

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2005

N°143

THESE

Pour le

DOCTORAT D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en chirurgie générale

Par

Bertrand CHERRIER

Né le 11 octobre 1973, à Saint Germain en Laye (78)

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2005

Intérêt du dosage de la Procalcitonine sérique dans le diagnostic des arthrites et ostéomyélites aiguës de l'enfant.

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Michel ROGEZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophie GUILLARD

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	1
2. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES, CLINIQUES, BIOCHIMIQUES.....	2
1. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES.....	2
2. CROISSANCE EN LONGUEUR DES MEMBRES	2
a. Croissance interstitielle	
b. Croissance sériée	
3. CARTILAGE DE CROISSANCE.....	3
a. Zone de croissance	
b. Zone de maturation	
c. Zone d'ossification	
4. ARTHRITE ET OSTEOMYELITIS	4
a. Arthrite septique	
b. Ostéomyélite	
5. PROCALCITONINE (PCT).....	7
a. Données biochimiques.	
b. Données cliniques	
3. MATERIELS ET METHODES.....	10
1. Critères d'inclusion	
2. Critères d'exclusion	
3. Paramètres cliniques à l'admission	
4. Paramètres biologiques à l'admission	
5. Radiographies à l'admission	
6. Prélèvements pour examen bactériologique	
1. Technique	
2. Prélèvements articulaires :	
3. Prélèvements métaphysaires :	
7. Techniques de dosage de la Procalcitonine	
1. détection semi-quantitative de la PCT	
2. LUMItest™PCT	
8. Résultats des dosages de Procalcitonine	
9. Classement des patients	
10. Recueil des résultats et analyse	
4. RESULTATS.....	16
1. RESULTATS CLINIQUES.....	16
a) Durée d'évolution, température	
b) Infection récente	
c) Porte d'entrée	
d) localisation douloureuse	
e) épanchement articulaire, douleur osseuse, inflammation locale	
f) mobilité articulaire	
g) hospitalisation	
h) diagnostic	
2. RESULTATS RADIOGRAPHIQUES.....	19
3. RESULTATS BIOLOGIQUES.....	20
a) Numération formule sanguine	
b) Protéine C-réactive (C-reactiv protein, CRP)	
c) Procalcitonine	

d) Hémocultures	
e) Examens urinaires	
f) Bactériologie ostéo-articulaire	
4. VALEURS DIAGNOSTIQUES DE LA PCT ET DE LA CRP.....	27
A. Valeur de la PCT en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique.....	27
a. Sensibilité	
b. Spécificité	
c. Valeur prédictive positive	
d. Valeur prédictive négative	
e. Rapport de vraisemblance	
B. Valeur de la PCT avec inclusion du groupe « enfants infectés sans preuve bactériologique ».....	28
a. Sensibilité	
b. Spécificité	
c. Valeur prédictive positive	
d. Valeur prédictive négative	
e. Rapport de vraisemblance	
C. Valeur diagnostique de la CRP en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique.....	28
a. Sensibilité	
b. Spécificité	
c. Valeur prédictive positive	
d. Valeur prédictive négative	
e. Rapport de vraisemblance	
D. Valeur de CRP avec inclusion du groupe « enfants infectés sans preuve bactériologique ».....	29
a. Sensibilité	
b. Spécificité	
c. Valeur prédictive positive	
d. Valeur prédictive négative	
e. Rapport de vraisemblance	
E. Courbes ROC (Receiver Operating Characteristics).....	30
a. Courbes du groupe infectés avec preuve bactériologique	
b. Groupe incluant tous les enfants	
5. DISCUSSION.....	32
1. PROCALCITONINE ET INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES.....	32
2. ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.....	34
a. Clinique	
b. Biologie	
c. Bactériologie	
3. COMPARAISON PCT-CRP.....	39
6. CONCLUSION.....	41
7. BIBLIOGRAPHIE.....	42

8. INTRODUCTION

Les douleurs ostéo-articulaires fébriles de l'enfant sont une cause fréquente de consultation aux urgences pédiatriques. Le diagnostic d'infection ostéo-articulaire bactérienne aiguë doit être posé le plus rapidement possible en urgence en raison des risques de complications et des séquelles, à court et long terme, chez ces malades. Les infections ostéo-articulaires sont graves car elles mettent en jeu le pronostic fonctionnel de l'enfant.

La difficulté diagnostique de l'infection ostéoarticulaire bactérienne aigüe est majeure car de nombreuses affections ont un tableau clinique relativement semblable. Aucun examen en urgence ni biologique, ni d'imagerie n'est spécifique de cette pathologie.

La procalcitonine (PCT) sérique est un nouveau marqueur de l'inflammation spécifique de l'infection bactérienne. Déjà utilisée dans le diagnostic de nombreuses pathologies pédiatriques, cette spécificité vis à vis des infections bactériennes n'a pas encore été testée pour les infections ostéo-articulaires chez l'enfant. Sa spécificité diagnostique permettrait de ne pas traiter à tort des patients indemnes d'infection.

Le but de cette étude est de mesurer la valeur de la PCT lors des infections bactériennes ostéo-articulaires de l'enfant, de déterminer sa sensibilité et sa spécificité pour ce diagnostic, ainsi qu'un éventuel seuil de positivité diagnostique à partir d'une série prospective de patients suspects d'infection ostéo-articulaire pris en charge dans le service de chirurgie pédiatrique du centre hospitalier universitaire de Nantes.

9. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES, CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES

La séparation des arthrites septiques, ostéoarthrites et ostéomyélites est réalisée sur la localisation primitive de l'infection. Toutefois une infection primitivement osseuse peut contaminer une articulation et une infection articulaire peut se compliquer d'ostéite.

6. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES.

L'os de l'enfant est une structure en croissance. L'ossification débute à la fin de la période embryonnaire. La matrice cartilagineuse ou membraneuse initiale est progressivement remplacée par du tissu osseux.

L'ossification de membrane est propre aux os de la calvaria et à quelques os de la face. L'activité ostéoblastique débute au centre de la matrice membraneuse, en formant des spicules osseux s'unissant pour former un réseau de tissus spongieux s'étendant en tache d'huile dans toutes les directions.

L'ossification enchondrale s'applique à l'ensemble du squelette des membres. Une matrice cartilagineuse issue du mésenchyme primitif va être progressivement remplacée par un tissu osseux.

La transformation cartilagineuse est rapide et dès la 7ème semaine, l'ébauche osseuse a sa forme presque définitive.

Un premier point d'ossification apparaît pendant la vie intra-utérine, lors de la pénétration du bourgeon vasculaire au sein de la matrice cartilagineuse. Situé au niveau de la diaphyse, l'ossification va se poursuivre en direction des épiphyses.

Les points d'ossification secondaires apparaissent dans les épiphyses en post-natal sauf au niveau de l'épiphyse fémorale distale, qui apparaît chez le fœtus à 36 semaines (point de Béclard).

7. CROISSANCE EN LONGUEUR DES MEMBRES

Elle dépend des cartilages de conjugaison. La pénétration de bourgeons vasculaires dans la matrice cartilagineuse entraîne les premiers phénomènes de résorption-ossification primaire avec mise en place d'un tissu osseux de type fibrillaire. La résorption-ossification secondaire va aboutir à l'élaboration d'un os lamellaire. A l'issue de ces phénomènes apparaît une structure médiane d'os spongieux entourée à ses deux extrémités d'une masse cartilagineuse.

a. Croissance interstitielle

Elle est simple, indifférenciée, multidirectionnelle. Rapide initialement, elle ralentit dès l'apparition des noyaux d'ossification secondaire. Elle est responsable des volumes et des formes qui dépendent des conditions biomécaniques.

b. Croissance sériée

La colonisation vasculaire suit l'apparition des foyers de calcifications épiphysaires et l'expansion centrifuge du front de calcification refoule les cellules cartilagineuses. Celles-ci formeront le cartilage articulaire à la périphérie de l'épiphyse. Au niveau de

la jonction métaphyso-épiphysaire c'est le cartilage de croissance qui en sera issu et un front de calcification va séparer l'os du bloc cartilagineux épiphysio-métaphysaire. La croissance sériée débute aux deux extrémités de la diaphyse. Elle est responsable de la croissance en longueur des os.

8. CARTILAGE DE CROISSANCE

L'apparition de la zone de croissance est, selon Trueta⁽¹⁾, due à l'apparition et au développement des cellules d'ossification épiphysaires. On distingue deux types de cartilages de croissance :

- centripète, sphérique, épiphysaire
- discal, à croissance axiale, métaphysaire

Trois phénomènes simultanés s'y déroulent : augmentation du développement cellulaire, hypertrophie chondrocytaire, synthèse de substance fondamentale.

Au sein du cartilage de croissance, on distingue quatre couches de l'épiphyse à la métaphyse et trois zones fonctionnellement différentes.

a. Zone de croissance

Elle est composée d'une couche de cellules germinales et d'une couche de cellules sériées.

Les cellules germinales sont petites, se divisent peu. Elles sont entourées d'une substance fondamentale abondante. C'est une zone de stockage à forte activité collagénique. La vascularisation est pauvre, issue des artères épiphysaires dont les artérioles se distribuent en « râteau », maintenant l'activité de la plaque conjugale.

Les cellules sériées sont empilées en colonnes, de cinq à trente cellules, séparées par des septa longitudinaux de structure fibrillaire dense. Au sommet des colonnes, les divisions cellulaires sont intenses. La hauteur de ces colonnes témoigne de l'activité du cartilage de croissance.

Cette zone est richement vascularisée à partir des vaisseaux épiphysaires, issus des artères épiphysaires médiales et latérales. Ces vaisseaux forment un cercle vasculaire à la jonction épiphysio-métaphysaire, les boucles vasculaires terminales se trouvent au sommet des colonnes.

b. Zone de maturation

Cette zone est avasculaire. Les cellules deviennent sphériques ou cubiques, empilées en série de quatre à douze cellules. Leur noyau se fragmente, le cytoplasme se vacuolise. La substance fondamentale se raréfie et les septa longitudinaux commencent à se calcifier.

c. Zone d'ossification

Les cellules sont dégénératives, empilées par deux ou quatre. La vacuolisation importante aboutit à leur éclatement et à leur nécrose. A ce niveau, l'invasion vasculaire est assurée par les vaisseaux métaphysaires. La minéralisation se poursuit et

les bandes de cartilage minéralisé sont remplacées, le long de la ligne d'invasion vasculaire, par du tissu osseux. Cette vascularisation provient des artères de division de l'artère nourricière diaphysaire et des perforantes métaphysaires. La terminaison de ces vaisseaux se trouve au niveau du front d'ossification, formant des boucles vasculaires, véritables lacs sanguins.

L'os en croissance est donc une « éponge » vasculaire, comprenant deux réseaux distincts, épiphysaire et métaphysaire, séparés de manière étanche au niveau du cartilage de croissance.

9. ARTHRITE ET OSTEOMYELITIS

La séparation entre arthrite et ostéomyélite est basée sur la localisation anatomique de l'infection. Il est nécessaire de rappeler qu'une infection primitivement osseuse peut contaminer l'articulation et qu'une infection articulaire peut se compliquer d'ostéite.

L'association d'une infection articulaire et métaphysaire est plus fréquente avant l'âge de 18 mois car chez le nouveau-né, la séparation des réseaux vasculaires métaphysaires et épiphysaires n'est pas établie. La vascularisation transphysaire est constituée de sinusoides veineux. Bien que la circulation sanguine s'y dirige de l'épiphyse vers la métaphyse, ils pourraient permettre la diffusion de l'infection métaphysaire vers l'épiphyse et l'articulation^(1,2). Trueta identifie trois périodes distinctes :

- Les vaisseaux métaphysaires, chez le très jeune enfant, franchissent directement la maquette cartilagineuse. L'apport sanguin est donc métaphysaire et épiphysaire.
- Lors de l'apparition du noyau d'ossification épiphysaire, le cartilage de croissance s'autonomise peu à peu jusqu'à former une véritable barrière entre épiphyse et métaphyse. La vascularisation épiphysaire devient indépendante de la vascularisation métaphysaire.
- A maturité osseuse, le cartilage de croissance se soude et laisse place à un réseau vasculaire intra-osseux.

a. ARTHRITE SEPTIQUE

Primitive ou secondaire à une infection osseuse, l'arthrite septique est définie comme l'infection d'une cavité articulaire par un agent pathogène bactérien. Le germe peut pénétrer l'articulation par effraction ou contaminer celle-ci par voie hématogène.

On décrit classiquement trois phases dans l'évolution de l'arthrite septique aiguë:

- Exsudative : la synoviale est congestive, oedematisée, l'articulation est le siège d'un exsudat leucocytaire.
- Purulente : la lutte entre lymphocytes et agents pathogènes va aboutir à la formation de pus entraînant une pyarthrose. Des micro-abcès apparaissent dans la synoviale. Le liquide purulent contient des enzymes protéolytiques (collagénases) qui vont détruire la structure cartilagineuse du cartilage articulaire. En outre, les lipopolysaccharides bactériens et l'interleukine I provoquent une libération de protéases produites par le chondrocyte lui-même⁽³⁾.
- Destructrice : stade le plus grave dans l'évolution de l'arthrite, la chondrolyse est majeure, le processus diffuse à l'épiphyse puis à la métaphyse, en franchissant le

cartilage de croissance. La destruction des cellules germinales du cartilage de croissance peut conduire à une véritable épiphysiodèse.

Le diagnostic d'arthrite septique doit être évoqué en premier devant toute manifestation articulaire accompagnée de manifestations infectieuses. De même, chez un enfant fébrile, toute douleur provoquée par la mobilisation d'un membre doit faire rechercher une localisation septique articulaire.

Le bilan biologique et radiographique est effectué en urgence mais le geste indispensable, diagnostique et thérapeutique est la ponction articulaire avec prélèvements de liquide articulaire envoyés pour analyse bactériologique, de préférence sur flacon d'hémoculture, et analyse cytologique et biochimique. Si une porte d'entrée est retrouvée, elle sera systématiquement prélevée.

Le traitement est mis en route dès les prélèvements bactériologiques réalisés. Il comporte :

- Un lavage articulaire après ponction, permettant d'évacuer les fausses membranes et les tissus nécrotiques libres intra-articulaires et de décompresser l'articulation
- Une antibiothérapie probabiliste, parentérale, double, adaptée au germe suspecté
- Une immobilisation antalgique simple par traction ou attelle.

L'ensemble de ce traitement doit permettre une évolution favorable en 24 à 48 heures. Le traitement intra-veineux sera poursuivi pendant 7 à 10 jours jusqu'à normalisation des paramètres biologiques avec un relais per-os sur 4 à 6 semaines. L'appui est interdit sur les membres porteurs pendant la durée de l'antibiothérapie.

b. OSTEOMYELITE

L'ostéomyélite est par définition une infection, le plus souvent à Staphylocoque doré, de l'os en croissance due à un germe atteignant l'os par voie hématogène. L'agent pathogène trouve chez l'enfant un site privilégié au niveau de la métaphyse des os longs où de larges sinusoides permettent un ralentissement du flux sanguin.

