

Intérêt de la pro-calcitonine pour le diagnostic des infections bactériennes sévères chez les nourrissons de moins de 6 mois

Tej. A ⁽¹⁾, Bousetta. S ⁽²⁾, El Gardallou. M ⁽³⁾, Soyah . N ⁽¹⁾, Kbaïli . R ⁽¹⁾,
Tilouche . S ⁽¹⁾, Bouguila . J ⁽¹⁾, Ferchichi. S ⁽²⁾, Chahed. H ⁽²⁾, Boughammoura. L ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, hôpital FarhatHached, Sousse

⁽²⁾ Service de biochimie, hôpital FarhatHached, Sousse

⁽³⁾ Service d'épidémiologie, faculté de médecine IbnJazzarSousse

RÉSUMÉ

Introduction : La prise en charge des petitsnourrissons fébriles est souvent délicate. La Procalcitonine (PCT) nouveau biomarqueur paraît prometteur pour le diagnostic des infections bactérienne (IB).

Objectifs : Étudier les performances diagnostiques de la PCT par rapport aux paramètres biologiques de routine (CRP, GB) au près d'une population de nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés au service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire (CHU) FarhatHached de Sousse et déterminer les facteurs prédictifs d'IB chez cette même population.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective menée sur 8 mois auprès des nourrissons fébriles admis au service de pédiatrie du CHU FarhatHached Sousse. Les performances diagnostiques de la procalcitonine, protéine -C réactive (CRP) et les leucocytes pour la détection des infections bactériennes sévères (IBS) ont été décrits et comparés pour l'ensemble de la population et dans les deux groupes de patients avec et sans infection bactérienne. Les seuils optimaux ont été déterminés à partir de la courbe « Receiver Operating Characteristic ».

Résultats : Parmi les 103 nourrissons inclus, 42 (40,8%; IC95%=[34,60%-47,00%]) avaient une infection bactérienne sévère. Les Infections urinaires étaient les plus fréquentes (12,62%).

La PCT sérique était supérieure aux tests de diagnostics de pratique courante en laboratoire (CRP et GB) pour la détection des IBS chez notre population d'étude. De plus, une valeur seuil de PCT de 0,3ng / mL inférieure à la valeur seuil traditionnelle de 0,5 ng / mL permet de mieux prédire une IBS. En analyse de régression logistique multivariée, une fièvre $\geq 39^\circ$, la PCT et la CRP étaient toutes associées de manière indépendante aux IBS.

Conclusion : Notre travail vient confirmer que le dosage de la PCT devant un état fébrile chez les nourrissons de moins de 6 mois, constitue un test biologique ayant une bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic des IBS. Une valeur de PCT < 0,3ng/ml à l'admission pourrait éviter la prescription abusive d'antibiotiques vue la forte probabilité d'absence d'IBS.

Mots clés : Pocalcitonine, protéine C réactive, fièvre, infection bactérienne, nourrisson

ABSTRACT

Introduction : The management of febrile infants is often difficult. Procalcitonin, has demonstrated is potential as an acute -phase biomarker for severe bacterial infections.

Objective : The aim of this study is to compare the biologic parameters: procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell and absolute neutrophil cell counts in detecting of severe bacterial infections and to confirm that the serum PCT level was more sensitive and specific in the detection of bacterial infection.

Materials and methods: This prospective study included infants less than 6 months with fever over a period of 8 months. The diagnostic characteristics of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell and absolute neutrophil cell counts for detecting severe bacterial infections were described and compared for overall population and for subgroups of infants. Laboratory tests cutoff values had been calculated based on receiver operating curve analysis.

Auteur Correspondant :

Dr Amel Tej :

Mail : ameltej@yahoo.fr

Results: Among 103 infants included, 42 (40, 8%; IC95% = [34, 60%–47, 00%]) were diagnosed as having a severe bacterial infection. Median of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells count and absolute neutrophil count were significantly higher in this group than in non-severe bacterial infection patients. Procalcitonin at a threshold of 0.305 ng/ml was the most effective for the identification of severe bacterial infection with a sensitivity of 90, 5; IC95% [76, 5–96, 9] and a specificity of 62, 3; IC95% [48, 9–74, 1] 83.7%. In the multivariate analysis, procalcitonin at a threshold of 0.305 ng/ml, C reactive protein and fever $\geq 39^\circ$ were associated with severe bacterial infections.

Conclusion : Our results have deduced that procalcitonin has better characteristic compared with traditional screening tests for identifying febrile infants less than 6 months with severe bacterial infection.

