



HAL
open science

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

Emma Baranton

► To cite this version:

Emma Baranton. Évaluation de la protéine NGAL plasmatique et urinaire comme marqueur prédictif d'une lésion rénale chez l'enfant atteint d'infection urinaire fébrile. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04232120

HAL Id: dumas-04232120

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04232120>

Submitted on 7 Oct 2023

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.

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE
ANNÉE 2023



THESE D'EXERCICE EN MEDECINE
Spécialité Pédiatrie

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

**Évaluation de la protéine NGAL plasmatique et urinaire comme
marqueur prédictif d'une lésion rénale chez l'enfant atteint
d'infection urinaire fébrile**

Présentée et soutenue publiquement le 06 Octobre 2023 à la faculté de Médecine de Nice

Par BARANTON Emma

Née le 30 Septembre 1994 à Nice (06)

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Jean BREAUD

Président du Jury

Madame le Docteur Corinne BOYER

Assesseur

Madame le Docteur Diane DEMONCHY

Assesseur

Madame le Docteur Florence LAVRUT

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine TRAN

Assesseur

Madame le Docteur Chloé RIBET

Directrice de thèse

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Doyen

Pr. Jean DELLAMONICA

Vice-doyennes

Pédagogie

Pr. Véronique ALUNNI

Recherche

Pr. Barbara SEITZ-POLSKI

Relations internationales Pr Fanny BUREL-VANDENBOS

Conservateur de la bibliothèque

Mme Danièle AMSELLE

Directrice administrative des services

Mme Isabelle CALLEA

Doyens Honoraires

M. Patrick RAMPAL

M. Daniel BENCHIMOL

M. Patrick BAQUÉ

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Véronique	ALUNNI	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. Rodolphe	ANTY	Gastro-entérologie (52.01)
Mme Florence	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M. Philippe	BAHADORAN	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Stéphanie	BAILLIF	Ophthalmologie (55.02)
Mme Sylvie	BANNWARTH	Génétique (47.04)
M. Patrick	BAQUÉ	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. Emmanuel	BARRANGER	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. Emmanuel	BENIZRI	Chirurgie Générale (53.02)
M. Michel	BENOIT	Psychiatrie (49.03)
M. Gilles	BERNARDIN	Réanimation Médicale (48.02)
M. J-Philippe	BERTHET	Chirurgie Thoracique (51-03)
Mme Florence	BLANC-PEDEUTOUR	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. André	BONGAIN	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. Alexandre	BOZEC	ORL- Cancérologie (47.02)
M. Jean	BREAUD	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme Véronique	BREUIL	Rhumatologie (50.01)
M. Nicolas	BRONSARD	Anatomie Chir Ortho et Traumato (42.01)
Mme Fanny	BUREL-VANDENBOS	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Michel	CARLES	Mal. infect. ; trop. (45.03)
M. Laurent	CASTILLO	O.R.L. (55.01)
M. Nicolas	CHEVALIER	Endo.diab.mal. métab (54.04)
M. Patrick	CHEVALLIER	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme Giulia	CHINETTI	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. Thomas	CLUZEAU	Hématologie (47.01)
M. Jacques	DARCOURT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. David	DARMON	Médecine Générale (53,03)
M. Jean	DELLAMONICA	Réanimation médicale (48.02)
M. Jérôme	DELOTTE	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. Milou-Daniel	DRICI	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. Matthieu	DURAND	Urologie (52.04)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Vincent	ESNAULT	Néphrologie (52-03)
Mme	Christelle	ESTRAN-POMARES	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	Guillaume	FAVRE	Physiologie (44.02)
M.	Emile	FERRARI	Cardiologie (51.02)
M.	J-Marc	FERRERO	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Denys	FONTAINE	Neurochirurgie (49.02)
M.	J-Paul	FOURNIER	Thérapeutique (48-04)
M.	Eric	GILSON	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	Valérie	GIORDANENGO	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	Lisa	GIOVANNINI-CHAMI	Pédiatrie (54.01)
M.	Olivier	GUERIN	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	Nicolas	GUEVARA	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	Jean	GUGENHEIM	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	J-Michel	HANNOUN-LEVI	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Reda	HASSEN KHODJA	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	Xavier	HÉBUTERNE	Nutrition (44.04)
M.	Paul	HOFMAN	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Olivier	HUMBERT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	Antonio	IANNELLI	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	Carole	ICHAÏ	Anesth. réa. (48.01)
M.	Marius	ILIÉ	Anat. cytol. path. (42.03)
M	Elixène	JEAN-BAPTISTE	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	Georges	LEFTHERIOTIS	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
Mme	Sylvie	LEROY	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M.	Jacques	LEVRAUT	Médecine d'urgence (48.05)
M.	Michel	LONJON	Neurochirurgie (49.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Charles	MARQUETTE	Pneumologie (51,01)
M.	J-François	MICHIELS	Anat. cytol. path. (42.03)
Mme	Pamela	MOCERI	Cardiologie (51.02)
M.	Henri	MONTAUDIÉ	Dermatologie (50.03)
M.	Nicolas	MOUNIER	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	J-Christophe	ORBAN	Anesth. réa. (48.01)
M.	Bernard	PADOVANI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Philippe	PAQUIS	Neurochirurgie (49.02)
Mme	Véronique	PAQUIS	Génétique (47.04)
M.	Thierry	PASSERON	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	Thierry	PICHE	Gastro-entérologie (52.01)
M.	Christian	PRADIER	Epid., éco. santé (46.01)
Mme	Virginie	RAMPAL	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	Pierre	ROHRLICH	Pédiatrie (54.01)
M.	Eric	ROSENTHAL	Médecine Interne (53.01)
M.	Christian	ROUX	Rhumatologie (50.01)
M.	Raymond	RUIMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Sabrina	SACCONI	Neurologie (49.01)
M.	Stéphane	SCHNEIDER	Nutrition (44.04)
Mme	Barbara	SEITZ-POLSKI	Immunologie (47.03)
M.	Antoine	SICARD	Néphrologie (52.03)
M.	Pascal	STACCINI	Biostat. inf.méd. TC (46.04)
M.	Pierre	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	Albert	TRAN	Hépatogastro-entérologie (52.01)
M.	Geoffroy	VANBIERVLIET	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Damien	AMBROSETTI	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Caroline	BERNARDI	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
Mme Ghislaine	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mme Tiphanie	BOUCHEZ	Médecine Générale (53.03)
M. Olivier	CAMUZARD	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme Julie	CONTENTI-LIPRANDI	Médecine d'urgence (48-04)
M. Johan	COURJON	Mal. infect. ; trop. (45.03)
Mme Bérangère	DADONE-MONTAUDIÉ	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M. Alain	DOGLIO	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. Jérôme	DOYEN	Radiothérapie (47.02)
Mme Charlotte	HINAULT	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. Mathieu	JOZWIAK	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme Brigitte	LAMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme Elodie	LONG-MIRA	Cytologie et Histologie (42.02)
M. Romain	LOTTE	Bact-vir ; Hyg.hosp. (45.01)
Mme Marie-Noëlle	MAGNIÉ	Physiologie (44.02)
M. Arnaud	MARTEL	Ophtalmologie (55.02)
M. Nihal	MARTIS	Méd int. ; gériatrie (53.01)
M. Damien	MASSALOU	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme Sandra	MUSSO-LASSALLE	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Mourad	NAÏMI	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. Charles	SAVOLDELLI	Chir. maxill. & stom (55.03)
M. Fabien	SQUARA	Cardiologie (51.02)
Mme Susanne	THUMMLER	Pédopsychiatrie (49-04)
M. Pierre	TOULON	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. Antoine	TRAN	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Auriane GROS Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme Rebecca LANDI Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. Michael LOSCHI Hématologie; transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Brigitte MONNIER Médecine Générale (53.03)

Mme Flora TREMELLAT-FALIERE Médecine palliative (46.05)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme Céline CASTA Médecine Générale (53.03)

M. Fabrice GASPERINI Médecine Générale (53.03)

M. Nicolas HOGU Médecine Générale (53.03)

Mme Maud RAQUIN-POUILLON Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M.	Marc	ALBERTINI	M.	Pierre	GIBELIN
M.	Jean	AMIEL	M.	J-Yves	GILLET
M.	Daniel	BALAS	M.	Patrick	GRELLIER
M.	Michel	BATT	M.	Dominique	GRIMAUD
M.	Etienne	BÉRARD	M.	Philippe	HOFLIGER
M.	Bruno	BLAIVE	M.	Jacques	JOURDAN
M.	Patrice	BOQUET	M.	J-Philippe	LACOUR
M.	André	BOURGEON	M.	J-Claude	LAMBERT
M.	Patrick	BOUTTÉ	M.	Michel	LAZDUNSKI
M.	J-Noël	BRUNETON	M.	Yves	LE_FICHOUX
Mme	Françoise	BUSSIERE	M.	J-Claude	LEFEBVRE
M.	J-Pierre	CAMOUS	M.	Roger	MARIANI
M.	Bertrand	CANIVET	M.	Pierre	MARTY
M.	Jill-patrice	CASSUTO	M.	René	MASSEYEFF
M.	Marcel	CHATEL	M.	Mathieu	MATTEI
M.	Alain	COUSSEMENT	M.	Jean	MOUIEL
Mme	Dominique	CRENESSE	M.	Jérôme	MOUROUX
M.	Guy	DARCOURT	Mme	Martine	MYQUEL
M.	Fernand	DE_PERETTI	M.	Dominique	PRINGUEY
M.	Pierre	DELLAMONICA	M.	Gérald	QUATREHOMME
M.	Jean	DELMONT	M.	Marc	RAUCOULES-AIMÉ
M.	François	DEMARD	Mme	Dominique	RAYNAUD
M.	Claude	DESNUELLE	M.	Philippe	ROBERT
M.	Claude	DOLISI	M.	Joseph	SANTINI
M.	Patrick	FENICHEL	M.	J- Baptiste	SAUTRON
M.	Alain	FRANCO	M.	Maurice	SCHNEIDER
M.	Pierre	FREYCHET	M.	Antoine	THYSS
M.	J-Gabriel	FUZIBET	M.	Jacques	TOUBOL
M.	Pierre	GASTAUD	M.	Dinh Khiem	TRAN
M.	J-Pierre	GÉRARD	M.	Emmanuel	VAN OBBERGHEN

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

M.C.U. Honoraires

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

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	François	BERTRAND	Médecine Interne
M.	Patrice	BROCKER	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	Daniel	CHEVALLIER	Urologie
Mme	Manuella	FOURNIER-MEHOUS	Médecine Physique et Réadaptation
M.	Patrick	JAMBOU	Coordination prélèvements d'organes
M.	Mathieu	LEBOEUF	gynécologie- obstétrique
Mme	Geneviève	NADEAU	uro-gynécologie
M.	Guillaume	ODIN	Chirurgie maxilo-faciale
M.	Frédéric	PEYRADE	Onco-Hématologie
M.	Bertrand	PICCARD	Psychiatrie
M.	J-François	QUARANTA	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Président du Jury, le Professeur Jean BREAUD,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'en accepter la présidence. Merci pour vos enseignements de qualité, et ce depuis le début de mes études (en tant qu'ancienne externe niçoise). Recevez ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde considération.