Le développement d'une ostéomyélite dépend d'une part de la virulence et de la concentration de germes et d'autre part de facteurs locaux et généraux (vascularisation locale, défenses immunitaires).

La clinique classique de l'ostéomyélite aiguë associe un syndrome septique franc (fièvre, frissons, altération de l'état général) et des signes locaux (douleur, érythème et œdème métaphysaire, mobilisation articulaire possible et peu algique). Toutefois, une douleur ostéo-articulaire aiguë isolée peut précéder le tableau septique et Faden⁽⁴⁾ a montré que le diagnostic est établi dans près d'un tiers des cas avant l'apparition de la fièvre dans les pays ayant un accès aux soins facile.

Les gestes indispensables au diagnostic sont le prélèvement d'hémocultures sanguines et la ponction métaphysaire voire l'abord chirurgical du foyer infectieux. Le liquide ponctionné sera prélevé de préférence sur flacon d'hémoculture, et une cytologie sera réalisée.

Outre le bilan biologique simple (numération formule sanguine, hémocultures périphériques, protéine C-réactive), d'autres examens peuvent être réalisés, sans que ceux-ci soient spécifique de ostéomyélite. La sensibilité de la scintigraphie au Technétium 99m est de l'ordre de 80%.

Le traitement sera débuté en urgence, une fois les prélèvements bactériologiques réalisés. L'antibiothérapie double, intraveineuse sera poursuivie jusqu'à disparition des signes généraux et locaux pour être relayée par un traitement per-os d'au moins un mois. L'immobilisation a un effet antalgique dans la prise en charge précoce du patient mais elle n'est pas systématique.

10. PROCALCITONINE (PCT)

a. Données biochimiques.

L'existence d'un précurseur biochimique de la calcitonine a été montrée dès 1975 par Moya⁽⁵⁾.

L'étude de la synthèse de la calcitonine à partir de lignées cellulaires de cancer médullaire thyroïdien humaine⁽⁷⁾ ou de rat⁽⁸⁾ a estimé son poids moléculaire à 15000 daltons.

Meisner⁽⁹⁾ a clairement repris les voies de synthèse de la PCT dans sa revue de 2002. La PCT appartient au groupe des « related-proteins », comprenant les calcitonin gene-related peptides (CGRP) I et II, l'amyline, l'adrénomédulline, la calcitonine et ses précurseurs.

Les gènes codant pour ces peptides sont situés sur les chromosomes 11 et 12. Ils sont présents dans de nombreuses autres espèces animales avec un large degré de conservation.

Le gène CALC-I, situé sur le chromosome 11 est codant pour la calcitonine, la procalcitonine I, II et la CGRP-I. C'est le seul gène identifié dans la synthèse de la PCT induite par l'inflammation.

Le produit d'expression de CALC-I dépend du type cellulaire incriminé, du stimulus de l'activation cellulaire et de la sensibilité cellulaire à ce stimulus. Ainsi, la calcitonine est-elle le principal produit de transcription de CALC-I dans les cellules C thyroïdiennes alors que CGRP-I est retrouvé au niveau du système nerveux, central ou périphérique⁽¹⁰⁾. CALC-I a été le premier gène pour lequel ces phénomènes d'épissage alternatif ont été mis en évidence⁽¹¹⁾.

La PCT est une protéine de 116 acides aminés⁽¹²⁾. Dans les conditions normales, l'hormone active est produite et sécrétée par les cellules C de la thyroïde après clivage spécifique par une endopeptidase en calcitonine, catacalcine et N-ProCT. En 1982, Jacobs⁽¹³⁾ montrait qu'il s'agissait d'une glycoprotéine. Cette glycosylation s'intégrait dans le processus de sécrétion protéique, lors de la traversée des membranes microsomales. Toutefois il semble que cette glycosylation soit transitoire, la PCT sanguine n'étant pas glycosylée.

La concentration plasmatique de la PCT est très stable, y compris dans les échantillons sanguins. La chute de concentration dans les prélèvements n'atteint que 12% au bout de 24h à température ambiante et 6% à 4°. Le type d'anticoagulation ou l'étude sur plasma ou sérum n'ont pas d'effet sur le dosage⁽¹⁴⁾.

Les concentrations plasmatiques de PCT ont été mesurées chez les sujets sains. On peut retrouver des petites quantités de PCT⁽¹⁵⁾ comprises entre 10 et 50 pg/ml.

L'élimination est essentiellement protéolytique, l'excrétion rénale faible, l'hémodiafiltration ou l'hémodiafiltration ne modifiant pas la concentration plasmatique^(16,17). La demi-vie est estimée entre 25 et 30 heures^(18,19).

La production de PCT pendant le syndrome septique reste mal connue. Les monocytes sont montrés comme une source sanguine de PCT, la quantité synthétisée est insuffisante pour expliquer l'augmentation plasmatique^(20,21). Si l'ARNm de la PCT est retrouvé chez le sujet

sain dans les cellules hépatiques, rénales, pulmonaires ⁽²²⁾, il semble que l'expression et la synthèse de la protéine soit majoritairement hépatique lors des phénomènes septiques ⁽²³⁾.

La PCT s'intègre dans la cascade de l'inflammation entre l'IL6, le TNF- α et la CRP ⁽²⁴⁾. Zeni rapporte une corrélation entre PCT et TNF- α chez des patients en choc septique ⁽²⁵⁾. L'augmentation de la concentration de la PCT est rapide et l'évolution de son taux sérique directement corrélée à l'évolution de la maladie.

La concentration sérique de PCT augmente 4 heures après l'injection d'endotoxines d'E. Coli chez le volontaire sain, atteint une valeur maximale stable entre 8 et 24 heures après l'injection. Le TNF- α et l'IL-6 atteignent leur pic plus rapidement (2 et 3 heures après l'injection) mais regagnent leurs taux résiduels après 6 à 8 heures ⁽²⁶⁾.

b. Données cliniques

La corrélation entre PCT et infection bactérienne a été mise en évidence par Assicot ⁽²⁷⁾ en 1993. Il a étudié les concentrations de PCT chez 72 enfants suspects d'infection. Les 19 patients présentant une infection bactérienne sévère avaient un taux de PCT élevé (6-53 ng/ml), alors que celui-ci restait normal chez les enfants non-infectés (<0,1 ng/ml). Une PCT comprise entre 0,1 ng/ml et 1,5 ng/ml était retrouvée chez les enfants présentant une infection virale ou localisée.

Depuis cette publication, la PCT a été testée dans toutes les situations diagnostiques par de nombreuses équipes.

Ainsi, les infections néonatales sont accompagnées d'une augmentation de la PCT (jusqu'à 400 ng/ml) plus rapide et plus spécifique que celle de la CRP ^(28,29,30).

La PCT sérique a une valeur discriminante très importante afin de différencier méningites bactériennes et virales ⁽³¹⁾. Gendrel ⁽³²⁾, dans une série de 59 enfants admis en urgence pour méningite, montre que les méningites bactériennes ont des taux de PCT élevés (en moyenne 58,5 ng/ml) alors que les méningites virales ne l'augmentent pas (0,32 ng/ml). Une valeur de PCT supérieure à 5 μ g/ml avait une sensibilité de 94% pour le diagnostic de méningite bactérienne et une spécificité de 100%. Ceci a été confirmé depuis par de nombreux auteurs ^(33,34,35).

La même équipe a montré que la PCT était augmentée dans les pyélonéphrites ⁽³⁶⁾ alors qu'elle restait normale dans les infections urinaires basses. De plus, les taux sériques apparaissaient corrélés à l'importance des lésions rénales. Gervais ⁽³⁷⁾ a confirmé ces résultats et a montré qu'une PCT « positive » permettait de prévoir les lésions rénales retrouvées à la scintigraphie chez 92% des patients.

Les taux de PCT d'enfants admis en réanimation étaient significativement plus élevés chez les enfants en choc septique que chez les enfants non infectés, porteurs d'une virose ou d'une infection localisée. De même, la valeur de PCT était directement liée au pronostic ⁽³⁸⁾.

Gendrel a évalué les taux de PCT chez 360 enfants se présentant dans un service d'urgences pédiatriques pour infection virale ou bactérienne ⁽³⁹⁾. Les auteurs estimaient que le dosage était utile au diagnostic et à la mise en route rapide du traitement antibiotique dans les infections bactériennes invasives. Les patients souffrant d'une infection bactérienne localisée dont les hémocultures restaient négatives présentaient une PCT supérieure à 1 ng/ml avec une

sensibilité diagnostique de 83%. Ces résultats ont été confirmés depuis par de nombreuses équipes⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

La même valeur seuil a été proposée pour différencier, chez l'enfant, les pneumopathies virales et bactériennes avec une meilleure spécificité par rapport à la CRP pour une sensibilité identique^(43,44).

Chez les enfants neutropéniques, une PCT élevée était significative d'une surinfection bactérienne fébrile qu'elle soit localisée ou généralisée, ce que ne montrait pas la CRP^(45,46).

De même, les sujets adultes infectés par le HIV1 avaient une PCT élevée en cas d'infection bactérienne sévère alors que celle-ci restait normale en cas d'infection localisée, fongique ou à mycobactéries⁽⁴⁷⁾.

Peu d'études portent spécifiquement sur la pathologie ostéo-articulaire. Dans une série de patients adultes, Söderquist et coll.⁽⁴⁸⁾ ont observé une augmentation de la PCT sérique lorsque les arthrites bactériennes étaient compliquées d'une bactériémie.

Kuuliala et coll.⁽⁴⁹⁾ ont montré récemment que la PCT était anormale lors d'infections bactériennes, chez des patients symptomatiques d'arthrite réactionnelle ou de polyarthrite rhumatoïde. Martinot⁽⁵⁰⁾ a comparé PCT et CRP dans une étude prospective comparant arthrites septiques et arthrites rhumatismales ou cristallines chez l'adulte. Il apparaît que si la PCT est un bon marqueur de l'infection bactérienne, sa sensibilité faible n'en fait pas un bon test diagnostique. De plus la procalcitonine était significativement plus augmentée lors d'une arthrite septique d'origine hématogène que lors d'une inoculation directe.

Aucune équipe ne s'est pour le moment intéressée à la procalcitonine dans les infections ostéoarticulaires de l'enfant.

10. MATERIELS ET METHODES

L'étude réalisée est un travail monocentrique, conduit au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes de Mars 2001 à Octobre 2004. Du fait du protocole mis en place, l'étude s'est déroulée hors loi Huriet.

Deux services cliniques ont été impliqués dans sa réalisation :

- le service des urgences pédiatriques (Pr. POTEL)
- le service de chirurgie pédiatrique (Pr. ROGEZ),

Deux laboratoires ont réalisé les examens biologiques de l'étude :

- Laboratoire de Biochimie (Dr ORSONNEAU)
- Laboratoire de Bactériologie (Dr FRELAND)

La prise en charge des patients n'a pas été modifiée par la réalisation de cette étude, tant lors de l'évaluation clinique que du bilan biologique et radiographique fait à l'admission et de l'attitude thérapeutique. Les valeurs de la PCT n'ont été connues qu'à la fin de l'étude et n'ont pas été prises en compte lors du choix du traitement.

11. Critères d'inclusion

Tous les enfants de 1 mois à 15 ans et 3 mois admis aux urgences pédiatriques présentant une douleur ostéo-articulaire aiguë et ayant un bilan sanguin ont été inclus dans l'étude. Les paramètres cliniques, biologiques et radiographiques ont été ensuite consignés sur un cahier de protocole mis en place pour l'étude. Un cahier a été réalisé par patient.

12. Critères d'exclusion

- nourrisson de moins de 1 mois (<30 jours) ;
- enfant de plus de 15 ans et 3 mois (dépassement de l'âge d'admission en chirurgie pédiatrique) ;
- patient ayant reçu une antibiothérapie dans les trois jours précédant l'admission ;
- tumeur ostéo-articulaire visible sur la radiographie réalisée lors de l'admission ;
- douleur chronique ;
- ostéite chronique ;
- antécédent récent de chirurgie ostéo-articulaire.

13. Paramètres cliniques à l'admission

Les paramètres cliniques ont été consignés sur la feuille d'observation des urgences par le premier examinateur du patient puis reportés sur le cahier de protocole mis en place pour l'étude. Les éléments relevés sont :

- température corporelle à l'admission ;
- date de début des signes ;
- durée d'évolution ;
- os ou articulation douloureux ;
- existence d'une inflammation péri-articulaire ou péri osseuse ;
- existence d'un épanchement articulaire ;
- amplitudes articulaires normales ou non, mesurées si possible ;

- recherche d'une porte d'entrée cutanée ;
- antécédent d'infection récente ;
- existence d'un traitement antérieur.

14. Paramètres biologiques à l'admission

Ils ont été réalisés dès le premier examen du patient. Leurs résultats ont été reportés sur le cahier de protocole.

- Numération formule sanguine (NFS) ;
- C-reactiv protein (CRP) : tube sec 5ml ;
- Procalcitonine (PCT) : dosage fait sur le même tube que celui de la CRP, pas de prélèvement sanguin supplémentaire ;
- Hémodultures : au moins deux prélèvements, réalisés sur flacon aérobie type BACTEC™ et répétés lors des pics fébriles ;
- Bandelette urinaire, si celle-ci revenait positive : réalisation d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU).

15. Radiographies à l'admission

Elles ont comporté deux incidences orthogonales centrées sur la zone douloureuse. La présence ou l'absence de lésion osseuse était vérifiée ainsi que l'existence d'un épanchement articulaire.

16. Prélèvements pour examen bactériologique

Les prélèvements au niveau de l'articulation ou de la métaphyse douloureuse ont été réalisés avant toute antibiothérapie. L'urgence du prélèvement était estimée par l'opérateur, selon la tolérance clinique du patient.

Les prélèvements ont été réalisés soit au bloc opératoire du service des urgences soit au bloc opératoire de chirurgie pédiatrique.

Toutes les interventions se sont déroulées sous anesthésie générale. Une voie veineuse a été mise en place avant l'intervention.

1. Technique

Une fois l'anesthésie réalisée, la zone de ponction a été préparée par lavage antiseptique. L'installation du patient a permis un abord direct de l'articulation ou de la métaphyse concernée (décubitus dorsal +/- table de support du membre supérieur ou position de Lauenstein pour l'abord de l'articulation coxo-fémorale par voie obturatrice).

Le champ opératoire a été préparé par application d'antiseptiques locaux (polyvidone iodée ou hexamidine) puis le champage réalisé.

L'aiguille de ponction a été rincée à l'héparine.

L'abord direct à l'aiguille de l'articulation ou de la métaphyse, sous contrôle de l'amplificateur de brillance si nécessaire, a permis dans un premier temps d'aspirer à la seringue l'épanchement articulaire ou le liquide métaphysaire. Son volume a été quantifié et le liquide de ponction a été réparti en différents échantillons.

