



**HAL**  
open science

# Évaluation de la protéine NGAL plasmatique comme marqueur prédictif d'une lésion rénale chez l'enfant atteint d'une infection urinaire fébrile : résultats préliminaires

Chloé Ribet

► **To cite this version:**

Chloé Ribet. Évaluation de la protéine NGAL plasmatique comme marqueur prédictif d'une lésion rénale chez l'enfant atteint d'une infection urinaire fébrile : résultats préliminaires. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03371443

**HAL Id: dumas-03371443**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371443>**

Submitted on 8 Oct 2021

**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.



Université de Nice Sophia Antipolis  
Faculté de Médecine de Nice

Evaluation de la protéine NGAL plasmatique  
comme marqueur prédictif d'une lésion rénale  
chez l'enfant atteint d'une infection urinaire fébrile –  
Résultats préliminaires

**Thèse d'exercice de Médecine**  
Spécialité : **Pédiatrie**

Présentée et publiquement soutenue le 8 octobre 2020 à Nice  
Par Madame **RIBET Chloé**  
Née le 6 Décembre 1990



**Fondation Lenval**  
Hôpitaux Pédiatriques  
de Nice CHU-LENVAL

Université de Nice Sophia Antipolis

Université de Nice Sophia Antipolis  
Faculté de Médecine de Nice

Evaluation de la protéine NGAL plasmatique  
comme marqueur prédictif d'une lésion rénale  
chez l'enfant atteint d'une infection urinaire fébrile –  
Résultats préliminaires

**Thèse d'exercice de Médecine**  
Spécialité : **Pédiatrie**

Présentée et publiquement soutenue le 8 octobre 2020 à Nice  
Par Madame **RIBET Chloé**  
Née le 6 Décembre 1990

**Examineurs de la thèse :**

**Président :** Monsieur le Professeur ROHRLICH Pierre Simon

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur BREAUD Jean

Monsieur le Docteur ALBERTARIO Marco

Madame le Docteur DEMONCHY Diane

Madame le Docteur LAVRUT Florence

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur TRAN Antoine

Université de Nice Sophia Antipolis

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

### Vice-doyens

Pédagogie

Recherche

Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique

Pr DELLAMONICA Jean

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. BENCHIMOL Daniel

M. RAMPAL Patrick

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSÉ Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)



## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)  
Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

## **REMERCIEMENTS :**

A mon président de jury de thèse, **M. le Professeur Pierre Simon ROHRLICH,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre riche enseignement en hématologie pédiatrique au cours de mon internat.

**A M. le Professeur Jean BREAUD,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Vos grandes connaissances en chirurgie pédiatrique, ainsi que votre sens de la pédagogie constituent un socle important pour notre formation.

**A M. le Docteur Marco ALBERTARIO,**

Je suis honorée de votre participation à mon jury de thèse, et je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Il est le fruit d'une étroite collaboration entre les cliniciens et les radiologues. Ce travail n'aurait jamais abouti sans l'aide de toute votre équipe et je vous en suis très reconnaissante.

**A Mme le Docteur Diane DEMONCHY,**

Je suis touchée que tu participes à ce jury de cette thèse. Je te remercie pour tout le travail que tu as fait dans l'élaboration de ce protocole et de ce projet. J'ai beaucoup de respect pour toi. Tu es un modèle en tant qu'infectiologue, que médecin et que voyageuse.

**A Mme le Docteur Florence LAVRUT,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse et de participer à ce jury de thèse. Ce fut un plaisir de préparer ce projet en collaboration entre les cliniciens et les biologistes. J'ai beaucoup apprécié votre enthousiasme et votre bonne humeur. Le plus intéressant reste à venir en ce qui concerne les dosages.

A mon directeur de thèse, **M. le Docteur Antoine TRAN,**

Je suis heureuse que tu m'aies donné l'opportunité de réaliser ce travail sous ta direction dès la 2<sup>ème</sup> année. Je te remercie pour ton professionnalisme, ton enthousiasme et ton enseignement au cours de mon internat. Ne perds jamais ta bonne humeur et ton sens de l'humour ! Tu fais

partie de ces médecins à qui l'on souhaite ressembler. Je me réjouis d'intégrer ton équipe et de continuer à apprendre à tes côtés au 5<sup>ème</sup> pour les années à venir.

Je remercie aussi chaleureusement tous les **médecins**, les **co-internes**, les **infirmières**, les **auxiliaires puéricultrices** et les **secrétaires** avec lesquels j'ai pu travailler. Merci d'avoir participé à ma formation et de m'avoir aidée à devenir ce que je suis.

Je remercie **ma famille** pour votre soutien, votre amour et votre bienveillance. Merci d'avoir tellement participé à ce que je suis devenue. J'espère que l'aboutissement de ces longues études vous rendra fiers. Je vous aime.

Je remercie **mes amis**, pour votre présence à mes côtés (les kilomètres ne comptent pas), pour votre confiance et pour votre bonne humeur. Jamais je ne serais la même sans vous. Je vous aime.

Je remercie **Pierre Michel**, pour ta sensibilité, ton amour et ton humour. Je suis si heureuse que tu partages ma vie et que tu l'embellisses chaque jour. Je t'aime.

## TABLE DES MATIERES :

ABREVIATIONS: .....	13
RESUME : .....	14
INTRODUCTION : .....	15
MATERIEL ET METHODES : .....	18
Design de l'étude : .....	18
La période de travail : .....	18
Population de l'étude : .....	18
Critères cliniques : .....	19
Critères biologiques: .....	20
L'ECBU : .....	20
Le dosage de NGALp : .....	20
La recherche d'un syndrome inflammatoire biologique : .....	20
Le dosage de NGALu : .....	21
L'échographie rénale : .....	21
L'IRM rénale de diffusion : .....	21
Critère de jugement principal : .....	22
Critères d'évaluation secondaire : .....	22
Méthodes statistiques : .....	23
Caractéristiques de la population d'étude : .....	23
Analyse des critères de jugement : .....	23
RESULTATS: .....	25
Caractéristiques des patients : .....	25
Analyse univariée : .....	27
Performances diagnostiques : .....	28
DISCUSSION : .....	30
CONCLUSION : .....	33

BIBLIOGRAPHIE: .....	34
Annexe 1: PYELONEPHRITES AIGUES, INFECTIONS URINAIRES FEBRILES PEDIATRIQUES : .....	39
Epidémiologie : .....	39
Définition de la Pyélonéphrite Aiguë : .....	39
Physiopathologie et microbiologie: .....	39
Signes cliniques : .....	41
Facteurs de risque : .....	42
Diagnostic (BU/ECBU/Prélèvements) : .....	43
Les méthodes de prélèvement : .....	44
Examens systématiquement réalisés dans les infections urinaires fébriles : .....	45
Prise en charge thérapeutique : .....	48
SERMENT D’HIPPOCRATE : .....	52

## **ABREVIATIONS:**

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

AUC : Area Under Curve

BGN : Bacille Gram Négatif

BLSE : Béta Lactamase à Spectre Etendu

BU : Bandelette Urinaire

C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération

CGP : Cocci Gram Positif

Courbe ROC : Receiving Operating Characteristic curve

CRP: Protéine C reactive

DMSA: Acide dimercaptosuccinique

*E. coli* : *Escherichia Coli*

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

GB : Globule Blanc

GPIP : Groupe d'experts de Pathologies Infectieuses Pédiatriques

GR : Globule Rouge

HTA : Hypertension Artérielle

IM : intra musculaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IU : Infection Urinaire

IV : Intra Veineux

NFS : Numération Formule Sanguine

NGAL : Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin

NGALp : Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin plasmatique

NGALu : Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin urinaire

PCT : procalcitonine

PO : Per Os

PNA : Pyélonéphrite aiguë

RVU : Reflux vésico urétéral

Se : Sensibilité

Spe : Spécificité

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

## **RESUME :**

*Introduction :* La pyélonéphrite aiguë (PNA) est une pathologie fréquente. Les symptômes sont aspécifiques, le diagnostic est difficile et un retard au traitement expose à des complications. L'objectif de cette étude est de montrer que la protéine Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) est un facteur prédictif de lésions rénales chez les enfants présentant une infection urinaire (IU) fébrile.

*Patients et Méthodes :* Une étude multicentrique, prospective, non randomisée était réalisée dans les services des Urgences Pédiatriques du CHU Lénval, CH d'Antibes et CH de Grasse. Les critères d'inclusion étaient les patients de plus de 4 ans, suspects d'IU fébrile. Un dosage de NGAL plasmatique (NGALp) et urinaire (NGALu) était réalisé. Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) rénale en diffusion était réalisée pour différencier les patients ayant ou non une atteinte rénale. Le critère de jugement principal était la performance diagnostique de NGALp. Les critères de jugement secondaire étaient les performances diagnostiques de l'hyperleucocytose, de la procalcitonine (PCT), de la Protéine C réactive (CRP) et de NGALu.

*Résultats préliminaires :* Parmi 22 patients inclus, 14 patients étaient analysés (12 patients groupe avec atteinte rénale, âge médian 8,6 ans [5,9-10,8] et 2 patients groupe sans atteinte rénale, âge médian 15,3 ans [14,1-16,5]). Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les données démographiques, les signes cliniques, les signes biologiques et les signes radiologiques entre les 2 groupes. Les aires sous la courbe étaient respectivement de 0,68 [0,35-0,92], de 0,43 [0,12-0,73] et de 0,36 [0,07-0,58] pour les globules blancs (GB), la PCT et la CRP.

*Discussion :* Les GB, la PCT et la CRP sont sensibles mais peu spécifiques dans le diagnostic de PNA. D'après les données de la littérature, NGALp semble être un meilleur marqueur avec une sensibilité (Se) à 85% et une spécificité (Spe) à 86%. L'IRM rénale de diffusion a une Se à 100% et une Spe à 93% dans le diagnostic des lésions rénales et est moins irradiant que l'actuel gold standard : la scintigraphie. Cependant notre échantillon de patient est encore très faible.

*Conclusion :* Nos résultats préliminaires ne nous permettent pas de conclure sur la performance des GB, de la CRP et la PCT dans le diagnostic de lésion rénale. Nous pensons que NGAL sera un biomarqueur plus efficace que les GB, la CRP et la PCT dans le diagnostic de lésions rénales.

Mots clefs : PNA ; NGAL ; IRM de diffusion



## **INTRODUCTION :**

La fièvre est un motif de consultation très fréquent aux urgences pédiatriques. Parmi les enfants consultant pour une fièvre aux urgences, environ 7 % d'entre eux présentent une pyélonéphrite aiguë (PNA) (1). Environ 7,8% des filles et 1,7% des garçons avant l'âge de 7 ans ont eu une infection urinaire (IU) (2–4). Les récurrences, plus fréquentes chez les filles, sont de l'ordre de 30 à 50% (4,5).

La PNA est définie par une IU avec de la fièvre ayant pour conséquence une probable atteinte du parenchyme rénal (Annexe 1) (6). La littérature anglo-saxonne préfère le terme d'IU fébrile à celui de PNA lorsqu'on ne connaît pas la réalité de l'atteinte du parenchyme rénal. En effet, Shaikh et al, puis l'American Academy of Pediatrics, ont montré qu'une atteinte parenchymateuse à la scintigraphie précoce ne serait présente que dans 50 à 64% des cas d'IU fébriles certaines (Examen cytobactériologique des urines (ECBU) réalisé par cathétérisme ou ponction) (7,8). Pourtant aujourd'hui, toute IU fébrile est considérée comme une PNA, et traitée comme telle, sans confirmation radiologique de l'atteinte rénale. On utilise une antibiothérapie large spectre ayant une efficacité sur le parenchyme rénal. Le risque de tels traitements sur des IU sans atteinte rénale est d'augmenter la pression de sélection sur certains germes et de favoriser l'augmentation des bactéries multi résistantes tel que les *Escherichia Coli* (*E. Coli*) Beta Lactamases à Spectre Etendu (BLSE).