A ma directrice de thèse, le Dr Chloé RIBET,

Merci de m'avoir fait l'honneur de continuer ton travail. Merci pour ton implication dans ce projet : toutes ces inclusions, ces appels (y compris la nuit, le week-end et en vacances à l'autre bout du monde). Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité. Je ne pouvais pas rêver mieux comme directrice de thèse. J'ai hâte de travailler à tes côtés.

A Monsieur le Dr Antoine TRAN,

Merci de m'avoir guidé, encouragé et soutenu pendant tout mon internat. Merci d'être aussi investi, toujours présent (même en vacances !) et réconfortant (même quand je suis en larme à l'autre bout du zoom...). Merci pour tout ce que tu m'as appris durant ces 4 années d'internat. Enfin merci de me donner l'opportunité de travailler un jour à tes côtés. En revanche pas merci pour le Master 2 !

A Madame le Dr Diane DEMONCHY,

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, et d'avoir accepté de juger ce travail (qui est en grande partie le tien !) en apportant ton expertise d'infectiologue. J'admire le médecin que tu es, efficace, performante, pédagogue et toujours de bonne humeur. Je serai heureuse d'intégrer votre équipe.

A Madame le Dr Corinne BOYER,

Je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse et d'avoir accepté d'évaluer ce travail grâce à ton expertise en tant que radiologue. Merci pour tout le travail que tu as fourni dans cette étude. Merci pour ta disponibilité, tant dans ce projet, qu'à chaque fois que l'on fait appel à toi à Lenal.

A Madame le Dr Florence LAVRUT,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Votre expertise en biologie médicale, est primordiale dans l'évaluation de ce travail. Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille,

A mes parents, je sais ce que vous vous dites aujourd'hui : ENFIN ! Tout ça c'est entièrement grâce à vous. Cette thèse je vous la dédie. Merci pour tout ce que vous avez (toujours) fait pour moi, votre soutien sans faille, votre patience (et tout le monde sait qu'il en faut avec moi !), votre écoute et vos conseils. Merci pour la vie que vous m'avez offerte, ces souvenirs innombrables, ces voyages (sauf Flores !). Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises.

Maman, merci d'avoir toujours cru en moi (même quand je n'y croyais plus moi-même), de toujours me rassurer, je n'aurai pas réussi sans toi. Merci d'avoir (tant de fois) séché mes larmes. Merci pour ta patience, ta bienveillance, ton amour. Merci d'être toujours là pour nous tous...Je t'aime pour toujours.

Papa, si tu savais comme je t'admire. Merci de me faire toujours rire, d'être toujours si présent, de toujours tout faire pour moi. Merci de m'avoir transmis tes passions pour le ballon rond et le rouge (je parle de vin et de politique). J'ai de la chance d'avoir le meilleur des papas. Je t'aime si fort.

Ma sœur, Clio, ma deuxième maman depuis toujours. Si tu savais comme cela a été un déchirement quand tu as quitté la maison pour paris. Mais cela montre ta force, j'aurais été incapable de faire ça à ton âge. Je suis si fière de toi, de ton dévouement constant pour toute notre famille, d'avoir changé de vie et entamée une nouvelle formation avec 2 enfants en bas âge, de l'incroyable maman que tu es pour mes deux princesses. J'ai la chance d'avoir une grande sœur en or. Merci pour tout ce que tu as fait et fait toujours pour moi, je t'en serai toujours reconnaissante. Je t'aime fort.

Mon frère, Paul, les discours pour exprimer nos sentiments ce n'est pas trop notre truc, mais pour une fois je vais faire une exception. Merci d'être un grand frère protecteur. Merci de m'avoir fait vivre ma première cuite ! Merci pour tous ces souvenirs partagés à des dizaines de mètres de profondeur sous-marine. Plus sérieusement merci de toujours être présent pour moi, merci pour tous tes précieux conseils que j'écoute toujours avec attention, tu es un modèle. Je t'aime. Et joyeux anniversaire !

Mon beau-frère préféré, Romain, merci de rendre ma sœur heureuse, merci d'être un incroyable papa pour mes 2 nièces, merci d'être un super beau-frère, et un bon grillardin !

A mes nièces, mes amours, je m'excuse de ne pas avoir été aussi présente que je l'aurai voulu à cause de ces études. Je vous aime fort.

Clémence, reste la petite fille que tu es, gentille, intelligente, belle, (un peu chipie) et surtout aventurière que j'aime tant. Et prends confiance en toi, tu es si incroyable.

Lise, un jour j'espère que tu liras ce mot. Merci d'être notre petit rayon de soleil quotidien.

A Tonton Jean-Paul, Tata Denise, ma marraine Marjorie, ma cousine Alice, merci pour tous ces souvenirs gravés à jamais, que ça soit à St Roman de Bellet : tous ces Noël's partagés en famille (sur le tabouret !), ces journées mojito piscine ou encore en Thaïlande.

A la meilleure des Tata, Tata « Normale », merci pour tout ! A tous ces souvenirs à vos côtés, avec tonton Roger et Julie, à Isola. Merci pour tout ce que vous avez toujours fait pour moi.

A mon chat, tu me manques. Merci pour toutes ces années d'étude à tes côtés, merci d'avoir été le meilleur des chats.

A mes meilleures amies,

La team Besties, 11 ans plus tard, mes « femme que j'aime » :

Pipi, mon pilier, ma sœur, ce 6 août 2012 j'ai eu la chance de te rencontrer, pour ne jamais te lâcher depuis. Ma vie n'aurait pas la même saveur sans toi (surement moins alcoolisée !), mais surtout beaucoup moins rose et pailletée. Ces quelques lignes ne pourront jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait/fait pour moi. Merci de toujours savoir me rassurer, me comprendre, trouver les mots juste pour me soutenir en toute occasion. « You re my person ». Je t'aime plus que tout. Pour toujours. **Margui**, quelle chance j'ai de faire partie de tes meilleures amies. Merci pour ta gentillesse, ta douceur, mais aussi ton grain de folie. Merci d'avoir battu le record Colomars-Nice pour moi...Plus sérieusement merci pour tout, tout simplement. Je t'aime.

Clairou, nos petits verres vont me manquer, je suis contente d'avoir pu profiter de toi pendant ce semestre parisien. Tu nous manques ici, reviens plus souvent compléter les Besties in Town ! Love you.

A Léa, ma plus vieille amie, je suis fière de ce que tu es devenue, et heureuse d'avoir pu profiter avec toi de mon semestre parisien ! Nos apéros potins vont me manquer. Reviens vite ! Love you.

A Manon, il y a eu « match gold » entre nous dès ton premier jour d'internat, et après tu as dû me supporter pendant une année entière à tes côtés (bravo) ! Merci d'être toi, solaire, prête à chanter nos musiques de cagoles, et me suivre sur un scooter sans casque au bout du monde. A toutes nos aventures passées et celles encore à venir, je t'aime.

A mes mexicaines préférées, que j'aime si fort :

Anne-Laure, continue de toujours me faire rire avec ta vie de série-télé, et surtout ne change pas. Merci d'avoir tout fait pour être là ce soir, ça compte beaucoup pour moi. « You stay on my mind ».

Marion, regard froid de prime abord mais pourtant une si belle amitié. Hâte de notre prochain voyage à continuer à bitcher ensemble, team « toxique » !

A Mathilde, ma « chef », outre l'admiration que j'ai pour toi, je suis chanceuse de te compter parmi mes meilleures amies. Que de souvenirs de ce semestre en « troupe ». J'ai hâte de te retrouver pour reprendre nos traditionnels : spritz, potins, burrata.

A Audrey, merci d'être toi tout simplement. A cet EVJF et ce mariage inoubliable ! Je suis si triste que vous ne soyez pas là avec Thotho ce soir, mais régalez-vous et j'ai hâte de voir vos photos au retour !

A mes meilleures rencontres niçoises au cours de cet internat,

Cécilou, la meilleure des colocs, mon acolyte, merci de m'avoir supporté pendant ces 3 années à tes côtés. Ça a été difficile ce semestre sans toi, tu manques, reviens vite !

Paupau, que de bons souvenirs cette coloc, merci pour ta joie de vivre, ta gentillesse.

Clémence, merci pour tes conseils en botanique et culinaire ! Tes repas cuisinés à 23h30, et nos conversations sur le bar de la cuisine me manquent.

Alexia, my partner in crime, jusqu'au bout de la night ! A nos souvenirs au SDG et à Joncquerettes !

Lucchino, il y a eu « match » dès cette première soirée d'internat ! A toutes nos soirées, à notre confinement Koh Lanta. Merci d'être toi, unique (et heureusement !), ne change pas.

TV (pas merci pour les TeqPaf), **Val**, **Citti** (notre randonneur de l'extrême), **Thotho**, **Quentine** (toujours dispo pour chanter Disney à 5h du mat), **Nico** (mon « bébé » !), quelle promo on a eu la chance d'avoir !

A mes meilleures rencontres de P1 et de l'externat,

A Christine, comme des centaines d'étudiants, je n'aurais certainement pas la chance d'être là aujourd'hui sans l'aide précieuse que m'a apportée Cap Médecine. Plus qu'une prépa, j'y ai trouvé une directrice en or, d'un soutien moral infaillible, et d'une générosité rare, merci pour tout.

Au Dr ANDREA Slim, quelle joie d'avoir réalisé ce stage dans votre cabinet. En plus de tout ce que vous m'avez appris, j'ai désormais la chance de bénéficier du meilleur médecin traitant possible.

La team sous colle :

Bol, à toutes nos révisions (merci de m'expliquer la chir même si j'ai jamais rien capté) mais aussi à nos moments en dehors de cette fichue bibliothèque. Je suis fière d'être ton témoin, merci, j'ai si hâte (tes pas prêt pour l'EVG frère) ! Merci de faire le déplacement du Pôle Nord pour être présent ce soir.

