



HAL
open science

Intérêt du dosage de la procalcitonine chez le nourrisson fébrile âgé de moins de 2 mois

Anne-Sophie Romain

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Romain. Intérêt du dosage de la procalcitonine chez le nourrisson fébrile âgé de moins de 2 mois . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01772917

HAL Id: dumas-01772917

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01772917v1>

Submitted on 20 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 144

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt du dosage de la procalcitonine chez le nourrisson
fébrile âgé de moins de 2 mois

Présentée et soutenue publiquement
le 15 septembre 2017

Par

Anne-Sophie ROMAIN

Née le 13 août 1988 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Professeur Mathie Lorrot, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Emmanuel Grimpel, PU-PH Président

M. Le Professeur Vincent Gajdos, PU-PH

M. Le Docteur François Angoulvant, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Pr Emmanuel Grimpel, pour m'avoir proposé ce travail, soutenu tout le long de sa réalisation et pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Au Pr Mathie Lorrot, pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour tous ses conseils.

Au Pr Vincent Gajdos et Dr François Angoulvant pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Au Dr Pierre Mornand, Colombe Paluel-Marmont, Marie Rohr pour m'avoir soutenu lors de ce recueil de données.

A tous mes chefs de clinique qui m'ont chacun apporté connaissances et précieux conseils.

A Maryline Fugier, d'avoir accepté que je reprenne une partie de son recueil de données.

A tous mes co-internes (Chloé, Baptise, Luis, Marité, Pauline, Kevin, Louis, Julie, Coralie, Caroline, Benjamin, Marie, Clara, Clémence, Sylvana, Aysun, Clara, Martin, Patrick, Charlotte, Samya, Florianne, Roman, Romain, Claire, F-X, Marie-Amélie, Arnaud, Héloïse, Charles, Sophie, Rym, Fiona, Laura) grâce à vous les nombreuses heures passées en stage ont été de si bons moments.

A ma famille,

A mes parents, merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci de m'avoir transmis votre amour de la médecine, merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ses années.

A Blandine et Caroline, vous êtes des sœurs formidables, merci pour votre soutien.

A mes amis,

A Julie, sans toi mon internat n'aurait pas été le même.

A Pauline, pour son soutien et sa bonne humeur en toute circonstance.

A Clémence, pour ses années passées à travailler et à s'amuser.

A Victor et Eric, pour votre amitié fidèle.

Au groupe qui se respecte, merci pour tous ces si bons moments passés ensemble, pour nos voyages, pour ses heures passées à s'échanger une part de pizza. Vous êtes les meilleures.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	6
Liste des annexes	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
1. Introduction.....	10
2. Epidémiologie des infections bactériennes chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois	11
3. La prise en charge des nourrissons âgés de moins de 3 mois fébriles sans point d'appel clinique.....	13
3.1 Histoire	13
3.2 Scores cliniques	13
3.3 Scores clinico-biologiques	14
3.4 Scores intégrant la C-réactive protéine et la procalcitonine	15
3.5 Synthèse des performances des différents scores	15
4. La procalcitonine	18
4.1 Physiopathologie	18
4.2 Augmentation de la PCT au cours d'une infection bactérienne	18
5. Objectifs de l'étude	20
6. Patients et méthodes	21
6.1 Type d'étude	21
6.2 Recueil de données	21
6.3 Définition des infections bactériennes	21
6.4 Sélection de la population	22
6.5 Plan d'analyse des données	22
6.6 Analyse statistique	23
7. Résultats.....	24
7.1 Caractéristiques de la population	24
7.1.1 Population avec dosage précoce de la PCT	25
7.1.2 Population avec dosage tardif de la PCT	25

7.2 Diagnostic final d'infection des patients avec dosage précoce de la PCT	30
7.3 Dosage de la PCT tardive chez les enfants ayant une PCT précoce basse ou normale ≤ 0.6 ng/ml ou non réalisée	34
7.4 Cas particulier des pneumopathies	37
7.5 Cas particulier des enfants présentant une réaction méningée	39
8. Discussion	41
9. Conclusion	45
BIBLIOGRAPHIE	46
ANNEXES	51

Liste des abréviations

BU : bandelette urinaire
CRP : C-réactive protéine
ECBU : examen cyto-bactériologique des urines
GEA : gastro-entérite aiguë
GB : globules blancs
IBI : infection bactérienne invasive
IBS : infection bactérienne sévère
LCR : liquide céphalo-rachidien
MPV : métapneumovirus
NFS : numération formule sanguine
OMA : otite moyenne aiguë
PCT : procalcitonine
PIV 1 : parainfluenzavirus type 1
PIV3 : parainfluenzavirus type 3
PL : ponction lombaire
PNA : pyélonéphrite aiguë
PNN : polynucléaires neutrophiles
RVN : rapport de vraisemblance négatif
RVP : rapport de vraisemblance positif
SA : semaines d'aménorrhées
SGB : *Streptococcus* du groupe b
UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive
VRS : virus respiratoire syncytial
VS : vitesse de sédimentation

Annexes

Annexe 1 : scores cliniques

Annexe 2 : scores clinico-biologiques existants

Annexe 3 : le Lab-score

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients étudiés pour la PCT précoce

Tableau II. Caractéristiques cliniques des patients étudiés pour la PCT tardive

Tableau III. Diagnostic final des enfants en fonction de la valeur du dosage précoce de la PCT entre H0 et H12

Tableau IV. Paramètres paracliniques du dosage précoce et tardif de la PCT

Tableau V. Diagnostic final des enfants en fonction de la valeur du dosage tardif de la PCT entre H12 et H36

Tableau VI. Caractéristiques des 4 patients ayant une bactériémie à SGB dans le groupe 1

Tableau VII. Cas particulier des pneumopathies

Liste des figures

Figure 1. Algorithme de l'approche « Step by Step »

Figure 2. Mécanisme de production de la PCT en cas de sepsis et en situation physiologique

Figure 3. Population étudiée pour l'étude de la PCT précoce

Figure 4. Population étudiée pour l'étude de la PCT tardive

Figure 5. Population étudiée avec réaction méningée ou PL hémorragique

1. Introduction

La fièvre chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois est un motif fréquent de consultation aux urgences pédiatriques. Cette population est à haut risque de présenter une infection bactérienne sévère (IBS). Les IBS regroupent essentiellement les méningites bactériennes, les bactériémies, les infections urinaires, les gastro-entérites aiguës (GEA) bactériennes, les pneumopathies, les infections ostéo-articulaires et les infections des tissus mous. Elles sont majoritairement représentées par les infections urinaires (1,2).

L'examen clinique chez ces jeunes nourrissons fébriles étant souvent peu contributif (1,3), il est difficile de distinguer, chez les nourrissons présentant une fièvre isolée, sans point d'appel clinique, les enfants porteurs d'une infection virale bénigne de ceux ayant une IBS.

Des scores clinico-biologiques ont été décrits afin de mieux prédire les enfants à faible risque d'IBS (4–8). Ces scores ne font pas l'objet d'un consensus international et sont appliqués de manière variable (9–11). De ce fait, la prise en charge des nourrissons fébriles implique, selon l'âge, la réalisation d'examens complémentaires plus ou moins exhaustifs et dans la majorité des cas, une hospitalisation et la prescription d'une antibiothérapie empirique parentérale (en particulier pour les plus jeunes, nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 6 à 8 semaines de vie).

2. Epidémiologie des infections bactériennes chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois

La prévalence des IBS chez les nourrissons fébriles âgés de moins de 3 mois varie entre 5 et 15% (4,12–15). Elle est plus élevée chez le nourrisson avant 1 mois (environ 12%) alors que les IBS représentent environ 9% des infections chez le nourrisson entre l'âge de 1 et 3 mois selon des études réalisées entre 1982 et 2014 (4,12,13,16,17). L'IBS la plus fréquente est l'infection urinaire qui représente entre 5 et 20% des cas (18,19).

L'épidémiologie des infections bactériennes des jeunes nourrissons a beaucoup évolué ces dernières années grâce à l'introduction de vaccins dirigés contre les principales espèces bactériennes responsables des IBS et l'antibioprophylaxie per partum des infections néonatales à *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe *b* - SGB).

Avant l'ère vaccinale, les germes les plus fréquemment rencontrés chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois étaient *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type *b*, *Neisseria meningitidis* et *Salmonella* (4,20,21). En France, depuis 25 ans, 3 vaccins dirigés contre les 3 bactéries responsables d'infections invasives du jeune enfant ont été introduits dans le calendrier vaccinal pour tous les nourrissons. Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* sérotype *b* est recommandé depuis 1993. Le vaccin anti pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) est recommandé depuis 2003, il a été remplacé en 2010 par le vaccin treize valences (PCV13). Le vaccin conjugué anti-méningocoque C est recommandé depuis 2009. L'utilisation des deux premiers vaccins a été suivie d'une diminution importante du nombre des infections liées aux germes correspondants (22–24).

Depuis 1997 le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande un prélèvement vaginal entre 34 et 38 semaines d'aménorrhées (SA) chez la femme enceinte afin d'identifier un portage asymptomatique de SGB nécessitant une antibioprophylaxie par amoxicilline pendant le travail. Ces recommandations ont été validées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2011 (25). Actuellement, il est recommandé d'administrer une antibioprophylaxie per-partum chez la femme enceinte dans les situations suivantes :

- portage identifié de SGB au cours de la grossesse, à distance ou non de l'accouchement

- de bactériurie à SGB au cours de la grossesse
- d'antécédent d'infection néonatale à SGB et en l'absence de prélèvement vaginal de dépistage du SGB
- si 1 des facteurs de risque suivants est présent :
 - accouchement survenant avant 37 SA
 - durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures
 - température maternelle dépassant 38° C au cours du travail.

L'antibioprophylaxie utilise la pénicilline G en intraveineux toutes les 4 heures jusqu'à l'expulsion ou l'amoxicilline en intraveineux (2 g puis 1 g toutes les 4 h). On remarque une modification de l'épidémiologie bactérienne depuis l'introduction de ces stratégies de prévention des infections néonatales à SGB avec une diminution de leur prévalence de ce dernier (26,27). Des études récentes confirment en effet la nette diminution de l'incidence des infections à SGB dans le cas d'infection précoce (avant les 7 premiers jours de vie) mais montrent une augmentation du nombre de cas d'infection tardive (26,28).

Actuellement les principales espèces bactériennes responsables des infections bactériennes chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois sont *Escherichia coli*, SGB suivies par les entérobactéries et le *Staphylococcus aureus* (29–31). Dans la littérature, pratiquement plus aucun cas d'infection à *Listeria monocytogenes* ou *Neisseria meningitidis* n'est rapporté (31,32).