Key words: Procalcitonin, C-reactive protein, fever, bacterial infection, infant

INTRODUCTION

La fièvre chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois constitue un motif de consultation fréquent en pédiatrie. L'origine bactérienne est à redouter chez cette population. En effet, la prévalence des infections bactériennes sévères, majoritairement représentées par les infections urinaires, les méningites et les bactériémies [1], est estimée entre 6 et 14% chez les nourrissons moins de 3 mois [1,2].

Ces jeunes nourrissons fébriles ont, souvent, des symptômes peu ou non spécifiques et un examen clinique rarement contributif [3]. Ainsi, la distinction peut être difficile entre les nourrissons ayant une infection virale (IV) et ceux atteints d'une infection bactérienne (IB), et pour lesquels tout retard de prise en charge adéquate pourrait avoir des conséquences graves.

En pratique quotidienne courante, nous utilisons souvent les taux des globules blancs (GB) et la protéine C réactive (CRP) pour s'orienter vers l'origine bactérienne. Cependant, aucun de ces marqueurs biologiques n'a été suffisamment documenté à être assez sensible et spécifique pour dicter fermement la conduite à tenir devant une suspicion d'IB chez les enfants [4].

Ainsi, dans ce contexte, que la Procalcitonine (PCT) nouveau biomarqueur paraît prometteur. Il s'agit d'un précurseur de la calcitonine, produit, principalement, par le foie. À l'état physiologique, elle est indétectable dans le plasma, mais elle augmente rapidement en cas d'inflammation. Son ascension rapide dépasse celles des autres biomarqueurs de l'inflammation tels que la CRP et GB, et devient détectable dans le plasma au bout de 3 à 4 heures avec une demi vie de 22–32 heures [5]. De plus, sa haute précision comme marqueur de l'infection a été démontrée chez les adultes, particulièrement en cas de sepsis [6]. Toutefois, les résultats rapportés dans la littérature restent contrastés chez la population pédiatrique et la sensibilité, ainsi que la spécificité varient largement entre les études. Par ailleurs, le seuil optimal à adopter pour la PCT constitue encore un sujet de débat [7].

C'est dans ce cadre que nous avons mené ce travail auprès d'une population de nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés au service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire (CHU) Farhat Hached de Sousse avec les objectifs d'étudier, dans un premier temps, les performances diagnos-

tiques de la PCT par rapport aux paramètres biologiques de routine (CRP, GB) et à déterminer, dans un second temps les facteurs prédictifs d'IB dans cette population pédiatrique.

METHODS:

Type d'étude:

Une étude prospective a été menée sur une période de 8 mois (du 1er mai au 31 décembre 2016) auprès des nourrissons hospitalisés pour fièvre aiguë au service de pédiatrie du CHU Farhat Hached de Sousse.

Population d'étude:

Tous les nourrissons âgés entre 7 jours et 6 mois admis au service de pédiatrie pour fièvre aiguë ont été inclus dans l'étude. La fièvre étant définie par une température supérieure à 38°C, qu'elle soit constatée à l'admission ou à domicile.

Nous n'avons pas inclus les nourrissons:

- âgés de moins de 7 jours (afin d'éliminer l'éventualité de toute infection néonatale précoce et l'augmentation physiologique de la PCT au cours des premiers jours de vie)
- ayant une fièvre prolongée (> 5 j)
- ayant reçu une antibiothérapie dans les 48 heures précédant l'admission
- ayant une comorbidité (déficit immunitaire, malformation congénitale...)
- ayant été hospitalisés antérieurement (afin d'exclure une infection nosocomiale)
- ayant reçu une vaccination dans les 48 heures précédentes

En se basant sur le diagnostic final, les nourrissons ont été classés en deux groupes:

➤ Groupe des infections bactériennes sévères (IBS): regroupant les cas de bactériémies, sepsis, pyélonéphrites aiguës, méningites bactériennes, pneumopathies, gastroentérites bactériennes et les infections ostéo-articulaires.

Par ailleurs, étaient considérées comme infections bactériennes invasives (IBI) les méningites bactériennes, les bactériémies et les septicémies.

➤ Groupe sans IBS ou groupe des infections virales. Ces dernières étaient représentées essentiellement par les infections de la sphère ORL, les infections respiratoires virales (pneumopathies, bronchiolites), les gastro-entérites virales, les méningites virales et la varicelle.

Collecte des données:

Toutes les données démographiques (sexe, origine, âge), cliniques (antécédents, température à l'admission, signes associés, données de l'examen clinique), biologiques (CRP, PCT, Numération Formule Sanguine, Examen Cytobactériologique des Urines), radiologiques et de prise en charge thérapeutiques ont été recueillies à l'aide d'une fiche de collectepréalablement établie.