Dadou, mon meilleur ami... je suis contente d'avoir pu te retrouver pour un semestre d'été de folie ensemble ! Tu manques par ici... Reviens vite.

Dréant, au futur PUPH que tu seras j'en suis sûre ! Continue de nous faire rêver avec tes aventures et viens nous voir dans le Sud un peu !

Rebechat, à ma (presque) coloc (j'y squattais tellement souvent que c'est un peu comme si !), à tous nos moments (et Mcdo) partagés. Je suis fière de la personne que tu es devenue, et que tu aies trouvé ta voie, les p1 ont de la chance de t'avoir ! Hâte de votre mariage et de venir vous voir en Guada !

A la team États-Unis : Micka, le meilleur des papa, **Coco, Ouss, Nico, Seb**, ces études n'auraient pas été les mêmes sans vous ! Merci pour tout, les copains.

A la meilleure des promos : Rinou, malgré nos débuts parfois compliqués, je suis contente de notre relation aujourd'hui, tu comptes beaucoup pour moi ! **Bentin**, merci d'être là ce soir frère, ça me touche beaucoup ! **Pouchot**, le plus fidèle des acolytes, merci de toujours prévenir de ton retour. A toutes tes anecdotes ! **Julia**, ma poulette, à nos apéros sur ta terrasse, nos soirées potins, tu manques !

A la famille que j'ai choisie,

Aux Onimus, ma deuxième famille, **Marilyn, Eric, Yoann**, merci pour tous ces souvenirs à vos côtés, dans votre belle maison, à nos Noëls partagés. **Chris**, mon meilleur ami, depuis nos spectacles de karaté, jusqu'à notre première cuite à la fête de l'Huma, merci d'être toujours à mes côtés.

A mon tonton préféré, Tonton Jacko, c'est toujours un bonheur de partager des moments avec toi, et cela aux 4 coins du monde. A tous nos souvenirs, et à ceux encore à venir !

A Karine, à nos balades en scooter dans Nice (avec un arbre dessus), et nos souvenirs à St Barth. Reste pétillante comme tu es ! Bien à vous (virgule), Emma.

Aux Pinot, Claudine, Eric, Lilou, Corto, merci d'être ma famille de substitution « d'été », merci pour votre accueil toujours si chaleureux. A **Lilou**, je suis fière de toi, merci de t'occuper si bien de mes nièces, et merci pour toutes nos soirées au SDG, tu seras une infirmière en or !

A Béa, merci de toujours nous accueillir (ma famille et moi) dans ta belle maison (de vacances !). Merci d'être une amie si précieuse pour ma maman.

A Lucas, merci pour cette dernière année à tes côtés, pour ton soutien même à distance ces derniers mois. Promis je vais essayer d'être moins stressée ! **A Françoise et Marco**, merci pour votre accueil.

A mes frères et sœurs d'adoption :

Morgan, comme un deuxième grand frère, sur qui on peut toujours compter. Merci de faire partie intégrante de la famille, merci pour tous tes précieux conseils. (Ps : et à nos soirées bitchage aussi !)

Maxou, encore un grand frère, à tous nos repas de famille à la maison, et nos soirées football.

Annelise, une grande sœur, une marraine. Merci pour tes conseils mode, mais surtout tes précieux conseils de vie en général que j'écoute toujours avec attention. Sans oublier **Lolo** (le philosophe)

Tess, à nos soirées à la maison, dans le vieux Nice, en corse ou même dans un coffre... merci pour ta joie de vivre, et félicitations pour ta magnifique petite famille ! Gros bisous à **Andrea** et **Gaia**.

A mes maîtres d'internat,

Au 4^{ème} :

Lisa, merci pour ton investissement permanent auprès des internes de pédiatrie. J'admire ta rigueur et ton professionnalisme. J'ai beaucoup appris en tant que référente des internes à tes côtés.

Sibylle, merci de m'avoir partagé tes compétences autant professionnelles qu'humaines. Que de bons souvenirs à tes côtés, à l'envi ou à l'extérieur (malgré cette astreinte horrible... qui nous aura marquée)

Mathilde, j'adore travailler à tes côtés et j'admire la brillante gastro-pédiatre que tu es. Tu m'auras (presque) convaincu pour ta spécialité... !

Elsa, merci de m'avoir enseigné l'endocrinologie. Au souvenir de cette belle soirée chez toi.

Robin, merci pour ta bonne humeur permanente, et ces gardes agréables à tes côtés (chat blanc !)

Julien, merci d'avoir tenté de m'expliquer les EEG et la neuro-pédiatrie (même si ça reste flou... !)

Aux urgences, et à la PG : merci à tous : Monsieur Babe, Margot, Marco, Djida, Antonin, Silvia,...

Anne Laure, la référente en termes de M2 ! Merci pour ta bienveillance et ta douceur.

Sarah, tu es un modèle de réussite. J'admire tes compétences, et ton efficacité.

Ivana, beauty, merci d'être devenue une véritable amie. Merci d'être toi, ta joie de vivre et tes potins illuminent l'envi. On a de la chance de t'avoir. Ps : j'ai hâte de rencontrer ta princesse !

Julie, pas merci pour le rôle de référente, il t'allait mieux ! A nos prochaines soirées ensemble !

A la réanimation néonatale :

Julie, merci pour ce semestre, j'admire ton sens clinique. Que de bons moments partagés à tes côtés, en garde, ou autour d'un verre à l'extérieur ! Merci pour toutes tes anecdotes.

Florence, j'admire ton professionnalisme, ton empathie, ta pédagogie.

Sergio, à ces gardes plaisirs, et sache que si l'équipe d'Italie est dans le « creux » ... ils vont remonter !

Bérangère, merci pour ta patience, ta bienveillance et ta rigueur.

Amandine, ma gazelle, je t'admire en tant que brillante réanimatrice. Merci pour tout, mais surtout d'être devenue une vraie amie. Félicitations pour ton beau petit Paul !

A la réanimation pédiatrique : un immense merci pour ce semestre qui m'aura tant appris !

Mickael, merci de m'avoir rendu incollable sur Grimoire et ses « BES ». Merci pour tes chansons françaises, ta bonne humeur, et tout ce que tu m'as appris !

Sébastien, merci pour ton enseignement, mais aussi ton humour. Et surtout allez le Gym !

Emmanuelle, j'admire ton sens clinique imparable et ton sens de l'humour. Les staffs de réa n'auraient pas la même saveur sans tes interventions !

Audrey, j'admire ta rigueur, tes compétences, ton empathie. Merci pour tout ce que tu m'as transmis tant professionnellement que personnellement. Merci pour les cours avec les IDE même la nuit !

Aux néphro :

Camille, merci pour les connaissances que tu m'as transmises. Mais surtout toutes ces anecdotes et ces « sondages » essentiels que tu mènes à l'envol !

JM, merci pour ton implication. J'admire ta passion pour ce métier et ton dévouement.

Au CH de Grasse, merci pour ce semestre inoubliable.

A la réa de RDB, qui m'a tant formée, toujours dans la bonne humeur. Vous êtes une équipe en or !

Aux pépites parties trop tôt :

Marine et Agnès, quelle chance j'ai eu de débiter l'internat au côté des meilleurs CCA !!

Marine, en plus de toutes tes connaissances en endocrinologie, tu m'as tout simplement appris à être interne. Merci pour ces semestres au 4^{ème}, mais aussi ce semestre à Grasse !

Agnès, merci pour ce semestre au 4^{ème}, que de bons souvenirs ! J'ai énormément progressé à tes côtés.

Marie, merci tous ces fous rires. Pas merci pour les gardes chat noir !

Aux (anciens et actuels) co-internes de Pédiatrie,

Frex', ma biostatisticienne préférée. Merci pour ton aide précieuse pour cette thèse mais aussi au cours de cet internat. J'ai hâte de travailler à tes côtés !

Jennifer, à ce semestre partagé aux urgences. Tu es une brillante DJ.

Lorenzo, notre brillant cardio. Reviens à Lenval, j'aimerais reprendre des gardes en Réa avec toi !

Pierre, au futur brillant PUPH que tu seras !

Oliv', paillassou, le plus gros escroc de tous les temps ! Deg de pas avoir partagé de semestre à tes côtés le 100. Félicitations pour ton petit Sam (qui m'aura bien fait peur à la naissance !)

Marine, à nos 2 semestres partagés au 4^{ème}, merci d'avoir été une co-interne en or !

Ambre, AC (merci d'avoir rempli ce rôle de référente qui te va si bien), **Megan** (notre future brillante neuro), **Elise** (courage pour le M2 !), **Chloé, Thulan**, la promo de l'ambiance !

Séb (continue d'ambiancer nos soirées péd fraté) **Anais, Mathilde, Marion**, les **néointernes**, courage vous avez choisi le meilleur des internats et des métiers du monde.

A tous/toutes les infirmier(-e)-s, merci de nous aider, et nous soutenir ! On ne serait rien sans vous.

Aude et Clémence, best duo, ces semestres au 4^{ème} n'auraient pas eu la même saveur sans vous ! Merci pour tous ces goûtés et ces soirées partagées. Merci d'être devenue de vraies amies.

Madiha, ton dynamisme, et ta bonne humeur sont une aide précieuse aux urgences.

Marion, tu nous manques aux urgences mais je suis contente que tu t'épanouisses là-haut !

Au duo de choc : **Morgan et Clara**. Merci pour ce semestre de folie en réa. A tous nos futurs apéros !