L'articulation a été alors lavée par injection de Na Cl stérile. Le liquide de lavage fut recueilli par aspiration. Cette manipulation a été recommencée jusqu'à recueillir un liquide clair. Le point de ponction a été nettoyé par application d'antiseptique, un pansement sec mis en place. L'immobilisation n'a pas été systématique.

2. Prélèvements articulaires :

- Etude cytologique : prélèvement dans un tube sec (quelques gouttes)
- Etude bactériologique :
 - Pot de bactériologie standard : pour examen direct et mise en culture, envoyé par transporteur ou un membre du personnel au laboratoire
 - Flacon BACTEC™ pédiatrique, maximum 3 cm³ du liquide prélevé. Si la quantité est insuffisante, ensemencement avec 1 cm³ de solution de Na Cl stérile ayant servi pour le premier rinçage de l'articulation.
 - Flacon PORTAGERM™ pour examen direct et mise en culture, envoyé le lendemain au laboratoire de bactériologie si le prélèvement est réalisé en dehors des heures ouvrables.

3. Prélèvements métaphysaires :

- Etude cytologique : la première goutte de liquide métaphysaire ponctionnée est utilisée pour réaliser un myélogramme. Plusieurs frottis sont réalisés et envoyés une fois secs au laboratoire d'hématologie.
- Etude bactériologique :
 - Pot de bactériologie standard : pour examen direct et mise en culture, envoyé par transporteur ou un membre du personnel au laboratoire
 - Flacon BACTEC™ pédiatrique, maximum 3 cm³ du liquide prélevé. Si la quantité est insuffisante, ensemencement avec 1 cm³ de solution de Na Cl stérile ayant servi pour le premier rinçage de l'articulation.
 - Flacon PORTAGERM™ pour examen direct et mise en culture, envoyé le lendemain au laboratoire de bactériologie, si le prélèvement est réalisé en dehors des heures ouvrables.

L'ensemble des prélèvements ont été identifiés par une étiquette jaune « protocole PCT ». Les parents ont reçu une lettre d'information concernant la réalisation du dosage (annexe).

17. Techniques de dosage de la Procalcitonine

1. détection semi-quantitative de la PCT

Le test PCT-Q™, commercialisé par la société B-R-A-H-M-S Diagnostica GmbH (Allemagne) est un test immunochromatographique proposé dans le cadre du diagnostic et du suivi du traitement lors des infections bactériennes sévères et des syndromes septiques. Le résultat est obtenu en 30 minutes, ne nécessite aucun appareil spécifique ni calibration.

Il utilise un anticorps monoclonal murin anti-catacalcine conjugué à l'or colloïdal (traceur) et un anticorps polyclonal de mouton anti-calcitonine.

Après que le sérum ou le plasma du patient a été appliqué sur la bande de test (200µl), le traceur se lie à la PCT et réalise des complexes antigènes-anticorps marqués. Ces complexes migrent par capillarité dans le module de test et se lient à l'anticorps anti-calcitonine fixé en un complexe de type « sandwich ».

La coloration de la bande est directement proportionnelle à la concentration de PCT de l'échantillon et peut être comparée à un référentiel. Quatre intervalles de concentration sont proposés :

- < 0,5 ng/ml : un syndrome septique sévère est peu probable, en revanche une infection localisée ne peut être écartée.
- 0,5-2 ng/ml : une infection ou un sepsis est possible mais nécessite d'autres investigations. Un sepsis sévère est peu probable.
- 2-10 ng/ml : présence d'une infection bactérienne compliquée d'un syndrome inflammatoire systémique probable, en dehors de circonstances telles que traumatisme majeur ou choc cardiogénique.
- >10 ng/ml : sepsis sévère ou choc septique probable, haut risque de défaillance multi-viscérale.

La validité de la mesure est donnée par la présence d'une bande test.

Une hémolyse peut perturber la précision du test. Ce test est fortement corrélé au dosage quantitatif de la PCT.

2. LUMItest™PCT

Le LUMItest™ PCT est une méthode immuno-luminométrique commercialisée par B-R-A-H-M-S Diagnostica GmbH (Allemagne). Il permet un dosage quantitatif de la PCT dans l'échantillon testé. Sa réalisation demande deux heures.

Deux anticorps monoclonaux de souris sont nécessaires au test. Ils reconnaissent la PCT sur deux sites différents. L'anticorps anti-calcitonine est soluble, marqué (acridine). L'anticorps anti-catacalcine est fixé sur les parois des tubes tests.

Lors de l'incubation, les deux anticorps réagissent avec la PCT contenue dans l'échantillon. Un complexe de type « sandwich » est alors formé et celui-ci est lié à la surface du tube. Une fois l'incubation réalisée, le traceur en excès est ôté du tube. Le tube est rincé.

La quantité de traceur liée au tube après rinçage est alors quantifiée en mesurant le signal luminescent par un luminomètre adapté. L'intensité du signal (mesuré en RLU : relative light units) est directement proportionnelle à la concentration de PCT de l'échantillon. Une courbe standard est construite (calibrée par des concentrations connues de PCT humaine recombinante). La concentration de PCT dans l'échantillon est donnée par le report sur la courbe standard de la luminescence observée. La concentration est mesurée en nanogrammes par millilitre d'échantillon.

18. Résultats des dosages de Procalcitonine

Dans un premier temps, l'analyse a été réalisée par le test PCT-Q™, donnant un résultat semi-quantitatif.

Une sérothèque a été réalisée afin d'obtenir secondairement, pour chacun des échantillons, un résultat quantitatif précis à l'aide du LUMItest™PCT. Cette concentration précise, exprimée en ng/ml, a servi à l'analyse des résultats.

En accord avec la littérature et les recommandations du fabricant du test, une concentration de PCT supérieure à 0,5 ng/ml a été considérée comme pathologique.

19. Classement des patients

A la révision des dossiers, après que soit obtenu l'ensemble des données, les patients ont été classés en 3 groupes selon leurs résultats biologiques et leur évolution clinique. Le dosage de la PCT a été réalisé après la prise en charge des patients et son résultat n'a pas été pris en compte dans le classement clinique des patients.

- Groupe « infection ostéo-articulaire »

Il comprend les enfants présentant une douleur ostéoarticulaire aiguë pour lesquels a été mis en évidence un germe à l'examen direct et/ou lors de la culture dans au moins un des milieux suivants :

- Liquide articulaire
- Sang métaphysaire
- Hémocultures.

- Groupe « sans infection ostéo-articulaire »

Il comprend les enfants présentant une douleur ostéo-articulaire aiguë et les critères suivants :

- Evolution favorable sans antibiothérapie
- Si ponction chirurgicale :
 - Bactériologie négative
 - Cytologie non en faveur d'un processus infectieux ($<10^3$ cellules/mm³, $<25\%$ de polynucléaires neutrophiles)

- Groupe « infection ostéo-articulaire probable sans preuve bactériologique »

Il comprend les patients présentant une douleur ostéoarticulaire aiguë avec les critères suivants :

- Signes cliniques initiaux d'arthrite ou ostéomyélite : température $>37^{\circ}5$, douleur et limitation articulaire, douleur osseuse, signes inflammatoires locaux
- Signes biologiques initiaux en faveur d'un processus infectieux : Hyperpolynucléose neutrophile, CRP >4
- Cytologie du liquide articulaire en faveur d'un processus infectieux : $>10^4$ éléments/mm³, $>85\%$ de polynucléaires altérés
- Cytologie du sang métaphysaire en faveur d'un processus infectieux : présence de polynucléaires altérés
- Evolution clinique et biologique favorable sous traitement antibiotique
- Absence d'évolution à long terme vers une arthrite chronique juvénile

Afin de comparer deux groupes dont le diagnostic est posé avec certitude, le groupe des enfants avec une infection prouvée a été initialement comparé au groupe des enfants indemnes. Le troisième groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique a été joint au groupe des infections prouvées dans une deuxième analyse.

20. Recueil des résultats et analyse

Les données cliniques, biologiques et radiographiques ont été consignées sur un cahier spécialement mis en place pour l'étude. Ces données ont été reprises dans un tableau Excel©. A partir de cette feuille de calcul, les résultats ont été calculés à l'aide du logiciel Statview© (SAS institute) pour l'obtention des statistiques descriptives. Les variables cliniques et biologiques entre les groupes d'enfants ont été comparées à l'aide du test de Mann-Whitney. Les différences ont été jugées significatives pour $p < 0,05$.

Les calculs des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives (VPP), valeurs prédictives négatives (VPN) et rapports de vraisemblance ont été réalisés pour les différents paramètres étudiés (dosages de Procalcitonine et de CRP). Les courbes ROC (receiver operating characteristic) ont alors été établies pour ces deux paramètres biologiques.

Les différents calculs répondent au théorème de Bayes. Les enfants appartenant à une même série, il n'est donc pas nécessaire de connaître la prévalence des pathologies étudiées.

Les sensibilités et spécificités ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives peuvent être calculées à partir d'un tableau de contingence 2x2.

	Malades	Non malades	
Test +	Vrais positifs (VP)	Faux positifs (FP)	VP+FP
Test -	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)	VN+FN
	VP+FN	FP+VN	

- La sensibilité est définie par le rapport $VP/(VP+FN)$. Elle représente la probabilité que le test soit positif si le sujet est atteint de la maladie considérée.
- La spécificité est définie par le rapport $VN/(FP+VN)$. Elle représente la probabilité que le test soit négatif si le sujet est indemne de la maladie.
- La valeur prédictive positive est définie par le rapport $VP/(VP+FP)$. Elle représente la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le test est positif.
- La valeur prédictive négative est définie par le rapport $VN/(VN+FN)$. Elle représente la probabilité que le sujet soit indemne de la maladie si le test est négatif.
- Le rapport de vraisemblance est défini par le rapport $Sensibilité/(1-Spécificité)$. Il représente le rapport entre la probabilité d'un résultat positif chez les patients atteints et la probabilité de ce même résultat chez les patients indemnes.

11.RESULTATS

De janvier 2001 à octobre 2004, 117 enfants ont été inclus dans le protocole.

L'âge moyen des patients est de 71 mois (minimum 8 mois-maximum 14ans et 8 mois, médiane 5ans et 8 mois).

On compte 27 enfants infectés avec une preuve bactériologique, 26 enfants infectés sans preuve bactériologique et 64 enfants non-infectés.

5. RESULTATS CLINIQUES

a) Durée d'évolution, température

Les enfants ont été admis aux urgences pédiatriques en moyenne 73,4 heures, soit 3 jours, après le début des signes cliniques (4h-104h, médiane 24h).

Les enfants du groupe non-infecté avaient une durée d'évolution de 70,3 heure, soit 2,9jours, (4h-104h, médiane 24heure) .

Leur température corporelle était en moyenne de 37,01°C (35,2°C-39,5°C ; médiane 36,9°C)

Chez les enfants infectés avec preuve bactériologique, la durée d'évolution était de 64 heures, soit 2,6jours, (6h-160h, médiane 24h).

Leur température corporelle moyenne était de 38,3°C (35,9°C-40,2°C ; médiane 38,2°C)

Le groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique a consulté 102,16 heures, soit 4,25 jours, après le début des signes (4h-288h, médiane 48heures) ;

Leur température corporelle moyenne s'élevait à 37,4°C (35,9°C-39,2°C ; médiane 37°C).

Entre le groupe des enfants infectés avec bactériologie positive et les enfants non infectés les différences de température sont significatives ($p<0,01$). De même, entre l'ensemble des enfants infectés et les enfants non infectés, les températures sont significativement différentes ($p<0,001$).

b) Infection récente

Quarante trois enfants ont présenté une infection récente avant le début de la douleur, 74 n'avaient pas d'antécédent infectieux.

Parmi les 43 enfants qui ont présenté un antécédent infectieux, 10 ont été classés à la fin de l'étude comme infectés avec preuve bactériologique (23,26%) et 10 sans preuve bactériologique (23,26%). Dans ce groupe, on retrouvait :

- 1 arthrite de hanche
- 2 eczémas infectés
- 1 herpès buccal
- 1 impétigo
- 1 ostéomyélite du genou
- 10 infections de la sphère ORL
- 1 roséole

- 1 gastro-entérite aiguë
- 2 otites aiguës

Cinq de ces enfants étaient récemment traités par antibiotiques. 1 a été classé infecté avec preuve, 4 ont été classés infectés sans preuve.

Vingt-trois enfants ont été classés comme non-infectés (53,49%). On retrouvait comme antécédent infectieux :

- 3 angines
- 12 infections ORL
- 1 bronchite
- 1 gastro-entérite
- 1 conjonctivite
- 1 érythème polymorphe
- 1 lymphangite surinfectée
- 1 varicelle
- 2 viroses

8 de ces enfants étaient récemment traités par antibiotiques.

c) porte d'entrée

L'examen des 53 enfants infectés a permis de retrouver 12 fois une porte d'entrée cutanée probable.

d) localisation douloureuse

Dans le groupe des enfants infectés avec preuve, l'examen initial notait :

- 5 douleurs de la cheville
- 9 gonalgies
- 10 douleurs de hanches
- 1 douleur de sacro-iliaque
- 1 localisation au coude
- 1 localisation aux mains

Dans le groupe des enfants infectés sans preuve, on notait :

- 1 douleur du calcaneum
- 2 douleurs de chevilles
- 9 gonalgies
- 11 douleurs de hanches
- 1 lombalgie
- 1 localisation aux mains
- 1 douleur de l'épaule

Dans le groupe des enfants non-infectés, l'examen notait :

- 3 douleurs du pied ou de la cheville (calcaneum 1, cheville 2)
- 8 gonalgies
- 51 douleurs de hanches
- 1 lombalgie
- 1 polyarthralgie

	Membre supérieur			Membre inférieur				
	Epaule	Coude	Main	Sacrum	Hanche	Genou	Cheville	Calcanéum
Infectés		1	1	1	10	9	5	
Infectés sans preuve bactériologique	1			1	11	9	2	1
Non infectés				2	51	8	2	1

Tableau 1 : résumé des localisations douloureuses

e) épanchement artriculaire, douleur osseuse, inflammation locale

- Enfants infectés

Un épanchement artriculaire a été retrouvé chez 23 des 53 patients infectés (43,39%)
 Une douleur à la palpation osseuse a été retrouvée chez 15 enfants du groupe infecté (28,30%). Dans ce même groupe, on retrouvait 10 inflammations péri-osseuses (18,87%) et 22 inflammations péri-articulaires (41,51%)

- Enfants non-infectés

Les enfants non-infectés ne présentaient que 3 douleurs osseuses (4,69%). Un épanchement artriculaire n'a été retrouvé que chez 9 des 64 patients non-infectés (14,06%). Seuls 3 enfants présentaient une inflammation péri-articulaire (4,69%) et aucun n'avait d'inflammation péri-osseuse.