Dosage des biomarqueurs (PCT et CRP)

Le dosage de la PCT était réalisé par une méthode quantitative automatisée (Automate Elecsys 2010) selon une technique immuno-enzymatique; cette dernière nécessite l'utilisation d'un Kit (Brahams PCT). Les résultats obtenus ont été exprimés en nanogramme par millilitre [ng/mL]. La limite de détection est égale à 0,02 ng/mL. La valeur de référence était inférieure à 0,5 ng/mL chez le sujet sain. Le dosage de la CRP était effectué sur un prélèvement de sang veineux, dans un tube contenant un anticoagulant EDTA, par une méthode néphélométrique. La limite de détection était de 3 mg/L. La valeur de référence considérée était inférieure à 20 mg/L chez le sujet sain.

Saisie et Analyse des données:

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS. Le seuil de signification a été fixé à 5%. Dans un premier temps, les caractéristiques des patients, leurs prises en charge et les diagnostics des infections bactériennes ont été décrits. Dans un second temps, les données de l'examen clinique et les valeurs des marqueurs inflammatoires dosés ont été comparées entre les patients avec ou sans IBS. Les variables catégorielles ont été comparées par le test de chi-2, les variables continues de distribution normale ont été comparées par le test t de Student et les variables continues de distribution non normale ont été comparées par le test de Mann-Whitney.

Les paramètres "sensibilité" (Se), "spécificité" (Sp) ont été calculés pour chacun des paramètres biologiques (PCT, CRP et GB)

Les seuils discriminatifs optimaux ont été déterminés pour chaque marqueur par l'intermédiaire de la courbe Receiver Operator Characteristic (ROC) pour un maximum de l'entité (sensitivité + spécificité -1). Plus l'aire sous la courbe est grande (proche de la valeur de 1), plus le paramètre biologique est performant. Les performances extrinsèques des valeurs discriminatives établies par la courbe ROC étaient étudiées. Il s'agit de la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN).

Finalement, les variables indépendantes cliniques et biologiques (PCT, CRP et GB) significativement associées de manière uni-variée aux variables à expliquer ont été incluses dans un modèle de régression logistique. Les marqueurs inflammatoires ont été dichotomisés en variable binaire selon les seuils optimaux dans l'identification d'une IBS déjà identifiés par l'analyse de la courbe ROC.

3. RESULTATS:

Durant la période de l'étude (8 mois), 103 nourrissons ont été inclus. Ces patients se répartissaient en 63 garçons et 40 filles. La moyenne d'âge était de 68,33 ± 45,26 jours. Le principal signe objectif, à l'examen clinique à l'admission, était la fièvre, retrouvée chez 83 nourrissons. L'hémogramme était pratiqué chez la majorité des nourrissons (99), montrant une hyperleucocytose ($\geq 10\ 000$ Cell/mm³) chez 54 cas, avec une valeur moyenne de 11 619 ± 10 800 Cell/mm³. Un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU) a été réalisé chez 91 nourrissons. Cet examen est revenu positif chez 13 nourrissons. La culture de l'ECBU a identifié l'Escherichia coli chez 8 patients. Les autres examens complémentaires demandés sont présentés dans le tableau I.

Tableau 1: Etude des caractéristiques de la population de l'étude (N=103)

| Variables | Effectif (n) N=103 | Pourcentage (%) |
|---|--------------------|-----------------|
| Caractéristiques démographiques | | |
| Age (Jours) M±ET | 68,33± 45,26 | |
| Sex Ratio (F/G) | 0,63 | |
| Caractéristiques Cliniques | | |
| Présence de fièvre à l'admission | 83 | 80,60 |
| Caractéristiques Biologiques | | |
| Globules Blanc (GB) Cell/mm ³ M±ET | 11 619 ± 10 800 | |
| PNN Cell/mm ³ M±ET | 5 783 ± 3 966 | |
| CRP (mg/L) M±ET | 31,73 ± 45,33 | |
| PCT ng/mL M±ET | 2,16 ± 9,27 | |
| Examens complémentaires demandés | | |
| Hémogramme | 99 | 96,11 |
| ECBU | 91 | 88,30 |
| Ponction Lombaire | 69 | 67,00 |
| Radio-thorax | 94 | 91,30 |
| Echo-rénale | 18 | 17,50 |
| Hémoculture | 18 | 17,50 |
| Evolution | | |
| Administration d'ATB (en 1ere intention) | 59 | 57,28 |
| Durée de séjour hospitalier (Jours) Med [Min-Max] | 5 [1-59] | |
| Décès | 5 | 4,90 |

M: Moyenne; ET: Écart Type; Med: Médiane; ECBU: Examen Cytobactériologique des Urines

Les diagnostics retenus, en se basant sur les critères clinico-biologiques, à la fin de l'épisode fébrile sont rapportés dans le tableau II. Les Infections urinaires étaient les plus fréquentes.