3. La prise en charge des nourrissons âgés de moins de 3 mois fébriles sans point d'appel clinique

3.1. Histoire

Depuis le milieu des années 1970s, de nombreuses publications ont proposé des approches et des prises en charge particulières de ces nourrissons fébriles. Les premières recommandations répondaient à la fréquence des bactériémies dues principalement à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b* et *Neisseria meningitidis*. Il était recommandé que tous les nourrissons fébriles âgés de moins de 69 jours soient explorés avec un bilan sanguin (NFS, hémocultures), d'un bilan urinaire (ECBU) et d'une ponction lombaire (PL) et qu'ils soient hospitalisés pour une antibiothérapie intraveineuse empirique (33). Cette approche était justifiée par la prévalence élevée des IBS dans cette population et la difficulté d'évaluation clinique de ces jeunes nourrissons (3,34,35). Cette stratégie réduisait le risque de complications infectieuses mais impliquait en retour une hospitalisation fréquente et prolongée et une utilisation large des antibiotiques en intraveineux avec les complications qui en découlent (complications des perfusions et émergence de bactéries résistantes, infections nosocomiales) (36,37).

A partir de la fin des années 1980s, des stratégies ont tenté de mieux différencier les nourrissons nécessitant une prise en charge invasive des cas les moins sévères pouvant être surveillés de façon étroite sans recevoir d'antibiothérapie. Différents scores clinico-biologiques ont vu le jour.

3.2. Scores cliniques

Des scores basés sur la clinique ont vus le jour dans les années 1980s pour permettre d'identifier les nourrissons à faible risque d'IBS.

Les plus connus sont les scores de Yale ou YOS (« Yale Observation Score ») (3) et YIOS (« Young Infant Observation Score ») (38). Le YOS (Annexe 1) intègre six critères cliniques prédictifs d'IBS. Son utilisation n'est validée que chez l'enfant de plus de trois mois. Toutefois, il peut être utilisé par le praticien chez le nourrisson de moins de trois mois en guise d'orientation afin de réaliser une évaluation clinique initiale. Un score inférieur ou

égal à 10 est utilisé comme facteur de faible risque d'IBS avec une sensibilité de 85% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97% (étude réalisée chez des nourrissons âgés de moins de 24 mois) (3). Une récente étude américaine a étudié les performances du score YOS pour identifier les nourrissons âgés de moins de 1 mois ayant une IBS. Sur les 4058 enfants ayant un score ≤ 10 , 388 (9.6%) avaient une IBS (sensibilité 11.6%, VPN 90.4%) (39).

Le second score YIOS comprenant trois items cliniques a été étudié chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois. Un seuil inférieur à 7 est utilisé comme facteur prédictif de faible risque d'IBS avec une sensibilité de 76% et une VPN de 96% (38).

3.3. Scores clinico-biologiques

Crain et al. ont étudié les facteurs prédictifs de bactériémie, chez le nourrisson âgé de moins de 8 semaines, en associant l'impression clinique de sepsis, un nombre de leucocytes sanguins supérieur ou égal à $15000/\text{mm}^3$, une vitesse de sédimentation (VS) supérieur ou égal à 30 .

En 1985, *Dagan et al.* ont développé les critères dits « de Rochester » (pour les nourrissons âgés de moins de 3 mois) en sélectionnant ces nourrissons sur la combinaison de l'examen clinique et des résultats des examens complémentaires. Les nourrissons ayant un « faible risque » d'IBS (examen clinique normal, leucocytes entre 5000 et $15000/\text{mm}^3$, analyse d'urine normale) n'étaient pas traités par antibiotiques (5) (Annexe 2).

Baskin et al. ont évalué une prise en charge ambulatoire des nourrissons de 28 à 90 jours avec une antibiothérapie par ceftriaxone après une évaluation des nourrissons comportant un examen clinique négatif (ne retrouvant ni otite, ni infection des tissus mous, articulaire ou osseuse ; signes vitaux dans les normes pour l'âge, enfant non déshydraté, pas d'aspect « toxique »), l'absence de contre-indication à une prise en charge ambulatoire (parents coopérants et disponibles par téléphone); et un bilan complémentaire négatif (leucocytes $< 20000/\text{mm}^3$, BU négative, nombre de globules blancs dans le LCR $< 10 \cdot 10^6/\text{L}$) (6) (Annexe 2). En 1993, les critères dits « de Philadelphie » ont été publiés comprenant plusieurs critères : un examen clinique rassurant et sans point d'appel infectieux, nombre de leucocytes sanguins $< 15000/\text{mm}^3$, nombre de leucocytes dans le LCR $< 8/\text{mm}^3$ avec coloration de gram négative, nombre de leucocytes dans les urines < 10 par champs et

absence de bactéries visibles au microscope, absence de sang et de leucocytes dans les selles, radiographie thoracique normale (7) (Annexe 2).

Ces tests sont malheureusement moins sensibles chez le nourrisson âgé de moins de 1 mois (40,41) et ils sont appliqués de manière variable (42–46).

3.4. Scores intégrant la C-réactive protéine et la procalcitonine

Depuis la création de ces scores, de nouveaux marqueurs sériques tels que la C-réactive protéine (CRP) et la procalcitonine (PCT) ont vu le jour. L'inclusion de ces marqueurs dans les décisions a permis de réduire le nombre de ponctions lombaires (PL), les antibiothérapies et les hospitalisations (47–49).

De nouveaux algorithmes de décision incluant les nouveaux marqueurs se développent pour aider le clinicien dans la prise en charge de ces patients. *Galetto-Lacour et al.* ont développé et validé un nouvel outil : Labscore (50,51). Ce score est basé sur trois variables : la PCT, la CRP et la bandelette urinaire (BU) (Annexe 2). Deux études ont évalué ce score chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois (8,52).

Un nouvel algorithme baptisé « Step by Step » a été développé par le groupe européen des urgentistes pédiatriques. Cette approche étudie l'aspect général de l'enfant, son âge, les résultats de la BU, des biomarqueurs incluant la CRP, la PCT et le nombre de polynucléaires neutrophiles (53,54).

3.5. Synthèse des performances des différents scores

Une méta-analyse réalisée par *Hui et al.* a étudié 84 études reprenant les différents score clinique et clinico-biologiques en comparant leurs performances pour la détection d'IBS chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois. Les scores clinico-biologiques (Rochester, Philadelphie et Boston) ont des performances similaires pour identifier les nourrissons avec une IBS (sensibilité de 84.4% à 100%, spécificité 26.6% à 69%, VPN 93.7% à 100%, VPP de 3.3 à 48.6%). Le score YIOS a lui une sensibilité plus faible pour détecter les IBS (76%) mais une spécificité et une VPN similaires (81.0 et 96% respectivement) (55).

Une étude comparant les critères de Rochester, le Lab-score et l'algorithme « step by

step » retrouve pour l'identification des IBS une sensibilité de 81.6% (95% IC (72.2-88.4)), 59.8% (95% IC (48.3-69.4)) et 92% (95% IC (84.3-96)), respectivement (54).

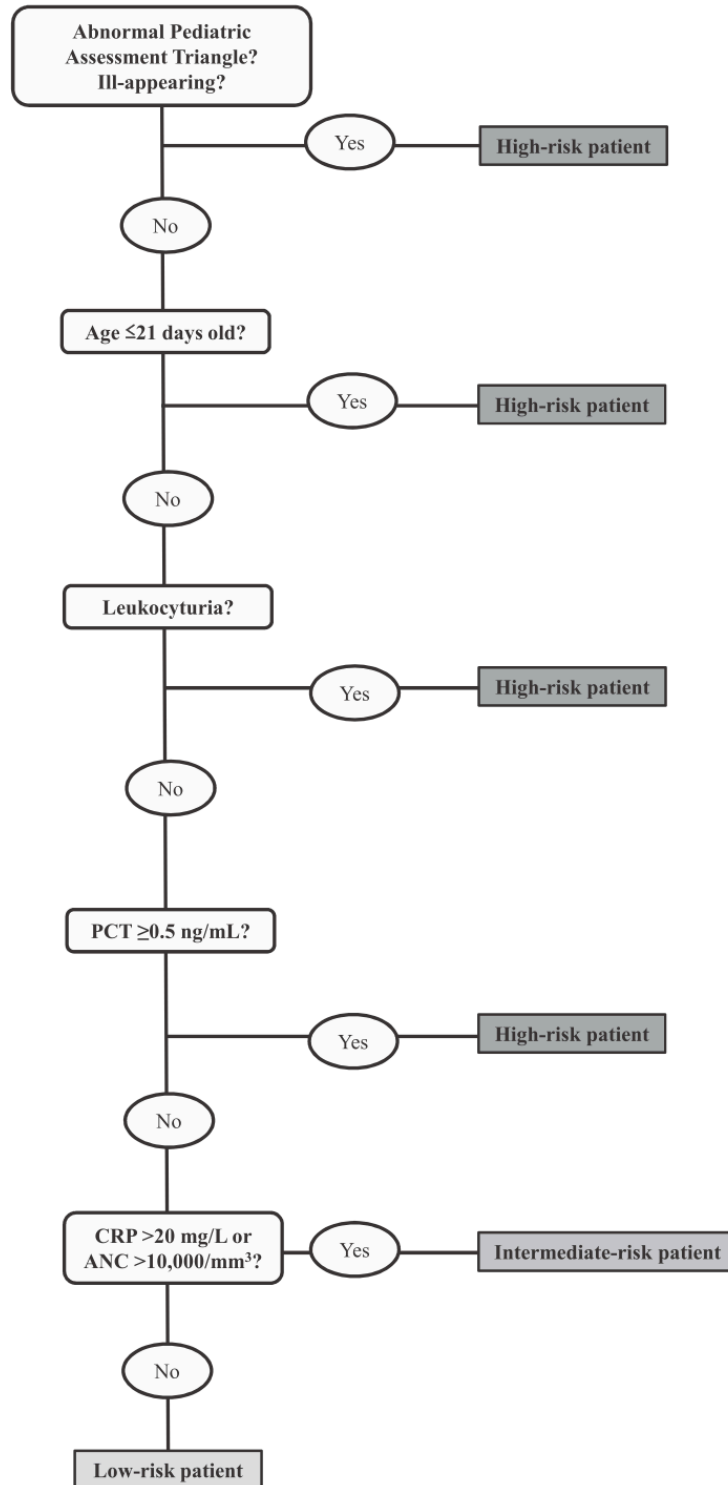


Figure 1. Algorithme de l'approche « Step by Step » (51)

4. La Procalcitonine

4.1. Physiopathologie

La PCT, précurseur de l'hormone calcitonine, est un marqueur biologique permettant d'aider à distinguer une infection virale d'une infection bactérienne (56). A l'état physiologique, la calcitonine, hormone hypocalcémisante, est produite principalement par les cellules C de la thyroïde et en faible quantité par les cellules neuro-endocrines du poumon. La PCT est une protéine composée de 116 acides aminés (57). Elle est codée par le gène CALC-1 situé sur le chromosome 11. La transcription de l'ARN messager produit la pré-procalcitonine qui est une protéine de 141 acides aminés comportant une séquence signal de 25 acides aminés éliminée dans le réticulum endoplasmique pour donner la PCT. En réponse à un stimulus hormonal, la PCT subit dans les cellules C de la thyroïde une protéolyse spécifique en N-PCT, calcitonine et katacalcine (58). La PCT est quasiment indétectable en condition physiologique.