	Epanchement artriculaire	Douleur osseuse	Inflammation péri-osseuse	Inflammation péri-articulaire
Enfants infectés	23	15	10	22
Enfants non infectés	9	3	0	3

Tableau 2 : résumé des observation cliniques

f) mobilité artculaire

Elle s'est avérée anormale chez 83,02 % des patients infectés (44 sur 53) et chez 82,81% (53 sur 64) des patients non infectés. Les amplitudes n'ont pas été mesurées.

g) hospitalisation

Tous les enfants infectés, avec ou sans preuve bactériologique ont été hospitalisés d'emblée. 2 enfants non infectés sur 64 n'ont pas été hospitalisés et ont été revus en consultation à 8 jours.

h) diagnostic

Le diagnostic définitif a été porté au vu des différents éléments cliniques, radiologiques, biologiques et bactériologiques de chaque enfant. Dans le groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique, un argument fort a été l'amélioration clinique sous traitement antibiotique.

On distingue dans le groupe infecté avec preuve 16 ostéomyélites (59,26%) et 11 arthrites septiques (40,74%), soit un total de 27 enfants.

Dans le groupe infectés sans preuve, on retrouve : 9 ostéomyélites (34,62%), 1 spondylodiscite (3,85%) et 16 arthrites septiques (61,54%), soit 26 enfants au total.

Le groupe non infecté est réparti en : 5 premières manifestations d'arthrite chronique juvénile (7,81%), 52 hanches douloureuses de l'enfant (81,25%), une talalgie non traumatique (1,56%) et 6 épanchements articulaires aseptiques atraumatiques (9,38%), pour un total de 64 enfants.

	Ostéomyélite aïgue	Arthrite septique	spondylodiscite
Infectés	16	11	
Infectés sans preuve	9	16	1

Tableau 3 : résumé des diagnostics des enfants infectés

2. RESULTATS RADIOGRAPHIQUES

Un examen radiographique a été pratiqué à tous les patients. Il comprenait deux clichés, en incidence orthogonale, centrés sur l'articulation douloureuse.

Les 10 arthrites septiques documentées n'avaient aucune lésion osseuse radiographique. Sur 16 ostéomyélites documentées, 15 n'avaient pas de signes radiographiques, 1 avait un flou métaphysaire.

Parmi les 16 arthrites septiques non documentées, 14 n'avaient pas de signes osseux. Deux présentaient un début de flou épiphysaire. Quatre ostéomyélites non documentées sur 9 présentaient des lésions osseuses (flou métaphysaire). Les cinq autres avaient des radiographies normales.

Les épanchements intra-articulaires n'ont été mis en évidence que lors de la réalisation d'une échographie, qui n'était pas systématique.

3. RESULTATS BIOLOGIQUES

a) Numération formule sanguine

Elle a été prélevée systématiquement dans le bilan initial.

Les résultats suivant les groupes définis au départ sont présentés dans le tableau 4.

	Leucocytose (10 ⁹ /ml)	Polynucléose neutrophile (10 ⁹ /ml)	Hémoglobine (g/dl)	Thrombocytose (10 ⁹ /ml)
Infectés avec preuve	12,075 10⁹/ml (5,660-21,750 ; médiane 11,400 10 ⁹ /ml)	8,079 10⁹/ml (3,780-15,610 ; médiane 7,750 10 ⁹ /ml)	12,41g/dl (10,2-14,1 ; médiane 12,5 g/dl)	292,481 10⁹/ml (142-481 10 ⁹ /ml, médiane 282 10 ⁹ /ml)
Infectes sans preuve	11,431 10⁹/ml (5,380-24,300 ; médiane 10,205 10 ⁹ /ml)	6,267 10⁹/ ml (2,440-12,640 ; médiane 5,190 10 ⁹ /ml)	11,88g/dl (10,2-13,6 ; médiane 11,9 g/dl)	311,077 10⁹/ml (132-574 ; médiane 297 10 ⁹ /ml)
Non infecté	10,069 10⁹/ml (3,56-18,01 ; médiane 9,415 10 ⁹ /ml)	5,337 10⁹/ml (1,590-10,950 ; médiane 5,040 10 ⁹ /ml)	12,57g/dl (9,7-14,5 ; médiane 12,5 g/dl)	312,115 10⁹/ml (109-478 ; médiane 315 10 ⁹ /ml)
Groupe infection prouvée vs. Pas d'infection	p=0,027	p=0,0002	p=0,53	p=0,13
Groupe infection vs. Pas d'infection	p=0,04	p=0,03	p=0,3	p=0,2

Tableau 4 : numération formule sanguine des groupes étudiés

b) Protéine C-réactive (C-reactiv protein, CRP)

Elle a été dosée chez tous les enfants inclus dans l'étude. Les résultats suivant les groupes sont présentés dans le tableau 5.

CRP en mg/l	Moyenne	Minimum	Maximum
CRP (infectés avec preuve)	52,28	<4	214
CRP (infectés sans preuve)	43,41	<4	216,4
CRP (non infectés)	19,32	<4	72,8
Groupe infection prouvée vs. Pas d'infection	p<0,0001	Groupe infection vs. Pas d'infection	p<0,0001

Tableau 5 : Comparaison des dosages de CRP

Dans chaque groupe, il est possible de différencier les résultats de la CRP suivant la pathologie :

- Groupe des enfants infectés avec preuve bactériologique (tableau 6)

	Crp moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Arthrite	47,59	<4	214	27,1
Ostéomyélite	45,7	<4	140,2	39,25

Tableau 6 : Comparaison des CRP entre arthrites et ostéomyélites

Les différences observées entre arthrites et ostéomyélites ne sont pas significatives (p=0,62)

- Groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique (tableau 7)

	Crp moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Arthrite	30,73	<4	98,5	20,45
Ostéomyélite	50,38	5,3	216,4	35,2
Spondylodiscite	10,1	10,1	10,1	10,1

Tableau 7 : Comparaison des CRP entre arthrites et ostéomyélites

Les différences observées entre arthrites et ostéomyélites ne sont pas significatives (p=0,56)

- Groupe des enfants non infectés (tableau 8)

	Crp moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
ACJ	23,26	<4	72,8	4,3
Épanchement aseptique	18,85	<4	34,9	23,4
Hanche douloureuse	4,13	<4	67,2	<4
Talalgie	<4	<4	<4	<4

Tableau 8 : Comparaison des CRP entre arthrites et ostéomyélites

- c) Procalcitonine

Dosage semi-quantitatif

Réalisé lors de l'admission du malade, il comporte 4 intervalles de résultats (<0,5ng/ml, 0,5<<2ng/ml, 2<<10ng/ml, >10ng/ml).

Les résultats pour les différents groupes sont présentés dans les tableaux suivants.

- Groupe des enfants infectés avec preuve bactériologique (tableau 9)

PCT en ng/ml	<0,5	0,5<<2	2<<10
Arthrite	10	0	1
Ostéomyélite	11	5	0

Tableau 9 : PCT-Q test enfants infectés avec bactériologie positive

- Groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique (tableau 10)

PCT en ng/ml	<0,5	0,5<<2	2<<10
Arthrite	15	1	0
Ostéomyélite	7	1	1
Spondylodiscite	1	0	0

Tableau 10 : PCT-Q test enfants infectés avec bactériologie négative

- Groupe des enfants non infectés (tableau 11)

PCT en ng/ml	<0,5	0,5<<2	2<<10
ACJ	5	0	0
Épanchement aseptique	5	1	0
Hanche douloureuse	51	1	0
talalgie	1	0	0

Tableau 11 : PCT-Q test enfants non infectés

Dosage quantitatif

Il a été réalisé à la fin de l'étude, une fois les données collectées, sur l'ensemble des sérums conservés en sérothèque.

La procalcitonine moyenne de chaque groupe est donnée dans le tableau 12 :

PCT en ng/ml	Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
PCT (infectés avec preuve)	0,54	<0,019	10	0,125
PCT (infectés sans preuve)	0,214	<0,019	3,05	0,059
PCT (non infectés)	0,061	<0,019	0,95	0,022
Groupe infection prouvée vs. Pas d'infection	p<0,0001	Groupe infection vs. Pas d'infection	p<0,0001	

Tableau 12 : PCT sanguine des différents groupes d'enfants

Les résultats de PCT au sein de chaque groupe est exprimé dans les tableaux 13,14 et 15 :

- Groupe des enfants infectés avec preuve bactériologique (tableau 13)

PCT en ng/ml	Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Arthrite	0,995	<0,019	10	0,091
Ostéomyélite	0,236	<0,019	0,630	0,133

Les différences observées ne sont pas significatives (p=0,20).

- Groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique (tableau 14)

PCT en ng/ml	Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Arthrite	0,093	<0,019	0,584	0,059
Ostéomyélite	0,452	<0,019	3,05	0,79
Spondylodiscite	0,023	0,023	0,023	0,023

Les différences observées ne sont pas significatives (p=0,7).

- Groupe des enfants non infectés (tableau 15)

PCT en ng/ml	Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
ACJ	0,069	0,020	0,123	0,075
Épanchement aseptique	0,285	<0,019	0,954	0,212
Hanche douloureuse	0,036	<0,019	0,523	<0,019
Talalgie	<0,019	<0,019	<0,019	<0,019

d) Hémocultures

L'ensemble des hémocultures réalisées n'a permis de mettre en évidence que 5 types de germes.

Sur 117 patients, 109 ont été prélevés pour hémoculture (93,16%). 6 patients n'ont pas été prélevés (5,13%), aucun d'entre eux n'a été classé comme infecté.

19 prélèvements sont revenus positifs (17,43%). Les germes retrouvés sont :

- 12 staphylocoques dorés (63,16%)
- 2 staphylocoques coagulase négative (10,53%)
- 2 streptocoques A (10,53%)
- 1 streptocoque mitis (5,26%)
- 1 pneumocoque (5,26%)
- 1 klebsiella oxytoca (5,26%)

Selon la pathologie, on retrouve les résultats du tableau 16 et 16bis:

	Hémoculture négative	Hémoculture positive
Arthrite	22	5
Ostéomyélite	12	14

Tableau 16

	Staphylocoque coag -	Staphylocoque aureus	Streptocoque A	Streptocoque mitis	Streptocoque pneumoniae	Kiebsiella oxytoca
Arthrite	2	1	1	0	0	1
Ostéomyélite	0	11	1	1	1	0
TOTAL	2	12	2	1	1	1

Tableau 16 bis

e) Examens urinaires

Dans tous les cas, une bandelette urinaire a été réalisée. Seule 1 sur 110 est revenue positive. L'examen cyto bactériologique des urines de ce patient est resté stérile. Le patient n'a pas présenté d'infection osseuse.

f) Bactériologie ostéo-articulaire

Sur les 117 enfants, 52 ponctions articulaires et 24 ponctions métaphysaires ont été effectuées. 14 enfants ont eu à la fois ponction métaphysaire et articulaire (11,97%), 55 n'ont pas eu de ponction (47,01%), 38 n'ont eu qu'une ponction articulaire (32,48%), 10 n'ont eu qu'une ponction métaphysaire (8,55%).

Les différents prélèvements réalisés pour chaque diagnostic sont résumés dans le tableau 17.

	Ponction métaphysaire	Ponction articulaire	Ponction articulaire et métaphysaire	Pas de ponction	TOTAL
Arthrite prouvée	0	10	1	0	11
Ostéomyélite prouvée	6	0	8	2	16
Arthrite non prouvée	0	16	0	0	16
Ostéomyélite non prouvée	3	0	4	2	9
Spondylodiscite non prouvée	0	0	0	1	1
ACJ	0	0	0	5	5
Épanchement aseptique	0	0	1	5	6
Hanche douloureuse	0	12	0	40	52
Talalgie	1	0	0	0	1

Tableau 17 : prélèvements réalisés chez les enfants de la série

La flore bactérienne retrouvée a été fonction du mode de prélèvement. Plusieurs supports ont été utilisés :

- Flacon de bactériologie standard stérile
- Bactec (flacon d'hémoculture), ensemencé par le liquide de ponction ou par le liquide de lavage
- Portagerm

Le tableau 18 montre les résultats bactériologiques obtenus pour chaque type de prélèvement dans le groupe des patients infectés.

Pour les 11 diagnostics prouvés d'arthrite, les résultats en fonction du prélèvement sont :

- Hémocultures : elles sont revenues positives 5 fois : 45% de positivité
- Flacon de bactériologie standard : 3 cultures positives sur 11 arthrites : 27,3% de positivité.
- Bactec™: seuls 9 liquides articulaires sur 11 ont été ensemencés sur Bactec™. 7 prélèvements sur 9 ont mis en évidence un agent infectieux (78%). On retrouve 4 *Kingella kingae* (57,1%), 2 staphylocoques aureus (28,6%), 1 staphylocoque epidermidis (14,3%).
- Portagerm™ : il n'a pas été utilisé lors des prélèvements pour arthrite.

Pour les 16 ostéomyélites prouvées, les résultats sont :

- Hémocultures : 14 hémocultures sont positives sur les 16 prélevées : 87,5% de positivité
- Flacon de bactériologie standard : 6 prélèvements sur 16 sont positifs : 37,5%. Les germes mis en évidence sont 4 staphylocoques aureus (66,7%), 2 streptocoques A (37,5%).

- Bactec™: Seuls 11 prélèvements ont été ensemencés sur Bactec™. 8 de ces prélèvements sont revenus positifs, soit 72,7%. On retrouve 2 streptocoques A (25%), 5 staphylocoques aureus (62,5%), 1 pneumocoque (12,5%).
- Portagerm™ : il n'a pas été utilisé.

Tableau 18 : Flore bactérienne mise en évidence dans les différents prélèvements

	Germe	Nombre de cas	Hémoculture	Flacon de bactériologie	Bactec	portagerm
Arthrite	Kingella kingae	4	-	-	+	Nr
	Kiebsiella oxytoca	1	+	-	-	Nr
	Staphylocoque epidermidis	1	-	-	+	Nr
	Staphylocoque epidermidis	1	+	-	-	Nr
	Staphylocoque aureus	2	-	+	+	Nr
	Staphylocoque aureus	2	+	-	Nr	Nr
	Streptocoque A	1	+	+	Nr	Nr
Ostéomyélite	Staphylocoque aureus	1	-	+	Nr	Nr
	Staphylocoque aureus	3	+	-	-	Nr
	Staphylocoque aureus	3	+	-	+	Nr
	Staphylocoque aureus	2	+	+	Nr	Nr
	Staphylocoque aureus	2	+	Nr	Nr	Nr
	Staphylocoque aureus	2	+	+	+	Nr
	Streptocoque A	1	-	+	+	Nr
	Streptocoque A	1	+	+	+	Nr
	Streptocoque mitis	1	+	-	-	Nr
	Pneumocoque	1	-	-	+	Nr

(Nr = non réalisé)

4. VALEURS DIAGNOSTIQUES DE LA PCT ET DE LA CRP

F. Valeur de la PCT en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique

Dans un premier temps, les calculs sont effectués en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique.

Vingt-sept enfants sont considérés comme infectés avec preuve bactériologique, 64 enfants sont considérés comme non infectés.