Quarante-deux nourrissons (40,8% IC95%=[34,60%-47,00%]) avaient une IBS. La prévalence des IBS était de (38%; IC95%=[31,80%-44,20%]) (30 cas parmi 79 nourrissons âgés ≤ 3 mois) dans le sous-groupe des nourrissons âgés de moins de 3 mois. Parmi les IBS, les IBI étaient les plus fréquentes (14,56%) suivies des Infections urinaires (12,62%) (Tableau II)

Tableau 2: Répartition des diagnostics retenus chez la population de l'étude (N=103)

| | | Effectif N=103 | Pourcentage (%) |
|-----|------------------------|-------------------|-----------------|
| IBS | Pas IBI | | |
| | Bronchiolite | 4 | 3,88 |
| | Gastro-entérite | 3 | 2,91 |
| | Infection Urinaire | 13 | 12,62 |
| | Pneumopathie | 2 | 1,94 |
| | Autres | 5 | 4,85 |
| IBI | Méningite bactérienne | 7 | 6,79 |
| | Septicémie/Bactériémie | 8 | 7,76 |
| IV | | 61 | 59,22 |

IBS: Infection Bactérienne Sévère; IBI: Infection Bactérienne Invasive ; IV: Infection Virale

La médiane de durée de séjour était de 8 jours, allant de un jour à 59 jours. Les antibiotiques ont été prescrits chez 59 nourrissons (57,28). La famille des β -lactamines était la plus utilisée (Figure 1).

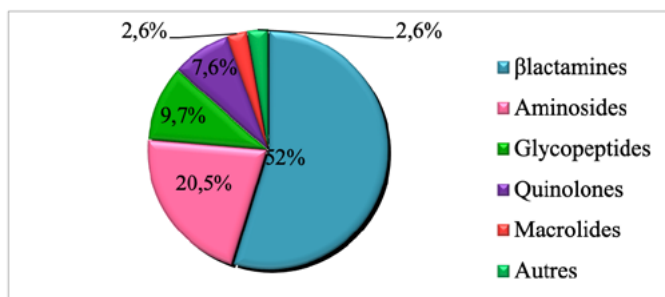


Figure 1 : Principales familles d'antibiotiques prescrits.

Au cours de l'évolution, 5 cas décès ont été constatés (Tableau I).

Comparaison entre les deux groupes (IBS/IV):

La moyenne d'âge dans le groupe IBS était statistiquement plus élevée que dans le groupe IV ($p=0,04$). A l'admission, la présence de fièvre était similaire entre les 2 groupes ($p=0,55$).

Toutes les mesures biologiques (GB, PNN, CRP, PCT) étaient statistiquement plus élevées dans le groupe d'IBS. L'administration des antibiotiques était plus fréquente dans le groupe IBS ($p<10^{-3}$). Ainsi, 17 patients du groupe IV (27,86%) ont été traités par excès.

La durée de séjour était, statistiquement, plus prolongée dans le groupe d'IBS ($p<10^{-3}$). Les nourrissons ayant une IBS étaient plus exposés à avoir des complications ou au décès ($p=0,002$; $p=0,01$) (Tableau III).

Tableau 3: Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et évolutifs selon le type d'infection (IBS/IV)

| Variables | IBS (n=42) | IV (n=61) | p |
|---|-------------------|-------------------|----------------------------|
| Caractéristiques démographiques | | | |
| Age (Jours) M \pm ET | 79,86 \pm 54,92 | 60,39 \pm 35,55 | 0,04 |
| Sex Ratio (F/G) | 0,55 | 0,69 | 0,59 |
| Caractéristiques cliniques | | | |
| Présence de fièvre à l'admission (%) | 35 (83,33) | 48 (78,68) | 0,55 |
| Caractéristiques Biologiques | | | |
| Globules Blanc (GB) Cell/mm ³ M \pm ET | 12 913 \pm 90 | 10 705 \pm 17 | 0,028 |
| PNN Cell/mm ³ M \pm ET | 7 585 \pm 4 559 | 4 508 \pm 2 909 | <10⁻³ |
| CRP (mg/L) M \pm ET | 50,93 \pm 63,83 | 18,41 \pm 18,41 | 0,004 |
| PCT ng/mL M \pm ET | 4,91 \pm 14,16 | 0,26 \pm 0,31 | 0,04 |
| Evolution | | | |
| Administration d'ATB (en 1ere intention) (%) | 42 (100) | 17 (27,86) | <10⁻³ |
| Durée de séjour hospitalier (Jours) Med [Min-Max] | 8 [2-59] | 3 [1-39] | <10⁻³ |
| Survenue de complications (IN) (%) | 11 (26,2) | 3 (4,9) | 0,002 |
| Décès (%) | 5 (11,9) | 0 (0) | 0,01 |