Estelle, la plus grande supportrice des bleus mais aussi une IDE de réa néonatal hors pair !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	10
TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
MATÉRIELS ET MÉTHODES	22
1. DESIGN DE L'ÉTUDE	22
2. DURÉE DE L'ÉTUDE	22
3. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	22
4. CRITÈRES DE JUGEMENT	22
5. POPULATION DE L'ÉTUDE	22
6. CRITÈRES D'ÉVALUATION	23
7. ANALYSE STATISTIQUE	26
RÉSULTATS	27
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE	27
2. ANALYSE DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	31
3. ANALYSE DES CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	31
DISCUSSION	37
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43
ANNEXE	47
SERMENT D'HIPPOCRATE	50
RÉSUMÉ	2

TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude.....	28
Figure 2. Courbe ROC NGALp	31
Figure 3. Box Plot NGALp, NGALu, CRP, PCT.....	33
Figure 4. Graphe de corrélation entre NGALp et CRP, PCT, Leucocytes et PNN	34
Tableau 1. Description de la population.....	30
Tableau 2. Performance diagnostique NGALp, NGALu, CRP, PCT, Leucocytes, PNN	31
Tableau 3. Modèle de régression logistique univariée et multivariée	35
Tableau 4. Performance de l'échographie doppler rénale versus l'IRM réno-vésicale de diffusion	36

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC : Apparent Diffusion Coefficient
AUC : Area Under Curve
BGN : Bacille Gram Négatif
BLSE : Beta Lactamase à Spectre Etendu
BU : Bandelette Urinaire
CGP : Cocci Gram Positif
CRP : Protéine C-réactive
DMSA : Acide Dimercaptosuccinique
ECBU : Examen Cytobactériologique des urines
ELISA : Enzyme-Liked Immunoabsorbent Assay
E. Coli : Escherichia Coli
GB : Globules Blancs
IU : Infection urinaire
IV : Intra-Veineux
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
NFS : Numération de la formule sanguine
NGAL : Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin
NGALp : Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin plasmatique
NGALu : Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin urinaire
PCT : Procalcitonine
PNA : Pyélonéphrite Aigue
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PO : Per os
OR : Odds Ratio
ROC : Receiving Operating Characteristic
RV+ : Rapport de vraisemblance positif
RV- : Rapport de vraisemblance négatif
RVU : Reflux Vésico-Urétéral
UFC : Unité Formant Colonies
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

Les infections urinaires (IU) fébriles, sont parmi les infections les plus fréquentes chez l'enfant, et représentent un motif courant de consultation aux urgences pédiatriques (1,2). Parmi les enfants consultant pour une fièvre aux urgences, environ 7% d'entre eux présentent une IU fébrile (3). La prévalence des IU chez l'enfant avant 16 ans, est d'environ 8% chez les garçons, et 11% chez les filles (4). Les récurrences, plus fréquentes chez les filles, sont de l'ordre de 30 à 50% (5).

La cystite aigue est une IU basse sans atteinte du parenchyme rénal. Elle s'accompagne de signes fonctionnels urinaires isolés, sans fièvre. La pyélonéphrite aigue (PNA) est définie par une IU haute, fébrile, avec atteinte du parenchyme rénal (1). 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 du parenchyme rénal à la scintigraphie précoce ne serait présente que dans 50 à 64% des cas d'IU fébriles certaines (à savoir présentant un examen cytobactériologique des urines (ECBU) positif réalisé par cathétérisme ou ponction sus-pubienne) (6,7). La scintigraphie rénale n'étant pas pratiquée en routine, dans l'attente de nouvelles études, toute IU fébrile est considérée comme une PNA et traitée comme telle.

Le diagnostic de PNA peut être difficile, surtout chez le jeune enfant, qui présente des symptômes cliniques aspécifiques (fièvre, apathie, difficultés alimentaires, irritabilité) (8). La PNA est actuellement diagnostiquée grâce à des critères clinico-biologiques : un ECBU positif (gold standard) associé à la présence de fièvre. Les seuils de bactériurie significative, varient selon les recommandations (annexe 1) et les différentes méthodes de prélèvement. Le diagnostic formel de PNA nécessite donc d'attendre au moins 48 heures le résultat de la culture de l'ECBU.

Dans l'attente, d'autres examens complémentaires sont réalisés dans le but d'orienter le diagnostic. La bandelette urinaire (BU), présente l'avantage d'être un examen rapide, peu onéreux, accessible, et facile d'utilisation, permettant de détecter la présence de leucocytes et/ou de nitrites. La valeur prédictive négative (VPN) d'une BU est supérieure à 90%. Cependant, la BU a une mauvaise valeur prédictive positive (VPP) (inférieure à 50%) (9). Le risque de faux positifs (7), fera réaliser un ECBU, qui nous orientera grâce à une analyse cytologique (présence d'une leucocyturie), et à une analyse bactériologique initiale (présence de germes à l'examen direct), dans l'attente de la culture. Un bilan sanguin sera également réalisé, à la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique (numération de la formule sanguine (NFS) pouvant retrouver une augmentation des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles (PNN), de la protéine C-réactive (CRP) et/ou de la pro-calcitonine (PCT)), même si dans la littérature, seule la PCT semble avoir une haute sensibilité et spécificité dans les PNA (10). Enfin, la réalisation d'une échographie réno-vésicale est recommandée (11). Il s'agit un examen facile d'accès, rapide, non irradiant, peu onéreux, et assez contributif chez l'enfant, malgré son manque de sensibilité (de 30 à 80% selon les études) (12–14). Elle permet de rechercher des lésions en faveur d'une PNA, des complications, ou des uropathies sous-jacentes (9,15).

Le diagnostic de PNA repose donc sur un faisceau d'arguments. L'anamnèse, l'examen physique, et les examens complémentaires dont on dispose en routine (malgré leur manque de fiabilité) permettent de guider la prise en charge thérapeutique initiale. Selon les recommandations du GPIIP (Groupe de Pathologie Infectieuses Pédiatrique) (16), du NICE (The National Institute for Health and Care

Excellence) (17), et de l'AAP (The American Academy of Pediatrics) (7), l'hospitalisation n'est recommandée que chez les nourrissons de moins de trois mois, présentant un sepsis ou une uropathie sévère sous-jacente. Chez l'enfant de plus de trois mois non hospitalisé, un traitement par voie intraveineuse (IV) est préconisé pendant 48 heures, secondairement relayé par voie orale (PO). Seulement certains cas bien spécifiques pourront être directement traités PO (annexe 2).

Le diagnostic rapide et certain de PNA est un enjeu de taille, puisque tout retard au diagnostic et à l'initiation de l'antibiothérapie, peut engendrer des complications, à court terme : bactériémie, sepsis sévère (1), ou à long terme, avec un risque de cicatrice rénale. En effet, la PNA, en particulier lors d'épisodes récurrents, peut entraîner des cicatrices avec un taux de prévalence élevé (de 15 % à 60 %) chez les enfants (2). Ces lésions rénales persistantes peuvent avoir des conséquences graves, telles que l'hypertension artérielle et l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (18,19). 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 surtout la présence d'une malformation réno-vésicale en particulier le reflux vésico-urétéral (RVU) (6,20). A contrario, tout surdiagnostic de PNA (notamment lié aux méthodes de prélèvements urinaires souvent difficiles chez l'enfant : poche, difficultés d'asepsie), entraîne un mésusage d'antibiotiques à large spectre, favorisant l'émergence de bactéries résistantes, telles que les *Escherichia Coli* (E. Coli), Beta lactamase à spectre étendu (BLSE), etc.

Ainsi, le diagnostic précoce de l'atteinte du parenchyme rénal dans les IU fébriles chez l'enfant est d'une importance clé. L'actuel gold standard pour le diagnostic de lésion rénale est la scintigraphie au DMSA (Tc-99m dimercaptosuccinic acid) (21). Malgré son excellente sensibilité, cet examen n'est pas réalisé chez l'enfant du fait de son caractère invasif, irradiant, long, coûteux, et difficilement accessible. Plusieurs études ont démontré l'équivalence (22–24), voire la supériorité (22,25), de l'IRM de diffusion rénale dans cette indication. Cet examen présente l'avantage d'être non irradiant, de durée plus brève, moins coûteux, et non invasif, mais n'est 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 en cas de lésion rénale (26–28) ou d'infection urinaire (29–32). NGAL est une glycoprotéine de la superfamille des lipocalines. NGAL existe sous différentes formes : un monomère de 25 kDa qui serait la forme prédominante libérée par les tubules rénaux, un homodimère de 45 kDa principalement sécrété par les neutrophiles, et un hétérodimère (conjuguée à la gélatinase) de 135 kDa (33). NGAL plasmatique (NGALp) est sécrété par les PNN en réponse à une inflammation systémique. NGAL urinaire (NGALu) est sécrété en réponse aux dommages de l'épithélium génito-urinaire, par les cellules intercalaires alpha du tube collecteur rénal, et semble donc plus spécifique de lésions rénales. Même si les neutrophiles contribuent au taux de NGALu, la majorité est sécrétée par les cellules intercalaires alpha du tube collecteur. Paragas et al., montre que les rats privés de neutrophiles conservent des taux de NGALu significatifs après ischémie rénale. A contrario en privant les rats des cellules rénales productrices de NGALu les taux sont significativement réduits, et les rats plus sujets aux IU (34).

NGAL fait partie intégrante du système immunitaire inné, de par son rôle dans le transport du fer. En effet, les bactéries à gram négatif (BGN), ont une croissance directement dépendante du fer, et produisent une molécule, l'entérochéline, qui chélate le fer libre circulant. NGAL se lie de manière

compétitive au complexe fer-entérochéline, et en permettant l'excrétion du complexe dans les urines exerce un puissant effet bactériostatique (35). Dans un modèle expérimental, les souris NGAL-knocked out ont une plus grande susceptibilité aux infections bactériennes (36).

Les taux basaux de NGALp et NGALu sont très faibles (37). Leur expression est très rapide en réponse à la souffrance cellulaire (ischémie, cytotoxines, sepsis) (38). Ainsi, NGAL augmente rapidement en cas de lésion rénale (traumatisme, ischémie) (27,28), ou d'IU, notamment à BGN. La majorité des IU fébriles chez l'enfant est causée par des BGN (dont le plus fréquemment E. Coli) et plusieurs études ont déjà démontré l'utilité de cette protéine dans le diagnostic d'IU fébrile chez l'enfant (29,30,32,39).

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. En fonction des techniques de dosage utilisées dans les études, les divers anticorps reconnaissent certains épitopes et présentent une spécificité et une affinité distinctes pour les différentes formes de NGAL (40). Depuis peu, NGAL est également dosable par une méthode d'immunodosage turbidimétrique via un automate. Cependant à notre connaissance sa performance pour évaluer le risque de lésion rénale dans le cadre d'une IU fébrile chez l'enfant n'a pas été démontrée.

L'objectif de cette étude est d'analyser les protéines NGALp et NGALu, dosées selon une méthode automatisée, comme marqueurs prédictifs de lésions rénales (confirmées à l'IRM rénale de diffusion), dans les IU fébriles chez l'enfant.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique (trois centres : hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, CH de Grasse et CH d'Antibes-Juan les Pins), ouverte, non randomisée.

2. Durée de l'étude

La durée d'inclusion totale est de trois ans. Les inclusions se sont déroulées de mars 2020 à avril 2023. La durée de participation de chaque patient est de deux à sept jours, selon la date de réalisation de l'IRM rénale de diffusion.