4.2. Augmentation de la PCT au cours d'une infection bactérienne

Au cours d'une infection bactérienne, la PCT est sécrétée par des cellules extra-thyroïdiennes provenant d'un grand nombre d'organes (poumon, foie, cerveau, tube digestif) (59,60). Cette sécrétion généralisée est secondaire à la levée de l'inhibition de l'expression du gène CALC-I des cellules neuro-endocrines ayant pour conséquence l'augmentation de la transcription de ce gène et l'augmentation de la PCT (61). Les stimuli semblent être les endotoxines bactériennes et les cytokines pro-inflammatoires (interleukine Il-1 β , tumor necrosis factor (TNFa)).

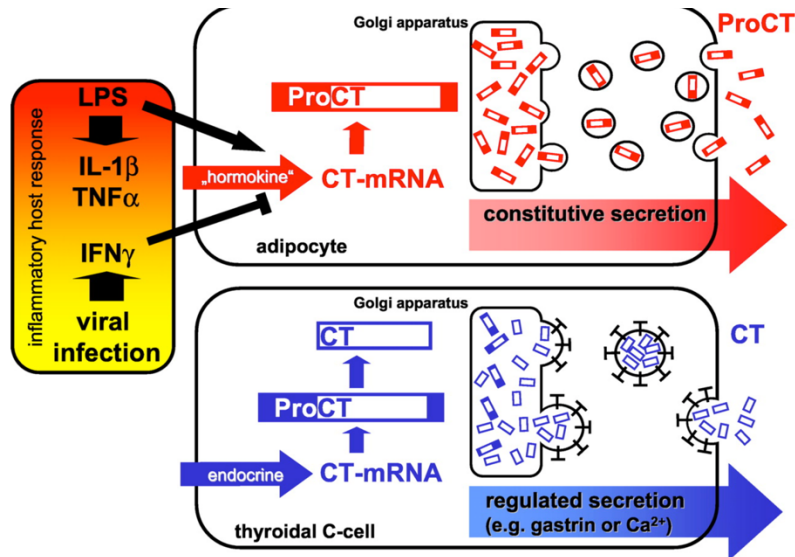


Figure 2. Mécanisme de production de la PCT en cas de sepsis et en situation physiologique. (60)

Dans le cas d'une infection virale, l'IFN γ semble avoir un effet inhibiteur (60). Après l'injection d'endotoxine d'*Escherichia coli* chez des volontaires sains, une élévation de la PCT sérique est détectable dès la 2^{ème} à la 4^{ème} heure, avec une augmentation rapide entre la 8^{ème} et la 12^{ème} heure, une phase de plateau jusqu'à 24 heures puis une phase de décroissance (62,63).

La revue de la littérature réalisée par Schuetz *et al.* préconise le dosage de la PCT à 24 heures (64).

5. Objectifs de l'étude

Dans le service de pédiatrie générale de l'hôpital Trousseau (Paris), depuis le 1^{er} janvier 2013, une attitude standardisée est utilisée dans la prise en charge des nourrissons âgés de moins de 3 mois hospitalisés à partir des urgences pour une fièvre isolée, reposant sur une évaluation clinique initiale aux urgences puis répétée à l'arrivée dans le service de pédiatrie générale, sur le résultat des explorations faites aux urgences : bilan sanguin initial (comportant une NFS, un dosage de la CRP et de la PCT et la réalisation d'hémocultures), radiographie de thorax, PL, ECBU), un contrôle du bilan inflammatoire comportant un dosage de la PCT effectué entre 12 et 36 heures après le début de la fièvre et une recherche virologique systématique par PCR des entérovirus (dans le LCR, le sang, le prélèvement naso-pharyngé et les selles).

L'arrêt de l'antibiothérapie à 24 heures d'évolution de la fièvre est décidé selon l'examen clinique du patient et l'absence ou la non apparition d'un syndrome inflammatoire lors du bilan de contrôle.

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer si un dosage normal de la PCT réalisé précocement avant la 12^{ème} heure suivant le début de la fièvre permettait d'éliminer une IBS et d'arrêter dès ce stade, l'antibiothérapie chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois hospitalisés pour une fièvre.

L'objectif secondaire de notre étude a été de savoir si le dosage plus tardif de la PCT effectué entre 12 et 36 heures après le début de la fièvre chez les nourrissons (ayant un dosage de PCT précoce normal ou non effectué), avait une sensibilité suffisante pour identifier ou éliminer le risque d'IBS.

Dans un troisième temps nous avons étudié les cas particuliers des enfants dont le diagnostic final d'IBS était difficile car présentant une pneumopathie et/ou une réaction méningée et/ou une PL hémorragique lors de leur bilan initial.

6. Patients et méthodes

6.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique à l'hôpital Trousseau (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)). Nous avons étudié les dossiers des enfants de moins de 2 mois consultant pour une fièvre aiguë aux urgences pédiatriques et ayant été secondairement hospitalisés dans le service de pédiatrie générale entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2015.

6.2. Recueil de données

Tous les comptes rendus des enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie générale ont été relus. Les dossiers des nourrissons âgés de moins de 2 mois hospitalisés pour fièvre aiguë ont été étudiés. Les données concernant l'âge de l'enfant, la durée d'évolution de la fièvre, les résultats des examens complémentaires réalisés, les traitements administrés, la durée de ces traitements ainsi que le diagnostic final d'infection ont été recueillis sur une fiche de recueil standardisée.

6.3. Définition des infections bactériennes

Les infections bactériennes prouvées étaient définies par l'identification d'une bactérie dans le sang, le LCR, les selles, un prélèvement ostéo-articulaire ou les urines. Les infections bactériennes supposées étaient définies par la présence d'une infection bactérienne qualifiée de probable mais sans identification bactérienne retrouvée : otite moyenne aiguë (OMA), mastite, pneumopathie avec condensation radiologique. Dans cette dernière situation, aucune documentation bactériologique n'étant retrouvée, il est le plus souvent impossible (sans documentation virologique) de différencier une infection bactérienne ou virale. Les examens virologiques réalisés étaient une PCR sanguine (entérovirus systématiquement, paréchovirus en fonction du contexte), une PCR nasale (virus respiratoire syncytial (VRS), métapneumovirus (MPV), parainfluenzavirus type 1 (PIV 1), parainfluenzavirus type 3 (PIV 3), entérovirus, influenza virus A et B) ainsi qu'une virologie des selles recherchant le rotavirus et l'adénovirus en cas de symptômes digestifs.

6.4. Sélection de la population

Les critères d'inclusion étaient les nourrissons de moins de deux mois (62 jours) ayant consulté aux urgences pédiatriques et hospitalisés dans le service de pédiatrie générale de l'hôpital Trousseau pour de la fièvre (température rectale > 38°C) sans point d'appel clinique. Tous les nourrissons hospitalisés avaient eu un bilan sanguin aux urgences.

Les nourrissons présentant une BU positive aux urgences avaient été exclus de l'étude.

Les critères de réaction méningée avaient été suivis selon le protocole utilisé aux urgences de l'hôpital : cellularité >20 cellules/mm³ pour les nouveau-nés, une cellularité >15 cellules/mm³ pour les nourrissons jusqu'à 2 mois. En cas de PL traumatique (globules rouges (GR)>1000/mm³), le diagnostic de réaction méningée avait été retenu si le rapport (globules blancs (GB) (LCR) x GR (sang)) / (GR (LCR) x GB (sang)) était supérieur à 1.

Le dosage de la PCT était considéré bas s'il était inférieur à 0.6 ng/mL. Le seuil de 0.6 ng/ml a été choisi au lieu de 0.5 ng/ml car, dans le laboratoire de biochimie de l'hôpital, lorsque le volume de prélèvement est insuffisant pour une analyse, le contenu est dilué et la limite de quantification n'est pas connue avec exactitude. Cette limite est alors fixée arbitrairement au niveau du plus bas point d'étalonnage soit 0.6 ng/mL. Cela permet au laboratoire de rendre un résultat même si l'enfant est difficile à prélever.

Un dosage de PCT était dit précoce s'il avait été effectué entre H0 et H12 de fièvre et tardif, s'il avait été effectué entre H12 et H36 de la fièvre.

6.5. Plan d'analyse des données

Les dossiers des nourrissons de moins de 2 mois consultant aux urgences pour un état fébrile aigu sans point d'appel clinique et hospitalisés dans le service de pédiatrie générale ont été analysés. Parmi eux, les enfants présentant d'emblée une pyélonéphrite aiguë (PNA) (définie par un ECBU montrant une leucocyturie positive et des germes à l'examen direct) et ceux n'ayant pas eu de dosage de la PCT n'ont pas été inclus dans l'étude.

Un premier dosage de PCT a été réalisé dans la majorité des cas aux urgences chez les nourrissons inclus dans l'étude. Un second dosage de PCT a été effectué chez la plupart des patients ayant eu un dosage précoce.

L'analyse de la population avait été conduite en deux temps :

- dans un premier temps, seuls les nourrissons avec un dosage précoce (avant H12 après le début de la fièvre) de la PCT ont été étudiés.
- dans un second temps, seuls les nourrissons ayant eu un dosage tardif (entre H12 et H36 après le début de la fièvre) de la PCT ont été étudiés. Nous avons inclus ici ceux qui avaient eu un premier dosage précoce de PCT normal et ceux qui n'ont pas eu de dosage précoce.

Quelques patients ont eu un dosage très tardif (après H36) et ont été exclus de cette seconde analyse.