Le dosage quantitatif de la PCT a été réalisé pour chacun de ces enfants. Le seuil de positivité de la PCT est donné par le fabricant du test (B-R-A-H-M-S Diagnostica GmbH, Allemagne), en fonction des différentes études déjà réalisées. La valeur seuil est à 0,5 ng/ml.

On peut donc construire le tableau de contingence suivant :

	Infectés	Non infectés	
PCT \geq 0,5 ng/ml	4	2	6
PCT<0,5 ng/ml	23	62	85
	27	64	

a. Sensibilité

Au seuil de 0,5 ng/ml, la sensibilité de la PCT est calculée à $4/27=0,15$. Cela signifie que 15% des malades seront dépistés par le dosage de PCT.

b. Spécificité

La spécificité de la PCT au seuil de 0,5 ng/ml est calculée à $62/64=0,97$. 97% des enfants non infectés auront une PCT inférieure à 0,5ng/ml.

c. Valeur prédictive positive

La valeur prédictive positive de la PCT au seuil de 0,5 ng/ml est donnée par le rapport $4/6=0,67$. Il existe donc une probabilité d'être « infecté » de 67% si la PCT est positive.

d. Valeur prédictive négative

La valeur prédictive négative de la PCT au seuil de 0,5 ng/ml est donnée par le rapport $62/85=0,73$. Si le test est négatif, le sujet a une probabilité de 73% d'être indemne d'infection ostéo-articulaire.

e. Rapport de vraisemblance

Au seuil de 0,5 ng/ml, le rapport de vraisemblance est de $0,15/(1-0,97)$ soit 5.

G. Valeur de la PCT avec inclusion du groupe « enfants infectés sans preuve bactériologique »

Le groupe comprend 53 enfants considérés comme infectés, avec ou sans preuve bactériologique et 64 enfants non infectés.

On peut donc établir le tableau de contingence suivant :

	Infectés	Non infectés	
PCT ≥ 0,5 ng/ml	7	2	9
PCT < 0,5 ng/ml	46	62	108
	53	64	

a. Sensibilité

Elle est donnée par le rapport $7/53=0,13$. Le dosage sérique de PCT ne dépiste donc que 13% des enfants infectés au seuil de 0,5 ng/ml.

b. Spécificité

Elle est donnée par le rapport $62/64=0,97$. 97% des enfants non infectés auront une PCT inférieure à 0,5 ng/ml.

c. Valeur prédictive positive

Elle est calculée par le rapport $7/9=0,78$. Si l'enfant est infecté, la probabilité que sa PCT sérique soit supérieure à 0,5 ng/ml est de 78%.

d. Valeur prédictive négative

Elle est calculée par le rapport $62/108=0,57$. si la PCT sérique de l'enfant est inférieure à 0,5 ng/ml, celui-ci a 57% de probabilité d'être indemne.

e. Rapport de vraisemblance

Il est donné par le rapport $0,13/(1-0,97)$, soit 4,3.

H. Valeur diagnostique de la CRP en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique

Dans un premier temps, les calculs sont effectués en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique.

La valeur seuil utilisée est celle du laboratoire de biochimie du CHU de Nantes. Elle est positive si supérieure ou égale à 4 mg/l

On peut construire le tableau de contingence suivant :

	Infectés	Non-infectés	
CRP \geq 4 mg/ml	24	23	47
CRP<4 mg/ml	3	41	44
	27	64	

a. Sensibilité

Au seuil de 4 mg/ml, la sensibilité de la CRP est calculée à $24/27=0,89$. Cela signifie que 89% des malades seront dépistés par le dosage de CRP.

b. Spécificité

La spécificité de la CRP au seuil de 4 mg/ml est calculée à $41/64=0,64$. Soixante quatre pour cent des enfants « non infectés » auront une CRP inférieure à 4 mg/l.

c. Valeur prédictive positive

La valeur prédictive positive de la CRP au seuil de 4 mg/ml est donnée par le rapport $24/47=0,51$. Pour un enfant, il existe donc une probabilité d'être « infecté » de 51% si la CRP est positive.

d. Valeur prédictive négative

La valeur prédictive négative de la CRP au seuil de 4 mg/ml est donnée par le rapport $41/44=0,93$. Si le test est négatif, le sujet a une probabilité de 93% d'être indemne d'infection ostéo-articulaire.

e. Rapport de vraisemblance

Au seuil de 4 mg/ml, le rapport de vraisemblance est de $0,89/(1-0,64)$ soit 2,47.

I. Valeur de CRP avec inclusion du groupe « enfants infectés sans preuve bactériologique »

Le groupe comprend 53 enfants considérés comme infectés, avec ou sans preuve bactériologique et 64 enfants non infectés.

On peut donc établir le tableau de contingence suivant :

	Infectés	Non infectés	
CRP \geq 4 mg/ml	46	23	69
CRP<4 mg/ml	7	41	48
	53	64	

a. Sensibilité

Elle est donnée par le rapport $46/53=0,87$. Le dosage sérique de CRP dépiste donc 87% des enfants infectés au seuil usuel du laboratoire.

b. Spécificité

Elle est donnée par le rapport $41/64=0,64$. Soixante quatre pourcent des enfants non infectés auront une CRP inférieure à 4 mg/ml.

c. Valeur prédictive positive

Elle est calculée par le rapport $46/69=0,67$. Si l'enfant est infecté, la probabilité que sa CRP sérique soit positive est de 67%.

d. Valeur prédictive négative

Elle est calculée par le rapport $41/48=0,85$. si la CRP sérique de l'enfant est inférieure à 4 mg/l , celui-ci a 57% de probabilité d'être indemne.

e. Rapport de vraisemblance

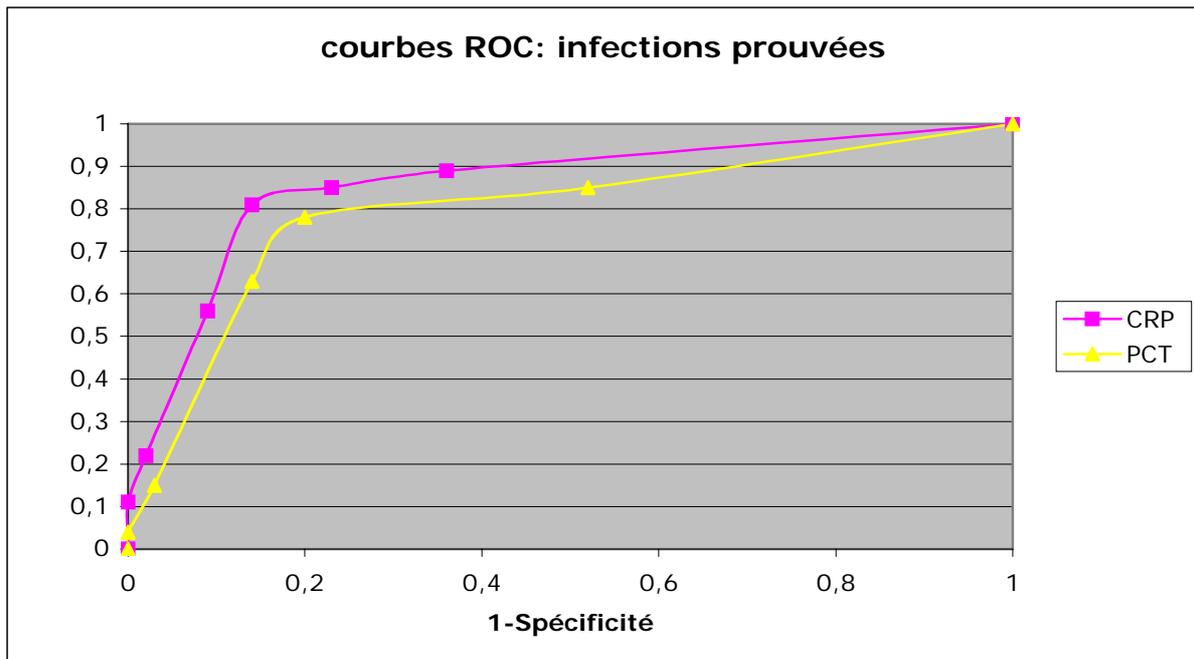
Il est donné par le rapport $0,13/(1-0,97)$, soit 4,3.

J. Courbes ROC (Receiver Operating Characteristics)

Le dosage de PCT sérique représente une série de variables continues. Il est donc possible, en faisant varier le seuil de positivité du dosage de PCT sérique, d'établir une courbe de sensibilité en fonction de la spécificité. On peut réaliser une courbe ROC selon les mêmes modalités pour le dosage de CRP sérique.

a. Courbes du groupe infectés avec preuve bactériologique

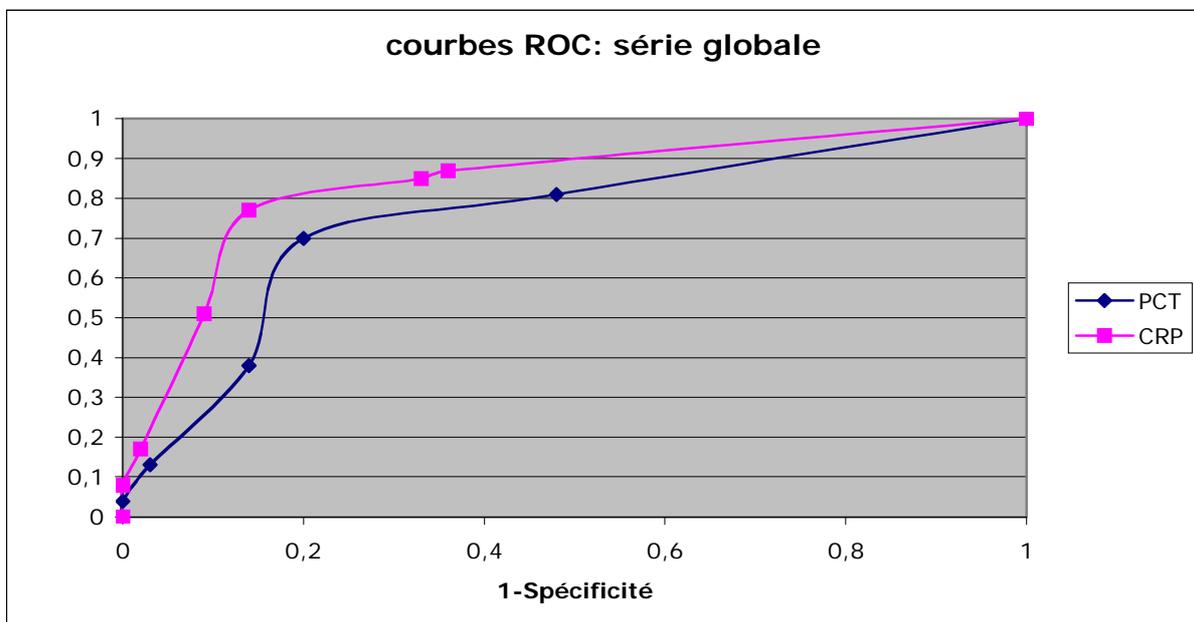
A l'aide de plusieurs tableaux de contingences réalisés à différents seuils de PCT sérique et de CRP sérique, il est possible de tracer les courbes du graphique 1.



Courbe 1 : Infections documentées

b. Groupe incluant tous les enfants

En incluant tous les enfants de la série, et selon des modalités de calcul identiques, on obtient les courbes du graphique 2.



Courbe 2 : Série globale

Ces courbes permettent de comparer deux tests diagnostics en fonction de leur spécificité et de leur sensibilité. Il est de même possible de choisir un seuil de positivité pour un test diagnostic en fonction de la pathologie étudiée.

12.DISCUSSION

4. PROCALCITONINE ET INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES

la procalcitonine est une protéine de 116 acides aminés dont la séquence est identique à la prohormone de la calcitonine⁽¹²⁾. Dans des conditions métaboliques normales, la calcitonine, hormone active, est produite et sécrétée par les cellules C thyroïdiennes après une protéolyse spécifique intracellulaire. Dans les cas d'infections sévères ou de syndrome septique franc, la procalcitonine est retrouvée intacte dans le sang. Son origine reste controversée mais il semble qu'une production hépatique soit la principale source de PCT lors des épisodes septiques⁽²³⁾.

La PCT est l'une des cytokines intervenant dans la cascade de l'inflammation. Son taux plasmatique croît dès la 2^{ème} heure post-stimulation pour atteindre un pic à la 12^{ème} heure. Elle trouve sa place entre le TNF- α et l'interleukine 6, qui atteignent leur pic plasmatique 2 heures après le stimulus, et la CRP, qui n'atteint son pic plasmatique qu'à la 48^{ème} heure⁽²⁶⁾.

Depuis la première étude de Gendrel et Bohuon, la procalcitonine est devenue un outil diagnostique efficace pour discriminer infection bactérienne et non bactérienne dans des tableaux cliniques tels que méningites, pneumopathies, pancréatites aiguës, pyélonéphrites ou syndrome de défaillance multi viscérale. Le seuil de positivité du test utilisé (LUMItest PCT, BRAHMS) est défini par une PCT sérique supérieure à 0,5 ng/ml, taux déterminé par l'analyse des concentrations sériques dans un grand échantillon de patients sains. Toutefois les différentes études réalisées montrent des valeurs seuil variables, pouvant parfois atteindre 2ng/ml.

Deux études sont orientées sur la pathologie ostéo-articulaire. Söderquist⁽⁴⁸⁾ compare, parmi d'autres marqueurs de l'inflammation, les taux de PCT sérique chez des patients adultes présentant une arthrite microcristalline ou infectieuse. La comparaison des PCT moyennes ne permet pas d'observer une différence significative entre les deux groupes de malades. Martinot⁽⁵⁰⁾ contredit récemment ces résultats. Son travail sur la PCT dans le diagnostic des arthrites septiques, microcristallines et inflammatoires montre une corrélation forte entre PCT augmentée et arthrites infectieuses. Les deux études se rejoignent toutefois sur un point. Une arthrite associée à une bactériémie augmente significativement la PCT sérique. Selon Gendrel⁽³¹⁾ ou Lacourt⁽⁵¹⁾, les phénomènes inflammatoires, lors d'une infection articulaire, restent surtout localisés et confinés à l'articulation. Les symptômes locaux sont prépondérants face au syndrome septique général responsable de l'activation importante de la cascade de cytokines à laquelle appartient la PCT. L'apparition de la bactériémie traduit une diffusion systémique de l'infection, responsable d'une réponse inflammatoire plus forte et généralisée entraînant l'augmentation de la PCT.

Il n'existe pas de travail s'intéressant à l'étude de la PCT lors des infections ostéo-articulaires aiguës chez l'enfant.

Deux types de dosages de PCT ont été utilisés dans notre étude: le dosage semi quantitatif PCT-Q test et le dosage quantitatif LUMItest PCT (B-R-A-H-M-S Diagnostica GmbH, Allemagne). L'intérêt du dosage semi quantitatif est sa rapidité d'exécution. La validité de ce test est donnée par l'apparition d'une bande test lors des manipulations. Toutefois son résultat reste soumis à caution, de faux-positifs ayant été décrits⁽⁵²⁾.