M: Moyenne; ET: Écart Type

PNN: Poly Nucléaire Neutrophiles; CRP: C-Réactive Protéine; PCT: Procalcitonine; IN: Infection nosocomiale; ATB: Antibiotiques

Etude de la Performance diagnostique du dosage de la PCT par rapport aux marqueurs biologiques classiques (GB, PNN et CRP)

Selon la courbe ROC, le seuil optimal de la PCT afin de prédire IBS était de 0,305ng/mL avec une sensibilité de 90,5; IC95% [76,5-96,9], une spécificité de 62,3; IC95% [48,9-74,1], une VPP de 62,3; IC95% [48,9-74,1] et une VPN de 90,5; IC95% [76,5-96,9]. Le seuil optimal de la CRP était de 17mg/L avec une sensibilité de 66,7; IC95% [50,4-80,0], une spécificité de 67,2; IC95% [53,9-78,4], une VPP de 58,3; IC95% [43,3-72,1] et une VPN de 74,5; IC95% [60,7-84,9].

Le seuil optimal des GB était de 11 850 Cell/mm³ avec une sensibilité de 57,1; IC95% [40,1-71,9], une spécificité de 65,6; IC95% [52,2-77,0], une VPP de 53,3; IC95% [38-68,1] et une VPN de 69; IC95% [55,3-80,1] (Tableau IV).

Le tableau IV illustre également la spécificité (sp), la sensibilité (se), la VPP et la VPN de la CRP au seuils standards de 20 mg/L et 40 mg/L, la pro calcitonine au seuil standard de 0,5ng/mL.

Tableau 4: Sensibilité, Spécificité, valeurs prédictives positif et négatif [IC95%] des PCT, CRP et GB à différents seuils

| Bio-marqueurs | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| PCT \geq 0,3 ng/mL | 90,5 [76,5-96,9] | 62,3 [48,9-74,1] | 62,3 [48,9-74,1] | 90,5 [76,5-96,9] |
| PCT \geq 0,5ng/mL | 76,2 [60,2-87,4] | 82 [69,6-90,2] | 74,4 [58,5-86,0] | 83,3 [71,0-90,1] |
| CRP \geq 17 mg/L | 66,7 [50,4-80,0] | 67,2 [53,9-78,4] | 58,3 [43,3-72,1] | 74,5 [60,7-84,9] |
| CRP \geq 20mg/L | 64,3 [48,0-78,0] | 67,2 [53,9-78,4] | 57,4 [42,3-71,1] | 73,2 [59,5-86,9] |
| CRP \geq 40mg/L | 40,5 [26,0-56,7] | 83,6 [71,5-91,4] | 63 [42,5-79,9] | 67,1 [55,3-78,9] |
| GB \geq 11 850 Cell/mm ³ | 57,1 [41,1-71,9] | 65,6 [52,2-77,0] | 53,3 [38,0-68,1] | 69,0 [55,3-80,1] |

Le calcul de l'aire sous la courbe ROC (AUC: Air undercurve) des différents paramètres biologiques a confirmé la supériorité de la performance du dosage

de la PCT au seuil de 0,3 ng/mL pour la détection IBS. L'aire sous la courbe ROC était la plus proche de 1 pour la PCT comparativement à celles de la CRP et GB (0,884 vs 0,702 vs 0,650) (Tableau V et Figure 2).