3. Considérations éthiques

Le protocole de l'étude est en accord avec les principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki et le consentement libre et éclairé d'un parent ou d'un titulaire de l'autorité parentale doit être obtenu. 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 de 15k€ dans le cadre d'un appel d'offre interne du CHU-Lenval de Nice (AOI « perf-NGAL » 2018). La déclaration de l'étude a été faite à la Commission Nationale Informatique et Liberté selon l'engagement de conformité MR001, et l'étude a été déclarée sur ClinicalTrial.gov (NCT04191785).

Ce projet est une recherche impliquant la personne humaine de catégorie deux, soumis au dispositif du Code de la Santé Publique (Loi n°2012-300 du 5 mars 2012) relative aux recherches impliquant la personne humaine telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016.

4. Critères de jugement

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal est l'évaluation de l'aire sous la courbe (ou Area Under Curve, AUC) d'un test basé sur la mesure de NGALp, dosé selon une méthode automatisée, pour le diagnostic d'atteinte rénale lors d'un premier épisode d'IU fébrile, avec comme gold standard l'IRM réno-vésicale.

Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires sont la détermination d'un seuil optimal pour NGALp ainsi que les performances diagnostiques (Sensibilité Se, Spécificité Sp, VPP, VPN) des tests NGALp, NGALu, CRP et PCT, et leurs AUC respectives, en tant que biomarqueurs d'atteinte rénale en prenant comme gold standard l'IRM rénale de diffusion. Nous recherchons également les facteurs de risques associés à la présence de lésions rénales à l'IRM parmi les patients présentant une IU fébrile. Nous envisageons enfin l'évaluation de la performance de l'échographie doppler rénale par rapport à l'IRM réno-vésicale dans le diagnostic d'atteinte du parenchyme rénal en lien avec une PNA.

5. Population de l'étude

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion sont : les enfants âgés de quatre ans ou plus, continents, présentant une fièvre à 38,5°C ou plus, sans point d'appel, constatée à domicile ou à la consultation aux urgences pédiatriques et dont l'ECBU est positif. Un ECBU est considéré comme positif si la leucocyturie est supérieure ou égale à 10⁴ GB/ml et la bactériurie est monomicrobienne et supérieure ou égale à 10⁵ UFC/ml.

Le consentement éclairé écrit d'un parent ou d'un titulaire de l'autorité parentale est obligatoire. Les patients doivent être bénéficiaires ou affiliés à un régime d'assurance maladie.

Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion sont : un antécédent d'uropathie malformative, d'IU fébrile, une antibiothérapie en cours ou une antibioprophylaxie 48 heures avant leur admission aux urgences.

Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion sont : le retrait du consentement éclairé par les parents ou titulaires de l'autorité parentale, l'IU non confirmée par l'ECBU (culture stérile), ou la contamination des urines (définie par la présence de deux germes ou plus et d'une bactériurie inférieure à 10⁵ UFC/ml), l'IRM rénale de diffusion non réalisable ou non interprétable, l'absence de bio collection.

Nombre de sujets nécessaires :

Les données disponibles dans la littérature ne nous permettent pas un calcul formel du nombre de sujets nécessaires. De plus, dans le cadre d'une étude préliminaire, l'objet est d'évaluer si un seuil de dosage de NGAL permet d'obtenir une performance diagnostique intéressante. En tenant compte des risques éventuels de perdus de vues, et de refus, un effectif de 50 sujets, nous semble permettre une première approche convenable, tout en restant pertinent sur le plan du financement dans le cadre de cet appel d'offre. En cas de résultats encourageants, il conviendra de valider les seuils choisis au cours d'une étude multicentrique nationale, sur une plus large population.

6. Critères d'évaluation

ECBU :

Le prélèvement d'urine s'effectue chez des enfants continents, le plus souvent sur un deuxième jet urinaire (après désinfection locale), parfois par sondage aller-retour. Nous n'avons pas utilisé de poche urinaire.

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. Elle est rendue en 48 heures (ouvrées en semaine) à 96 heures (en weekend). 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. Les seuils de bactériurie significative variant en fonction des recommandations (annexe 1), nous nous sommes basés sur les données de la littérature et nous avons considéré un ECBU comme positif en cas de bactériurie supérieure à 10⁵ UFC/ml, quel que soit le germe, le sexe du patient, ou la méthode de prélèvement. 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. Un antibiogramme par la technique de diffusion sur gélose est réalisé pour les germes suspects d'IU.

NGALp :

Il s'agit d'un dosage immunoturbidimétrique sur particules de latex pour la détermination quantitative de NGALp dans le plasma (recueilli sur un tube EDTA), par un automate de la marque Roche (fiche fournisseur Bio porto). Un échantillon de plasma est mélangé avec le tampon de réaction R1. Après une courte incubation, la réaction est initiée par l'addition d'une suspension d'immunoparticules (microparticules de polystyrène revêtues d'anticorps monoclonaux de souris anti-NGAL). La protéine NGAL, présente dans l'échantillon, provoque l'agrégation des immunoparticules. Le degré d'agrégation est quantifié par la mesure de la quantité de lumière diffusée (par l'intermédiaire d'une mesure d'absorption de la lumière). La concentration de NGAL dans l'échantillon est déterminée par interpolation sur une courbe de calibration établie. Le domaine de mesure se situe entre 50 et 5000 ng/ml. Le prélèvement sanguin est réalisé aux urgences, avant antibiothérapie, et conservé dans les 12 heures à -4°C, puis congelé à -80°C pour le dosage ultérieur (réalisé à la fin de l'étude).

IRM rénale de diffusion :

Le gold standard utilisé pour le diagnostic d'une lésion rénale en rapport avec une PNA est l'IRM de diffusion. L'enfant, non sédaté, est allongé sur le dos et respire de manière spontanée. L'examen dure entre 15 à 25 minutes. L'IRM est réalisée en présence d'un des 2 parents, après des explications, une réassurance et un accord de l'enfant. Cet examen est interprété par deux radiologues pédiatres des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU Lenval. L'appareil utilisé était initialement l'IRM AERA SIEMENS 1.5 T numéro de série : 141033, puis l'IRM MAGNETOM SOLA SIEMENS 1.5 T numéro de série 186493, mis en service le 29 août 2022. Quel que soit l'appareil IRM, des coupes axiales et coronales sont réalisées avec les séquences suivantes : séquence de diffusion axiale B50 à B1000, séquence tenseur de diffusion, séquence axiale T2 apnée HASTE et T2 BLADE plan coronal FAT SAT PACE. 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. L'atteinte parenchymateuse rénale (foyers de néphrite) est définie par des zones en hypersignal en séquence de diffusion et des plages en hyposignal sur la carte Apparent Diffusion Coefficient (ADC). 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 le deuxième et le septième jour après la première consultation aux urgences, après confirmation de l'IU fébrile par la culture de l'ECBU.

Deux radiologues experts des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, ont relu l'intégralité des IRM réno-vésicales réalisées pour rechercher les signes de pyélonéphrite aigüe (24,41). La définition

radiologique retenue est la présence d'une ou plusieurs plages en hypersignal en séquence de diffusion et en hyposignal en séquence ADC, en séparant l'analyse du rein droit et du rein gauche.

NGALu :

Il s'agit de la même méthode de dosage que pour NGALp, soit un dosage immunoturbidimétrique pour la détermination quantitative de NGALu, réalisé sur le même automate de la marque Roche. L'échantillon urinaire prélevé 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'urine doivent être mélangés au vortex et centrifugés (1500 x g pendant 15 minutes) avant utilisation. Le domaine de mesure se situe entre 50 et 5000 ng/ml.

Recherche d'un syndrome inflammatoire biologique sanguin :

A partir d'un prélèvement sanguin, réalisé aux urgences, après inclusion du patient dans l'étude, et avant antibiothérapie :

- CRP : dosée selon un test immunoturbidimétrique par un automate Cobas (501/502 société Roche), en mg/l
- PCT : dosée selon un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence, par un automate Architect, et le réactif Brahms, en ng/ml
- Globules blancs : compte de leucocytes, et des PNN par fluorescence et cytométrie de flux, sur un automate Sysmex XN550, en nombre de cellule/mm³.

L'échographie doppler réno-vésicale :

L'échographie est réalisée, dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic de PNA, et interprétée par des radiologues pédiatres des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval. L'examen a été réalisé initialement sur l'appareil Toshiba Aplio 500 numéro de série T1F1 425189 mis en service en 2014, puis sur un Canon Aplio I 800 numéro de série AKE 2062421 mis en service le 14 septembre 2020.

Sa rentabilité diagnostique est très discutée dans la littérature avec des valeurs de sensibilité pour le diagnostic positif de PNA allant de 30 à 80% selon les études, mais en augmentation constante en raison des progrès techniques échographiques. De plus, l'échographie est particulièrement performante chez l'enfant (en raison de la faible profondeur de tissu à traverser, de la faible proportion en tissu graisseux, et de la faible teneur du tissu rénal en graisse). Elle présente l'avantage d'être un examen facilement accessible, rapide, peu onéreux et non irradiant. Elle permet de rechercher des signes de gravité (uropathie pré-existante, rein unique), des complications (abcès, pyonéphrose), ou encore un diagnostic différentiel à la PNA par l'examen de la cavité abdominale (appendicite, colite, ...), ou des bases pulmonaires (pneumopathie).

La sémiologie échographique de la PNA chez l'enfant, selon la société francophone d'imagerie pédiatrique et prénatale (SFIPP) (42), est décrite en annexe 3.

Les deux radiologues experts ont relu l'intégralité des échographies à la recherche des signes échographiques suivants :

- Signes directs de PNA : « oui » ou « non » en fonction de la présence ou de l'absence de foyer de PNA, en séparant l'analyse du rein gauche et du rein droit
- Signes indirects de PNA : « oui » ou « non » en cas de néphromégalie et/ou d'hyperéchogénicité du sinus rénal et/ou de pyélite, en séparant l'analyse de rein gauche et du rein droit.