6.6. Analyse statistique

Les données ont été collectées dans un tableur Excel. Les données ont été analysées par les tests de Fisher et du Chi 2 pour la comparaison des variables. Le taux de significativité retenu était $p < 0.005$.

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au programme R version 3.3.2 pour Mac.

7. Résultats

7.1. Caractéristiques de la population

Durant les deux années d'étude, 332 nourrissons de moins de 2 mois consultant aux urgences pour un état fébrile aigu ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie générale. Parmi eux, 56 (soit 16.9%) présentaient d'emblée une PNA et 3 n'avaient pas eu de dosage de PCT. Ces 59 patients n'ont pas été inclus.

Au total, 273 nourrissons fébriles sans point d'appel clinique ont été inclus dans l'étude et analysés. Parmi ces enfants, 227 ont eu un dosage précoce de PCT et 46 enfants avaient eu un dosage tardif de PCT dont 26 après H36.

Un second dosage de PCT a été effectué chez 91.2% des patients (207/227) ayant eu un dosage précoce.

7.1.1 Population avec dosage précoce de la PCT

Parmi les 273 nourrissons inclus dans l'étude, 227 enfants avaient eu un premier dosage de la PCT (PCT précoce) entre H0 et H12 du début de la fièvre (Figure 3).

L'âge médian de cette population était de 31 jours, 115 garçons ont été inclus et 112 filles. Parmi cette population, 82.8% des nourrissons (soit 188 enfants) ont reçu une antibiothérapie dès leur arrivée aux urgences.

Deux groupes ont été étudiés :

- le groupe 1 incluant les patients ayant une PCT précoce basse (seuil ≤ 0.6 ng/ml) ;
- le groupe 2 incluant les patients ayant une PCT précoce élevée (seuil > 0.6 ng/ml).

L'âge médian de la population est comparable dans les groupes 1 et 2 (32 et 28 jours respectivement pour les groupes 1 et 2, $p=0.32$) ainsi que pour le sexe ($p=0.76$) (Tableau I).

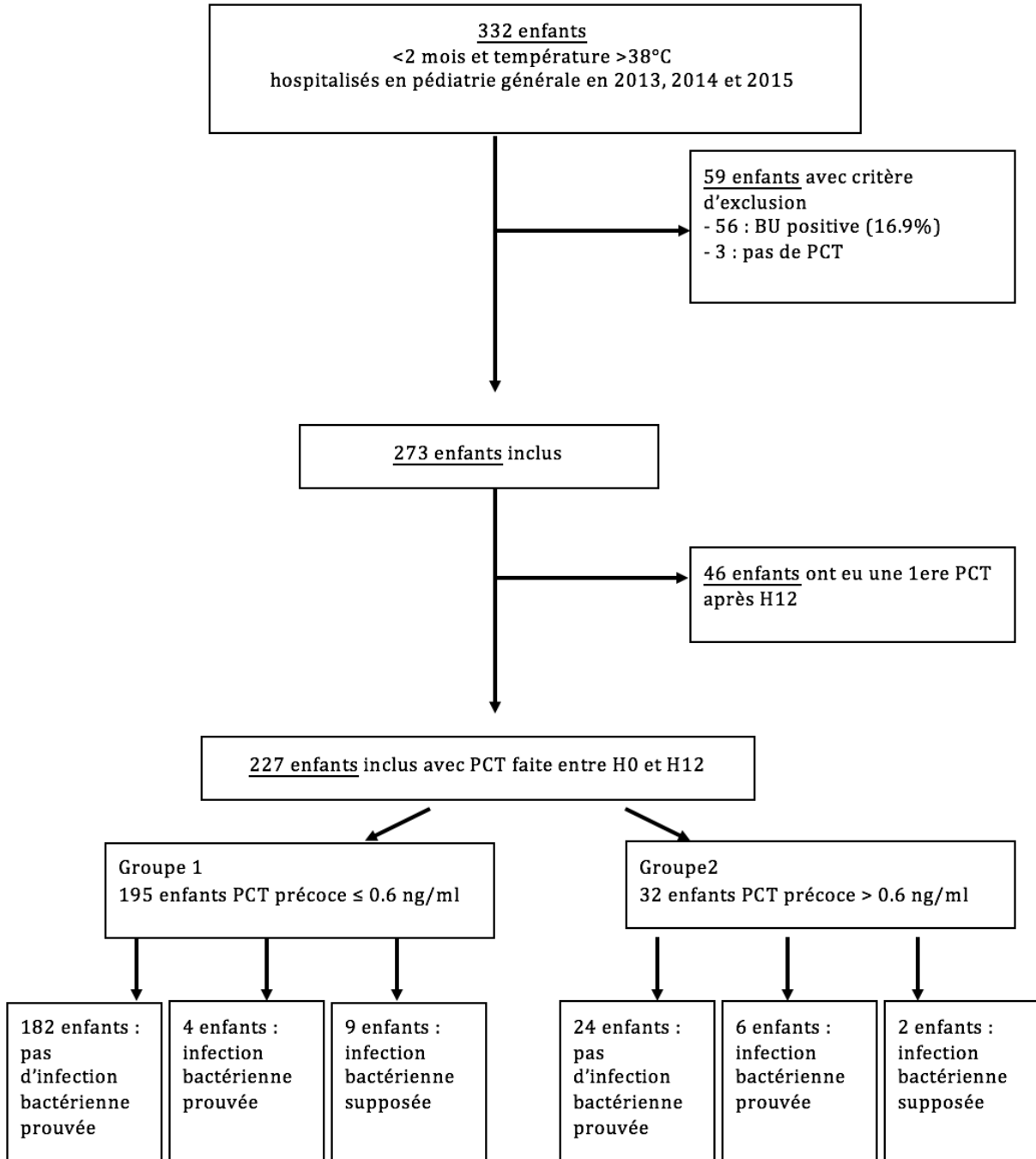


Figure 3. Population étudiée pour l'étude de la PCT précoce

Résultats

Caractéristiques	Tous les patients n=227	Groupe 1 PCT ≤0,6 ng/mL n=195	Groupe 2 PCT >0,6 ng/mL n=32	P-value
Age (jours) médiane +/- DS	31 +/- 13.9	32 +/- 13.9	28 +/- 13.9	0.32
Sexe (F/H)	115/112	98/97	17/15	0.76
Antibiothérapie	188 (82.8%)	157 (80.5%)	31 (96.9%)	0.02
Durée moyenne antibiothérapie (heures) +/- DS	81.9 +/- 80.5	69.2 +/- 67.4	146.8 +/- 107.9	<0 .001
Durée moyenne d'hospitalisation (jours) +/- DS	4 +/- 2.6	3.8 +/- 2.5	5.6 +/- 3.2	0.0004

DS : dérivation standard

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients étudiés pour la PCT précoce

7.1.2 Population avec dosage tardif de la PCT

Le second groupe étudié comporte les nourrissons ayant eu un dosage tardif de la PCT (après 12 heures d'évolution de la fièvre), qu'ils avaient eu ou non un premier dosage précoce (avant H12). Ont été exclus de l'analyse 32 patients ayant eu une PCT précoce d'emblée élevée (> 0.6 ng/ml), 20 patients qui n'ont pas eu de contrôle tardif de la PCT après H12 et 26 qui ont une PCT prélevée trop tardivement, après 36 heures d'évolution de la fièvre (Figure 4).

Au total, 195 enfants ayant un dosage de PCT tardif entre H12 et H36 du début de la fièvre ont été étudiés. Deux groupes ont été séparés, le premier incluant les patients ayant une PCT tardive basse (seuil ≤ 0.6 ng/ml) (groupe 3) ; le deuxième incluant les patients ayant une PCT tardive élevée (seuil > 0.6 ng/ml) (groupe 4).

Les nombres de garçons et de filles étaient comparables dans les deux groupes ($p=0.9$). L'âge médian était significativement plus bas dans le groupe 4 (34.1 et 27.1 jours respectivement pour les groupes 3 et 4, $p=0.01$) (Tableau II).