Les enfants suspects d'IU présentent des symptômes et un examen clinique aspécifiques, tels que la fièvre et l'irritabilité. L'ECBU est l'examen permettant la confirmation diagnostique d'IU. Cependant, la culture bactériologique n'est obtenue qu'au bout de 48 à 72 heures. En pratique, la bandelette urinaire (BU) est souvent utilisée, malgré son manque de sensibilité (Se) et de spécificité (Spe). Elle permet d'orienter le diagnostic et de décider de l'introduction d'un traitement (9,10). Le diagnostic rapide et certain est un enjeu de taille car un retard au traitement peut exposer à des complications comme un sepsis sévère (5,6%) (11,12), une cicatrice rénale, une hypertension artérielle (HTA) (0,7-35%) (13), ou une insuffisance rénale (0,4%) (13). Une cicatrice rénale se développe chez 3 à 21% des enfants après un 1<sup>er</sup> épisode d'IU (7,14). Les facteurs prédisposant à l'apparition d'une cicatrice rénale sont la PNA en période néonatale, les IU à répétition, le retard au démarrage de l'antibiothérapie, la virulence bactérienne et la susceptibilité individuelle (3,7,15–17). D'un autre côté, un surdiagnostic expose à un mésusage des antibiotiques favorisant l'émergence de nouvelles résistances bactériennes.

Les examens réalisés en routine (Numération Formule Sanguine (NFS), Protéine C-Réactive (CRP), Procalcitonine (PCT)) orientent sur la présence ou non d'une atteinte parenchymateuse rénale (18). Seuls les examens d'imagerie tels que la scintigraphie réno-vésicale à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permettent de visualiser ces lésions mais ne sont recommandés que dans certaines situations (recherche d'une uropathie ou néphropathie malformative) (8). La scintigraphie au DMSA est un examen coûteux, long et irradiant, c'est l'actuel gold standard pour le diagnostic de lésions rénales de PNA. L'IRM de diffusion a une Se de 100% et une Sp de 93% par rapport à la scintigraphie au DMSA et une sensibilité de 95,3 % par rapport au scanner non injecté dans la détection de lésions de pyélonéphrite (19–22). Cet examen reste coûteux et peu disponible. Il n'est donc pas indiqué en pratique courante.

De récentes études chez l'animal et chez l'homme ont montré que la protéine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) est un biomarqueur performant pour diagnostiquer une atteinte du parenchyme rénal (23–25). NGAL est une protéine de 25 kDA, appartenant à la famille des lipocalines. NGAL plasmatique (NGALp) est sécrétée par les polynucléaires neutrophiles en réponse à une inflammation systémique et par les cellules du tube collecteur du rein en réponse aux dommages des cellules tubulaires rénales. NGAL urinaire (NGALu) est sécrétée en réponse aux dommages de l'épithélium génito urinaire. NGAL a un rôle dans le transport du fer qui affecte directement la croissance bactérienne. En effet, les bactéries à Gram Négatif (BGN) ont une croissance directement dépendante du fer. Ces bactéries produisent une molécule, l'entérocholine, qui chélate le fer libre circulant et l'utilise pour leur croissance. NGAL se lie de manière compétitive au complexe fer-entérocholine et permet l'excrétion du complexe dans les urines, exerçant un puissant effet bactériostatique, en tant que molécule appartenant au système immunitaire inné (23). Les taux basaux de NGALp et NGALu sont très faibles (2-17 ng/ml). Leur expression est très rapide en réponse à la souffrance cellulaire (26). Dans un modèle animal, les souris NGAL – knocked out ont une plus grande susceptibilité aux infections bactériennes (27). Dans un autre modèle expérimental avec des rats, la sécrétion de NGALp augmente après une injection bactérienne d'*E. Coli*. Son taux maximal est atteint à 2 semaines de la PNA (probablement en rapport avec une réponse systémique inflammatoire), puis décroît entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine, sans retrouver un taux basal (probablement en réponse à la souffrance rénale plutôt qu'à l'infection). NGALu semble avoir une courbe d'évolution similaire, avec une augmentation à 2 semaines, puis une diminution à la 4<sup>ème</sup>

semaine et à la 6<sup>ème</sup> semaine, sans pour autant retrouver son niveau de base. Les valeurs de NGALu sont plus élevées chez les patients avec cicatrice rénale, mais les taux restent dans les normes de NGAL pour l'âge (26,28). Dans la littérature, les seuils de positivité de NGALp et NGALu varient en fonction des cohortes, du gold standard et de la méthode de dosage. Le dosage de NGAL repose sur des méthodes non automatisées, non rapides, qui ne permettent pas son utilisation en pratique courante. Depuis peu, NGAL est également dosable par une méthode d'immunodosage turbidimétrique via un automate. A notre connaissance, sa performance pour diagnostiquer une lésion rénale dans le cadre d'une PNA chez l'enfant n'a pas encore été évaluée.

L'objectif de cette étude est de montrer que la protéine NGALp, dosée selon une méthode automatisée, permet de mettre en évidence des lésions rénales, confirmées à l'IRM rénale de diffusion, chez les enfants ayant une IU fébrile.

*A ce jour, nous n'avons pas obtenu la taille d'échantillon optimale à l'interprétation de cet objectif. L'objectif intermédiaire que nous présenterons ici est d'évaluer si les autres biomarqueurs que sont le taux de Globules Blancs (GB), la PCT, la CRP sont associés à la présence de lésions rénales à l'IRM rénale de diffusion, chez les enfants ayant une IU fébrile.*

# **MATERIEL ET METHODES :**

## **Design de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (3 centres : Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL, CH de Grasse et Antibes Juan les Pins), non randomisée.

## **La période de travail :**

L'étude a été débutée le 12 Mars 2020. La durée d'inclusion totale est de 18 mois. La durée de participation individuelle est de 3 à 7 jours, selon la date de réalisation de l'IRM. L'enfant et sa famille reviennent pendant 3 jours pour les injections d'antibiotiques selon le protocole habituel (Annexe 1). Ils peuvent revenir une dernière fois pour la réalisation de l'IRM dans les 7 jours suivant la 1<sup>ère</sup> consultation. La durée totale de l'étude est de 24 mois. Le comité éthique a validé l'étude du dossier n°19.07.15.46852 avec l'ID RCB : 2019-A01942-55. Ce travail a fait l'objet d'un financement dans le cadre d'un Appel d'Offre Interne (AOI « perf-NGAL » 2018). Nos résultats préliminaires portent sur des inclusions entre le 12/03/2020 et le 27/08/2020.

## **Population de l'étude (Fig.1) :**

Les critères d'inclusion étaient : les enfants de 4 ans ou plus, continents, calmes (pour la réalisation de l'IRM rénale de diffusion), qui présentaient de la fièvre à plus de 38,5 degré Celsius, qui consultaient aux urgences pédiatriques d'un des 3 centres investigateurs et dont l'ECBU était suspect d'infection urinaire (leucocyturie  $\geq 10^4$  GB/ml et présence ou non d'un germe à l'examen direct). Le consentement éclairé écrit d'un parent ou du titulaire de l'autorité parentale devait être obtenu. Les patients devaient être bénéficiaires ou affiliés à un régime d'assurance maladie.

Les critères de non inclusion étaient : un antécédent d'uropathie malformative connue ou d'infection urinaire fébrile, les enfants sous antibiotique ou sous antibioprophylaxie 48h avant leur admission aux urgences.

Les critères d'exclusion étaient : l'absence de biocollection, le retrait du consentement éclairé par les parents ou titulaires de l'autorité parentale, l'absence d'infection urinaire (ECBU stérile), la contamination des urines (définie par : la présence de 2 germes ou plus et/ou une bactériurie  $< 10^5$  UFC/ml), l'IRM rénale de diffusion non réalisable ou non interprétable.

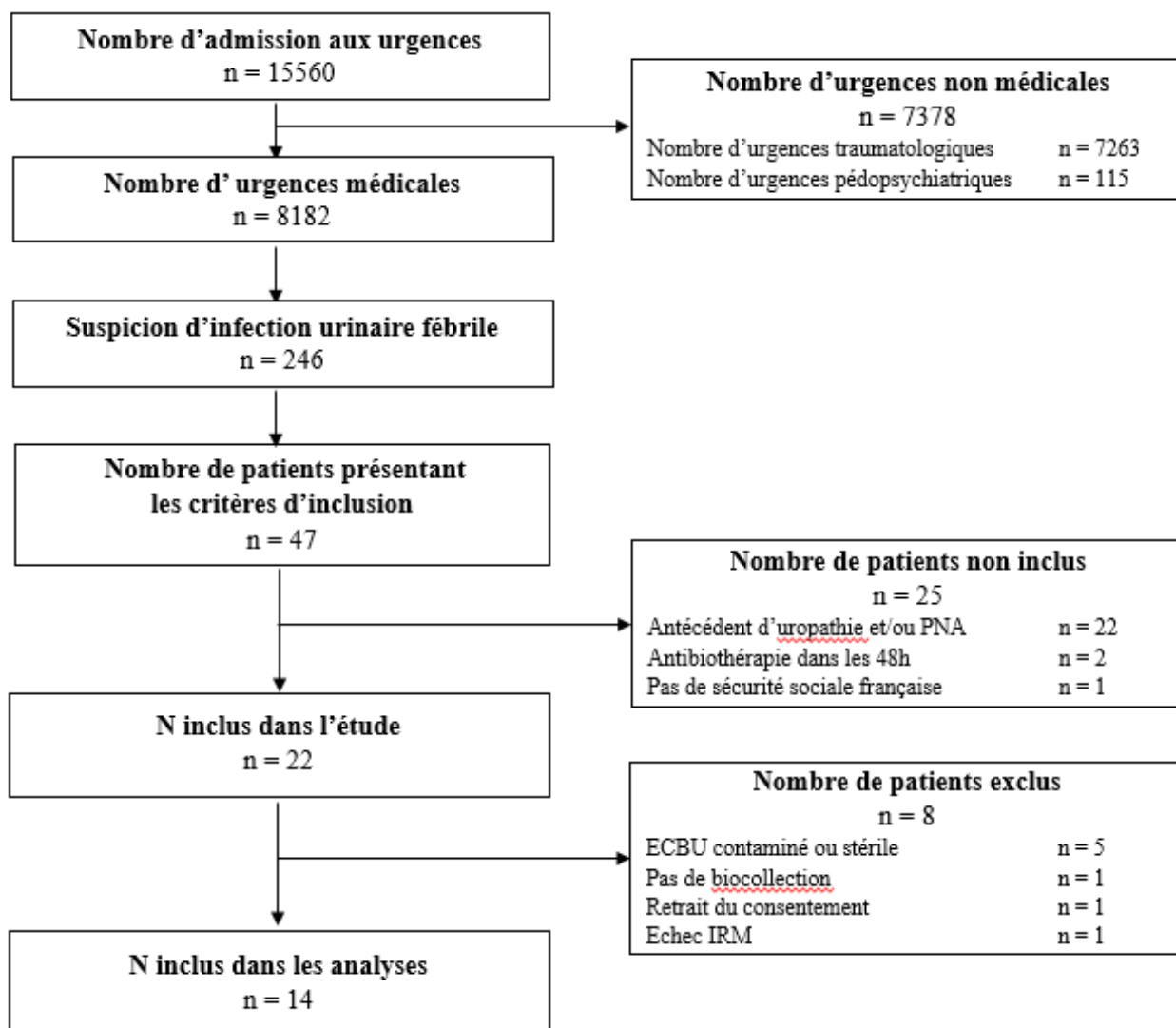


Figure 1. Flow Chart

### Critères cliniques :

Nous avons quantifié la durée de la fièvre avant la consultation aux urgences, évalué les signes fonctionnels urinaires (définis par des brûlures mictionnelles, une pollakiurie, une polyurie, des mictions impérieuses), recherché un amaigrissement significatif (> 7% du poids du corps), une altération de l'état général (asthénie, anorexie), des difficultés alimentaires (définies par une diminution de la ration alimentaire inférieure ou égale à la moitié des rations habituelles), des signes de mauvaise tolérance de la fièvre (cyanose, convulsion, frissons, marbrures), une douleur (Echelle Visuelle Analogique (EVA) > 3), une bandelette urinaire positive (nitrites et/ou leucocytes positifs).