Les facteurs de risques potentiels étudiés sont :

- L'âge (en années)
- Le sexe
- Une altération de l'état général avant sa venue aux urgences (définie par une asthénie, et/ou une anorexie) décrite par les parents
- La durée de la fièvre (en jours) avant la consultation aux urgences
- La valeur maximale de la fièvre mesurée au domicile
- La présence d'au moins un épisode de mauvaise tolérance de la fièvre depuis le début de l'épisode avant la consultation ou aux urgences (définie par de la cyanose, et/ou des frissons, et/ou des marbrures, et/ou des convulsions)
- Une altération de l'état général à l'examen clinique aux urgences
- La présence d'une douleur nécessitant un antalgique à l'examen clinique aux urgences définie par un score EVENDOL $\geq 4/15$ (annexe 4) pour les patients âgés de moins de sept ans, ou une EVA (Échelle Visuelle Analogique) $\geq 4/10$ pour patients âgés de sept ans ou plus (annexe 5)
- Une BU positive (définie par la présence de leucocytes au moins « faibles » et/ou de nitrites positifs)

7. Analyse statistique

L'étude descriptive de la population et des paramètres étudiés est réalisée en évaluant les fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables catégorielles, les moyennes et des écart-types, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives selon la normalité ou non de leurs distributions. Une courbe ROC (Receiving Operating Characteristic) est construite à partir des différentes valeurs seuils possibles à l'aide des valeurs des dosages des biomarqueurs suivants : NGALp, NGALu, leucocytes, PNN, CRP et PCT. Chaque point de la courbe a pour coordonnées le taux de faux positifs en abscisse ($1 - \text{Spe}$) et le taux de vrais positifs en ordonnée (Se). Les aires sous les courbes (AUC) avec leurs intervalles de confiance à 95% respectives sont calculées. A partir des courbes ROC, nous déterminons les seuils du dosage de NGALp, NGALu, leucocytes, PNN, CRP et PCT permettant de définir un couple de Se/Spe optimal pour le diagnostic de lésion parenchymateuse rénale. A partir de ces seuils, les performances diagnostiques (Se , Spe , VPP, VPN) de chacun des biomarqueurs pour le diagnostic de lésion parenchymateuse rénale sont calculées ainsi que les intervalles de confiance à 95%. Nous retenons le seuil de significativité p à 0,05.

Les corrélations entre les valeurs de NGALp et les valeurs des autres marqueurs (leucocytes, PNN, CRP et PCT) sont étudiées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson et sont présentées sous forme de graphes.

En raison d'un nombre restreint de patients inclus dans les analyses ($n=27$), 3 modèles de régression logistique multivariés sont réalisés afin d'identifier les facteurs de risque de lésion rénale en ajustant sur les potentiels facteurs d'interactions ou de confusions. Ces 3 modèles de régression ont inclus respectivement les variables explicatives d'ordre biologiques, les variables explicatives d'examen physique, les variables explicatives d'ordre anamnestiques. Les Odds Ratios (OR) sont présentés avec les intervalles de confiance à 95% respectifs.

Enfin, la performance de l'échographie réno-vésicale pour le diagnostic des lésions rénales comparée à l'IRM est présentée avec une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN.

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel R studio version 4.3.1 sur macOS®.

RÉSULTATS

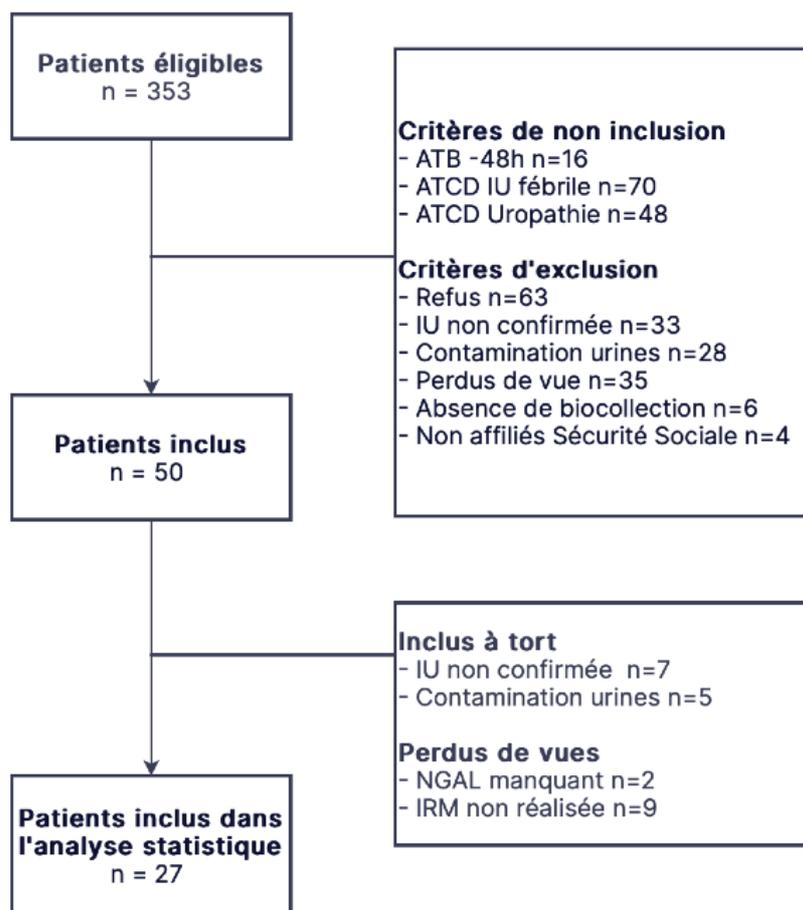
1. Description de la population de l'étude

Sur la durée d'inclusion de l'étude, 353 patients sont éligibles, c'est-à-dire des patients âgés de quatre ans ou plus, avec suspicion d'IU fébrile aux urgences (présentant une fièvre sans point d'appel clinique, avec une BU positive et/ou une analyse cytologique ou un examen direct de l'ECBU positif). Un total de 134 patients présente des critères de non inclusion : la prise d'une antibiothérapie dans les 48 heures avant l'admission aux urgences (n=16), un antécédent d'IU fébrile (n=70) ou une uropathie malformative (n=48). Un total de 169 patients présente des critères d'exclusion : un refus du consentement des parents (par crainte de la réalisation de l'IRM, ou refusant de revenir la réaliser, n=63), une IU non confirmée (n=33), une contamination des urines (n=28), des patients perdus de vue (n=35), des patients avec absence de biocollection (n=6) et des patients non affiliés à la sécurité sociale (n=4).

Au total, 50 patients sont finalement inclus dans l'étude, provenant tous du centre hôpital pédiatrique Nice CHU-Lenval, entre le 11 mars 2020 et le 20 avril 2023. Malheureusement, malgré les efforts conjoints des CH de Grasse et d'Antibes, il n'a pas été possible d'inclure de patients de ces centres, en raison du faible nombre de patients éligibles, des difficultés pour congeler rapidement les échantillons sanguins et urinaires, et des difficultés organisationnelles pour programmer la réalisation rapide de l'IRM réno-vésicale à Nice.

Sont exclus secondairement 23 patients : 12 d'entre eux sont inclus à tort : un ECBU initial avec cytologie et/ou un examen direct en faveur d'une IU, puis dont la culture à 48-96 heures retrouve une bactériurie non significative (n=7), ou la présence de deux germes (n=5). Onze patients sont perdus de vues, en raison : d'un dosage de NGAL manquant par absence de biocollection (n=2), ou de l'échec de réalisation de l'IRM (un enfant agité, ou l'impossibilité de trouver un rendez-vous d'IRM dans les deux à sept jours avec disponibilité des parents, n=9).

Au total, 27 patients sont inclus dans les analyses statistiques.



(N= nombre, ATB = antibiotique, ATCD = antécédent)

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

L'analyse descriptive des patients est présentée dans le Tableau 1.

Sur les 27 patients analysés, 21 patients (78%) présentent une atteinte parenchymateuse visible à l'IRM rénale (gold standard), définie par au moins une plage d'hypersignal en séquence de diffusion, déterminant ainsi le groupe avec lésions de PNA. Six patients (22%) présentent une IRM rénale normale, correspondant à des patients avec une IU fébrile, sans atteinte parenchymateuse, déterminant le groupe sans lésion de PNA.

La majorité des patients sont de sexe féminin (81,5% [61,9-93,7]). L'âge médian est de 9 ans [6,0-15,0].

Concernant les données anamnestiques : l'asthénie est le symptôme majoritairement exprimé, présent chez 51,9% des patients [31,9-71,3] de manière semblable dans les deux groupes. Les difficultés alimentaires et l'amaigrissement sont surreprésentés dans le groupe avec lésions de PNA en comparaison au groupe sans lésion de PNA, respectivement 38,1% [18,1-61,6] versus 16,7% [0,4-64,1], et 14,3% [3,0-36,3] versus 0,0% [0,0-45,9]. Une fièvre mal tolérée est retrouvée chez 42,9% [21,8-66,0] des patients dans le groupe avec lésions de PNA et chez 33,3% [4,3-77,7] des patients dans le groupe sans lésion. La fièvre maximale enregistrée est en moyenne de 39,4°C [±0,7] dans le groupe avec lésions de PNA, et de 38,8°C [±0,3] dans le groupe sans lésion. Elle dure en moyenne 1,9 jour [±1,8] dans le groupe avec lésions de PNA, et 2,8 jours [±3,7] dans le groupe sans lésion.

Concernant les données de l'examen physique : 57,7% [36,9-76,6] des patients sont asthéniques, et la majorité (70,4% [49,8-86,2]) a dû bénéficier d'un antalgique ou antipyrétique, de

manière analogue dans les deux groupes. Seulement 14,8% [4,2-33,7] des patients présentent une fièvre mal tolérée (dont aucun dans le groupe sans lésion de PNA).

Concernant les examens complémentaires, la BU est positive dans 85,7% [63,7-97,0] des cas, elle est non réalisée ou non retrouvée dans les autres cas. Les patients présentent de manière quasi-systématique une hyperleucocytose au bilan biologique, quel que soit le groupe. Le taux moyen de leucocytes est de 13914,8/mm³ [±4912,0], le taux moyen de PNN est de 10666,7/mm³ [±4721,5]. La CRP est plus élevée dans le groupe avec lésions de PNA, en moyenne 99,7 mg/l [±86,8] versus 48,6 mg/l [±47,4] dans le groupe sans lésion. De même, la PCT est plus élevée dans le groupe avec lésions de PNA, en moyenne 1,9 ng/ml [±4,1], versus 0,6 ng/ml [±0,5] dans le groupe sans lésion. La créatinine est statistiquement plus élevée dans le groupe avec lésions de PNA, en moyenne 52,7 mcmol/l [±14,6], versus 36,5 mcmol/l [±3,7] dans le groupe sans lésion (p<0.05).