Tableau 5: Les Aires sous la courbe ROC et IC95% des différents marqueurs biologiques étudiés

| | AUC [IC; 95%] | p |
|-------------------------|---------------------|-------------------|
| PCT ng/mL | 0,884 [0,813-0,955] | <10 ⁻³ |
| CRP mg/L | 0,702 [0,593-0,811] | 0,001 |
| GB cell/mm ³ | 0,650 [0,539-0,761] | 0,013 |

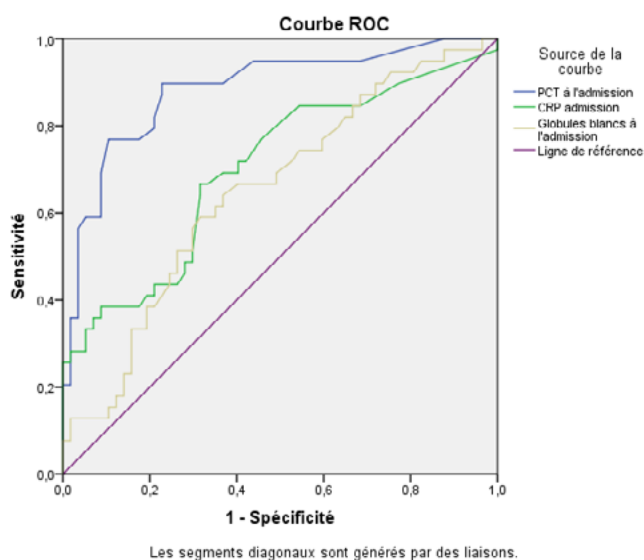


Figure 2 : Les courbes ReceiverOperatorCharacteristicsROC de la PCT, de la CRP, des GB et des PNN pour le diagnostic des IBS

Etude des facteurs prédictifs des infections bactériennes

Les données cliniques et biologiques ont été décrites et comparées de manière uni-variée et multivariée, selon que les nourrissons avaient une IBS versus pas IV (Tableau VI). Dans l'analyse uni variée, une température supérieure à 39°C était le seul élément clinique significativement lié à la présence d'une IBS (p=0,035) alors que tous les paramètres biologiques testés avaient des valeurs significatives. En analyse multi variée, seules la PCT à un seuil de 0,305 ng/ml et une CRP ≥ 17 mg/l'étaient des facteurs prédictifs de la présence d'IBS en association à une fièvre supérieure à 39°C (Tableau VI).

Tableau 6: Etude des facteurs prédictifs cliniques et biologiques prédictifs des IBS

| | OR Brut [95% IC] | p | OR ajusté [95% IC] | p |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Genre masculin | 1,25 [0,55-2,81] | 0,60 | 1,23 [0,39-3,88] | 0,71 |
| Age < 28j | 1,22 [0,43-3,42] | 0,70 | 0,71 [0,17-2,94] | 0,63 |
| T ≥ 39 °C | 3,05 [1,05-8,84] | 0,03 | 4,7 [1,11-19,80] | 0,03 |
| PCT ≥ 0,305 ng/mL | 15,69 [4,95-49,72] | <10 ⁻³ | 7,9 [1,78- 34,98] | <0,006 |
| CRP ≥ 17 mg/L | 4,1 [1,73-9,45] | 0,001 | 4,17 [1,15-15,03] | 0,02 |
| GB ≥ 11850 cell/mm ³ | 2,54 [1,13-5,7] | 0,02 | 2,97 [0,90-9,75] | 0,07 |

OR: Odds ratio

IC: intervalle de confiance

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons constaté que la PCT sérique était supérieure aux tests de diagnostics de pratique courante en laboratoire (CRP et GB) pour la détection des IBS chez les nourrissons (âgés moins de 6 mois) fébriles se présentant à l'urgence sans foyer infectieux évident identifié à l'examen clinique. De plus, une valeur seuil de PCT de 0,3 ng / mL inférieure à la valeur seuil traditionnelle de 0,5 ng / mL permet de mieux prédire une IBS. Dans l'analyse de régression logistique multivariée, une fièvre ≥ 39°, la PCT et la CRP étaient toutes associées de manière indépendante au IBS.

Etude des forces et faiblesses de l'étude:

Cette étude est parmi les rares études permettant d'évaluer l'intérêt de la pro calcitonine dans le diagnostic des IBS chez les nourrissons moins de 6 mois. Malgré qu'il s'agisse d'une étude descriptive, le recueil prospectif des données a permis de limiter l'existence de données manquantes. La principale limite de ce travail était liée à la faible taille d'échantillon.

Discussion des résultats:

La prévalence des infections bactériennes sévères était de 40,8% (IC95%=[34,60%-47,00%]) dans notre étude. Chez les nourrissons de moins de 3 mois, cette prévalence des IBS était de 38% (IC95%=[31,80%-44,20%]). Cette estimation se rapprochait de celle rapportée dans l'étude de Marick et al en Croatie [8], où la prévalence des IBS était de 45,9% chez la population des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Cependant, les IBS étaient plus fréquentes dans notre travail chez les nourrissons moins de 3 mois comparativement aux résultats des études rapportées dans la littérature: Espagne et Italie (26%) [9], USA (12,8%) [10] et France (6,8%) [11] (Tableau VIII). Cette variabilité entre les études peut être expliquée par une différence au niveau des définitions utilisées pour les IBS. En effet, les pneumonies bactériennes sont parfois exclues de la définition des IBS utilisée. De plus, certaines études font encore la distinction entre IBS prouvées et IBS possibles.