## Critères biologiques:

### L'ECBU :

L'ECBU est réalisé localement par le laboratoire de bactériologie de chaque établissement participant à l'étude pour les patients suspects de PNA. L'examen cytologique est réalisé à l'aide d'un dispositif à numération type cellule de Kovacs à usage unique. On dénombre les différents éléments figurés contenus dans un volume donné de l'urine à étudier. Puis leur nombre est rapporté au ml. A l'état physiologique, l'urine contient moins de 10 000 leucocytes et 5 000 hématies par ml. En cas d'infection urinaire, le processus inflammatoire se traduit le plus souvent par la présence d'au moins 10 000 leucocytes /ml, parfois en amas.

La mise en culture permet le dénombrement des micro-organismes. L'évaluation quantitative de la bactériurie peut s'opérer par technique de l'anse calibrée à 10 µl. Le milieu de type URI SELECT (milieu chromogène) est utilisé pour la mise en culture, puis on ensemence une gélose au sang. Pour l'identification, la technique à utiliser découle de la coloration et des critères biochimiques de la bactérie et est complétée si besoin par la spectrométrie de masse. Par la suite un antibiogramme par la technique de diffusion sur gélose est réalisé pour les germes suspects d'infection urinaire.

### Le dosage de NGALp :

Le prélèvement sanguin de routine réalisé avant antibiothérapie est conservé dans les 12 heures à -4°C puis est congelé à -80°C pour le dosage ultérieur de NGALp. Les échantillons de plasma doivent être mélangés au vortex et centrifugés (1500 x g pendant 15 minutes) avant utilisation. Le dosage de NGAL est un immunodosage turbidimétrique. C'est un test quantitatif réalisé sur plasma EDTA réalisé par des automates de la marque Cobas. Le domaine de mesure se situe entre 50 et 3000 ng/ml.

*Cependant, le kit NGAL est utilisable pour environ 45 patients. Le kit est stable seulement 4 semaines après ouverture. A ce jour, nous avons pu inclure 14 patients, il a donc été jugé préférable de ne pas ouvrir le kit NGAL.*

### La recherche d'un syndrome inflammatoire biologique :

Le syndrome inflammatoire se définit par une élévation du compte de GB ( $10^3/mm^3$ ), de la CRP (mg/l) et de la PCT (ng/ml). La CRP est dosée par technique immunoturbidimétrique sur automate XL Siemens et la PCT est dosée par immuno dosage automatisé sur automate Brahms.

### Le dosage de NGALu :

L'échantillon urinaire réalisé dans un tube sans conservateur avant antibiothérapie est conservé dans les 12 heures à -4°C puis est congelé à -80°C pour le dosage ultérieur de NGALu. Les échantillons d'urines doivent être mélangés au vortex et centrifugés (1500 x g pendant 15 minutes) avant utilisation. C'est un test quantitatif réalisé par des automates de la marque Cobas. Le domaine de mesure se situe entre 50 et 3000 ng/ml.

*Cependant le kit NGAL est utilisable pour environ 45 patients. Le kit est stable seulement 4 semaines après ouverture. A ce jour, nous avons pu inclure 14 patients, il a donc été jugé préférable de ne pas ouvrir le kit NGAL.*

### L'échographie rénale :

L'échographie est réalisée et interprétée par un radiologue pédiatrique senior des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU Lenval. L'examen est réalisé sur l'appareil Toshiba Aplio 500 n° de série T1 F1 425189 mis en service en 2014. Elle évalue le calibre des uretères et des pyélon, la taille des reins et leurs parenchymes, l'aspect de la graisse sinusale. Une lésion rénale est définie par la présence de pyélite et/ou d'une dilatation urétérale (en faveur d'un reflux vésico urétéral (RVU) ou seulement d'une inflammation) et/ou de foyers de néphrite et/ou d'abcès. Cet examen est réalisé dans les 5 jours suivant la consultation initiale.

### L'IRM rénale de diffusion :

Dans notre étude, cet examen est le gold standard pour définir la présence d'une atteinte du parenchyme rénal. Cet examen est interprété par un radiologue pédiatrique sénior des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU Lenval. L'appareil utilisé est l'IRM AERA SIEMENS 1.5 T n° de série : 141033. L'IRM est réalisée en séquence de diffusion axiale B50 à B1000, en séquence tenseur de diffusion, en séquence axiale T2 apnée HASTE et T2 BLADE plan coronal FAT SAT PACE. Nous réalisons des coupes axiales et coronales. L'enfant n'est pas sédaté, il est allongé sur le dos et respire de manière spontanée. L'examen dure de 15 à 25 minutes. L'IRM est réalisée après des explications, une réassurance et un accord de l'enfant. Un des parents peut être proche de l'enfant et de la machine durant l'examen. L'IRM de diffusion étudie les mouvements des molécules d'eau. Si les protons sont moins mobiles, un hypersignal est observé sur l'image pondérée en diffusion. Les lésions de PNA et les abcès limitent la diffusion des molécules d'eau et se manifestent par un hypersignal sur l'IRM de diffusion. Nous avons défini

les lésions rénales de PNA comme des plages en hypersignal en séquence diffusion et des plages en hyposignal sur la carte Apparent Diffusion Coefficient (ADC). Ces lésions sont corrélées à des plages en hypersignal en T2WI (29). L'IRM ne présente pas d'effet indésirable si les contre-indications absolues (port de corps étranger métallique oculaire, port de matériel médical métallique non amovible, port de clip cérébral métallique) sont bien respectées. L'IRM est réalisée entre J2 et J7 de la première consultation, après confirmation de l'IU fébrile par la culture de l'ECBU.

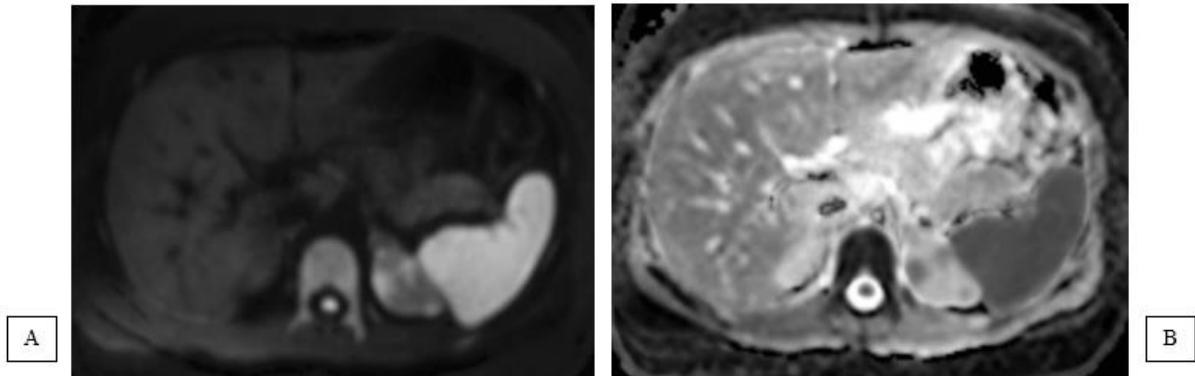


Image A et B : Hypersignaux focaux du rein gauche sur la séquence tenseur de diffusion (A) avec restriction sur la cartographie ADC (B)

#### **Critère de Jugement principal :**

Le critère de jugement principal est la performance diagnostique (Se, Spe, VPP, VPN) du dosage de NGALp comme biomarqueur d'atteinte rénale en prenant comme gold standard l'IRM rénale de diffusion pour l'identification de lésions du parenchyme rénal.

Le seuil à partir duquel la valeur du dosage NGALp signifie la présence d'une atteinte rénale est déterminé au moyen de la courbe Receiving Operating Characteristic curve (ROC) en optimisant le couple Se/Spe. L'aire sous la courbe (ou Area Under Curve ou AUC) est calculée à partir de la courbes ROC définie pour NGALp,

*Comme expliqué précédemment, ce critère de jugement ne pourra pas être exposé dans ce travail à cause de notre taille d'échantillon restreint nous obligeant à différer le dosage de NGALp.*

#### **Critères d'évaluation secondaire :**

Les critères d'évaluation secondaire sont les performances diagnostiques (Se, Spe, VPP, VPN) des dosages plasmatiques du taux de GB, de la CRP, de la PCT et de NGALu comme biomarqueurs d'atteinte rénale en prenant comme gold standard l'IRM rénale de diffusion pour



l'identification de lésions du parenchyme rénal.

Les seuils à partir desquels la valeur des dosages de GB, PCT, CRP et NGALu signifient la présence d'une atteinte rénale sont déterminés au moyen de la courbe (ROC) en optimisant le couple Se/Sp. Les AUC sont calculées à partir des courbes ROC définies pour les paramètres taux de GB, PCT, CRP et NGALu.

*Pour cette étude intermédiaire, nous évaluons la performance diagnostique (Se, Sp, VPP, VPN) des dosages plasmatiques du taux de GB, de la CRP et de la PCT comme biomarqueurs d'atteinte rénale en prenant comme gold standard l'IRM rénale de diffusion pour l'identification de lésions du parenchyme rénal.*

*Les AUC sont calculées à partir des courbes ROC définies pour chacun des paramètres taux de GB, CRP, PCT.*

*Comme expliqué précédemment, les résultats concernant NGALu ne pourront pas être exposés dans ce travail à cause de notre taille d'échantillon restreint nous obligeant à différer son dosage.*

### **Méthodes statistiques :**

#### Caractéristiques de la population d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive de la population et des paramètres étudiés avec évaluation des fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables catégorielles, évaluation des moyennes et des écart-types, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives selon la normalité ou non de leurs distributions. Les caractéristiques des patients perdus de vue au cours de l'étude sont décrites dans le *Flow Chart* (Fig 1).

#### Analyse des critères de jugement :

Une courbe ROC est construite à partir des différentes valeurs seuils possibles sur la valeur du dosage des biomarqueurs : taux de GB, CRP et PCT. Chaque point de la courbe a pour coordonnées le taux de faux positifs en abscisse ( $1 - \text{Sp}$ ) et le taux de vrais positifs en ordonnée (Se). On calcule l'aire sous cette courbe ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

A partir de la courbe ROC, nous déterminons le seuil du dosage de GB, CRP et PCT permettant de définir un couple de Se/Sp optimal pour le diagnostic de lésion parenchymateuse rénale. A partir de ces seuils, les performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN) de chacun des biomarqueurs pour le diagnostic de lésion parenchymateuse rénale sont calculées ainsi que les

intervalles de confiance à 95%. Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel R studio version 1.3.959 sur macOS®. Nous retenons le seuil de significativité  $p$  à 0,05.

## **RESULTATS:**

*Nous rappelons que les dosages de NGALp et NGALu ne seront pas présentés au décours de nos résultats préliminaires à cause de notre taille d'échantillon restreinte.*

### **Caractéristiques des patients :**

Sur 47 patients éligibles entre Mars 2020 et Août 2020, 22 patients remplissaient l'ensemble des critères d'inclusion, 8 patients étaient exclus (5 patients avaient un ECBU contaminé ou stérile, 1 patient n'avait pas de biocollection, 1 parent a retiré son consentement, et 1 patient avait une IRM non réalisable). Finalement, 14 patients ont été inclus dans les analyses (Tab 1) : 12 patients (85,7% [57,2-98,2]) présentaient des lésions rénales à l'IRM (définissant l'infection urinaire haute) et 2 patients (14,3% [1,8-42,8]) n'en présentaient pas (définissant l'infection urinaire basse).