Le taux moyen de NGALp est plus élevé dans le groupe de patients présentant des lésions de PNA par rapport au groupe sans lésion, respectivement 166,2 ng/ml [±94,6] versus 117,3 ng/ml [±56,8], sans différence statistiquement significative. Le taux moyen de NGALu est de 368,6 ng/ml [±576,8] dans le groupe avec lésions de PNA, versus 1286,5 ng/ml [±1806,6] dans le groupe sans lésion, lié notamment à des valeurs extrêmes, ainsi en analysant la médiane nous retrouvons une valeur de 167,0 ng/ml [102,0-267,0] dans le groupe avec lésions de PNA, versus 189,5 ng/ml [67,2-2674,2] dans le groupe sans lésion. NGALu semble plus élevé dans le groupe sans lésion de PNA, sans différence statistiquement significative.

L'échographie permet de retrouver des lésions de PNA dans 35,0% [15,4-59,2] des cas dans le groupe avec lésions de PNA, et 16,7% [0,4-64,1] des cas dans le groupe sans lésion.

Enfin la majorité des patients (88,9% [70,8-97,6]) sont traités par voie IV, dont 40,7% [22,4-61,2] sont hospitalisés. 11,1% [2,4-29,2] des patients sont traités per os, majoritairement dans le groupe sans lésion de PNA (16,7% [0,4-64,1]), en comparaison au groupe avec lésions de PNA (9,5% [1,2-30,4]).

Il n'a pas été relevé de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les critères sociodémographiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques, hormis sur le taux de créatinine.

Tableau 1. Description de la population

	Total n = 27		Pas de lésion de PNA n = 6		Lésions de PNA ^a n = 21	
Démographie	Âge	27, 10.1 (4.7) / 9.0 (6.0-15.0)	6, 7.2 (2.8) / 6.0 (5.2-8.2)	21, 10.9 (4.8) / 10.0 (6.0-16.0)		
	Fille	22, 81.5% (61.9-93.7)	3, 50.0% (11.8-88.2)	19, 90.5% (69.6-98.8)		
	Garçon	5, 18.5% (6.3-38.1)	3, 50.0% (11.8-88.2)	2, 9.5% (1.2-30.4)		
Anamnèse	Amalgissement	3, 11.1% (2.4-29.2)	0, 0.0% (0.0-45.9)	3, 14.3% (3.0-36.3)		
	Asthénie	14, 51.9% (31.9-71.3)	3, 50.0% (11.8-88.2)	11, 52.4% (29.8-74.3)		
	Difficultés alimentaires ^b	9, 33.3% (16.5-54.0)	1, 16.7% (0.4-64.1)	8, 38.1% (18.1-61.6)		
	Fièvre mal tolérée ^c	11, 40.7% (22.4-61.2)	2, 33.3% (4.3-77.7)	9, 42.9% (21.8-66.0)		
	Durée d'évolution de la fièvre ^d	27, 2.1 (2.3) / 1.0 (1.0-2.8)	6, 2.8 (3.7) / 1.5 (1.0-2.8)	21, 1.9 (1.8) / 1.0 (1.0-2.2)		
	Fièvre maximale enregistrée	27, 39.2 (0.7) / 39.0 (38.7-39.6)	6, 38.8 (0.3) / 38.8 (38.5-39.0)	21, 39.4 (0.7) / 39.2 (38.9-39.8)		
Examen physique	Asthénie	15, 57.7% (36.9-76.6)	3, 60.0% (14.7-94.7)	12, 57.1% (34.0-78.2)		
	Fièvre mal tolérée ^c	4, 14.8% (4.2-33.7)	0, 0.0% (0.0-45.9)	4, 19.0% (5.4-41.9)		
	Antalgique administré	19, 70.4% (49.8-86.2)	4, 66.7% (22.3-95.7)	15, 71.4% (47.8-88.7)		
Bandelette Urinaire	Leucocyturie ^e	15, 55.6% (35.3-74.5)	4, 66.7% (22.3-95.7)	11, 52.4% (29.8-74.3)		
	Hématurie ^f	16, 59.3% (38.8-77.6)	3, 50.0% (11.8-88.2)	13, 61.9% (38.4-81.9)		
	Présence de nitrite	14, 51.9% (31.9-71.3)	3, 50.0% (11.8-88.2)	11, 52.4% (29.8-74.3)		
	BU positive ^g	18, 85.7% (63.7-97.0)	5, 100.0% (47.8-100.0)	13, 81.2% (54.4-96.0)		
Biologie	Leucocytes (/mm3)	27, 13914.8 (4912.0) / 12100.0 (10950.0-14500.0)	6, 14083.3 (3466.1) / 12700.0 (11475.0-16625.0)	21, 13866.7 (5324.7) / 12100.0 (10700.0-14200.0)		
	PNN (%)	27, 75.0 (12.5) / 77.1 (70.1-85.0)	6, 72.8 (11.5) / 73.0 (67.7-76.4)	21, 75.6 (13.0) / 77.7 (71.0-85.3)		
	PNN (/mm3)	27, 10666.7 (4721.5) / 9042.0 (8160.0-12450.0)	6, 10415.3 (3860.7) / 8671.0 (8262.5-13285.5)	21, 10738.6 (5022.9) / 9655.0 (8070.0-12100.0)		
	CRP (mg/l)	27, 88.3 (81.8) / 70.4 (24.0-134.2)	6, 48.6 (47.4) / 23.5 (17.6-86.7)	21, 99.7 (86.8) / 80.0 (28.8-138.0)		
	PCT (ng/ml)	27, 1.6 (3.6) / 0.6 (0.2-1.4)	6, 0.6 (0.5) / 0.5 (0.3-0.6)	21, 1.9 (4.1) / 0.8 (0.2-1.6)		
	Créatinine* (mmol/l)	27, 49.1 (14.6) / 42.0 (38.0-62.5)	6, 36.5 (3.7) / 37.0 (33.8-38.0)	21, 52.7 (14.6) / 53.0 (40.0-64.0)		
	NGAL plasmatique (ng/ml)	27, 155.4 (89.0) / 141.0 (92.0-201.0)	6, 117.3 (56.8) / 108.5 (91.0-127.5)	21, 166.2 (94.6) / 142.0 (99.0-206.0)		
	NGAL urinaire (ng/ml)	27, 572.6 (1017.3) / 167.0 (81.0-320.0)	6, 1286.5 (1806.6) / 189.5 (67.2-2674.2)	21, 368.6 (576.8) / 167.0 (102.0-267.0)		
Echographie	Lésions de PNA ^h		1, 16.7% (0.4-64.1)		7, 35.0% (15.4-59.2)	
	Thérapeutique	Par voie IV	24, 88.9% (70.8-97.6)	5, 83.3% (35.9-99.6)	19, 90.5% (69.6-98.8)	
	Par voie orale	3, 11.1% (2.4-29.2)	1, 16.7% (0.4-64.1)	2, 9.5% (1.2-30.4)		
	Hospitalisation ⁱ	11, 40.7% (22.4-61.2)	2, 33.3% (4.3-77.7)	9, 42.9% (21.8-66.0)		

* **p < 0.05** (en comparant les échantillons "pas de lésion de PNA" vs "lésions de PNA")

Les variables catégorielles sont présentées en effectif, pourcentage (intervalle de confiance 95%) et les variables continues sont présentées en moyenne (écart-type), médiane (Q1-Q3)

- a Les lésions de PNA à l'IRM sont définies par : une ou plusieurs plages d'hyposignal en séquence de diffusion et une plusieurs plages en hyposignal en séquence ADC
- b Les difficultés alimentaires sont définies par des prises alimentaires <50% des rations quotidiennes
- c La fièvre mal tolérée est définie par la présence d'au moins un signe parmi : cyanose, et/ou frissons, et/ou marbrures, et/ou convulsions
- d La durée d'évolution de la fièvre (en jours) correspond au nombre de jours de fièvre avant la consultation aux urgences
- e La leucocyturie est considérée "positive" pour un taux >10/mm³ (soit >10 000 /ml)
- f L'hématurie est considérée "positive" pour un taux >10/mm³ (soit >10 000 /ml)
- g La BU est considérée positive par la présence de leucocytes (c'est-à-dire au moins « faibles ») et/ou de nitrites positifs
- h Les lésions de PNA à l'échographie sont définies par des signes directs : un ou plusieurs foyers de PNA ou indirects : néphromégalie et/ou hyperéchogénéicité du sinus rénal et/ou pyélie
- i Quel que soit le service

2. Analyse du critère de jugement principal

La courbe ROC suivante (Figure 2) représente la performance globale du taux de NGALp, dosé selon une méthode automatisée, comme marqueur prédictif d'une lésion rénale (visualisée à l'IRM réno-vésicale), chez l'enfant atteint d'IU fébrile. L'AUC de NGALp est de 0,65 [0,42-0,89].

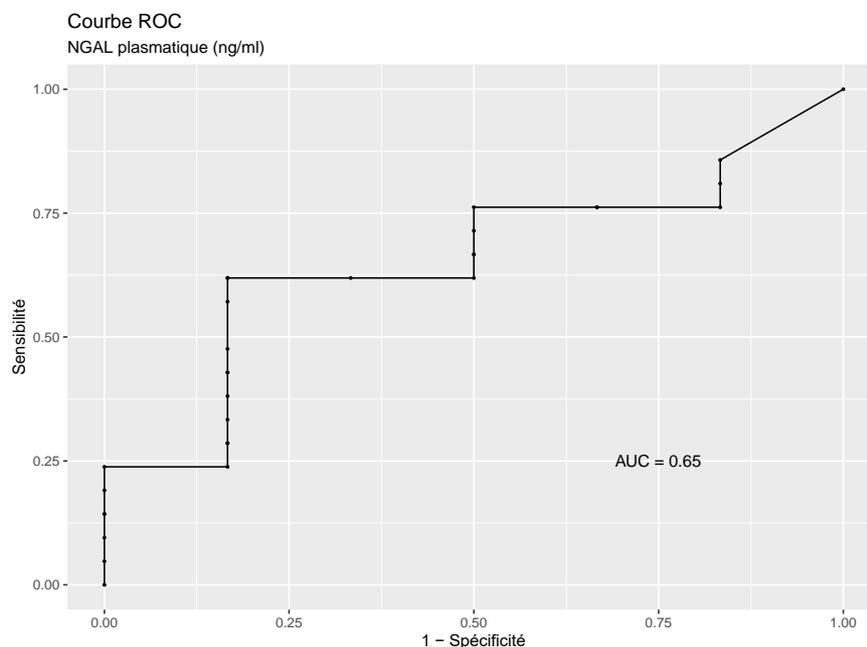


Figure 2. Courbe ROC NGALp

3. Analyse des critères de jugement secondaires

Le tableau 2 permet l'analyse des critères de jugement secondaires, en représentant les paramètres de performance diagnostique (annexe 6) des différents paramètres biologiques testés. Le gold standard discriminant les patients avec lésions rénales de PNA de ceux sans lésion de PNA, restant l'IRM réno-vésicale.