Tableau 7: Prévalence des Infections bactériennes selon la littérature

| Auteurs | Pays | Population | Effectif | IBS (%) | % IBS prouvées | % IBS < 3mois |
|-------------|---------|------------|----------|---------|----------------|---------------|
| Notre étude | Tunisie | 7j - 6mois | 103 | 41,8 | 24,3 | 35,4 |
| Markic[8] | Croatie | ≤ 180 j | 135 | 45,9 | 45,9 | 39,4 |
| Gomez[9] | Espagne | < 3 mois | 1112 | / | 26 | 26 |
| Milcent[11] | France | 7-91 j | 2047 | 17,4 | 6,8 | 6,8 |
| Maniaci[10] | USA | < 3mois | 234 | 17,9 | 12,8 | 12,8 |
| Manzano[12] | Canada | 1-36 mois | 328 | 16 | / | / |

Par ailleurs, conformément à la littérature[8,12–14] les infections urinaires étaient les infections bactériennes les plus fréquentes, représentant 12,62% des IB. Ceci est expliqué par l'incidence élevée des uropathies malformatives chez les garçons dans cette tranche d'âge[15]. D'autre part, la faible prévalence de la circoncision à cet âge s'avère un facteur significativement associé à une augmentation de l'incidence des infections urinaires[16].

Ainsi, l'analyse des urines, par exemple par les bandelettes urinaires, pourrait aider à améliorer la prise en charge pour les nourrissons de plus de 3 mois. Les bandelettes urinaires avaient de bonnes performances diagnostiques dans ce groupe d'âge et chez les nourrissons plus âgés, de sorte que cette approche pourrait être adéquate pour le dépistage des infections urinaires[11]. En outre, la PCT est utile encore en tant qu'un facteur prédictif des cicatrices rénales tardives et du reflux vésico-urétéral [11].

Les septicémies et les méningites bactériennes, dans notre étude, ont été retrouvées chez 14,56% de l'ensemble des nourrissons. Ces résultats étaient plus élevés que ceux retrouvés dans la littérature[9,16].

La prise en charge des nourrissons fébriles sans foyer infectieux évident reste un sujet de débat pour les cliniciens. Afin de minimiser le risque d'un diagnostic erroné chez un nourrisson atteint d'une IBS, de nombreux praticiens se fient aux directives et recommandations publiées et aux examens complémentaires, y compris les ponctions lombaires, en particulier chez les nourrissons de moins de 90 jours. Dans notre contexte tunisien, la prise en charge du nourrisson de moins de 3 mois est consensuelle : tout nourrisson hospitalisé pour fièvre et dont l'examen clinique ne met pas en évidence un foyer infectieux doit bénéficier d'un bilan infectieux complet comprenant une analyse d'urines, une radiographie du thorax, une ponction lombaire et un bilan biologique.

L'existence d'un biomarqueur capable d'identifier avec précision et rapidité une IBS chez les nourrissons sans source évidente d'infection permettrait d'éviter le recours à des procédures invasives telles que les ponctions lombaires et de réduire le recours aux antibiotiques et aux hospitalisations empiriques.

Bien que le dosage des GB soit toujours le biomarqueur le plus couramment utilisé dans la pratique clinique, ce marqueur avait la plus faible sensibilité (59%) et spécificité (68,4%) et de même pour l'AUC (0,650 [0,539-0,761]), comparativement aux autres marqueurs dans notre étude. Cette faible performance du dosage des GB a été, également, rapporté par Galetto-Lacour et al chez les enfants fébriles âgés de moins de 3 ans[17].

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (CRP et PCT) sont également des bio-marqueurs largement utilisés pour le diagnostic de l'infection et / ou la septicémie et se sont révélés être de meilleurs prédicteurs de IBS que les globules blancs (GB).