La seule différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernait l'âge ( $p < 0,001$ ). L'âge médian des patients dans le groupe atteinte rénale était de 8,6 ans [5,9 -10,8] versus 15,3 ans [14,1-16,5] dans le groupe sans atteinte rénale. Il y avait 16,7% [2,1-48,4] de garçons (2/12) et 83,3% [51,6-97,9] de filles (10/12) dans le groupe atteinte rénale. Il n'y avait que des filles dans le groupe sans atteinte rénale (2/2).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant les données démographiques, les signes cliniques, les signes biologiques et les signes à l'imagerie. Concernant les critères cliniques, la durée moyenne de la fièvre était de 2 jours [1,0 - 3,5] dans le groupe atteinte rénale versus 1,5 jours [1,25 - 1,75] dans le groupe sans atteinte rénale. 3 patients (25% [5,5-57,2]) présentaient des signes fonctionnels urinaires dans le groupe atteinte rénale versus 2 patients (100% [29,2-100]) dans le groupe sans atteinte rénale. 1 patient (8,3% [0,2-38,5]) présentait un amaigrissement dans le groupe atteinte rénale versus aucun patient dans le groupe sans atteinte rénale. 4 patients (33,3% [9,9-65,1]) présentaient une altération de l'état général dans le groupe atteinte rénale versus aucun patient dans le groupe sans atteinte rénale. 3 patients (25% [5,5-57,2]) présentaient des difficultés alimentaires dans le groupe atteinte rénale versus 1 patient (50% [0,8-90,6]) dans le groupe sans atteinte rénale. 5 patients (41,7% [15,2-72,3]) présentaient une fièvre mal tolérée dans le groupe atteinte rénale versus aucun patient dans le groupe sans atteinte rénale. 9 patients (75% [42,8-94,5]) étaient douloureux dans le groupe atteinte rénale versus 2 patients (100% [29,2-100]) dans le groupe sans atteinte rénale. 8 patients (66,7% [34,9-90,1]) avaient une BU positive dans le groupe atteinte rénale versus 1 patient (50% [0,8-90,6]) dans le groupe sans atteinte rénale. On note

donc une tendance à l'altération de l'état général, à la fièvre mal tolérée, à la douleur et à la positivité de la BU qui semblent supérieures dans le groupe atteinte rénale.

Concernant les signes biologiques, le taux moyen de GB était de 11,4 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) [10,8-13,9] dans le groupe atteinte rénale versus 11,3 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) [10,8-11,7] dans le groupe sans atteinte rénale. Le taux de PCT était de 0,3 ng/ml [0,2-2] dans le groupe atteinte rénale versus 1,1 ng/ml [0,7-1,6] dans le groupe sans atteinte rénale. Le taux de CRP était de 86,0 mg/l [28,1-133,9] dans le groupe atteinte rénale versus 99,5 mg/l [80,3-118,8] dans le groupe sans atteinte rénale. Les patients des 2 groupes présentaient donc une élévation de la CRP. D'ailleurs, la CRP serait plus élevée dans le groupe sans atteinte rénale, sans différence statistiquement significative. Aucun patient ne présentait d'anomalie de la fonction rénale dans les 2 groupes. 10 patients (83,3% [51,6-97,9]) présentaient un germe à l'examen direct de l'ECBU dans le groupe avec atteinte rénale versus 2 patients (100% [29,2-100]) dans le groupe sans atteinte rénale. 1 patient (8,3% [0,2-38,5]) présentait une hémoculture positive dans le groupe atteinte rénale versus aucun dans le groupe sans atteinte rénale.

Concernant les signes à l'imagerie, 4 patients (33,3% [9,9-65,1]) présentaient des lésions rénales à l'échographie dans le groupe atteinte rénale versus aucun dans le groupe sans atteinte rénale. Une uropathie a été découverte à l'échographie chez 1 patient (8,3% [0,2-38,5]) dans le groupe atteinte rénale versus aucune dans le groupe sans atteinte rénale. Une uropathie a été découverte à l'IRM chez 2 patients (16,7% [2,1-48,4]) dans le groupe atteinte rénale versus 1 patient (50% [0,8-90,6]) dans le groupe sans atteinte rénale.

Toutes ces caractéristiques sont détaillées dans le Tableau 1.

Tab 1. Comparaison des profils des patients selon le type d'atteinte rénale.

	Infection urinaire haute (lésion rénale IRM), n=12	Infection urinaire basse (pas de lésion rénale IRM), n=2
<b>Démographie</b>		
Âge (année)*	8,6 [5,9-10,8]	15,3 [14,1-16,5]
Sexe ratio garçon/fille	2(16,7% [2,1-48,4])/ 10(83,3% [51,6-97,9])	0 (0% [0-0]) / 2 (100,0% [29,2-100,0])
<b>Signes cliniques</b>		
Durée moyenne de la fièvre (nb de jour)	2,0 [1,0-3,5]	1,5 [1,25-1,75]
Signes fonctionnels urinaires	3 (25,0% [5,5-57,2])	2 (100,0% [29,2-100,0])
Amaigrissement	1 (8,3% [0,2-38,5])	0 (0,0% [0,0-70,76])
Altération de l'état général	4 (33,3% [9,9-65,1])	0 (0,0% [0,0-70,76])

Difficultés alimentaires	3 (25,0% [5,5-57,2])	1 (50,0% [0,8-90,6])
Fièvre mal tolérée	5 (41,7% [15,2-72,3])	0 (0,0% [0,0-70,76])
Douleur	9 (75,0% [42,8-94,5])	2 (100,0% [29,2-100,0])
Bandelette urinaire positive	8 (66,7% [34,9-90,1])	1 (50,0% [0,8-90,6])

#### Signes biologiques

GB (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	11,4 [10,8-13,9]	11,3 [10,8-11,7]
PCT (ng/ml)	0,3 [0,2-2,0]	1,1 [0,7-1,6]
CRP (mg/l)	86,0 [28,1-133,9]	99,5 [80,3-118,8]
Anomalie de la fonction rénale	0 (0,0% [0,0-26,5])	0 (0,0% [0,0-70,76])
ECBU Germe à l'examen direct	10 (83,3% [51,6-97,9])	2 (100,0% [29,2-100,0])
Hémoculture positive	1 (8,3% [0,2-38,5])	0 (0,0% [0,0-70,76])

#### Signes échographiques

Lésion rénale	4 (33,3% [9,9-65,1])	0 (0,0% [0,0-70,76])
Découverte d'une uropathie	1 (8,3% [0,2-38,5])	0 (0,0% [0,0-70,76])

#### Signes à l'IRM

Découverte d'une uropathie	2 (16,7% [2,1-48,4])	1 (50,0% [0,8-90,6])
----------------------------	----------------------	----------------------

\*p<0,05

#### Analyse univariée :

L'analyse univariée (Tab. 2) n'a pas permis d'identifier des variables associées à la présence de lésion rénale.

*Notre taille d'échantillon actuel ne nous a pas permis de réaliser une analyse multivariée.*

Tableau 2. Analyse univariée modélisant les risques d'atteinte rénale

Démographie	OR brut [IC95]	p value
Âge (année)	0,7 [0,3-1,02]	0,138
Sexe ratio garçon/fille	NA	0,997
<b>Signes cliniques</b>		
Durée moyenne de la fièvre (nb de jour)	1,5[0,5-8,8]	0,517
Signes fonctionnels urinaires	NA	0,997
Amaigrissement	NA	0,997
Altération de l'état général	NA	0,997
Difficultés alimentaires	0,4 [0,01-11,6]	0,532
Fièvre mal tolérée	NA	0,997
Douleur	NA	0,997

Bandelette urinaire positive	NA	0,997
------------------------------	----	-------

#### **Signes biologiques**

GB (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,0 [1,0-1,0]	0,53
PCT (ng/ml)	1,1 [0,8-NA]	0,74
CRP (mg/l)	1,0 [0,9-1,0]	0,966
Anomalie de la fonction rénale	NA	NA
ECBU Germe à l'examen direct	NA	0,997
Hémoculture positive	NA	0,997

#### **Signes échographiques**

Lésion rénale	NA	0,997
Uropathie	NA	0,997

#### **Signes à l'IRM**

IRM uropathie	NA	0,997
---------------	----	-------

### **Performances diagnostiques :**

*Concernant le critère de jugement principal, nous rappelons que la performance diagnostique de NGALp n'a pas pu être dosée devant notre faible effectif.*

#### **Concernant les critères de jugement secondaire :**

Nous avons réalisé des courbes ROC pour définir les meilleurs paramètres de chaque biomarqueur (GB, PCT et CRP) pour le diagnostic de lésions rénales à l'IRM (Fig 2).

Concernant le biomarqueur GB, la valeur seuil optimale était de 10 700/mm<sup>3</sup> pour une Se de 90,91% et une Spe de 50,00%. L'AUC était de 0,68 [0,35-0,92]. La VPP était de 1,81% et la VPN était de 0,18%.

Concernant le biomarqueur PCT, la valeur seuil optimale était de 0,33 ng/ml pour une Se de 54,55% et une Spe de 50,00%. L'AUC était de 0,43 [0,12-0,73]. La VPP était de 1,09% et la VPN était de 0,91%.

Concernant le biomarqueur CRP, la valeur seuil optimale était de 86 mg/l pour une Se de 54,55% et une Spe de 50,00%. L'AUC était de 0,36 [0,07-0,58]. La VPP était de 1,09% et la VPN était de 0,91% (Tab. 3).

*Concernant le biomarqueur NGALu, nous rappelons que la performance diagnostique de NGALu n'a pas pu être dosée devant notre faible effectif.*

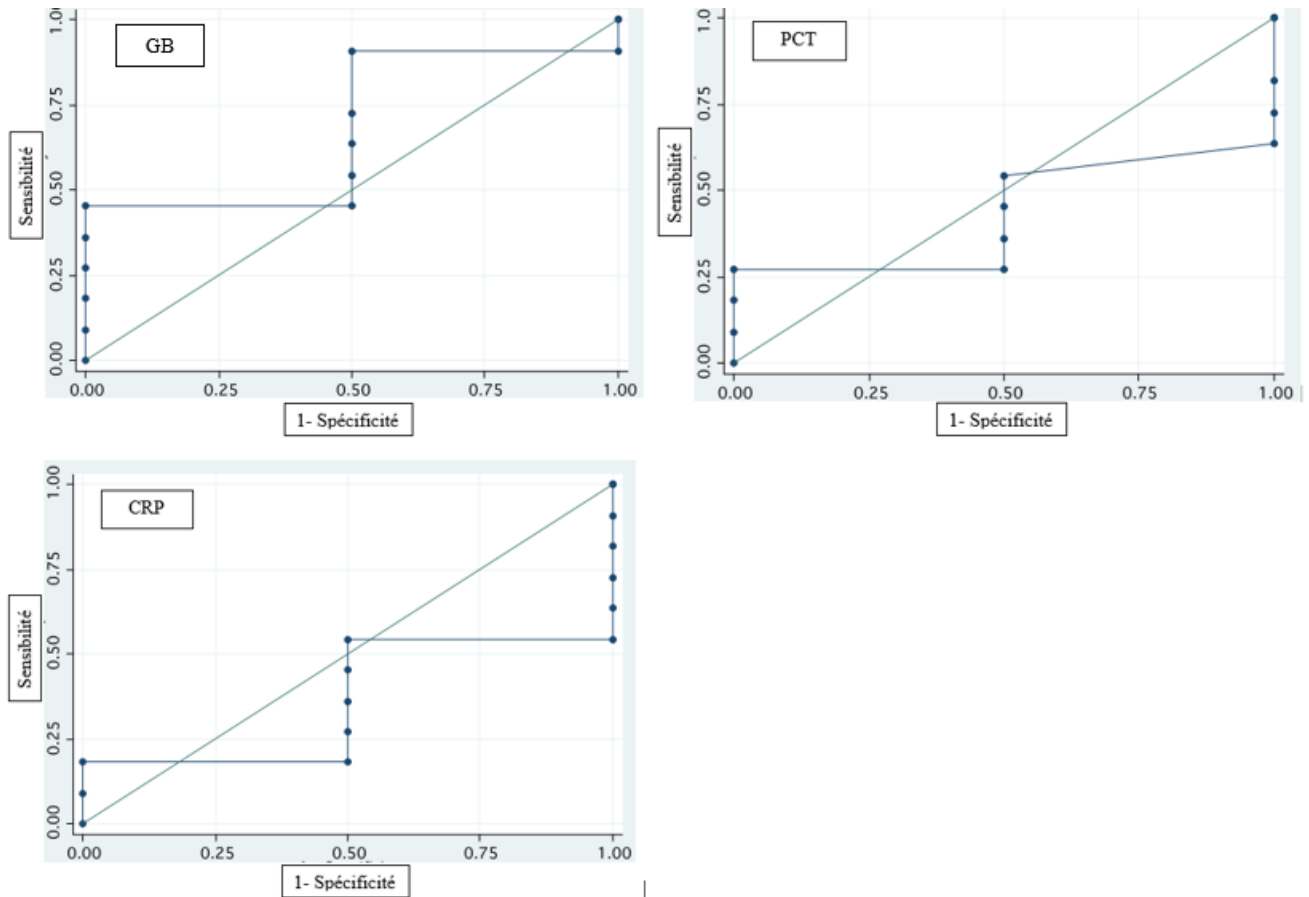


Figure 2: Courbe ROC pour le taux de GB, la PCT et la CRP dans le diagnostic de PNA.