Dans le groupe des enfants infectés avec preuve bactériologique, le PCT-Q test n'est revenu positif que dans 6 cas sur 27 enfants infectés. Toutefois, dans deux cas, la bande test était absente, le résultat donné n'est pas considéré comme valide. De plus, il est possible qu'un certain nombre de ces tests aient été mal calibrés.

Le LUMItest PCT, quantitatif, est plus long de réalisation mais a l'avantage de la précision. Dans notre série, au seuil de 0,5 ng/ml, seuls 4 patients présentaient une PCT sérique élevée. Il s'agissait d'enfants présentant une atteinte ostéo-articulaire (3 ostéomyélites, 1 arthrite) associée à un syndrome septicémique franc.

Les taux moyens de PCT observés dans notre série sont variables suivant les groupes. Les enfants du groupe infectés avec preuves bactériologiques présentent une PCT sérique la plus élevée (0,54 ng/ml, médiane 0,125 ng/ml). Dans ce même groupe, la température corporelle moyenne est la plus élevée (38,3°C, médiane 38,2°C). Les enfants du groupe « infection sans preuve bactériologique » présentent un tableau clinique moins franc, une température corporelle initiale normale (37,4°C, médiane 37°C). Leur PCT sanguine moyenne est calculée à 0,214 ng/ml (médiane 0,059 ng/ml).

Dans le groupe des enfants non infectés la PCT sanguine est basse (0,061 ng/ml, médiane 0,022 ng/ml) et une température corporelle moyenne normale (37,01°C, médiane 36,09°C).

Les différences de température corporelle observées sont significatives entre les groupes d'enfants infectés et sains. Il en est de même pour les dosages de PCT.

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de différence significative lors du dosage de PCT entre les enfants atteints d'arthrite et d'ostéomyélite, quel que soit le groupe d'enfant considéré. En revanche, il existe une forte corrélation entre syndrome septique clinique, dont le témoin est la température corporelle, et l'existence d'une PCT augmentée.

Ces observations rejoignent celles de Gendrel ou de Söderquist. En effet, pour Gendrel, l'élévation de la PCT lors des infections localisées (abcès,...) n'est effective qu'à partir du moment où le patient présente un syndrome inflammatoire général. Pour Söderquist, dans son étude des différents paramètres de l'inflammation dans les arthrites inflammatoires ou infectieuses, il n'existe une augmentation significative de la PCT qu'à l'apparition d'une bactériémie. Nous retrouvons des conclusions identiques. Plus le syndrome inflammatoire est franc (enfants infectés avec preuve bactériologique) et associé à une bactériémie (mise en évidence par les hémocultures), plus la PCT est élevée.

La sensibilité du dosage de PCT sérique est faible au seuil de 0,5 ng/ml quel que soit le groupe d'enfants atteints considéré (0,15 pour le groupe « enfants infectés avec preuve bactériologique et 0,13 pour l'ensemble des enfants traités pour infection ostéo-articulaire aiguë). Une PCT sérique anormale n'est retrouvée, dans notre série, que chez 15% des enfants malades. Ce dosage sérique est en revanche très spécifique (0,97 quel que soit le groupe d'enfants « infectés » considéré). Quarante-vingt dix-sept pourcent des enfants non malades ont une PCT inférieure au seuil de 0,5 ng/ml.

La valeur prédictive positive du dosage de PCT sérique est de 0,67 si l'on ne considère que les enfants infectés avec preuve bactériologique et de 0,78 avec tous les enfants considérés comme malades. Le dosage sérique de PCT, s'il est positif, ne permettra de dépister que 78 % des enfants malades. La valeur prédictive négative du dosage de PCT est calculée à 0,73 dans le groupe enfants infectés avec preuve bactériologique et à 0,57 lorsque tous les enfants sont pris en compte. Dans notre série, si un enfant présente une PCT sérique inférieure à 0,5 ng/ml, il n'a que 57% de chance d'être indemne. Les rapports de vraisemblance calculés étant supérieurs à 1, ils valident ces observations.

Le dosage de la PCT sérique ne semble donc pas être un bon test dans le diagnostic des arthrites et ostéomyélites aiguës chez l'enfant dans notre série, au seuil usuellement utilisé de 0,5 ng/ml. Cela est confirmé par les valeurs prédictives positives et négatives. Or, devant la gravité de ces infections, il est nécessaire de dépister et de traiter tous les enfants atteints, quitte à traiter des enfants indemnes.

En revanche ce test, très spécifique, pourrait être utilisé comme test de confirmation diagnostique. Ces résultats dépendent du seuil de positivité choisi. Le choix d'un seuil différent peut amener à modifier ces conclusions.

5. ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Autrefois de pronostic sombre, car Poncet⁽⁵³⁾ écrivait en 1890 : « Nous ne savons pas [...] stériliser le milieu intérieur, en faire l'antisepsie, lorsqu'il est envahi par le staphylocoque et le streptocoque. Jusqu'à ce que nous ayons acquis sur ce point des notions qui nous manquent aujourd'hui, nous ne pourrions opposer à la maladie qu'un traitement local [...] ». , l'histoire naturelle des infections ostéo-articulaires de l'enfant s'est considérablement modifiée depuis l'utilisation des antibiotiques.

a. Clinique

L'ostéomyélite hématogène est une infection osseuse par un germe présent dans le torrent circulatoire. Chez l'enfant, ce germe trouve un site privilégié au niveau de la métaphyse des os longs, où existe un réseau vasculaire permettant un ralentissement du flux sanguin dans de larges sinusoides⁽¹⁾. Dans notre série les enfants présentant une ostéomyélite avaient un âge moyen de 76 mois, soit 6 ans et 4 mois. Pour Faden⁽⁵⁴⁾ l'âge moyen est de six ans.

La présentation classique de l'ostéomyélite aiguë hématogène associe un syndrome septique franc (température, frissons, altération de l'état général) et des douleurs métaphysaires de type inflammatoire. Une douleur locale ou une boiterie précède souvent le tableau septique. C'est pourquoi une pathologie infectieuse ostéo-articulaire doit être exclue chaque fois qu'un enfant présente une boiterie ou une douleur ostéo-articulaire aiguë. A partir des critères diagnostics de Peltola et Vahvanen^(55,56), Abuamara⁽⁵⁷⁾ affirme le diagnostic d'ostéomyélite aiguë à l'aide des résultats de la ponction métaphysaire, de la présence d'un germe pathogène dans les hémocultures ou d'un examen tomodensitométrique ou scintigraphique en faveur du diagnostic. Ces deux derniers examens présentent des risques non négligeables et n'ont pas été pratiqués de manière systématique dans notre étude. Nous n'avons pas tenu compte de leur résultat pour le classement des patients. Seuls étaient pris en compte la clinique, la numération formule sanguine, les résultats bactériologiques et le dosage de CRP sérique.

Dans notre série, seize patients ont présenté une ostéomyélite aiguë documentée bactériologiquement. Dix patients ont présenté un tableau d'ostéomyélite aiguë sans que le germe ait pu être identifié. Les enfants ont été considérés comme infectés. La réponse au traitement était un argument diagnostique important.

Le diagnostic d'arthrite septique doit toujours être évoqué en premier devant une inflammation articulaire accompagnée de manifestations infectieuses. De même, une douleur à la mobilisation articulaire chez un enfant fébrile doit faire rechercher une localisation articulaire septique. Dans notre série, les enfants présentant une inflammation articulaire

fébrile ont systématiquement été considérés comme présentant une arthrite septique, suivant en cela Rombout⁽⁶²⁾. Le traitement antibiotique était initié une fois la ponction articulaire réalisée. Onze enfants présentaient une arthrite septique dont le germe a pu être identifié dans les différents prélèvements. Seize enfants présentaient un tableau d'arthrite septique aigüe sans que les prélèvements n'identifient un agent pathogène. Ces enfants ont été traités de la même façon que les enfants présentant une arthrite à culture positive, comme le recommande Lyon⁽⁵⁸⁾. Cet auteur ne rapporte une identification du germe lors de la ponction que dans 30% des cas et observe 70% d'arthrites supposées septiques à bilan bactériologique négatif. Glorion⁽⁵⁹⁾, dans sa série de 51 arthrites du genou souligne la difficulté d'identification bactériologique à partir des prélèvements, avec 68% de prélèvements de liquide articulaire négatifs.

Les tableaux cliniques présentés par les enfants présentant une infection ostéo-articulaire aiguë sont variables et souvent atypiques. Dans la série de Choban⁽⁶⁰⁾, les auteurs ont retrouvé cinq ostéomyélites et six arthrites septiques lors de l'examen de 60 enfants adressés pour trouble de la marche. Un seul de ces enfants avait un bilan biologique (NFS,CRP) normal. Taylor⁽⁶¹⁾ retrouve 21 infections ostéo-articulaires dans une série de 509 hanches irritables. Pour cet auteur, les éléments diagnostics les plus discriminants sont une normalité de la radiographie (différence d'excentration des têtes fémorales inférieure à 2mm), une vitesse de sédimentation supérieure à 20mm à la première heure et une température corporelle supérieure à 38°C.

Abuamara, dans sa série, retrouve une consultation précoce des patients (moins de 4 jours après le début des signes) dans près de 60% des cas. Dans notre série, les patients ont consulté en moyenne 73 heures (environ 3 jours) après le début des signes. Le tableau clinique présenté était souvent pauvre. La température moyenne des enfants non infectés était normale (37,01°C) ainsi que celle des enfants infectés sans preuve bactériologique (37,4°C). Les enfants du groupe infecté avec preuve présentaient un syndrome septique modéré avec une température corporelle peu inquiétante (38,3°C), sans frissons ni altération de l'état général. Cela rejoint les observations de Faden. Dans sa série, le diagnostic est porté avant l'apparition de la température dans près d'un tiers des cas. Ces tableaux cliniques s'observent principalement dans les pays possédant un accès aux soins facile. En revanche, la présentation classique reste fréquente, quoique inférieure aux ostéomyélites chroniques, dans les régions moins favorisées⁽⁶²⁾.

Dans les antécédents, nous n'avons retrouvé que 43 infections récentes. Vingt patients (46%) ont été classés comme « infectés », avec ou sans preuve bactériologique. Les infections bactériennes ont été souvent à la source d'une infection ostéo-articulaire documentée mais le germe n'a jamais été mis en évidence au niveau de la porte d'entrée supposée. Une antibiothérapie orale était en cours chez 5 patients considérés comme infectés. Quatre de ces enfants ont été classés infectés sans preuve. Il est probable que ce traitement a décapité l'infection ostéo-articulaire en évolution. Toutefois, ces patients ont bien répondu au traitement antibiotique intraveineux, sans nécessiter de changement d'antibiothérapie.

Abuamara retrouve une atteinte des articulations distales (coude, poignet, main, genou, cheville, pied) quasi identique à l'atteinte proximale (sacro-iliaque, hanche, épaule). Nous retrouvons cette distribution dans notre étude (24 atteintes proximales et 29 atteintes distales).

Les signes locaux sont retrouvés fréquemment, quoique atténués. Dans notre série, les enfants infectés, avec ou sans preuve bactériologique et présentant un tableau d'ostéomyélite, avaient

dans près d'un tiers des cas une douleur à la palpation métaphysaire. En revanche, l'inflammation péri-osseuse métaphysaire n'était retrouvée que dans 19% des cas.

Un épanchement articulaire a été retrouvé cliniquement chez 23 des 27 patients suspects d'arthrite septique. Quatre enfants ne présentaient qu'une inflammation péri-articulaire.

En revanche, le groupe des patients non infectés ne présentait pas ou peu de signes locaux francs. Cette forte différence clinique doit attirer l'attention de l'examineur lors de la prise en charge de l'enfant.

b. Biologie

Un bilan biologique simple a été pratiqué dès l'accueil des patients. Il comprenait une numération formule sanguine, un dosage de protéine C-réactive et une bandelette urinaire.

Les résultats des différents paramètres de l'inflammation sont classiquement élevés à la phase floride de l'infection ⁽⁶³⁾. Kocher⁽⁶⁴⁾ a établi un algorithme décisionnel à partir d'éléments cliniques et biologiques pour le diagnostic des arthrites de hanches. Une hyperleucocytose supérieure à 12000/mm³ est un facteur associé fortement au diagnostic d'arthrite de hanche. Luhmann⁽⁶⁵⁾ reprend les critères de Kocher dans une série rétrospective de hanches douloureuses. L'hyperleucocytose et l'augmentation des polynucléaires neutrophiles apparaissent comme significativement différentes entre les patients présentant une arthrite de hanche (avec ou sans mise en évidence du germe) et les patients présentant une synovite aiguë transitoire.

Dans une étude prospective de la même équipe⁽⁶⁶⁾, une hyperleucocytose supérieure à 12000/mm³ est un prédicteur fort dans le diagnostic d'arthrite septique aiguë de hanche. L'auteur ne s'intéresse pas à la formule sanguine et seule lui importe la leucocytose. Jung⁽⁶⁷⁾ a réalisé un travail similaire. Le seuil de l'hyperleucocytose était un peu plus faible (11000/mm³) et l'hyperleucocytose restait l'un des principaux facteurs diagnostics d'arthrites septiques. Notre série met en évidence une différence significative de résultat de numération formule sanguine entre les différents groupes étudiés. En effet, l'ensemble des enfants infectés présente une hyperleucocytose plus importante que les enfants non infectés (12075-11431/mm³ vs 10069/mm³, p=0,04). L'étude des formules sanguines au sein des différents groupes montre des différences encore plus importantes. En effet, le groupe des patients infectés avec preuve bactériologique présente une polynucléose neutrophile moyenne de 8079/mm³ (67% des leucocytes) significativement (p=0,03) différente de celle des enfants non infectés (5337/mm³, 53%). Dans notre série, un argument fort en faveur du diagnostic d'infection ostéo-articulaire aiguë est l'augmentation des polynucléaires neutrophiles.

c. Bactériologie

La difficulté d'isolement des germes mis en cause dans ces infections est reportée dans de nombreuses séries. Lyon ne rapporte que 30% d'identification en utilisant un flacon de bactériologie standard. En revanche, l'utilisation de plus en plus fréquente des flacons d'hémoculture type BACTEC permet une augmentation significative de ce résultat. Ainsi Luhmann⁽⁶⁸⁾ ou Christiansen⁽⁶⁹⁾ retrouvent respectivement 59% et 58% de prélèvements positifs avec cette mise en culture directe du prélèvement, au bloc opératoire, par le clinicien effectuant la ponction articulaire. Dans notre série, dans le groupe des enfants avec preuve bactériologique, les prélèvements ont été réalisés sur flacon standard de bactériologie pour les 11 arthrites et sur flacon d'hémocultures pour 9 patients. L'identification à partir de flacons standard n'a été possible que dans 27% des cas. Nous sommes proche des résultats de Lyon

pour ce type de prélèvements. Dans ce même groupe, les prélèvements sur flacons Bactec ont permis de retrouver l'agent pathogène dans 78% des cas.