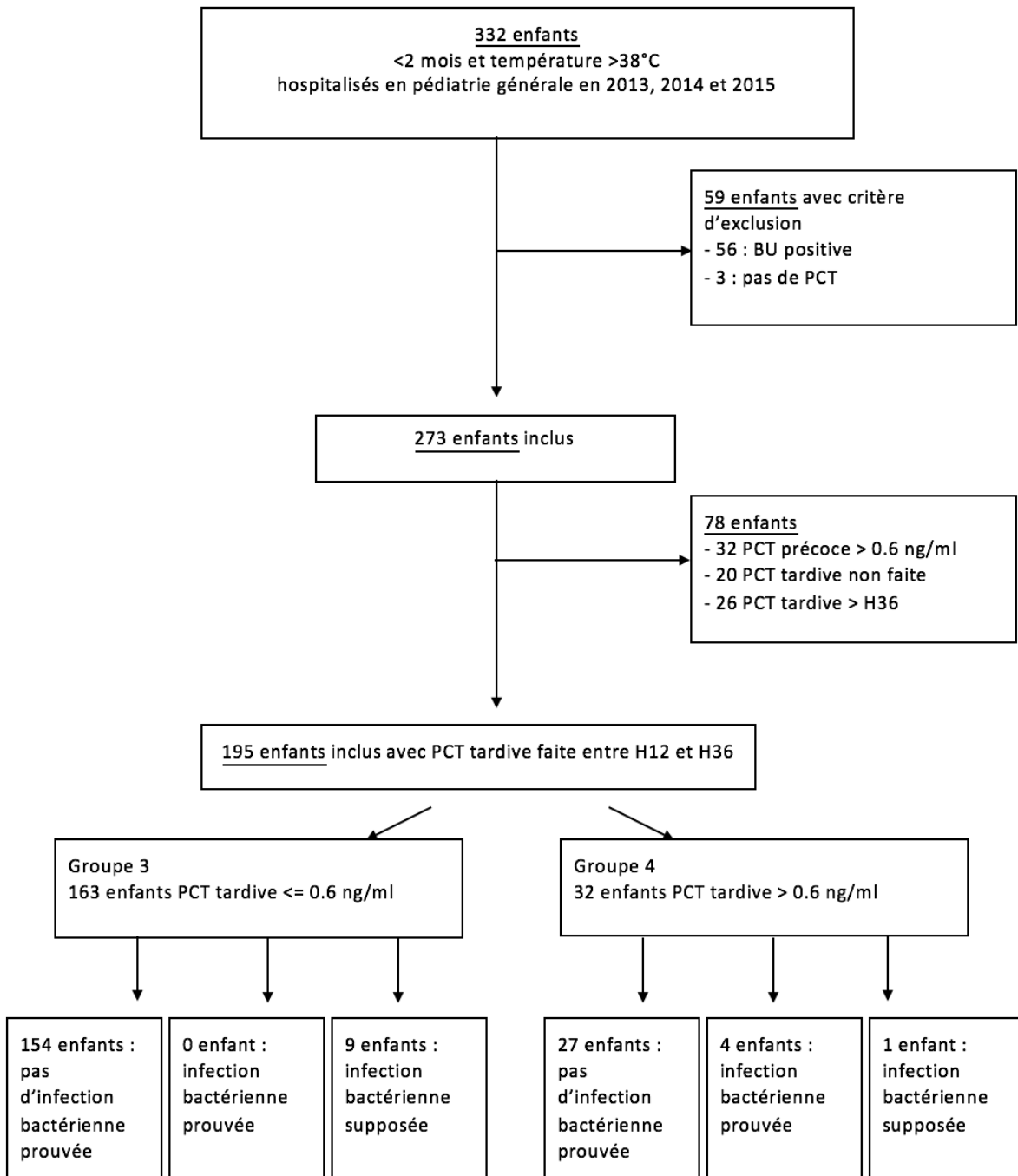


Figure 4. Population étudiée pour l'étude de la PCT tardive

Résultats

Caractéristiques	Tous les patients n=195	Groupe 3 PCT ≤0,6 ng/mL n=163	Groupe 4 PCT >0,6 ng/mL n=32	P-value
Age (jours) médiane +/- DS	32.9 +/- 14.2	34.1 +/- 13.9	27.1 +/- 14.4	0.01
Sexe (F/H)	95/100	79/84	8/22	0.9
Antibiothérapie	154 (80%)	122 (74.8%)	32 (100%)	0.001
Durée moyenne antibiothérapie (heures) +/- DS	66.1 +/- 64.1	53.9 +/- 52.9	115.2 +/- 80.6	<0.001
Durée moyenne d'hospitalisation (jours) +/- DS	3.6 +/- 2.3	3.3 +/- 1.9	4.8 +/- 3.6	<0.001

DS : dérivé standard

Tableau II. Caractéristiques cliniques des patients étudiés pour la PCT tardive

7.2. Diagnostic final d'infection des patients avec dosage précoce de la PCT (Figure 3)

Parmi les 227 enfants ayant eu un dosage de la PCT précoce, 195 (85.9%) avaient une PCT basse ≤ 0.6 ng/ml, 32 (14.1%) avaient une PCT élevée > 0.6 ng/ml (Figure 3). Parmi les 195 enfants avec dosage de PCT précoce basse (Groupe 1) :

- 182 (93.3%) n'avaient pas d'infection bactérienne prouvée
- 4 avaient une infection bactérienne prouvée
- 9 avaient une infection bactérienne supposée (8 pneumopathies et 1 OMA) (Tableau III).

Résultats

Diagnostic final d'infection	Groupe 1 PCT ≤ 0,6 ng/mL n=195	Groupe 2 PCT > 0,6 ng/mL n=32
Pas d'infection bactérienne	182 (93.3%)	24 (75%)
- Pas d'étiologie retrouvée	71 (36.4%)	11 (34.3%)
- Entérovirus	43 (22.1%)	4 (12.5%)
- Grippe A ou B	9 (4.6%)	1 (3.1%)
- Bronchiolite	32 (16.4%)	2 (6.3%)
o Pas d'identification virologique	9	-
o VRS	15	-
o MPV	3	-
o PIV 1	2	-
o PIV 3	3	2
- Gastro-entérite aiguë	19 (9.7%)	2 (6.3%)
o Pas d'identification virologique	1	-
o Rotavirus	16	2
o Adénovirus	1	-
- Hématome sous-dural	1 (0.5%)	-
- Paréchovirus	5 (2.6%)	2 (6.3%)
- Méningite aseptique	2 (1.0%)	2 (6.3%)
Infection bactérienne prouvée	4 (2.1%)	6 (18.8%)
- Bactériémie à SGB	4 (2.1%)	3 (9.4%)
- Méningite à SGB	0	3 (9.4%)
Infection bactérienne supposée	9 (4.6%)	2 (6.2%)
- Pneumopathie	8 (4.1%)	-
- Otite moyenne aiguë	1 (0.5%)	1 (3.1%)
- Mastite	-	1 (3.1%)

MPV : métagpneumovirus, VRS : virus respiratoire syncytial, PIV 1 : parainfluenzavirus type 1, PIV 3 : parainfluenzavirus type 3

Tableau III. Diagnostic final d'infection des enfants en fonction de la valeur du dosage précoce de la PCT entre H0 et H12 (n=227)

Les 4 cas d'infection bactérienne prouvée étaient tous des bactériémies tardives à SGB (survenue entre 25 et 56 jours de vie).

Parmi les 32 patients avec dosage de la PCT précoce > 0.6 ng/ml (Groupe 2) :

- 24 enfants (75%) ne présentaient pas d'infection bactérienne prouvée
- 2 enfants avaient une infection bactérienne supposée (1 OMA et 1 mastite),
- 6 enfants avaient une infection bactérienne prouvée (Figure 3) dont 3 ayant une septicémie à SGB et 3 une méningite à SGB (Tableau III).

Ainsi, la sensibilité de la PCT précoce pour un diagnostic d'infection bactérienne prouvée était de 60% (95%IC (31.2-83.1)), la spécificité de 88% (95%IC (82.9-91.7)), le rapport de vraisemblance positif (RVP) était de 5 (95% IC (2.69-9.32)) et le rapport de vraisemblance négatif (RVN) de 0.45 (95% IC (0.21-0.97)) (Tableau IV).

Résultats

Marqueurs	Sensibilité 95% IC	Spécificité 95% IC	VPP 95% IC	VPN 95% IC	RVP 95% IC	RVN 95% IC
PCT précoce	60 (31.2-83.1)	88 (82.9-91.7)	19.0 (5.0-0 32.0)	98.0 (96.0-99.0)	5.0 (2.69-9.32)	0.45 (0.21-0.97)
PCT tardive	100 (45-100)	85.8 (80-90.1)	13.0 (1.0-25.0)	100	7.0 (4.9-9.9)	0

VPP : Valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; RVP : rapport de vraisemblance positif ;
RVN : rapport de vraisemblance négatif

Tableau IV. Paramètres paracliniques du dosage précoce et tardif de la PCT

Le nombre d'enfants ayant reçu une antibiothérapie était significativement supérieur dans le groupe 2 (respectivement 80.5% dans le groupe 1 et 96.9% dans le groupe 2, $p=0.02$). La durée moyenne de l'antibiothérapie ainsi que la durée moyenne d'hospitalisation étaient supérieures dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p<0.001$, $p=0.004$ respectivement) (Tableau I).

7.3. Diagnostic final chez les patients avec dosage tardif de la PCT

Parmi les 195 enfants ayant un dosage de la PCT tardive (avec PCT précoce basse ou non réalisée), 163 avaient une PCT tardive basse ≤ 0.6 ng/ml et 32 avaient une PCT tardive élevée > 0.6 ng/ml (Figure 4).

Parmi les 163 enfants ayant un dosage tardif de la PCT bas :

- 154 enfants (94.5%) n'avaient pas d'infection bactérienne prouvée,
- 9 nourrissons avaient une infection bactérienne supposée (6 cas de pneumopathies et 3 d'OMA)
- aucun cas d'infection bactérienne prouvée n'a été retrouvé.

Parmi les 32 enfants ayant un dosage de la PCT tardive élevé :

- 27 (84.4%) n'avaient pas d'infection bactérienne prouvée
- 1 avaient une pneumopathie
- 4 enfants (12.5%) avaient une infection bactérienne prouvée : tous ont eu une bactériémie à SGB. (Tableau V).

Les 4 patients avec infection bactérienne prouvée, appartiennent tous au groupe de patients dont le dosage de la PCT s'était secondairement élevé après H12 (Groupe 4). Tous ces nourrissons ont donc eu un premier dosage de la PCT bas mais effectué de manière très précoce (entre H2 et H4 par rapport au début de la fièvre) (tableau VI). Trois seulement avaient à l'admission un ou plusieurs symptômes cliniques compatibles avec un état septique, le quatrième avait un examen qualifié de normal à l'admission.

Résultats

	Groupe 3 PCT ≤ 0,6 ng/mL n= 163	Groupe 4 PCT > 0,6 ng/mL n= 32
Pas d'infection bactérienne	154 (94.5%)	27 (84.4%)
- Pas d'étiologie retrouvée	68 (41.7%)	5 (15.6%)
- Entérovirus	32 (19.6%)	16 (50%)
- Grippe A ou B	8 (4.9%)	-
- Bronchiolite	26 (15.3%)	2 (6.3%)
o Pas d'identification virologique	8	-
o VRS	10	1
o MPV	3	-
o PIV 1	1	-
o PIV 3	4	1
- Gastro-entérite aiguë	15 (9.2%)	1 (3.1%)
o Pas d'identification virologique	3	-
o Rotavirus	12	1
- Hématome sous-dural	-	1 (3.1%)
- Paréchovirus	3 (1.8%)	1 (3.1%)
- Méningite aseptique	2 (1.2%)	1 (3.1%)
Infection bactérienne prouvée	0	4 (12.5%)
- Bactériémie à SGB	-	4 (12.5%)
- Méningite à SGB	-	-
Infection bactérienne supposée	9 (5.5%)	1 (3.1%)
- Pneumopathie	6 (3.7%)	1 (3.1%)
- Otite moyenne aiguë	3 (1.8%)	-

MPV : métapneumovirus, VRS : virus respiratoire syncytial, PIV 1 : parainfluenzavirus de type 1, PIV 3 : parainfluenzavirus de type 3

Tableau V. Diagnostic final des enfants en fonction de la valeur du dosage tardif de la PCT entre H12 et H36 (n=195)

Résultats

Patient	Age (jours)	Examen clinique initial aux urgences	PCT n°1 (ng/ml)	CRP n°1 (mg/l)	Heure PCT n°1	PCT n°2 (ng/ml)	CRP n°2 (mg/l)	Heure PCT n°2	PCT n°3 (ng/ml)	Heure PCT n°3
N°1	25	Geignard Pas de trouble hémodynamique	< 0.6	8.9	3	7	56	12	5.22	30
N°2	31	Tachycarde Signes de lutte respiratoire (BTA)	0.56	5.3	2	17.8	52	20	2.94	48
N°3	43	Examen clinique normal	< 0.1	1.5	2	2.96	76.4	24	-	-
N°4	56	Tachycarde Allongement TRC	< 0.1	1.3	4	36.77	81	14	25.48	36

Tableau VI. Caractéristiques des 4 patients ayant une bactériémie à SGB dans le groupe 1

Une antibiothérapie a été débutée aux urgences pour 74.8% des enfants dans le groupe 3 et 100% dans le groupe 4 ($p=0.001$). Les durées moyennes d'antibiothérapie et d'hospitalisation étaient significativement plus élevées dans le groupe 4 (Tableau II).