Tableau 3. Se, Spe, VPP, VPN des GB, PCT et CRP pour prédire une PNA

	Valeur seuil	Se (%)	Spe(%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP (IC95)	RVN (IC95)
NGAL plasmatique (ng/ml)	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé
NGAL urinaire (ng/ml)	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé	Non dosé
GB (/mm <sup>3</sup> )	10700	90,91	50	1,8182	0,1818		
PCT (ng/ml)	0,33	54,55	50	1,0909	0,9091		
CRP (mg/l)	86	54,55	50	1,0909	0,9091		

## **DISCUSSION :**

La PNA est une IU avec atteinte du parenchyme rénal. Son diagnostic est difficile. Il repose sur des signes cliniques et biologiques aspécifiques et une confirmation microbiologique différée. L'atteinte rénale n'est que rarement confirmée par les examens radiologiques : l'échographie rénale est peu sensible ; la scintigraphie rénale est irradiante, invasive et a des indications restreintes. La protéine NGAL est un biomarqueur performant pour diagnostiquer une lésion rénale (23–25). L'objectif de cette étude est de montrer que la protéine NGALp, dosée selon une méthode automatisée, permet de mettre en évidence des lésions rénales, confirmées à l'IRM rénale de diffusion, chez les enfants ayant une IU fébrile. A notre connaissance, il s'agit de la 1<sup>ère</sup> étude pédiatrique de ce type.

*Cependant, n'ayant pas encore obtenu la taille d'échantillon optimale au dosage de NGALp, notre hypothèse ne peut être vérifiée au décours de ces résultats préliminaires.*

Nos résultats préliminaires montrent que les taux de GB, PCT et CRP ne sont pas de bons facteurs prédictifs de lésion rénale. Les performances diagnostiques de ces marqueurs semblent insuffisantes malgré une Se à 90,91% pour le taux de GB pour une valeur seuil de 10 700/mm<sup>3</sup>. Cependant, nos résultats préliminaires ne semblent pas être en accord avec ceux de la littérature mais l'une des limites de notre étude est le faible échantillon de patients. L'interprétation de ces résultats est donc difficile.

Dans la littérature, la PCT est un marqueur précoce, sensible et spécifique d'infection bactérienne (30,31), mais également un biomarqueur diagnostique d'atteinte du parenchyme rénal performant (32,33). Selon Leroy et al, la PCT est plus sensible que la CRP et le taux de GB pour identifier précocement les PNA parmi les IU fébriles chez les enfants. Pour un seuil de PCT > 0,5 ng/ml, ils retrouvent un odds ratio à 7,9, une Se à 71% et une Spe à 72% pour le diagnostic de PNA (34). De plus, une revue de la littérature publiée en 2015 étudiant les taux de CRP de 13 études (1638 enfants) retrouve une sensibilité à 94% et une spécificité à 39% pour le diagnostic de PNA avec une valeur seuil à 2 mg/dl (18).

La protéine NGALp (*non dosée dans notre étude à ce jour*) est reconnue dans le diagnostic, le monitoring et le pronostic des lésions rénales aiguës. NGALp est un biomarqueur performant pour diagnostiquer une atteinte rénale dans le cadre des IU fébriles (23,24). Son dosage semble plus discriminant que la PCT, la CRP et l'hyperleucocytose (18,25,35,36). Cependant, les seuils de positivité de NGALp varient en fonction des cohortes et de la méthode de dosage. Krzemien



et al ont retrouvé pour une valeur seuil de 76,2 ng/ml, une Se de 93%, une Spe de 94,4% et une AUC à 0,98 (37). Kim et al ont montré que chez les patients atteints d'IU fébriles, NGALp a la meilleure AUC (0,893) pour prédire une PNA, suivie par la CRP (AUC à 0,879), puis la PCT (AUC à 0,855) et enfin l'hyperleucocytose (AUC à 0,654). Pour une valeur seuil de 117,0 ng/ml, ils retrouvent une sensibilité à 85%, une spécificité à 86%, une VPP à 81% et une VPN à 89% (25). La valeur seuil de NGALp est de 102,5 ng/ml pour Sim et al (Se 89%, Spe 71%) (36) et de 61,0 ng/ml pour Seo et al (Se 75%, Spe 78%) (35). Dans ces études, le dosage de NGALp repose sur des méthodes non automatisées, non rapides, qui ne permettent pas son utilisation en pratique courante. Nous avons choisi une nouvelle méthode d'immunodosage turbidimétrique, plus rapide, plus robuste et automatisée, dans l'espoir de pouvoir l'utiliser en routine. La réaction chimique immunologique ne devrait pas modifier les taux de NGALp et NGALu. *Mais à ce jour, aucune étude n'a encore été réalisée chez l'enfant avec cette méthode. Nous attendons des valeurs seuils de NGAL similaires à celles de la littérature.*

Alors que pour certains auteurs, NGALu serait spécifique des IU basses (25), Arambasic et al, montrent que les enfants ayant une PNA ont un taux de NGALu supérieur à celui des enfants ayant une IU basse (38). Chez l'adulte, Urbsc'hat et al, montrent que les taux de NGALu n'étaient pas différents entre les IU hautes et basses (39). Les seuils de positivité de NGALu varient également en fonction des cohortes et de la méthode de dosage pour le diagnostic d'atteinte rénale dans le cadre d'IU fébriles. Yim et al montrent pour une valeur seuil de NGALu à 23,9 ng/ml, une Se à 82,5% et une Spe à 83,6% (40). Yilmaz et al retrouvent pour une valeur seuil à 20,0 ng/ml, une Se à 97% et une Spe à 76%, une VPP à 89% et une VPN à 92% (41). Valdimarsson et al montrent, pour une valeur seuil de NGALu à 38,0 ng/ml, une Se à 93% et une Spe à 95% pour le diagnostic des IU et pour repérer les IU parmi les enfants fébriles (42). Enfin, selon une revue systématique de la littérature et une méta analyse, NGALu aurait une Se de 89% et une Spe de 89% avec une AUC à 0,95 pour une valeur seuil de 30,0 à 39,9 ng/ml (43). Certaines études montrent une augmentation de NGALu concomitante avec le diagnostic d'IU haute et qui décroît à la fin du traitement antibiotique, suggérant une aide au monitoring thérapeutique. La persistance de NGALu élevé en fin de traitement pourrait faire évoquer une mauvaise réponse thérapeutique (35,44). Cependant, dans notre étude NGALp et NGALu sont mesurés uniquement au diagnostic, ce qui ne nous permet pas de suivre sa cinétique.

Dans notre étude, nous incluons les patients âgés de plus de 4 ans, alors que la majorité des IU fébriles sont révélées chez les nourrissons de moins de 2 ans (45). Nous avons choisi d'inclure

cette population afin d'optimiser la validité de l'analyse urinaire chez des enfants continents, mais aussi d'obtenir leur coopération lors de la réalisation de l'IRM rénale sans sédation. Par ailleurs, nous avons choisi d'inclure les patients sans antécédent de PNA, ni d'uropathie pour limiter le risque de cicatrices rénales antérieures. Les données de la littérature sont divergentes à ce sujet. Sim et al, ont choisi d'inclure les 1ers épisodes ou récurrence de PNA et ne retrouvent aucune différence des taux de NGALp entre les patients avec ou sans cicatrice rénale, ni entre les patients avec ou sans RVU (36). Ces résultats s'opposent à ceux de Yilmaz et Ichino qui montrent que NGALu est plus élevé chez les patients avec cicatrice rénale. Les patients avec un RVU connu, sans IU, ont aussi un taux de NGALu plus élevé que les patients contrôle (28,41).

D'autre part, nous avons choisi comme gold standard l'IRM réno vésicale car elle est fiable, performante, facilement réalisable, non-irradiante et a de bonnes performances diagnostiques : l'IRM de diffusion a une Se de 100% et une Spe de 93% pour diagnostiquer les lésions de PNA. Sa VPP est de 96,9% et sa VPN de 94,6%. L'IRM est plus sensible que la scintigraphie au DMSA, actuel gold standard dont la Se est de 71% pour diagnostiquer les lésions rénales aiguës de PNA (19–22,29,46). La scintigraphie au DMSA a de nombreuses limitations : c'est un examen coûteux, long et irradiant. Sa résolution spatiale est limitée, et il est parfois difficile de différencier des lésions de PNA et des malformations congénitales (47). De plus, l'IRM de diffusion et la scintigraphie DMSA ont une concordance similaire. Kavanagh et al retrouvent 84% de similitudes entre ces 2 examens pour diagnostiquer les lésions rénales précoces et tardives (46). Bosakova et al montrent que l'IRM est un examen plus sensible que la scintigraphie au DMSA en aigüe pour le diagnostic de lésions de PNA et retrouvent 87% de concordance entre les 2 examens pour diagnostiquer les lésions cicatricielles à 6 mois (22).

Enfin, Guermazi et al ont rapporté que 9% des enfants (sur un échantillon de 166 enfants) présentent un ECBU stérile malgré des manifestations cliniques de PNA et une atteinte rénale à la scintigraphie au DMSA. On comprend donc l'intérêt d'un biomarqueur diagnostique supplémentaire (48).

## **CONCLUSION :**

Nos résultats préliminaires ne nous permettent pas aujourd'hui de conclure sur la performance de l'hyperleucocytose, de la CRP et de la PCT comme facteur prédictif d'atteinte rénale dans les IU fébriles. Notre étude pilote évaluera la performance de NGAL comme biomarqueur prédictif d'atteinte rénale chez les patients suspects d'IU fébriles grâce à une méthode automatisée reproductible. Bien que nous n'ayons pas dosé la protéine NGALp, il semblerait qu'elle soit plus performante que l'hyperleucocytose, la CRP et la PCT, comme le montrent les données actuelles de la littérature. Si nos résultats en fin d'étude nous permettent de confirmer notre hypothèse, nous pourrions suggérer le dosage en pratique courante de ce biomarqueur non invasif, fiable et rapide avec un rôle diagnostic, pronostique voire thérapeutique.

## **BIBLIOGRAPHIE:**

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8.
2. Karmazyn BK, Alazraki AL, Anupindi SA, Dempsey ME, Dillman JR, Dorfman SR, et al. Urinary Tract Infection—Child. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):S362-71.
3. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *Clin. Evid*. 2015; 03 306.
4. Stephens GM, Akers S, Nguyen H, Woxland H. Evaluation and Management of Urinary Tract Infections in the School-Aged Child. *Prim Care Clin Off Pract*. 2015;42(1):33-41.
5. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):273-9.
6. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(8):1253-65.
7. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *PEDIATRICS*. 2010;126(6):1084-91.
8. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *PEDIATRICS*. 2016;138(6):e20163026.
9. Dubos F, Raymond J. Pyélonéphrite aiguë du nourrisson : stratégies diagnostiques. *Arch Pédiatrie*. 2012;19:S101-8.
10. Roberts KB, SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *PEDIATRICS*. 2011; 128 (3) 595-610
11. Pitetti RD, Choi S. Utility of blood cultures in febrile children with UTI. *Am J Emerg Med*. 2002;20(4):271-4.
12. Megged O. Bacteremic vs non bacteremic urinary tract infection in children. *Am J Emerg Med*. 2017;35(1):36-8.
13. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr*. 2012;101(10):1018-31.
14. Bandari B, Sindgikar S, Kumar S, Vijaya M, Shankar R. Renal scarring following urinary tract infections in children. *Sudan J Paediatr*. 2019;25-30.
15. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Microbiol. Spectrum*. 2020; 16:49:14.

16. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18.
17. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *PEDIATRICS.* 2015;136(1):e13-21.
18. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD009185.
19. Rathod SB, Kumbhar SS, Nanivadekar A, Aman K. Role of diffusion-weighted MRI in acute pyelonephritis: a prospective study. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. févr 2015;56(2):244-9.
20. Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, Shalaby-Rana E, Pohl HG, Park JS, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with <sup>99m</sup>Tc-DMSA, SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model. *Radiology.* 2001;218(1):101-8.
21. Vivier P-H, Sallem A, Beurdeley M, Lim RP, Leroux J, Caudron J, et al. MRI and suspected acute pyelonephritis in children: comparison of diffusion-weighted imaging with gadolinium-enhanced T1-weighted imaging. *Eur Radiol.* 2014;24(1):19-25.
22. Bosakova A, Salounova D, Havelka J, Kraft O, Sirucek P, Kocvara R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: A prospective study. *J Pediatr Urol.* 2018;14(3):269.e1-269.e7.
23. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):407-13.
24. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):746-55.
25. Kim BK, Yim HE, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2017;32(3):477-84.
26. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):677-85.
27. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(6):1834-9.
28. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol.* 2009;181(5):2326-31.
29. De Pascale A, Piccoli GB, Priola SM, Rognone D, Consiglio V, Garetto I, et al. Diffusion-

weighted magnetic resonance imaging: new perspectives in the diagnostic pathway of non-complicated acute pyelonephritis. *Eur Radiol.* 2013;23(11):3077-86.

30. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet.* 1993;341(8844):515-8.
31. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):206-17.
32. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, et al. Procalcitonin: A Marker of Severity of Acute Pyelonephritis Among Children. *Pediatrics,* 2004;114:e249
33. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(6):1199-204.
34. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervais A, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics.* 2013;131(5):870-9.
35. Seo WH, Nam SW, Lee EH, Je B-K, Yim HE, Choi BM. A rapid plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin assay for diagnosis of acute pyelonephritis in infants with acute febrile urinary tract infections: a preliminary study. *Eur J Pediatr.* 2014;173(2):229-32.
36. Sim JH, Yim HE, Choi BM, Lee JH, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatr Res.* 2015;78(1):48-55.
37. Krzemiń G, Pańczyk-Tomaszewska M, Adamczuk D, Kotuła I, Demkow U, Szmigielska A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: A Biomarker for Early Diagnosis of Urinary Tract Infections in Infants. In: Pokorski M, éditeur. *Clinical Investigation.* 2020 p. 71-80. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2017\\_107](http://link.springer.com/10.1007/5584_2017_107)
38. Arambašić J, Mandić S, Debeljak Ž, Mandić D, Horvat V, Šerić V. Differentiation of acute pyelonephritis from other febrile states in children using urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL). *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2016;54(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/cclm-2015-0377>
39. Urbschat A, Obermüller N, Paulus P, Reissig M, Hadji P, Hofmann R, et al. Upper and lower urinary tract infections can be detected early but not be discriminated by urinary NGAL in adults. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(12):2243-9.
40. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(11):2181-9.
41. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2009;24(12):2387-92.

42. Valdimarsson S, Jodal U, Barregård L, Hansson S. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and other biomarkers in infants with urinary tract infection and in febrile controls. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(11):2079-87.
43. Abbasi A, Nabizadeh F, Gardeh M, Ali KM, Yousefifard M. Discriminatory Precision of Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin in Detection of Urinary Tract Infection in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. of Acad. Emerg. Med.* 2020; 25;8(1):e56
44. Nickavar A, Safaeian B, Biglari abhari M. Radiologic and clinical evaluation of children with first febrile urinary tract infection. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2015;2(1):24-8.
45. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of First Urinary Tract Infection With Fever in Children: A Prospective Clinical and Imaging Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):371-4.
46. Kavanagh EC, Ryan S, Awan A, McCoubrey S, O'Connor R, Donoghue V. Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? *Pediatr Radiol.* 2005;35(3):275-81.
47. Simrén Y, Stokland E, Hansson S, Sixt R, Svensson P-A, Lagerstrand KM. Diffusion weighted imaging is a promising method to detect acute pyelonephritis in non-sedated free breathing infants. *J Pediatr Urol.* 2020;16(3):320-5.
48. Guerhazi F, Lenoir P, Verboven M, Smets A, Braeckman J, Jonckheer MH, et al. Technetium 99m labeled dimercaptosuccinic acid (99m Tc-DMSA) scintigraphy in the diagnosis and follow-up of urinary infections in children. *Arch Fr Pediatr.* 1993;50(5):391-8.
49. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53(3):379-400.
50. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med.* 2011;365(3):239-50.
51. Bachur RG, Harper MB. Predictive Model for Serious Bacterial Infections Among Infants Younger Than 3 Months of Age. *PEDIATRICS.* 2001;108(2):311-6.
52. Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Bingen E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Arch Pédiatrie.* 2012;19:S93-6.
53. Struthers S. Parental reporting of smelly urine and urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 2003;88(3):250-2.
54. Robson WL, Leung AK. Squatting and urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991;66(8):1003-1003.
55. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors - UpToDate, 2020. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors?>
56. Biassoni L, Chippington S. Imaging in Urinary Tract Infections: Current Strategies and

New Trends. *Semin Nucl Med.* 2008;38(1):56-66.

57. Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(1):9-17.
58. Baumer JH, Jones RWA. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child - Educ Pract.* 2007;92(6):189-92.
59. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Great Britain), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Great Britain). Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment, and long-term management. London: RCOG Press; 2007.
60. Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y, Grimprel E. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. *Arch Pédiatrie.* 2015;22(6):665-71.
61. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: An observational cohort study: Urine collection methods. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(8):659-64.
62. Hoberman A. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 2003;348(3):195-202.
63. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. *J Urol.* 2010;183(5):1984-8.
64. Launay E, Bingen E, Cohen R. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatrie.* 2012;19:S109-16.



## Annexe 1 :

# **PYELONEPHRITES AIGUES, INFECTIONS URINAIRES FEBRILES PEDIATRIQUES :**

### **Epidémiologie :**

La fièvre est un motif de consultation très fréquent aux urgences pédiatriques. Parmi les enfants consultant pour une fièvre aux urgences, environ 7 % d'entre eux présentent une pyélonéphrite aiguë (PNA) (1). Il y a 2 pics d'incidence des infections urinaires (IU), avant l'âge de 1 an et entre 2 et 4 ans, à l'âge de l'apprentissage de la propreté (2,5). Environ 7,8% des filles et 1,7% des garçons avant l'âge de 7 ans ont eu une IU. A l'âge de 16 ans, 11,3% des filles et 3,6% des garçons ont eu une IU. Le taux de récurrence des IU atteint 30 à 50%. Les récurrences sont plus fréquentes chez les filles (2-5).

### **Définition de la Pyélonéphrite Aiguë :**

Le terme IU regroupe deux contextes cliniques différents :

- 1) la PNA est une IU haute, en général fébrile, atteignant théoriquement le parenchyme rénal.
- 2) la cystite aiguë est une IU basse, en général non fébrile, localisée à la vessie.

### **Physiopathologie et microbiologie:**

Physiologiquement, l'urine est stérile. Seul l'urètre distal est colonisé par la flore périnéale. Dans les IU, le réservoir de bactéries est digestif et/ou vaginal. La majorité des IU (91 – 94%) se propage par voie rétrograde et ascendante. La bactérie migre pour atteindre le méat urétral, et remonte par voie ascendante le long de l'urètre pour gagner la vessie (cystite), et parfois le parenchyme rénal (PNA) (1,49).

L'IU fébrile (Fig. 1) résulte d'un état inflammatoire transitoire, d'origine infectieuse, atteignant le rein et sa voie excrétrice, responsable d'un œdème, d'un afflux leucocytaire et d'une ischémie localisée du parenchyme rénal. Le germe *Escherichia Coli* (*E. Coli*) associé à sa protéine chaperon P fimbriae, qui est aussi son plus important facteur de virulence, se lie aux cellules uroépithéliales et ne peuvent être excrétées. L'endotoxine (lipopolysaccharide) de la bactérie se lie au CD14 présent à la surface cellulaire, permettant l'activation du toll like receptor 4. Ceci active la transcription du facteur nucléaire κB (NF κB), qui migre dans le noyau cellulaire,

stimulant la production de facteurs inflammatoires (dont des cytokines, des chemokines, le monoxyde d'azote, et le facteur de croissance  $\beta$ ). Ces médiateurs cellulaires induisent une réponse inflammatoire, avec de la fièvre, une augmentation de la perméabilité vasculaire et le recrutement des neutrophiles pour résoudre l'infection. Cependant ces médiateurs participent aussi à la création d'une cicatrice rénale. La contamination par voie hématogène est beaucoup plus rare, il s'agit surtout d'infection materno fœtale avec septicémie à *E. Coli* (6,50,51).

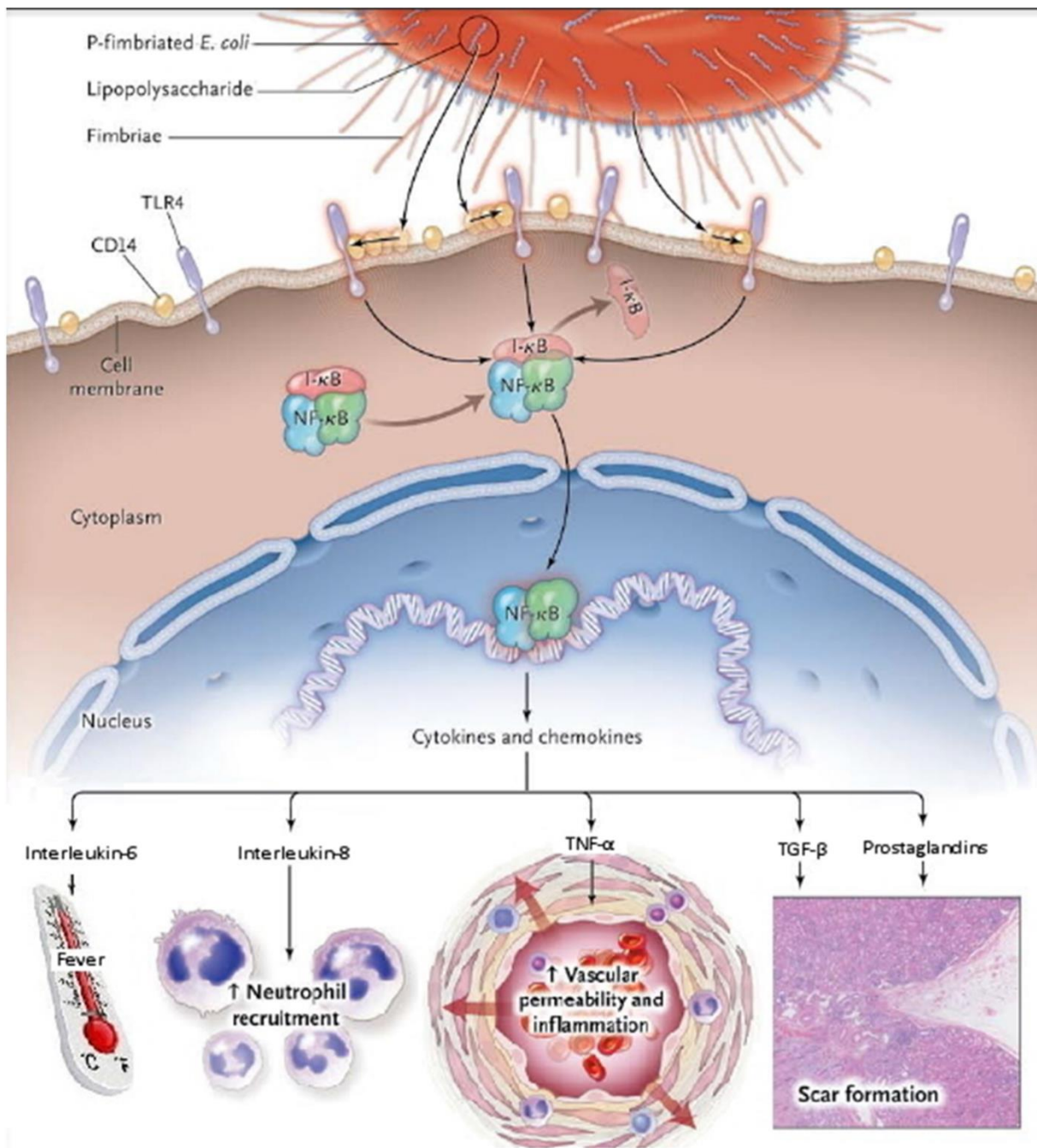


Figure 1. Physiopathologie de la PNA.