Dans le groupe des enfants infectés sans preuve bactériologique, 16 ponctions articulaires ont été réalisées. Quatorze ponctions ont été mises en culture immédiatement sur flacon d'hémoculture et sont restées négatives. Dans le groupe comprenant tous les enfants infectés, 7 prélèvements sur flacon d'hémoculture sur 23 sont revenus positifs, soit 30,4%. Ce résultat peut paraître faible mais d'une part les enfants ont été vus précocement après le début des signes cliniques, ne permettant peut être pas une prolifération suffisante des germes dans le liquide articulaire et d'autre part, il est probable que certains enfants qui ont été considérés comme arthrite septique « sans preuve bactériologique » ont été traités par excès. Seize liquides articulaires ont été prélevés sur flacon standard. Aucun n'a pu apporter d'information bactériologique sur l'épisode en cours. Sur l'ensemble des arthrites, seuls 3 prélèvements en flacon standard sur 27 ont permis de mettre le germe en évidence (11%).

L'intérêt de la mise en culture immédiate sur flacon d'hémoculture est majeur dans ce type de pathologie et a pu être montré lors de ce travail. L'utilisation des flacons Bactec est aujourd'hui réalisée systématiquement dans le service de chirurgie pédiatrique.

Les germes retrouvés dans les arthrites sont fonction de l'âge de l'enfant.

- Avant l'âge de trois mois, staphylocoque doré, streptocoque B et entérobactéries gram -négatif sont le plus fréquemment mis en évidence.
- Entre trois mois et cinq ans, Staphylocoque doré et Haemophilus type b étaient le plus souvent en cause, plus rarement pneumocoque ou streptocoque A. La généralisation du vaccin anti-Haemophilus a fortement réduit le nombre d'atteintes ostéo-articulaires dues à ce germe.
- Après cinq ans, sauf circonstances particulières (immunodépression, drépanocytose), le staphylocoque doré reste l'agent pathogène le plus fréquemment retrouvé.

Les ostéomyélites, en dehors de la période néonatale, sont le plus souvent dues au staphylocoque doré, plus rarement au streptocoque A ou à l'Haemophilus influenzae. Ces trois agents pathogènes sont rencontrés classiquement dans plus de 85% des ostéomyélites documentées.

Deux changements majeurs modifient cette description classique.

L'Haemophilus influenzae est, de nos jours, extrêmement rare dans ces pathologies. Peltola⁽⁷⁰⁾ a bien montré cela lors de son étude prospective sur les arthrites septiques de l'enfant en Finlande. Ce pays a débuté les vaccinations anti-Haemophilus en 1986. Cette politique a permis d'éradiquer ce germe responsable de près du tiers des infections ostéo-articulaires aiguës chez l'enfant, en diminuant le portage naso-pharyngien. Depuis la mise en place d'une vaccination anti-Haemophilus systématique débutée en mars 1992 en France, le nombre d'infections ostéo-articulaires aiguës dues à ce germe est en voie de disparition⁽⁷¹⁾. Dans notre série, nous n'avons jamais retrouvé ce germe.

L'émergence d'un nouveau germe responsable d'infection ostéo-articulaire aiguë est observée depuis quelques années. Ce petit bacille gram négatif, *Kingella kingae*, de la famille des moraxella, découvert en 1960, était très rarement retrouvé. La première observation d'atteinte ostéo-articulaire à *Kingella kingae* a été publiée en 1982⁽⁷²⁾. La difficulté d'identification de ce germe lors des prélèvements sur flacon stérile a fait proposer un ensemencement direct sur flacon d'hémoculture par La Selve dès 1986⁽⁷³⁾. Depuis lors, de nombreuses publications font

état d'une incidence croissante de *Kingella kingae* dans les infections ostéo articulaires⁽⁷⁴⁾. Il est probable qu'une partie des infections ostéo articulaires à culture négative, avant l'utilisation systématique des flacons d'hémoculture, ait été due à ce germe. On estime actuellement que *Kingella kingae* serait le deuxième germe responsable d'infection ostéo-articulaire aiguë chez l'enfant⁽⁷⁴⁾. Il n'a pas été décrit de résistance à un antibiotique et le traitement comporte une antibiothérapie intraveineuse par céphalosporines de troisième génération relayée selon l'évolution clinique par une bêta-lactamine per os.

Par l'évolution lente et peu destructrice de l'infection à *Kingella kingae* et une réponse rapide au traitement, le pronostic est souvent favorable.

Dans notre série, 4 arthrites à *Kingella kingae* ont été retrouvées, soit 57,1% des arthrites documentées bactériologiquement et autant que les arthrites documentées à staphylocoque doré. Seuls les prélèvements locaux sur flacon d'hémoculture ont été positifs. Le germe n'a jamais été retrouvé dans les hémocultures ni lors des prélèvements sur flacon de bactériologie standard. La mise en évidence de *Kingella kingae*, par l'utilisation systématique de flacons d'hémocultures a été un bénéfice pour la prise en charge des enfants et conforte l'idée que ce type de prélèvement doit être généralisé en pratique quotidienne.

Parmi les 26 enfants présentant un tableau d'ostéomyélite, le germe responsable a été identifié 16 fois. Une ponction osseuse métaphysaire a été réalisée chez 21 enfants. Seuls 11 prélèvements ont été ensemencés sur flacon d'hémoculture. 8 sont revenus positifs (72,7%). Le prélèvement sur flacon standard a une sensibilité moindre puisque seuls 37,5% des ponctions osseuses se sont révélées positives. Comme dans les arthrites, l'ensemencement direct sur flacon d'hémoculture est un élément diagnostique majeur⁽⁷⁵⁾.

Sur 16 enfants présentant une ostéomyélite bactériologiquement prouvée, la ponction a permis d'identifier l'agent pathogène chez 11 d'entre eux, quel que soit le mode de prélèvement réalisé, soit 69% de positivité. Les hémocultures ont identifié le germe chez 14 enfants, soit 87,5% de positivité. Dans notre série, la réalisation d'hémoculture s'est avéré être plus efficace pour apporter la preuve bactériologique de l'infection que la ponction métaphysaire. Toutefois, il faut noter que les flacons d'hémoculture n'ont pas été systématiquement utilisés lors des ponctions pour 3 patients, diminuant la sensibilité du geste. De plus, 4 enfants n'ont pas eu de ponction métaphysaire devant un tableau clinique douteux, une localisation difficile d'accès ou une mise en évidence précoce du germe dans les hémocultures. Enfin, pour trois patients, l'identification du germe n'a pu être réalisée que sur les produits de la ponction métaphysaire. Celle-ci reste donc absolument nécessaire dans la démarche diagnostique. Abuamara retrouve, dans sa série prospective, 63,15% d'identification bactériologique par la ponction métaphysaire. Notre série se rapproche des résultats de Unkila-Kallio qui retrouve une identification bactériologique dans 79% des cas, quel que soit le prélèvement.

La forte mise en évidence des agents pathogènes dans les hémocultures s'explique par la pathogénie de la maladie. En effet, elle est la conséquence de la présence du germe dans le torrent circulatoire. Selon Rombout, les hémocultures sont positives dans plus de la moitié des cas.

Nous retrouvons la forte prédominance du staphylocoque doré puisqu'il est responsable de 75% des ostéomyélites dans notre série. Les autres germes rencontrés (streptocoque et pneumocoque) sont décrits en proportion relativement similaire⁽⁶²⁾. En revanche, nous n'avons pas observé d'ostéomyélite à *Haemophilus influenzae*. L'importance autrefois attribuée à ce germe dans cette pathologie est aujourd'hui quasiment nulle du fait de la vaccination préventive.

6. COMPARAISON PCT-CRP

La protéine C-réactive (c-reactiv protein, CRP) est utilisée comme aide au diagnostic et comme élément de surveillance du traitement des infections bactériennes. Lors de la phase aiguë de l'inflammation, les différentes cytokines modulant la réponse inflammatoire vont induire sa synthèse dès la 6^{ème} heure post stimulation^(27,77). Toutefois, si Unkila kallio et Peltola⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ ont montré son utilité dans le diagnostic et le suivi des enfants présentant une infection bactérienne, ce marqueur n'est pas spécifique de ce type de pathologies. En effet, dans son étude comparant différents marqueurs inflammatoires dans les arthrites aiguës de l'adulte, Söderquist retrouve une élévation de la CRP dans les arthrites septiques ou microcristallines. La mise en place d'un algorithme diagnostic des arthrites de hanches chez l'enfant par Jung comprend un dosage de CRP. Dans son étude, une CRP sérique supérieure à 1mg/ml, supérieure au seuil de détection du test utilisé, était l'un des cinq prédicteurs les plus forts d'arthrite septique.

Cette valeur seuil est basse par rapport au seuil généralement admis pour les infections bactériennes sévères (40 mg/l)⁽⁸²⁾.

Dans notre série, un dosage de CRP sérique a été réalisé pour tous les patients inclus. Dans les trois groupes, la CRP moyenne est retrouvée élevée. Les enfants infectés présentent les CRP moyennes les plus élevées. La différence entre les CRP des enfants infectés (avec ou sans preuve bactériologique) et celle des enfants non infectés est significative ($p < 0,0001$ dans tous les cas). Les valeurs maximales de ce dosage ne sont retrouvées que chez des patients infectés, que le germe ait été mis en évidence ou non.

L'étude de la CRP comme test diagnostic a été réalisée en excluant les enfants infectés sans preuve bactériologique puis sur la série globale. Le seuil de positivité choisi était la limite de dosage par le laboratoire ($< 4\text{mg/l}$). Lorsque l'on ne prend en compte que les enfants présentant une infection documentée, la sensibilité de la CRP est calculée à 0,89. Une élévation de la CRP supérieure à 4 mg/l permet d'identifier une infection ostéo-articulaire aiguë chez presque 9 enfants sur 10. En revanche la spécificité à ce seuil est faible (0,64). Seuls 64% des enfants « non-infectés » auront une CRP inférieure à 4 mg/l. La CRP est donc, au seuil de positivité de 4 mg/l, un bon test de dépistage mais ne peut prétendre être un test diagnostic précis. Cela est confirmé par les valeurs prédictives. La valeur prédictive positive de la CRP, au seuil de 4 mg/l, est calculée à 0,51. Un dosage positif de CRP ne permet de dépister que 51% d'enfants malades. La valeur prédictive négative est calculée à 0,93. Une CRP normale pourrait éliminer le diagnostic d'infection ostéo-articulaire aiguë chez 93% des patients.

Lorsque l'on inclut tous les enfants infectés, quelque soit leur documentation bactériologique, la sensibilité observée ne baisse que faiblement (0,87) sans modification de la spécificité. La valeur prédictive positive augmente pour atteindre 0,67 alors que la valeur prédictive négative baisse à 0,85. Dans notre série, la CRP est le meilleur test diagnostic de première intention pour les infections ostéo-articulaires aiguës.

Le seuil de la PCT a été choisi en fonction des données fournies par la littérature et par le fabricant du test. Cela permettait d'utiliser le dosage semi-quantitatif (PCT-Q test) en routine, du fait de son faible coût et de la rapidité de ses résultats. En effet ce test permet de réaliser un dosage rapide de PCT si son taux sanguin est supérieur à 0,5 ng/ml. Toutefois, le manque de fiabilité de ce test remet en cause son utilité. Pour l'ensemble des enfants inclus dans l'étude, la sensibilité de la PCT est faible (0,13) et sa spécificité forte (0,97) au seuil de 0,5ng/ml.

Pour étudier ces deux tests diagnostics, les courbes ROC de la PCT et de la CRP ont été tracées. Ces courbes sont établies par calculs des sensibilités et spécificités à différents seuils. La différence (1-Spécificité) est portée en abscisse, la sensibilité est portée en ordonnée. Les courbes sont établies initialement sans inclure les enfants infectés sans preuve bactériologique puis en incluant tous les enfants de la série.

Pour atteindre la même sensibilité que la CRP dans notre série (soit 0,89 sans tenir compte des enfants infectés sans preuve et 0,87 en incluant tous les patients), il est nécessaire d'abaisser le seuil de positivité de la PCT à 0,025 ng/ml, quel que soit le groupe d'enfants infectés considérés. Cette valeur est très proche du seuil limite de détection de la PCT par le LUMItest (0,019 ng/ml) et l'on s'expose aux variations de résultats dues au test lui-même. De plus, à ce seuil, la spécificité du test est inférieure à 50%. La CRP, en revanche, cumule bonne sensibilité et spécificité acceptable (64%) au seuil de détection du laboratoire. Par ailleurs, sur le plan technique, il est possible d'obtenir un dosage de CRP en moins d'une heure alors que le LUMItest nécessite deux fois plus de temps. Il semble difficile de proposer un tel examen en routine clinique.

Enfin, le seuil de 0,025ng/ml n'est pas pris en compte par le PCT-Q test. Ce test rapide, au résultat fourni en 30 minutes, sans manipulations majeures, n'est retrouvé positif que si la PCT est supérieure à 0,5 ng/ml. Toute valeur inférieure retournera un test négatif. Cet examen, dont la réalisation est plus compatible avec un contexte d'urgence, n'est donc lui aussi d'aucune utilité dans le diagnostic des infections ostéo-articulaires de l'enfant.

Au seuil de détection de notre laboratoire, le dosage de CRP présente plus d'intérêt. En effet, cet examen s'est avéré très sensible (plus de 85% quel que soit le groupe d'enfants infectés considéré) et assez spécifique (plus de 60%).

Les seuils diagnostiques utilisés par Abuamara (50 mg/ml) ou Galetto-Lacour⁽⁸²⁾ (40 mg/ml) semblent trop élevés. Dans notre série un tel seuil correspond à une sensibilité faible, calculée à 0,3 et une spécificité de 0,95. Toutefois, dans leurs séries, ce dosage était utilisé associé à la mesure de la température corporelle comme certitude diagnostique lorsque le germe en cause n'était pas mis en évidence. Il n'était donc pas nécessaire d'avoir un seuil trop bas. Dans ce type d'étude, le dosage de PCT, au seuil de 0,5 ng/ml, aurait pu remplacer le dosage de CRP. En effet, à ce seuil, la PCT montre une spécificité supérieure à celle de la CRP (0,97 contre 0,95). Mais à cause d'une faible sensibilité (0,13 contre 0,3), il aurait été nécessaire de lui adjoindre d'autres éléments cliniques ou biologiques.