La sensibilité de la PCT tardive pour un diagnostic d'infection bactérienne prouvée était de 100% (95%IC (45-100)), la spécificité de 85.8% (95%IC (80-90.1)), le RVP était de 7 (95% IC (4.9-9.9)) (Tableau IV).

7.4. Cas particulier des pneumopathies

Nous avons remarqué une difficulté particulière dans la prise en charge des enfants en cas d'image radiologique évoquant une pneumopathie. En effet pour les 6 nourrissons ayant des dosages tardifs de PCT bas, l'antibiothérapie avait été poursuivie pendant 8 jours en moyenne (de 5 à 10 jours) alors qu'aucune identification bactériologique n'avait été retrouvée. Dans 3 cas cependant, un prélèvement naso-pharyngé avait été retrouvé positif pour le VRS. Pourtant, dans aucun de ces 6 cas, la PCT s'est décalée de manière importante (maximum à 0.67 ng/ml). Les cas d'enfants ayant eu une pneumopathie ont été détaillés dans le tableau VII.

Résultats

Patient	Age (jours)	PCT (ng/ml) n°1	CRP (mg/l) n°1	Heure bilan n°1	PCT (ng/ml) n°2	CRP (mg/l) n°2	Heure bilan n°2	Identification virologique
N°1	12	0.1	7.8	2	<0.6	7	24	VRS
N°2	13	0.32	7.9	12	<0.6	31.7	24	VRS
N°3	20	<0.6	4.7	2	-	-	-	VRS
N°4	33	<0.1	9.8	12	0.11	30	30	0
N°5	33	0.22	1.1	6	0.27	1.5	24	VRS
N°6	33	0.56	17.8	12	0.67	28.8	24	0
N°7	44	0.28	37	6	0.56	51.9	24	0
N°8	45	<0.1	37.4	12	<0.1	23.9	24	0

Tableau VII. Cas particulier des pneumopathies

7.5. Cas particulier des enfants présentant une réaction méningée ou une PL hémorragique

Nous nous sommes aussi intéressés aux enfants présentant une réaction méningée ou une PL hémorragique. Notre question était de savoir si un dosage bas de la PCT entre H12 et H36 d'évolution de la fièvre permettait d'exclure une infection bactérienne méningée.

Après exclusion des nourrissons ayant eu un premier dosage bas de PCT avant H12, 46 nourrissons présentant une réaction méningée ou une PL hémorragique lors de leur bilan ont été analysés (Figure 5) : 41 avec une PCT tardive basse et 5 avec une PCT tardive élevée.

Parmi les 41 nourrissons ayant un dosage bas de la PCT tardive, 22 avaient une réaction méningée (dont 19 avec PCR positive pour les entérovirus) et 19 une PL hémorragique (dont 7 avec PCR positive pour les entérovirus et 1 avec PCR rotavirus positif dans les selles). Aucun cas d'IBS n'a été retrouvé.

Parmi les 5 patients avec dosage élevé de PCT tardive, 1 présentait une réaction méningée (sans étiologie retrouvée) et 4 un LCR hémorragiques (dont 3 avec PCR positive pour les entérovirus). Aucun cas d'IBS n'a été retrouvé (Figure 5).

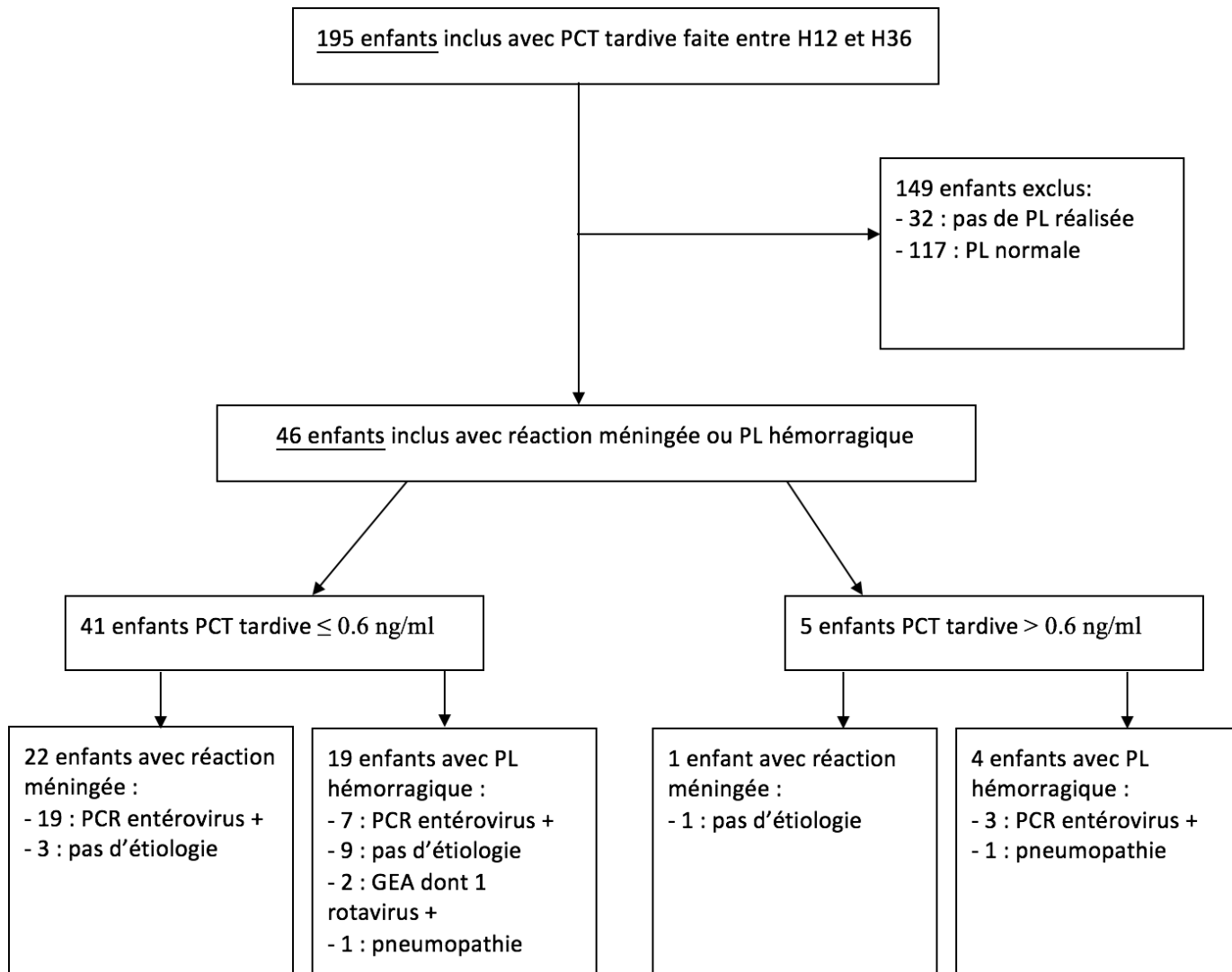


Figure 5. Population étudiée avec réaction méningée ou PL hémorragique

8. Discussion

L'évaluation et la prise en charge thérapeutique de la fièvre isolée chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois sont des questions quotidiennes mais complexes en pédiatrie.

Dans notre étude, nous rapportons 10 cas d'infection bactérienne prouvée invasive (7 cas de bactériémie à SGB et 3 cas de méningites à SGB) soit 2.1% de la population totale. Nous retrouvons une prévalence identique à celle de la littérature (entre 1 et 2.6%) (13,65–67).

Le principal biais de notre étude est qu'il s'agit d'une étude rétrospective avec une absence de recueil standardisé de données cliniques nous permettant d'avoir une évaluation reproductible.

Nous retrouvons dans cette étude des performances du dosage de la PCT tardive similaire aux études antérieures pour la détection des infections bactériennes prouvées (66) et des performances supérieures par rapport aux critères de Rochester, le Labscore et l'approche « Step by Step » (54).

Deux études prospectives ont étudié les performances du dosage de la PCT (66,67). La PCT peut être utilisée comme marqueur pour différencier les infections bactériennes et virales, pour évaluer la gravité des infections bactériennes, pour évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie ou de la prise en charge ou pour discuter l'arrêt d'une l'antibiothérapie.

Un outil graphique permet de représenter la capacité d'un test à discriminer entre la population des malades et des non-malades : la courbe ROC. Lorsqu'un test diagnostique étudié donne un résultat avec une variable continue (comme un dosage biologique), la courbe ROC représente en ordonnée la sensibilité en fonction de la proportion de tests positifs parmi la population non-malade ($1 - \text{spécificité}$, en abscisse), pour toutes les valeurs-seuil envisageables du test. Pour un test qui discriminerait parfaitement entre malades et non-malades, il est possible de trouver une valeur seuil ayant une sensibilité et une spécificité de 100 %, qui correspond au coin supérieur gauche du graphique. Le pouvoir discriminant d'un

modèle est considéré comme parfait si l'aire sous la courbe ROC est égal à 1. Une valeur d'aire sous la courbe ROC de 0,5 correspond à un classement au hasard.