Les infections sont essentiellement bactériennes, dues à des bactéries d'origine digestive, le

plus souvent mono-microbiennes. Les germes responsables sont des entérobactéries dans la grande majorité des cas avec *E. Coli* dans 94 % des cas (50). Les autres germes représentés sont *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., et *Serratia* spp (1,6).

Nous faisons actuellement face à l'émergence préoccupante de Beta Lactamases à Spectre Etendu (BLSE) (Fig. 2). Les BLSE sont des enzymes qui hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines. Les germes sont donc résistants aux pénicillines et aux céphalosporines (sauf la ceftoxitine (qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pédiatrique), la témocilline (qui n'est pas disponible en France hors autorisation temporaire d'utilisation)). Ces souches sont souvent sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam, et à un degré moindre à la ceftazidime et au céfépime. Les aminosides et les carbapénèmes restent actifs sur ces souches. Les carbapénèmes sont le traitement de référence en particulier lorsque les infections sont sévères ou lorsque le pronostic vital est en jeu. Moins de 10% des germes type *E. coli* étaient des BLSE en 1990. La progression a été rapide pour atteindre 55% de germes BLSE en 2008, ce qui a valu une modification des prises en charge thérapeutiques (52).

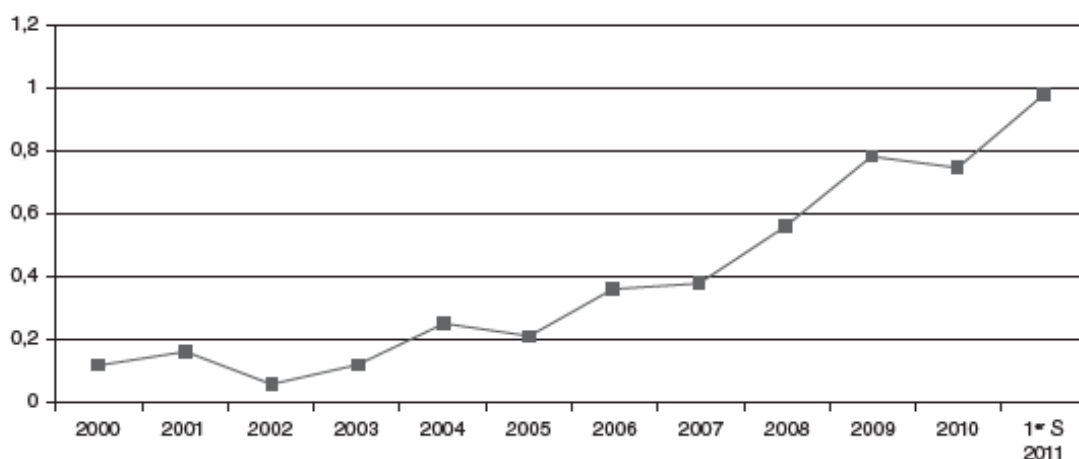


Figure 2. Hôpital Robert Debré : incidence pour 1000 jours d'hospitalisation des patients hospitalisés détectés porteurs de BLSE – Prélèvement à visée diagnostique.

### **Signes cliniques :**

#### **L'interrogatoire :**

L'interrogatoire d'un enfant suspect de pyélonéphrite comprend son âge, son sexe, ses antécédents (PNA ou uropathie), les signes fonctionnels urinaires (brûlures mictionnelles, pollakiurie, polyurie, mictions impérieuses), les signes digestifs associés (douleurs

abdominales, diarrhées, vomissements, anorexie).

#### L'examen physique :

La symptomatologie clinique est très variable et fonction de l'âge de l'enfant, de la virulence de la bactérie et de la réponse inflammatoire systémique. Le symptôme le plus fréquent est la fièvre > 38,5°C. Les symptômes en faveur d'une PNA sont la fièvre, les frissons, les vomissements, les malaises, la douleur lombaire (5,16). Les symptômes en faveur d'une cystite sont la douleur supra pubienne, la douleur abdominale, la dysurie, la pollakiurie, l'énurésie, les urines malodorantes (5,16). Selon Struthers et al, l'absence d'urines malodorantes a une bonne VPN à 93%, mais une très mauvaise VPP à 5%. Cependant la sensibilité n'est que de 43% et la spécificité n'est que de 45% (53).

#### Facteurs de risque :

##### Facteurs de risque d'infection urinaire:

Les facteurs de risque d'infection urinaire sont donc le sexe féminin après l'âge de 1 an (facteurs anatomiques avec urètre court, pH vaginal plus basique, adhésion des bactéries aux cellules vaginales, taux d'anticorps bas au niveau cervicovaginal) (49,54), les obstructions à l'émission d'urines entraînant une stase urinaire (phimosis, sténose du méat urétéral, fusion labiale, valve urétrale postérieure, rétrécissement urétral, urétérocèle, jonction urétéro vésicale ou urétéro pelvienne, colique néphrétique ou masse extrinsèque (constipation, kyste ou tumeur) (1,5,6,15,49,55).

##### Les facteurs de risque de lésion rénale:

Les patients à risque d'atteinte du parenchyme rénal sont les patients présentant une clinique bruyante ou atypique : une forte fièvre, une septicémie, une oligurie, des reins palpables, des germes inhabituels à la culture (autres que *E. Coli*), une mauvaise réponse à 48h d'antibiothérapie et présentant des IU à répétition (56,57).

##### Les facteurs de risque de cicatrice rénale :

Les facteurs de risque de cicatrice rénale sont les IU fébriles (34%), les reflux vésico urétraux (RVU) de haut grade, ou méga uretères primitifs congénitaux de diagnostics anténataux (100%), l'âge inférieur à 5 ans (67,5%) et les IU à *E. Coli* (86%) (14). Une cicatrice rénale se développe dans 3 à 21% des cas après une 1<sup>ère</sup> IU (7,14). Les autres facteurs de risque de

cicatrice rénale sont la période néonatale, les IU à répétition, le retard au démarrage de l'antibiothérapie, la virulence bactérienne et la susceptibilité individuelle (3,7,15–17).

**Diagnostic (BU/ECBU/Prélèvements) :**

La Bandelette urinaire (BU) :

La bandelette urinaire est une méthode peu chère, rapide et accessible. C'est une analyse semi-quantitative : elle détecte la présence de leucocytes (Se: 65,4 %, Spe: 94 %) et/ou nitrites positifs (Se : 38,9 %, Spe: 99,5 %) (9,10). Les nitrites sont positifs en présence d'une bactérie avec une nitrate réductase (comme *E. Coli*). La valeur prédictive négative (VPN) d'une BU est supérieure à 90 % (Grade A). Une BU négative (absence de leucocyte et/ou nitrite) rend très peu probable le diagnostic d'IU lui conférant un grand intérêt. Cependant, la valeur prédictive positive (VPP) est très basse, inférieure à 50% (8). On retrouve donc de nombreux faux positifs, même si les conditions de prélèvement sont optimales (lavage, désinfection, analyse rapide des urines après émission).

L'Examen Cytobactériologique des Urines (EBCU) :

L'ECBU est le gold standard pour le diagnostic de PNA. Il s'agit dans un 1<sup>er</sup> temps de faire une analyse cytologique (comptage précis des globules blancs (GB) et des globules rouges (GR)) sur le culot et de faire l'analyse bactériologique initiale, avec la recherche de germes à l'examen direct (grâce à la coloration de Gram). La sensibilité de la coloration de Gram est estimée à 81% et sa spécificité à 83% (16). Dans les 48 heures suivant l'envoi des urines, le biologiste rend un résultat de culture et un compte de bactéries, le compte de Kass. Il rend aussi un antibiogramme qui permet d'adapter l'antibiothérapie à la bactérie. Le seuil de bactériurie à observer définissant une IU varie selon les modes de prélèvements et même selon les différentes recommandations (Tableau 1).

Tableau 1. Seuil de bactériurie significative en fonction des recommandations, du mode de prélèvement, du type de germe et du sexe du patient

Recommandations	Ponction sus pubienne	Cathétérisme vésical	Milieu de jet
American Academy of Pediatrics. 2011(10)	BGN : pas de seuil CGP :>10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>5</sup> UFC/ml	Garçon : >10 <sup>4</sup> UFC/ml

			Fille : >10 <sup>5</sup> UFC/ml
National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2007 (58,59)	pas de seuil	>10 <sup>4</sup> UFC/ml	>10 <sup>5</sup> UFC/ml
European Association of Urology (EAU). 2012	pas de seuil	>5x10 <sup>4</sup> UFC/ml	Si symptomatique : >10 <sup>4</sup> UFC/ml Si asymptomatique : >10 <sup>5</sup> UFC/ml
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). 2007	BGN : pas de seuil CGP : >10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>5</sup> UFC/ml
Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)	pas de seuil	>10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>4</sup> UFC/ml

Abréviations : UFC : Unité Formant Colonies; BGN : bacille gram négatif; CGP : cocci gram positif

### **Les méthodes de prélèvement :**

#### Nettoyage :

Les bactéries impliquées dans les IU (dont *E. Coli*) étant des bactéries commensales du périnée, aucune des techniques de nettoyage ou de désinfection actuellement utilisée ne permet de garantir leur totale élimination (60). Classiquement, il est d'abord réalisé un lavage soigneux de la région périnéale à l'eau et au savon, suivi d'un rinçage et de l'application d'un antiseptique.

### La poche à urines :

Après nettoyage, la poche à urines est posée sur la région périnéale pour une durée maximum de 30 minutes et doit être retirée le plus rapidement possible dès l'émission d'urines. Son utilisation est largement remise en cause. Si la négativité d'une BU sur urines recueillies par poche rend très improbable le diagnostic d'IU, la positivité des leucocytes n'a qu'une VPP < 50%, à l'origine de nombreux faux positifs. En revanche, la positivité des leucocytes associée à la positivité des nitrites rend plus probable le diagnostic d'IU. Le taux de prélèvements contaminés avec cette méthode est estimé à plus de 50% (61). Le GPIIP recommande l'utilisation préférentielle des autres modes de recueillement (Grade A) (60).

### Le milieu de jet :

Il est réalisé aussi après un lavage soigneux de la région périnéale. Il s'agit d'évacuer le 1<sup>er</sup> jet urinaire (soit environ 20 ml, qui contient la flore physiologique de l'urètre distal), puis de récupérer les 20 à 30 ml suivants dans un flacon stérile. C'est une méthode non invasive, efficace surtout chez l'enfant continent. Le taux de prélèvements contaminés est estimé à 25% (61). C'est la méthode la plus fréquemment utilisée, elle est non invasive et relativement fiable.

