PRENOM : Anne

Titre de Thèse : Intérêt diagnostique du dosage de la procalcitonine aux urgences pédiatriques.

RESUME

La procalcitonine (PCT) est un marqueur discriminant d'infection bactérienne chez l'adulte. Les données s'accumulent en pédiatrie indiquant que la PCT pourrait présenter un intérêt diagnostique et pronostique.

Objectifs : le but du travail était d'identifier les indications où le dosage de la PCT constitue une aide diagnostique en pratique courante aux urgences pédiatriques.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective sur 2 mois, incluant l'ensemble des enfants ayant fait l'objet d'un dosage de PCT aux urgences. Pour chaque dossier, revu par 2 experts, le dosage de PCT a été jugé contributif ou non au diagnostic.

Résultats : L'étude menée sur 338 dossiers montre que le dosage de la PCT est utile au diagnostic dans 35 % des cas. C'est dans les situations de doute (méningites, infections respiratoires, fièvres isolées) que la PCT peut être utile. Le cas des infections urinaires est différent (rôle pronostique du marqueur).

Conclusion : La PCT ne doit être prescrite que dans les situations où son intérêt a été clairement établi. De telles études d'évaluation des pratiques sont nécessaires afin d'éviter les dérives de prescriptions, délétères pour tous.

MOTS-CLES

Infections bactériennes - Urgences - Enfant - Diagnostic