Dans notre travail, à différents seuils, la CRP avait une sensibilité et une spécificité supérieures à celle des GB. Néanmoins, les conclusions d'une revue de la littérature [18], rapportés dans un article évaluant les études menées dans les services d'urgence en 2008, indiquent que non seulement la CRP a un intérêt moyen pour exclure le IBS chez un enfant fébrile, mais elle est peu utile pour exclure toute infection bactérienne. Ceci est dû au chevauchement significatif des valeurs de la CRP chez les enfants atteints d'infections virales et bactériennes. De toute évidence, si l'on veut obtenir une meilleure précision sur les IBS, les résultats d'autres marqueurs biologiques doivent également être utilisés. C'est ainsi que le dosage de la PCT a pris de l'intérêt d'autant plus que DE nombreuses études [9,11,19] ont rapporté la supériorité diagnostique de ce marqueur dans la prédiction des IBS, comparativement au GB et CRP.

Dans notre étude, la valeur seuil pour la PCT était de 0,305 ng/mL. Pour cette valeur, la PCT a présenté une spécificité de 90,5%, IC95% (76,5-96,9) et une sensibilité de 62,3, IC95% (48,9-74,1) pour le diagnostic des IBS. Cette valeur du seuil optimal retrouvé était similaire à la valeur retrouvée par Milcent et al en France [11] et dans la méta-analyse de England et al en 2014 (5 études sur sept publiées entre 2007 et 2012) [20]. Cependant ce seuil était largement inférieur à celui retrouvé dans la méta-analyse de Tripella et al en 2017, le seuil le plus fréquemment retrouvé était 0,5ng/ml dans 9 études et 2ng/ml dans 6 études [21].

En considérant l'aire sous la courbe (AUC), la PCT était le meilleur marqueur biologique pour le diagnostic des IBS, comparativement aux autres marqueurs CRP, PNN et GB. Cette supériorité de la PCT a été largement supportée par la littérature [21,22]. Cependant, certains auteurs ont rapporté que la PCT avait des caractéristiques diagnostiques similaires à la CRP[11,19]. De plus selon la méta-analyse de Tripella et al [21], la performance de la PCT était meilleure pour le diagnostic des Infections bactériennes invasives (méningite, bactériémie/septicémie) comparativement aux IBS.

En étude multi variée, pour prédire l'existence IBS, en plus de l'état fébrile, le dosage combiné de la

PCT avec CRP s'avère plus prédicteur de l'infection. Dans la littérature, l'utilisation d'une combinaison de bio-marqueurs a été également largement discutée en association avec des critères cliniques. C'est l'exemple des critères de Rochester et du Lab-score [8]. Ce dernier développé par Galetto-Lacour et al [17], associe PCT, CRP et test urinaire et doté d'une bonne sensibilité (94%) et spécificité (81%). De plus, selon la revue de Van der Does et al [23], ce score permet une réduction significative de la prescription des antibiotiques s'il est associé à une bonne éducation thérapeutique.

CONCLUSION

Notre travail vient confirmer ce qui a été rapporté dans la littérature, que le dosage de la PCT devant un état fébrile chez les nourrissons de 6 mois, constitue un test biologique ayant une bonne spécificité et sensibilité pour le diagnostic des IBS. Une valeur de PCT < 0,3ng/ml à l'admission pourrait éviter la prescription abusive d'antibiotiques vue la forte probabilité d'absence d'IBS.

REFERENCES

- [1] Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:595-9.
- [2] Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PloS One* 2010;5:e12448.
- [3] McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation Scales to Identify Serious Illness in Febrile Children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
- [4] Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012;60:591-600.
- [5] Venturini E, Tersigni C, Chiappini E, Galli L, De Martino M. Use, abuse and misuse of biomarkers in paediatrics. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30:1-10.
- [6] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
- [7] Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:292-8.
- [8] Markic J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127.
- [9] Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Dalt LD, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin in Well-Appearing Young Febrile Infants. *Pediatrics* 2012;130:815-22.
- [10] Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young-febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 2008;122:701-10.
- [11] Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr* 2016;170:62. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3210.
- [12] Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011;96:440-6.
- [13] Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2012;101:271-7.
- [14] Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervais A. Impact of the Lab-Score on Antibiotic Prescription Rate in Children with Fever without Source: A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE* 2014;9:e115061.
- [15] Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best? *Pediatrics* 1998;101:E1.
- [16] Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1239-44.
- [17] Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Da Dalt L, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010;95:968-73.
- [18] Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, Coulthard M, Doust J. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein to Detect Bacterial Infection in Nonhospitalized Infants and Children with Fever. *J Pediatr* 2008;153:570-574.e3.
- [19] Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child* 2009;94:501-5.

- [20] England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serumprocalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med* 2014;47:682-8.
- [21] Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:1041-57.
- [22] Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med* 2014;21:171-9.
- [23] van der Does Y, Rood PPM, Haagsma JA, Patka P, van Gorp ECM, Limper M. Procalcitonin-guided therapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematic review. *Am J Emerg Med* 2016;34:1286-93.