### Le sondage aller-retour :

Cette méthode permet de vidanger de manière stérile la vessie. La région périnéale est préalablement soigneusement lavée. Puis, on introduit une sonde vésicale stérile lubrifiée, du plus petit diamètre possible, dans le méat urinaire. La sonde remonte par l'urètre jusqu'à la vessie. C'est un geste invasif, mais non traumatique. Le taux de prélèvements contaminés est estimé à 10% (61).

### Le cathétérisme sus pubien :

Il s'agit de mettre en place un drain vésical, par voie sus pubienne, à travers la paroi abdominale, afin de vidanger la vessie. Le taux de prélèvements contaminés est estimé à 1% (61). Cette méthode est rare en pédiatrie. Elle est invasive et est réalisée en cas d'obstacle des voies naturelles.

## **Examens systématiquement réalisés dans les infections urinaires fébriles :**

### Le bilan biologique :

Le bilan biologique recherche une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, et un

syndrome inflammatoire biologique avec une élévation de la procalcitonine (PCT) et de la protéine C réactive (CRP). Ces marqueurs sont sensibles mais peu spécifiques. Une PCT  $\geq 0,5$  ng/ml serait un marqueur de PNA (sensibilité: 86 %, spécificité: 74 % par rapport à une scintigraphie au DMSA dans le diagnostic des PNA), de même pour la CRP  $\geq 20$  mg/L (sensibilité: 94 %, spécificité: 39 % par rapport à une scintigraphie au DMSA dans le diagnostic des PNA) (18). L'hémoculture est généralement réalisée à la recherche d'une septicémie associée (5,6% des cas) (11,12). On réalise aussi un ionogramme sanguin à la recherche de troubles ioniques et une fonction rénale à la recherche d'une insuffisance rénale associée.

#### Les examens radiologiques systématiques:

L'échographie réno-vésicale (Image 1) est non invasive, de réalisation facile pour un opérateur entraîné et non irradiante. Elle a pour but de rechercher des néphropathies ou des uropathies qui pourraient favoriser la survenue de PNA, d'évaluer la taille, la forme, la localisation et l'état du parenchyme des reins, et d'identifier des complications potentielles (abcès, pyélite) (62). L'échographie rénale reste l'examen de première intention mais sa sensibilité par rapport à la scintigraphie au DMSA n'est que de 48 % et sa spécificité de 66% en ce qui concerne la détection d'une atteinte parenchymateuse (63).



Image 1. Rein normal de l'enfant à l'échographie réno vésicale.

#### Examens réalisés en fonction du contexte :

La scintigraphie rénale au Technétium  $^{99m}$  ou à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) (Image 2) permet d'identifier les atteintes du parenchyme rénal et de poser avec certitude le diagnostic de PNA. Des zones rénales hypoperfusées sont en faveur d'une lésion rénale ou d'une cicatrice rénale (56). C'est un examen coûteux, long, et irradiant. Elle est l'actuel gold standard



radiologique pour l'identification de lésions rénales mais n'est pas réalisée en pratique courante devant toutes les suspicions de PNA. Elle est indiquée 4 à 6 mois après un épisode d'IU atypique chez un enfant de moins de 3 ans, ou en cas d'IU à répétition (5,8,56,62).

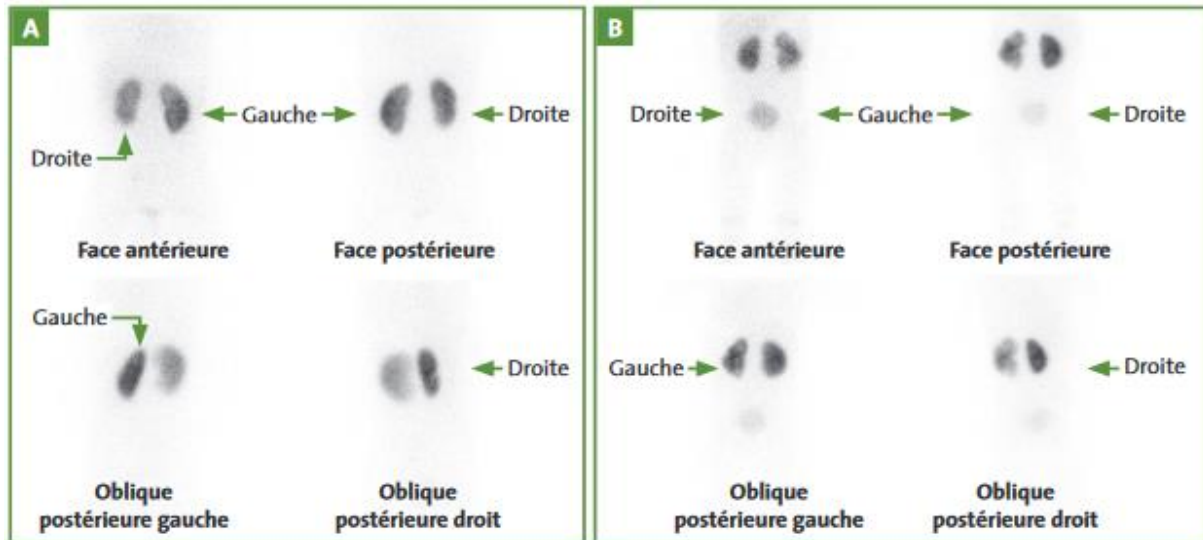


Image 2. Cicatrices rénales sur scintigraphie au DMSA. A. Cicatrices droites. B. Cicatrices gauches

La cystographie rétrograde (Image 3) est l'examen de référence pour le diagnostic de RVU, mais c'est un examen invasif, irradiant et cher. Il permet de grader le RVU, identifier des valves urétrales postérieures, les urétérocèles, les uropathies obstructives, les diverticules vésicaux. 25 à 30 % des enfants présentant des IU auraient un RVU. Elle est indiquée après une 1<sup>ère</sup> PNA en cas d'arguments échographiques en faveur d'un RVU (cicatrice rénale, hydronéphrose) ou en cas d'IU à répétition (8,55,62).



Image 3. Cystographie rétrograde avec obstacle urétral et RVU bilatéral.

**Prise en charge thérapeutique :**

Mesures hygiéno diététiques :

Le 1<sup>er</sup> traitement préventif à instaurer est d'encourager une bonne posture lors de la miction pour une vidange de vessie optimale. On peut proposer aux enfants d'aller toutes les 2 heures aux toilettes pour tenter d'uriner. Il est aussi important de traiter la constipation qui est un facteur favorisant les IU.

L'antibiothérapie :

Elle sera débutée après réalisation de l'ECBU. L'antibiothérapie doit être efficace contre les BGN (*E. Coli* majoritairement), et contre les cocci gram positifs (CGP) (15,54). L'antibiotique idéal doit avoir une concentration urinaire maximale, des effets indésirables minimaux sur la flore périnéale et fécale, induire le moins de résistances possibles, être le moins toxique possible et ne pas être trop coûteux (15,54).

Le GPIP propose pour les PNA et IU Fébriles du nourrisson et de l'enfant le traitement initial probabiliste (Tableau 2.) ayant une bonne diffusion rénale suivant (60):

Tableau 2. Recommandations thérapeutiques GPIP

Enfant hospitalisé (< 3 mois, sepsis ou	Enfant > 3 mois aux urgences	Enfant > 3 mois en cabinet
---	------------------------------	----------------------------

uropathie)		
Cefotaxime 50 mg/kg/H8 (max 6 grammes)	Si un traitement intraveineux (IV) est envisagé : Ceftriaxone 50 mg/kg/j (IV Lente) (max 2 grammes)	Si un traitement IM est envisagé : Ceftriaxone 50 mg/kg/j IM (max 2 grammes)
OU Ceftriaxone 50 mg/kg/j (IV Lente) (max 2 grammes)	OU Amikacine 30 mg/kg/j (IV Lente)	Si un traitement PO est envisagé (fièvre récente, état général conservé, pas d'antécédent d'IU ou uropathie, pas d'antibiothérapie récente) :
+ Amikacine 30 mg/kg/j (IV Lente)	Si un traitement intramusculaire (IM) est envisagé : Ceftriaxone 50 mg/kg/j IM (max 2 grammes)	Cefixime 4 mg/kg/H12
	Si un traitement per os (PO) est envisagé (fièvre récente, état général conservé, pas d'antécédent d'IU ou uropathie, pas d'antibiothérapie récente) : Cefixime 4 mg/kg/H12	

Au bout de 48h-72h, on récupère la culture de l'ECBU et l'antibiogramme afin d'adapter l'antibiothérapie pour une durée totale de 10 jours. Le but du traitement est de guérir l'infection en stérilisant le parenchyme rénal et d'éviter les complications, les récurrences et les cicatrices rénales. Le traitement en relais sera guidé par les tests de sensibilité in vitro. On réduit le spectre de l'antibiothérapie pour diminuer la pression de sélection sur l'écologie bactérienne et limiter l'augmentation des bactéries à BLSE. On utilise par ordre de préférence l'amoxicilline, le cotrimoxazole, le céfixime, la ciprofloxacine. Les aminosides sont actifs sur la majorité des entérobactéries à BLSE et leur efficacité en dose unique journalière a été démontrée dans les PNA. Les souches urinaires d'*E. Coli* sont sensibles aux aminosides dans l'immense majorité des cas et leur CMI ne varie pas lorsqu'elles sont productrices de BLSE et que la souche reste sensible. On les utilise dans les PNA, car les concentrations obtenues dans le parenchyme rénal sont largement supérieures aux CMI (52,64).

A ce jour, le diagnostic de PNA est évoqué devant l'association d'un faisceau d'arguments (clinique, BU, cytologie de l'ECBU, échographie rénale) et le traitement antibiotique large spectre est débuté. Nous traitons ces IU fébriles comme des PNA, sans avoir la certitude radiologique d'une atteinte rénale. La culture de l'ECBU rendue 48h plus tard étayera notre diagnostic.

Ceci est un tableau récapitulatif basé sur les recommandations françaises éditées par le GPIP (Tableau 3):

Tableau 3. Recommandations PNA

	PNA	Cystite
<b>Renseignements Cliniques</b>		
Fièvre	> 38,5°C +/- frissons	< 38°C
Signes généraux	+	-
Signes vésicaux	+	+++
Douleurs	Lombo abdominales	Abdomino pelviennes
Palpation Lombaire	Douloureuse	Indolore
<b>Examens Paracliniques</b>		
BU	GB + Souvent Nitrites +	GB + Souvent GR + (30% des cas)
ECBU	GB : 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> Bactériurie : ≥10 <sup>5</sup> UFC/ml 1 seul germe	
CRP	> 30 mg/l	Non indiquée Si réalisée : <30 mg/l
Echographie rénale	Reins augmentés de volume Epaississement des parois pyéliquies	Non indiquée Si réalisée : Reins de taille normale

		Epaissement des parois vésicales
<b>Evolution naturelle</b>	Risque d'abcès péri rénal, de sepsis, de chronicisation (fibrose, inflammation, insuffisance rénale), de rechute	Guérison spontanée dans 25-45% des cas
<b>Traitement indiqué</b>	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G) IV + Amikacine IV  ou C3G IV seule ou C3G IM ou Amikacine IV seule  ou C3G PO  Pendant 10 jours au total	Mesures hygiéno diététiques (constipation, éducation mictionnelle) + Antibiothérapie per os: - amoxicilline - acide clavulanique - cotrimoxazole - cefixime Pendant 5 jours au total

La littérature anglo-saxonne préfère le terme d'IU fébrile à celui de PNA. La scintigraphie rénale précoce, pratiquée dès le diagnostic certain d'IU fébrile (prélèvements par cathétérisme ou ponction) ne montre une atteinte parenchymateuse que dans la moitié des cas (8). De nouvelles études confirmant ces résultats seraient intéressantes car cet examen n'est pas pratiqué en routine. Actuellement, toute IU fébrile est considérée comme une PNA, sans confirmation radiologique de l'atteinte parenchymateuse, et traitée comme telle.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE :**

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.