Jung, en revanche, montre l'importance de la CRP comme marqueur diagnostique des arthrites bactériennes aiguës au seuil de détection du test utilisé par le laboratoire. Dans les items de son algorithme mis en place pour le diagnostic des arthrites bactériennes de hanche, le dosage de CRP est l'un des cinq éléments les plus forts pour établir le diagnostic, avec la température corporelle (> 37°C), la vitesse de sédimentation(> 20 mm/h), l'hyper leucocytose (> 11000/mm³) et la mesure de l'interligne articulaire (différence> 2mm). Dans notre démarche, nous sommes plus proche de Jung et de ses conclusions. Unkila-Kallio montre la supériorité de la CRP sur les autres marqueurs de l'inflammation. En effet, sa chute est directement corrélée avec l'amélioration clinique⁽⁸⁰⁾ et permet un suivi biologique de l'efficacité du traitement précis. Le même auteur, dans une étude prospective⁽⁸¹⁾ donne une sensibilité de 98% au dosage de CRP pour le diagnostic des ostéomyélites aiguës avec documentation bactériologique. Le seuil choisit était donné à 19mg/l. Nous sommes proche de ces conclusions à un seuil plus faible. La CRP reste, dans notre série, le meilleur marqueur diagnostique des infections ostéo-articulaires aiguës de l'enfant lors de leur prise en charge en urgence.

13. CONCLUSION

Le diagnostic des infections ostéo-articulaires aiguës de l'enfant reste un problème d'actualité. Les présentations cliniques autrefois décrites sont de moins en moins observées, du fait d'un accès aux soins rapide et aisé. Arthrites et ostéomyélites sont souvent vues au début de leur évolution, leur diagnostic n'en est que plus difficile.

Tous les moyens doivent être mis en œuvre pour obtenir une documentation bactériologique. En plus des prélèvements périphériques, les ponctions articulaires ou métaphysaires doivent être réalisées de manière systématique. Lors de ce geste, l'ensemencement direct sur flacon d'hémoculture permet d'augmenter fortement la sensibilité de la ponction dans notre série avec 78% de prélèvements positifs dans les arthrites septiques. Cette technique est devenue la règle lors de la prise en charge des enfants.

Il existe une modification importante de la flore bactérienne responsable de ces infections depuis quelques années et nous avons pu l'observer dans notre étude. Nous ne retrouvons aucune infection ostéo-articulaire aiguë à *Haemophilus influenzae*, du fait de la vaccination systématique des enfants depuis 1992. En revanche, les prélèvements avec ensemencement direct ont permis de mettre en évidence un germe que nous ne retrouvions pas auparavant, *Kingella kingae*. Responsable d'arthrites d'évolution lente, sa responsabilité dans les infections ostéo-articulaires de l'enfant est en augmentation.

La procalcitonine, marqueur spécifique de l'infection bactérienne aiguë, n'a pas fait la preuve de son utilité dans la prise en charge de nos malades. Une sensibilité trop faible et un trop faible seuil de positivité ne lui permettent pas d'être un marqueur diagnostique satisfaisant.

En revanche, la C-reactive protein (CRP) est un excellent marqueur diagnostique des infections ostéo-articulaires de l'enfant par sa forte sensibilité.

14. BIBLIOGRAPHIE

1. Trueta J. The three types of acute haematogenous osteomyelitis. A clinical and vascular study. *J Bone Joint Surg (Br)* 1959 ; 41 :671-80
2. Ogden JA. Changing patterns of proximal femoral vascularity. *J Bone Joint Surg (Am)* 1974 ; 56 : 941-50
3. Shaw BS, Kasser JR. Acute septic arthritis in infancy and childhood. *Clin Orthop* 1990 ; 257 : 212-223
4. Faden H, Grossi M. Acute osteomyelitis in children : reassessment of etiologic agents and their clinical characteristics. *Am J Dis Child* 1991 ;145 :65-9
5. Tuson CE, Hoffman EB, Mann MD. Isotope bone scanning for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Bone Joint Surg (Br)* 1994 ;76 :306-10
6. Moya F, Nieto A, R-Candela J. Calcitonin biosynthesis : evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975 ; 55 :407-13
7. Gkonos PJ, Born W, Jones BN, Petermann JB, Keutmann HT, Birnbaum RS, Fischer JA, Roos BA.
Biosynthesis of calcitonin gene-related peptide and calcitonin by a human medullary thyroid carcinoma cell line.
J Biol Chem. 1986 Nov 5;261(31):14386-91.
8. Birnbaum RS, Mahoney WC, Roos BA.
Biosynthesis of calcitonin by a rat medullary thyroid carcinoma cell line.
J Biol Chem. 1986 Jan 15;261(2):699-703.
9. Meissner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chem Acta* 2002 ; 323 :17-29
10. Kelley MJ, Snider RH, Becker KL, Johnson BE. Small cell lung carcinoma cell lines express mRNA for calcitonin and alpha- and beta-calcitonin gene related peptides. *Cancer Lett.* 1994 Jun 15;81(1):19-25
11. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM.
Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing.
Nature. 1983 Jul 14-20;304(5922):129-35.
12. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS.
The complete sequence of human procalcitonin.
FEBS Lett. 1984 Feb 13;167(1):93-7.

13. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, Bell NH, Habener JF.
Procalcitonin is a glycoprotein.
J Biol Chem. 1981 Mar 25;256(6):2803-7.
14. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J.
Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations.
15. Becker KL, Nylén ES, Snider R. la procalcitonine circule chez les sujets normaux.
Annales Endocrinologie 1996 ; suppl. 1 :59
16. Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K.
Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients.
Shock. 2001 Mar;15(3):171-5.
17. Meisner M, Huttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K.
Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients.
Eur J Anaesthesiol. 2000 Nov;17(11):665-71.
18. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K.
The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function.
Eur J Anaesthesiol. 2001 Feb;18(2):79-87.
PMID: 11270029 [PubMed - indexed for MEDLINE]
19. Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, Schmidt J, Hüller M, Reinhart K. The plasma elmination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Med 1999 ; 26 (suppl) : 212-16.
20. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K.
Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro.
J Lab Clin Med. 1999 Jul;134(1):49-55.
21. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K.
Katacalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content.
J Crit Care. 1999 Mar;14(1):29-33.
22. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, Deigner HP, Reinhart K.
Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues.
Shock. 2001 Aug;16(2):109-12.
23. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model.
Shock. 2003 Feb;19(2):187-90.

24. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1999 Sep;27(9):1814-8.
25. Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care suppl* 2 1994 ; 5 : 89-98.
26. 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 Dec;79(6):1605-8.
27. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
28. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997 Feb;86(2):209-12.
29. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998 Mar;26(3):664-72.
30. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003 Jan;49(1):60-8.
31. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection.* 1997 May-Jun;25(3):133-4
32. 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 Jun;24(6):1240-2.
33. Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med.* 2002 Nov;28(11):1606-12. Epub 2002 Oct 4.
34. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child.* 2002 Apr;86(4):282-5.
35. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1828-32.

36. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E.
Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis.
Pediatrics. 1998 Dec;102(6):1422-5.
37. Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E.
Related Articles, Links
Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection.
Pediatr Infect Dis J. 2001 May;20(5):507-11.
38. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA.
Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock.
Crit Care Med. 2000 Jul;28(7):2591-4.
39. 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 Oct;18(10):875-81.
40. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J.
Related Articles, Links
Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation.
Scand J Clin Lab Invest. 2001;61(7):523-30.
41. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N.
Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Aug;20(8):524-7.
42. 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 Apr;84(4):332-6.
43. Zarka V, Valat C, Lemarie E, Boissinot E, Carre P, Besnard JC, Diot P.
Procalcitonine sérique et pathologie infectieuse respiratoire
Rev Pneumol Clin. 1999 Dec;55(6):365-9.
44. Nylen ES, Snider RH Jr, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL.
Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia.
Am J Med Sci. 1996 Jul;312(1):12-8.
45. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U.
Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II.
Br J Haematol. 2000 Dec;111(4):1093-102.

46. al-Nawas B, Shah PM.
Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis.
Infection. 1996 Nov-Dec;24(6):434-6.
47. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, Chidiac C, Mouton Y, Bohuon C, Wattré P.
Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1.
J Infect. 1997 Jul;35(1):41-6.
48. Soderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikerfors T.
Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers.
Scand J Infect Dis. 1998;30(6):591-6.
49. Kuuliala A, Takala A, Siitonen S, Leirisalo-Repo M, Repo H.
Cellular and humoral markers of systemic inflammation in acute reactive arthritis and early rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol. 2004;33(1):13-8.
50. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puechal X, Saraux A, Liote F, Guggenbuhl P, Legre V, Jaulhac B, Maillefert JF, Zeisel M, Coumaros G, Sibilia J.
Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients.
Clin Exp Rheumatol. 2005 May-Jun;23(3):303-10.
51. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S.
Related Articles, Links
Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs.
Eur J Pediatr. 2001 Feb;160(2):95-100.
52. Desvignes P, Boutib A.
[Semi quantitative determination of blood procalcitonin by the immunochromatographic BRAHMS PCT-Q test: false positive result]
Ann Biol Clin (Paris). 2005 May-Jun;63(3):358-9.
53. Poncet in *Manuel de chirurgie*, Tome II, p. 673, Editions Masson, 1890
54. Faden H, Grossi M.
Acute osteomyelitis in children. Reassessment of etiologic agents and their clinical characteristics.
Am J Dis Child. 1991 Jan;145(1):65-9.
55. Peltola H, Vahvanen V.
Acute purulent arthritis in children.
Scand J Infect Dis. 1983;15(1):75-80.

56. Peltola H, Vahvanen V.
A comparative study of osteomyelitis and purulent arthritis with special reference to aetiology and recovery.
Infection. 1984 Mar-Apr;12(2):75-9.
57. Abuamara S, Louis JS, Guyard MF, Barbier-Frebourg N, Lechevallier J.
Infections ostéo-articulaires de l'enfant
Etude de deux séries consécutives et évaluation d'un protocole de diagnostic et de traitement
Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2004 Dec;90(8):703-13.
58. Lyon RM, Evanich JD.
Culture-negative septic arthritis in children.
J Pediatr Orthop. 1999 Sep-Oct;19(5):655-9.
59. Glorion Ch, Palomo J, Bronfen C, Touzet Ph, Padovani JP, Rigault P.
les arthrites aiguës infectieuses du genou de l'enfant. Pronostic et discussion thérapeutique à propos de 51 cas ayant un recul moyen de 5 ans.
Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1993, Dec;79(8):650-60.
60. Choban S, Killian JT.
Evaluation of acute gait abnormalities in preschool children.
J Pediatr Orthop. 1990 Jan-Feb;10(1):74-8.
61. Taylor GR, Clarke NM.
Management of irritable hip: a review of hospital admission policy.
Arch Dis Child. 1994 Jul;71(1):59-63.
62. Lauschke FH, Frey CT.
Hematogenous osteomyelitis in infants and children in the northwestern region of Namibia. Management and two-year results.
J Bone Joint Surg Am. 1994 Apr;76(4):502-10.
63. J.J. Rombouts
Infections ostéo-articulaires de l'enfant
Conférence d'enseignement, Sofcot 2000, Paris
64. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR.
Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm.
J Bone Joint Surg Am. 1999 Dec;81(12):1662-70.
65. Luhmann SJ, Jones A, Schootman M, Gordon JE, Schoenecker PL, Luhmann JD.
Differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children with clinical prediction algorithms.
J Bone Joint Surg Am. 2004 May;86-A(5):956-62.

66. Kocher MS, Mandiga R, Zurakowski D, Barnewolt C, Kasser JR.
Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children.
J Bone Joint Surg Am. 2004 Aug;86-A(8):1629-35.
67. Jung ST, Rowe SM, Moon ES, Song EK, Yoon TR, Seo HY.
Significance of laboratory and radiologic findings for differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip.
J Pediatr Orthop. 2003 May-Jun;23(3):368-72.
68. Luhmann JD, Luhmann SJ.
Etiology of septic arthritis in children: an update for the 1990s.
Pediatr Emerg Care. 1999 Feb;15(1):40-2.
69. Christiansen P, Frederiksen B, Glazowski J, Scavenius M, Knudsen FU.
Epidemiologic, bacteriologic, and long-term follow-up data of children with acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: a ten-year review.
J Pediatr Orthop B. 1999 Oct;8(4):302-5.
70. Peltola H, Kallio MJ, Unkila-Kallio L.
Reduced incidence of septic arthritis in children by Haemophilus influenzae type-b vaccination. Implications for treatment.
J Bone Joint Surg Br. 1998 May;80(3):471-3.
71. Lechevallier J, Guyard MF, Imbert M, Abou Amara S.
Arthrites septiques de l'enfant.
Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-178-A-10, 1997
72. Davis JM, Peel MM.
Osteomyelitis and septic arthritis caused by Kingella kingae.
J Clin Pathol. 1982 Feb;35(2):219-22.
73. La Selve H, Berard J, Barbe G, Cochat N, Cochat P.
Ostéo-arthrites et ostéomyélites à kingella kingae chez l'enfant. A propos de 5 cas et revue de la littérature.
Pediatrie. 1986 Jun;41(4):297-304.
74. Lundy DW, Kehl DK.
Increasing prevalence of Kingella kingae in osteoarticular infections in young children.
J Pediatr Orthop. 1998 Mar-Apr;18(2):262-7.
75. Von Essen R.
Culture of joint specimens in bacterial arthritis. Impact of blood culture bottle utilization.
Scand J Rheumatol. 1997;26(4):293-300.
76. Yagupsky P, Press J.
Use of the isolator 1.5 microbial tube for culture of synovial fluid from patients with septic arthritis.
J Clin Microbiol. 1997 Sep;35(9):2410-2.

77. Steel DM, Whitehead AS.
The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein.
Immunol Today. 1994 Feb;15(2):81-8.
78. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H.
Acute haematogenous osteomyelitis in children in Finland. Finnish Study Group.
Ann Med. 1993 Dec;25(6):545-9.
79. Kallio MJ, Unkila-Kallio L, Aalto K, Peltola H.
Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in septic arthritis of children.
Pediatr Infect Dis J. 1997 Apr;16(4):411-3.
80. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H.
The usefulness of C-reactive protein levels in the identification of concurrent septic arthritis in children who have acute hematogenous osteomyelitis. A comparison with the usefulness of the erythrocyte sedimentation rate and the white blood-cell count.
J Bone Joint Surg Am. 1994 Jun;76(6):848-53.
81. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H.
Serum C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children.
Pediatrics. 1994 Jan;93(1):59-62.
82. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A.
Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center.
Pediatrics. 2003 Nov;112(5):1054-60.

RESUME :

Les arthrites et ostéomyélites aiguës de l'enfant restent de diagnostic difficile. Nous avons évalué, au cours d'une étude prospective conduite au CHU de Nantes, l'intérêt de la procalcitonine sérique dans le diagnostic de ces pathologies. Son utilité n'a pas été démontrée et la protéine C-réactive reste le paramètre biologique le plus sensible dans notre étude. La sensibilité des prélèvements locaux a été fortement augmenté par la mise en culture immédiate sur flacon d'hémoculture, avec 78% d'identification d'agents pathogènes dans les arthrites septiques. Un diagnostic bactériologique plus précis et une prise en charge plus spécifique ont permis un traitement plus efficace de ces pathologies.