Dans l'étude de *Maniaci et al.* réalisée dans un hôpital pédiatrique de Washington aux Etats-Unis entre 2005 et 2007, 234 enfants âgés de moins de 3 mois ont été inclus, l'aire sous la courbe ROC pour la PCT (seuil de 0,13 ng/ml) dans les cas d'IBS était de 0.82. Cette valeur était meilleure que les aires sous la courbe du nombre de globules blancs et le nombre de leucocytes totaux. Ils avaient retrouvé que la PCT était un bon marqueur pour détecter les IBS chez les nourrissons fébriles âgés de moins de 3 mois en particulier les cas d'infections bactériennes occultes notamment les bactériémies (67). Plus récemment une étude réalisée en France regroupant 15 centres entre 2008 et 2011, réalisée par *Milcent et al.*, a inclus 2273 patients âgés entre 7 et 91 jours. Les auteurs ont trouvé une aire sous la courbe ROC pour la PCT (seuil de 0,3 ng/ml) dans le cas de détection des infections bactériennes invasives de 0.91 permettant de conclure que la PCT avec un seuil de 0,5 ng/ml est le meilleur marqueur pour identifier les infections bactériennes invasives (66). Contrairement à nos résultats, les auteurs ont retrouvé des performances similaires pour le dosage de la PCT avant 6 heures d'évolution de la fièvre et le dosage après 6 heures d'évolution. Rappelons que dans notre étude, la valeur seuil de la PCT est de 0,6 ng/ml. Cette valeur ayant été choisi pour permettre d'inclure le maximum de patients. Le laboratoire de l'hôpital Trousseau rend des résultats semi-quantitatifs (< 0,6 ng/ml) lorsque le volume prélevé est faible. Une récente méta-analyse retrouve que le seuil de 0,3 ng/ml apporte les meilleures précisions diagnostiques (68). Les études rétrospectives de *Gomez et al.* et *Olaciregi et al.* ont inclus 1112 et 347 patients respectivement, et ont trouvé des aires sous la courbe ROC meilleures pour la PCT que pour la CRP pour identifier les infections bactériennes invasives (65,69). *Gomez et al.* ont également retrouvé que le dosage de la PCT était le meilleur marqueur pour détecter les IBI dans le cas des nourrissons présentant une fièvre récente (avant 6 heures d'évolution de la fièvre) et une BU négative (65).

Notre démarche est de limiter la durée d'antibiothérapie chez ces nourrissons et de diminuer la durée de l'hospitalisation sans passer à côté d'une IBS. Avancer le contrôle de la PCT à 12 heures d'évolution permettrait une prise en charge aux urgences en unité

d'hospitalisation de courte durée (UHCD). En effet, un contrôle plus précoce du bilan sanguin à l'UHCD sans hospitalisation dans un service hospitalier conventionnel limiterait ainsi les risques et les complications liés à une antibiothérapie parentérale et une hospitalisation. A contrario, le contrôle de la PCT actuel effectué dans le service de pédiatrie générale à 24 heures d'évolution permet de compléter l'évaluation de l'enfant par une évaluation clinique plus à distance et de récupérer tout ou une partie des examens complémentaires réalisés (notamment virologiques).

Notre étude soulève cependant les problèmes de prise en charge thérapeutique dans les cas de pneumopathies sans identification bactérienne retrouvée. *Bear G et al.* a montré en 2013 que l'étude du dosage de la PCT permettait de réduire la durée d'antibiothérapie chez l'enfant de 1 mois à 18 ans (70) ; une seconde étude réalisée en 2015 retrouve que l'étude de la PCT est un outil important pour distinguer les pneumonies bactériennes chez les enfants. Le dosage de la PCT est significativement plus élevé dans le groupe des enfants ayant une pneumopathie bactérienne par rapport aux groupes d'enfants ayant une pneumopathie non bactérienne et au groupe contrôle (71). Dans notre étude, les dosages de la PCT et de la CRP n'ont pas été discriminants dans la décision d'antibiothérapie. Les dosages de la CRP n'ont pas été très élevés (médiane 28.8 mg/l maximum à 51.9 mg/l à 24 heures du début de la fièvre) ni ceux de la PCT. Mais une antibiothérapie prolongée (de 5 à 10 jours) a été maintenue chez tous les enfants.

Un autre cas particulier est celui des enfants présentant une réaction méningée. Dans une démarche purement pratique, nous avons inclus les nourrissons présentant une PL hémorragique (le doute persistant parfois chez les cliniciens sur la présence ou non de réaction inflammatoire méningée et les conduisant souvent à poursuivre l'antibiothérapie de façon indue). Dans notre étude, les 3 cas de méningites bactériennes (qui étaient à SGB) ont des dosages de PCT précoces (avant 12 heures d'évolution de la fièvre) déjà élevés. Peu d'études ont évalué l'intérêt du dosage de la PCT dans le cas des nourrissons présentant une réaction méningée.

Plusieurs études réalisées chez l'adulte ont montré que l'instauration d'une antibiothérapie précoce ne masque pas l'élévation initiale de la PCT. En 2009, *Charles et al.* ont étudié le

suivi de la PCT chez 180 patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour la prise en charge d'un sepsis. Même sous une antibiothérapie efficace, la PCT augmente initialement mais diminue significativement plus vite chez les patients ayant une antibiothérapie efficace (72). La PCT a été l'objet de nombreuses études dans le cadre de la prise en charge du sepsis aux soins intensifs. Plusieurs essais cliniques ont montré que le suivi des dosages de la PCT permettait une réduction de la durée de l'antibiothérapie sans augmentation de la mortalité dans le cas d'infection respiratoire (73–75). Des résultats similaires ont été trouvés dans le cas de sepsis (76).

L'étude ProRATA (étude multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée chez l'adulte admis en réanimation pour suspicion d'infection bactérienne) propose un algorithme basé sur le dosage de la PCT pour la prise en charge et la réduction de la durée de l'antibiothérapie (77). 307 patients ont été inclus dans le groupe procalcitonine et 314 patients dans le groupe contrôle. Le but de l'algorithme est de réduire la durée de l'antibiothérapie. Dans le suivi des patients, si le PCT est inférieure à 0.25 ng/ml, l'arrêt des antibiotiques est fortement conseillé. S'il existe une diminution de la PCT supérieure ou égale à 80% de la valeur maximale, ou si la PCT est entre 0.25 et 0.5 ng/ml : l'arrêt des antibiotiques est encouragé. Il est aussi proposé dans l'algorithme, l'absence d'antibiothérapie si le dosage de la PCT est inférieur à 0.5 ng/ml. Les résultats retrouvent une non-infériorité en terme de mortalité à 28 jours (différence absolue entre les deux groupes 0.8% 90%IC (-4.6-6.2) et à 60 jours (différence absolue 3.8% 90%IC (-2.1-9.7)). Les patients inclus dans le groupe PCT ont un nombre de jours sans antibiothérapie significativement inférieur par rapport au groupe contrôle (14.3 jours contre 11.6 jours, $p < 0.001$).

9. Conclusion

Notre étude suggère que le dosage très précoce de la PCT, réalisé avant les 4 premières heures de l'apparition de la fièvre, ne permet pas d'éliminer une IBS chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois hospitalisés pour une fièvre. Les effectifs de cette étude sont cependant peu élevés et ces résultats devraient pouvoir être confrontés à d'autres études effectuées sur plusieurs sites et de nature prospective cette fois-ci afin de garantir une évaluation clinique initiale fiable.

A l'inverse, un dosage de PCT élevé, réalisé à H12 aurait une très bonne sensibilité et une très bonne valeur prédictive positive d'IBS.

Dans le cas des jeunes nourrissons présentant une réaction méningée, la PCT est un outil qui semble intéressant pour la prise en charge et les décisions thérapeutiques d'arrêt de l'antibiothérapie mais notre étude comporte peu de cas, ce point pourrait être mieux apprécié par une étude plus importante, multicentrique

Nous proposons de poursuivre cette étude afin d'évaluer si un contrôle de PCT normal à H12 (en l'absence de résultats des examens bactériologiques réalisés lors du bilan initial) aux urgences (UHCD) permettrait d'éviter une admission en secteur d'aval pour certains patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PloS One*. 2010 Aug 27;5(8):e12448.
2. 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 Jun;33(6):595–9.
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 Nov;70(5):802–9.
4. Crain EF, Shelov SP. Febrile infants: predictors of bacteremia. *J Pediatr*. 1982 Nov;101(5):686–9.
5. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr*. 1985 Dec;107(6):855–60.
6. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):22–7.
7. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993 Nov 11;329(20):1437–41.
8. 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 Dec;31(12):1239–44.
9. Meehan WP, Fleegler E, Bachur RG. Adherence to guidelines for managing the well-appearing febrile infant: assessment using a case-based, interactive survey. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Dec;26(12):875–80.
10. Jain S, Cheng J, Alpern ER, Thurm C, Schroeder L, Black K, et al. Management of febrile neonates in US pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):187–95.
11. Milcent K, Faesch S, Gras Le Guen C, Badier I, Maghraoui V, Laguille C, et al. SFP PC-77 – Prise en charge du nourrisson fébrile aux urgences pédiatriques. *Arch Pédiatrie*. 2014 May;21(5):966.
12. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004 Mar 10;291(10):1203–12.
13. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):311–6.
14. Gajdos V, L'Hélias LF, Mollet-Boudjemline A, Perreaux F, Trioche P, Labrune P. Facteurs prédictifs de la présence d'une infection bactérienne sévère chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois : analyse multivariée. *Arch Pédiatrie*. 2005 Apr;12(4):397–403.
15. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):228–33.
16. McGowan JE, Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic. *N Engl J Med*. 1973 Jun 21;288(25):1309–12.
17. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 May;153(5):508–11.
18. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PloS One*. 2010 Aug 27;5(8):e12448.

19. 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 Jun;33(6):595–9.
20. Teele DW, Marshall R, Klein JO. Unsuspected bacteremia in young children: a common and important problem. *Pediatr Clin North Am*. 1979 Nov;26(4):773–84.
21. Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, Herskowitz J, Rosen DJ, Allen CE, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a “walk-in” clinic. *J Pediatr*. 1975 Aug;87(2):227–30.
22. Leibovitz E, David N, Ribitzky-Eisner H, Abo Madegam M, Abuabed S, Chodick G, et al. The Epidemiologic, Microbiologic and Clinical Picture of Bacteremia among Febrile Infants and Young Children Managed as Outpatients at the Emergency Room, before and after Initiation of the Routine Anti-Pneumococcal Immunization. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jul 19;13(7).
23. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Somekh E, Aviner S, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine*. 2014 Jun 5;32(27):3452–9.
24. Lee GM, Kleinman K, Pelton SI, Hanage W, Huang SS, Lakoma M, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on *Streptococcus pneumoniae* Carriage in Young Children in Massachusetts. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2014 Mar;3(1):23–32.
25. HAS. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce [Internet]. 2001. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf
26. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Feb 11;379(9815):547–56.
27. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°14-14. Neonatal Group B Streptococcus Infections in Franc: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards. [Internet]. 2008. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2008/14_15/#5
28. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1083–9.
29. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan;96(1):F9–14.
30. Sikias P, Parmentier C, Imbert P, Rajguru M, Chavet M-S, Coquery S, et al. [Early-onset neonatal infection: assessment of professional practices in 14 maternity wards in the Île-de-France region in 2013]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2015 Oct;22(10):1021–6.
31. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e590-596.
32. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1662–6.
33. Caspe WB, Chamudes O, Louie B. The evaluation and treatment of the febrile infant. *Pediatr Infect Dis*. 1983 Apr;2(2):131–5.
34. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992

Apr;11(4):257–64.

35. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4- to 8-week-old infants. *Pediatrics*. 1990 Jun;85(6):1040–3.
36. DeAngelis C, Joffe A, Wilson M, Willis E. Iatrogenic risks and financial costs of hospitalizing febrile infants. *Am J Dis Child* 1960. 1983 Dec;137(12):1146–9.
37. Condra CS, Parbhu B, Lorenz D, Herr SM. Charges and complications associated with the medical evaluation of febrile young infants. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Mar;26(3):186–91.
38. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P, et al. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Feb;12(2):111–4.
39. Nigrovic LE, Mahajan PV, Blumberg SM, Browne LR, Linakis JG, Ruddy RM, et al. The Yale Observation Scale Score and the Risk of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants. *Pediatrics*. 2017 Jun 6;
40. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 May;153(5):508–11.
41. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)*. 2000 Feb;39(2):81–8.
42. Young PC. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: comparison with published practice guidelines. *Pediatrics*. 1995 May;95(5):623–7.
43. Goldman RD, Scolnik D, Chauvin-Kimoff L, Farion KJ, Ali S, Lynch T, et al. Practice variations in the treatment of febrile infants among pediatric emergency physicians. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):439–45.
44. Milcent K, Faesch S, Gras Le Guen C, Badier I, Maghraoui V, Laguille C, et al. SFP PC-77 – Prise en charge du nourrisson fébrile aux urgences pédiatriques. *Arch Pédiatrie*. 2014 May;21(5):966.
45. Meehan WP, Fleegler E, Bachur RG. Adherence to guidelines for managing the well-appearing febrile infant: assessment using a case-based, interactive survey. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Dec;26(12):875–80.
46. Jain S, Cheng J, Alpern ER, Thurm C, Schroeder L, Black K, et al. Management of febrile neonates in US pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):187–95.
47. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):228–33.
48. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):181–5.
49. Ishimine P. Risk stratification and management of the febrile young child. *Emerg Med Clin North Am*. 2013 Aug;31(3):601–26.
50. 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 Dec;95(12):968–73.
51. Lacour AG, Zamora SA, Gervais A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jul;27(7):654–6.
52. 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 Dec;127(23–24):942–7.
53. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blázquez D, Olaciregui I, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J EMJ*. 2014 Oct;31(e1):e19-24.
54. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L, et al. Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics*. 2016

Aug;138(2).

55. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Report Technology Assess.* 2012 Mar;(205):1–297.
56. 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 Nov;60(5):591–600.
57. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 1984 Feb 13;167(1):93–7.
58. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512–25.
59. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010 Jan 1;159(2):253–64.
60. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1715–21.
61. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396–404.
62. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1605–8.
63. Preas HL, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis.* 2001 Aug 1;184(3):373–6.
64. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011 Sep 22;9:107.
65. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):815–22.
66. 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 Jan;170(1):62–9.
67. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylén E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):701–10.
68. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of Serum Procalcitonin in Evaluation of Febrile Infants: A Meta-analysis of 2317 Patients. *J Emerg Med.* 2014 Dec;47(6):682–8.
69. 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 Jul;94(7):501–5.
70. Baer G, Baumann P, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(8):e68419.
71. Zhu F, Wei H, Li W. Significance of Serum Procalcitonin Levels in Differential Diagnosis of Pediatric Pneumonia. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Dec;73(3):619–22.

72. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(2):R38.
73. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2013 Dec 11;17(6):R291.
74. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008 Oct 13;168(18):2000-2007-2008.
75. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Sep 9;302(10):1059-66.
76. Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar 1;177(5):498-505.
77. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2010 Feb 6;375(9713):463-74.

ANNEXES

Annexe 1 : les scores cliniques

Score de Yale YOS (3)

Observation	1 Normal	3 Atteinte modérée	5 Atteinte sévère
Qualité du cri	Normal, vigoureux ou absent	Plaintif gémissements	faible
Réaction face aux parents	Enjoué, absence de pleurs ou facilement consolable	Pleurs intermittents	Pleurs incessants
Etat d'éveil	Eveillé ou facilement réveillable	Moins éveillé, éveillable après stimulation prolongée	Non réveillable
Coloration	rose	Extrémités froides ou cyanosées	Teint pâle, cyanosé ou gris
Hydratation	Muqueuses humides	Début de sécheresse des muqueuses	Pli cutané, yeux et muqueuses sèches
Réaction à l'environnement	Eveillé, souriant	Moins souriant	Léthargique, pas de sourire

Score de Yale YIOS (38)

	1 Normal	3 Atteinte modérée	5 Atteinte sévère
Affect	Sourires Non irritable	Irritable mais consolable	Irritable Non consolable
Etat respiratoire	normal	Tachypnée Signe de rétraction	Détresse respiratoire Apnée
Perfusion périphérique	Rose Extrémités chaudes	Marbrures Extrémités froides	Pâleur Etat de choc

Annexe 2 : scores clinico-biologiques existants

	Critères de Rochester (5)	Critères de Boston (6)	Critères de Philadelphie (7)
Année de publication	1985	1992	1993
Age	≤ 60 jours	28 – 90 jours	28 – 60 jours
Anamnèse	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant né à terme - Pas d'antibiothérapie néonatale - Pas de pathologie connue - Pas d'hospitalisation plus longue que celle de la mère 	<ul style="list-style-type: none"> - absence de vaccination dans les 48 heures précédentes - absence d'antibiothérapie dans les 48 heures précédentes - pas de contre-indication à la prise en charge ambulatoire 	
Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Apparence clinique rassurante - pas d'infection auriculaire, osseuse ou des tissus mous 	<ul style="list-style-type: none"> - apparence clinique rassurante - pas d'otite ni d'infection articulaire, osseuse ou des tissus mous - pas de déshydratation 	<ul style="list-style-type: none"> - apparence clinique rassurante - examen clinique normal
Examens complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> - GB entre 5000 et 15000/mm³ - PNN < 1500/mm³ - ECBU : < 10 GB/mm³ - coproculture : GB ≤ 5/ champs - pas de PL systématique 	<ul style="list-style-type: none"> - GB < 20000/mm³ - PL < 10 cellules/mm³ - BU négative - radiographie de thorax : pas de foyer 	<ul style="list-style-type: none"> - GB < 15000/mm³ dont < 20% de PNN - PL : GB < 8 cellules/mm³ et coloration de Gram négative - ECBU : GB < 10/ champs et pas de bactéries visibles - radiographie de thorax : pas de foyer - absence de sang dans les selles
Prise en charge des enfants à bas risque d'IBS	Suivi ambulatoire Pas d'antibiothérapie	Suivi ambulatoire Antibiothérapie par Ceftriaxone	Suivi ambulatoire Pas d'antibiothérapie

Annexe 3 : le Lab-score (51)

Examen	PCT ng/mL			CRP mg/L			Stix urinaire	
	<0.5	0.5-1.99	≥ 2	< 40	40-99	≥ 100	négatif	positif*
Valeur biologique								
Nombre de points	0	2	4	0	2	4	0	1

* leucocyturie ou nitrites positifs

Le Lab-score peut varier de 0 à 9. Une valeur seuil supérieure ou égale à 3 a été identifiée comme la meilleure valeur prédictive d'infection bactérienne sévère comme la meilleure valeur prédictive d'IBS.

Intérêt du dosage de la procalcitonine chez le nourrisson fébrile âgé de moins de 2 mois

Introduction

Les nourrissons âgés de moins de 2 mois sont à risque de présenter une infection bactérienne sévère (IBS). Avec l'examen clinique, il est difficile de distinguer les enfants porteurs d'une infection virale bénigne de ceux ayant une IBS.

Notre étude s'est intéressée à vérifier si un dosage précoce de la procalcitonine (PCT) normal (≤ 0.6 ng/ml), effectué avant les 12 premières heures suivant le début de la fièvre, permettait d'éliminer une IBS. L'objectif secondaire était de savoir si le dosage tardif de la PCT (réalisé entre 12 à 36 heures après le début de la fièvre) chez les nourrissons ayant un dosage de PCT précoce normal ou non effectué avait une sensibilité suffisante pour identifier les IBS.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée à l'hôpital Trousseau entre janvier 2013 et décembre 2015. Les nourrissons fébriles de moins de 2 mois hospitalisés dans le service de pédiatrie générale pour une fièvre ont été inclus.

Résultats

332 enfants ont été inclus dans l'étude. Parmi les 195 enfants ayant un dosage de PCT précoce ≤ 0.6 ng/ml, 182 (93.3%) des enfants n'avaient pas d'infection bactérienne prouvée, 4 enfants présentaient une bactériémie à *Streptocoque* du groupe b (SGB) ; ils avaient eu des dosages très précoces (dans les 4 premières heures après la fièvre). Le dosage tardif de la PCT avait une sensibilité de 100% (IC95% (45-100)) pour détecter les IBS.

Conclusion

Un dosage très précoce, avant les 4 premières heures d'apparition de la fièvre, de la PCT ne permet pas d'éliminer une IBS. Cependant une PCT réalisée au delà de H12 a une très bonne sensibilité et bonne valeur prédictive positive d'IBS.

Mots clés : nourrisson, fièvre, infection bactérienne, procalcitonine, antibiothérapie

The value of procalcitonin in febrile infants less than 2 months of age

Introduction

Infants less than 2 months of age are at risk for severe bacterial infection (SBI). With clinical examination, it is difficult to distinguish children with viral infections from those with SBI.

Our study looked at whether an early (before the first 12 hours after fever) and low dosage of procalcitonin (PCT) ≤ 0.6 ng/ml was sensitive enough to eliminate SBI. The secondary objective was to determine whether delayed elevation of PCT (12-36 hours) in infants had sufficient sensitivity to identify SBI.

Methods

This is a monocentric retrospective study carried out at the Trousseau Hospital between January 2013 and December 2015. Febrile infants under 2 months admitted to the general pediatric department for fever were included.

Results

332 children were included in the study. Of the 195 children with an early PCT ≤ 0.6 ng/ml, 182 (93.3%) of the children had no proven bacterial infection, and 4 cases of group b Streptococcal bacteremia (GBS) were found. These 4 cases had very early dosages (in the first 4 hours after the fever). The late PCT assay had a sensitivity of 100% (95% CI (45-100)) for detecting SBI.

Conclusion

A very early and low dosing (before the first 4 hours of fever) cannot eliminate SBI. However a PCT performed after H12 has a very good sensitivity and good predictive value of SBI.

Keywords : infant, fever, bacterial infection, procalcitonin, antibiotic

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**