Tableau 2. Performance diagnostique NGALp, NGALu, CRP, PCT, Leucocytes, PNN

Valeurs biologiques	AUC (IC95)	Cut-off	Sensibilité (IC95)	Spécificité (IC95)	VPP (IC95)	VPN (IC95)
NGAL p (ng/ml)	0.65 (0.42-0.89)	141.0	61.9 (38.4-81.9)	83.3 (35.9-99.6)	92.9 (66.1-99.8)	38.5 (13.9-68.4)
NGAL u (ng/ml)	0.50 (0.12-0.88)	3464.0	0.0 (0.0-16.1)	66.7 (22.3-95.7)	0.0 (0.0-84.2)	16.0 (4.5-36.1)
CRP (mg/l)	0.71 (0.46-0.95)	26.4	81.0 (58.1-94.6)	66.7 (22.3-95.7)	89.5 (66.9-98.7)	50.0 (15.7-84.3)
PCT (ng/ml)	0.56 (0.30-0.82)	0.8	52.9 (27.8-77.0)	80.0 (28.4-99.5)	90.0 (55.5-99.7)	33.3 (9.9-65.1)
Leucocytes (/mm ³)	0.59 (0.34-0.83)	11000.0	66.7 (43.0-85.4)	0.0 (0.0-45.9)	70.0 (45.7-88.1)	0.0 (0.0-41.0)
PNN (/mm ³)	0.52 (0.25-0.79)	9655.0	52.4 (29.8-74.3)	66.7 (22.3-95.7)	84.6 (54.6-98.1)	28.6 (8.4-58.1)
PNN (%)	0.63 (0.34-0.92)	77.1	61.9 (38.4-81.9)	83.3 (35.9-99.6)	92.9 (66.1-99.8)	38.5 (13.9-68.4)

Le "cutt-off" correspond à une valeur seuil d'un dosage d'un biomarqueur au-delà duquel une lésion parenchymateuse rénale peut être identifiée. Ce « cutt-off » est déterminé en optimisant le couple de Se/Sp du biomarqueur correspondant. Les Se, Sp, VPP et VPN sont présentées en pourcentages avec leurs intervalles de confiance à 95% respectifs.

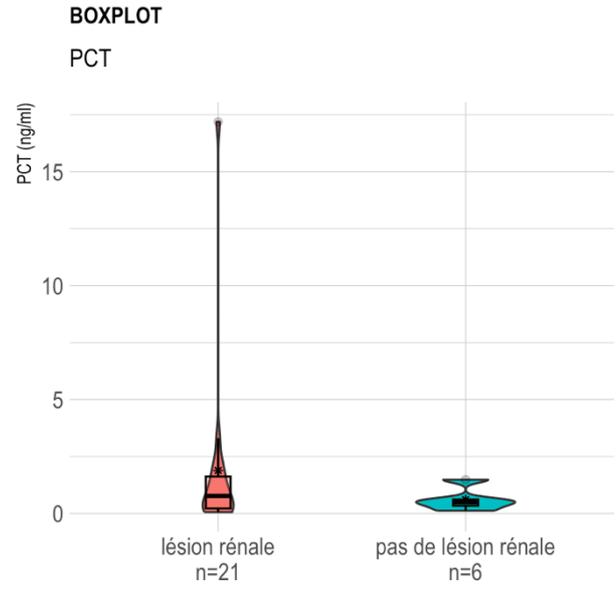
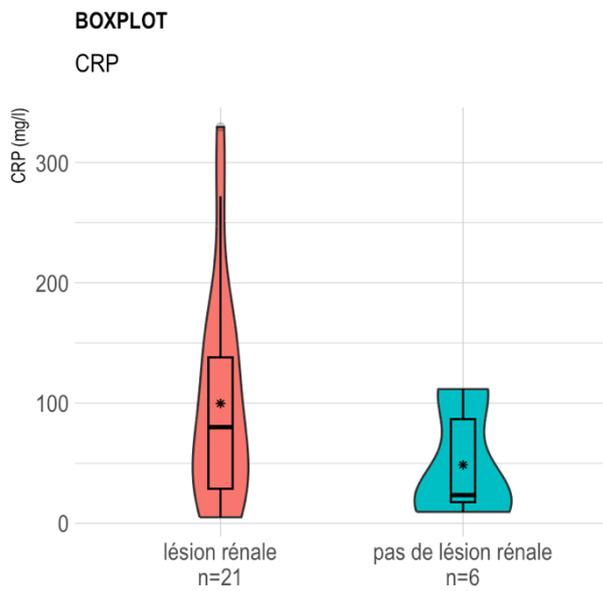
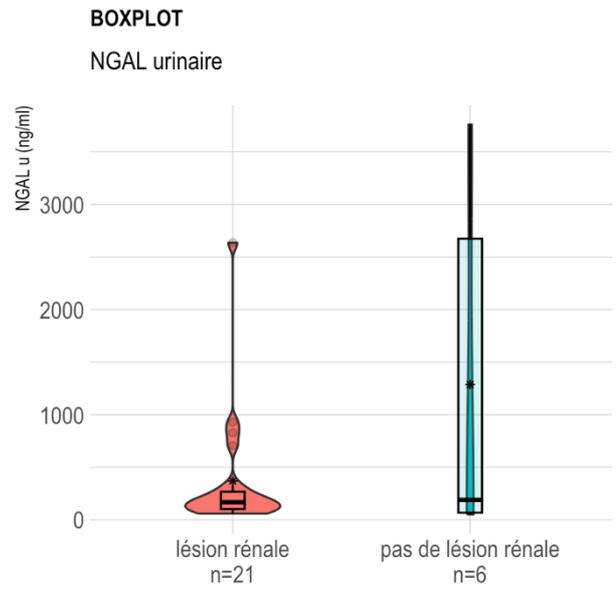
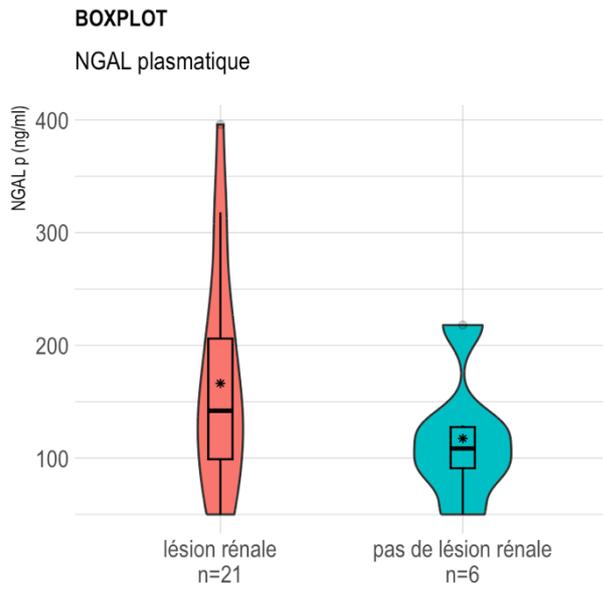
Pour NGALp, le seuil optimal permettant de discriminer les patients atteints des patients indemnes est de 141,0 ng/ml, avec une sensibilité de 61,9% [38,4-81,9] et une spécificité de 83,3% [35,9-99,6]. Sur notre population étudiée, la VPP de NGALp est de 92,9% [66,1-99,8] et la VPN de 38,5% [13,9-68,4].

L'AUC du test basé sur la mesure de NGALu pour le diagnostic de lésion rénale par rapport à l'IRM rénale est de 0,50 [0,12-0,88]. La performance diagnostique du test NGALu retrouve une sensibilité de 0,0% [0,0-16,1], une spécificité de 66,7% [22,3-95,7], une VPP de 0,0% [0-84,2] et une VPN de 16,0% [4,5-36,1].

L'AUC de la CRP pour le diagnostic d'une lésion rénale par rapport à l'IRM rénale est de 0,71 [0,46-0,95]. Le seuil optimal de CRP permettant de discriminer les patients atteints des patients indemnes est de 26,4 mg/l, avec une sensibilité de 81,0% [58,1-94,6], et une spécificité de 66,7% [22,3-95,7]. La VPP de la CRP est de 89,5% [66,9-98,7] et la VPN de 50,0% [15,7-84,3].

L'AUC de la PCT pour le diagnostic d'une lésion rénale par rapport à l'IRM rénale est de 0,56 [0,30-0,82]. Le seuil optimal de PCT permettant de discriminer les patients atteints des patients indemnes est de 0,8 ng/ml, avec une sensibilité de 52,9% [27,8-77,0] et une spécificité de 80,0% [28,4-99,5]. La VPP de la PCT est de 90,0% [55,5-99,7] et la VPN de 33,3% [9,9-65,1].

Les résultats des différentes valeurs biologiques analysées par groupes de patients présentant des lésions rénales ou non sont présentés sous forme de *violin box plot*, pour mieux visualiser la distribution des valeurs de dosage des biomarqueurs NGALp, NGALu, CRP, PCT (Figure 3). Ainsi, même si les valeurs médianes et moyennes de NGALp, de la CRP, et de la PCT sont plus élevées dans le groupe avec lésions de PNA que sans lésion de PNA, nous ne pouvons conclure à une différence statistique significative entre les deux groupes. Les valeurs de NGALu semblent très hétérogènes, liées notamment à une valeur supérieure extrême à plus de 3000 ng/ml chez un patient dans le groupe sans lésion de PNA.



- Moyenne

Figure 3. Box Plot NGALp, NGALu, CRP, PCT

Nous avons effectué une analyse de corrélation entre NGALp et les différents marqueurs biologiques de l'inflammation : CRP, PCT, leucocytes et PNN. Ces corrélations sont exposées sous forme de graphes (Figure 4). Les corrélations entre NGALp et chacune des quatre variables sus-citées sont modélisées par une droite de régression linéaire avec un coefficient de corrélation de Pearson positif, respectivement 0,25 pour la CRP ([-0,15-0,57], $p=0,21$), 0,73 pour la PCT ([0,44-0,88], $p=0,00012$), 0,66 pour les leucocytes ([0,37-0,83], $p=0,00019$), 0,69 pour les PNN ([0,42-0,85], $p=0,00007$). La protéine NGALp est donc corrélée de manière positive, proportionnelle et significative avec la PCT, les leucocytes et les PNN ($p<0,05$). En revanche, la corrélation avec la CRP n'est pas statistiquement significative.

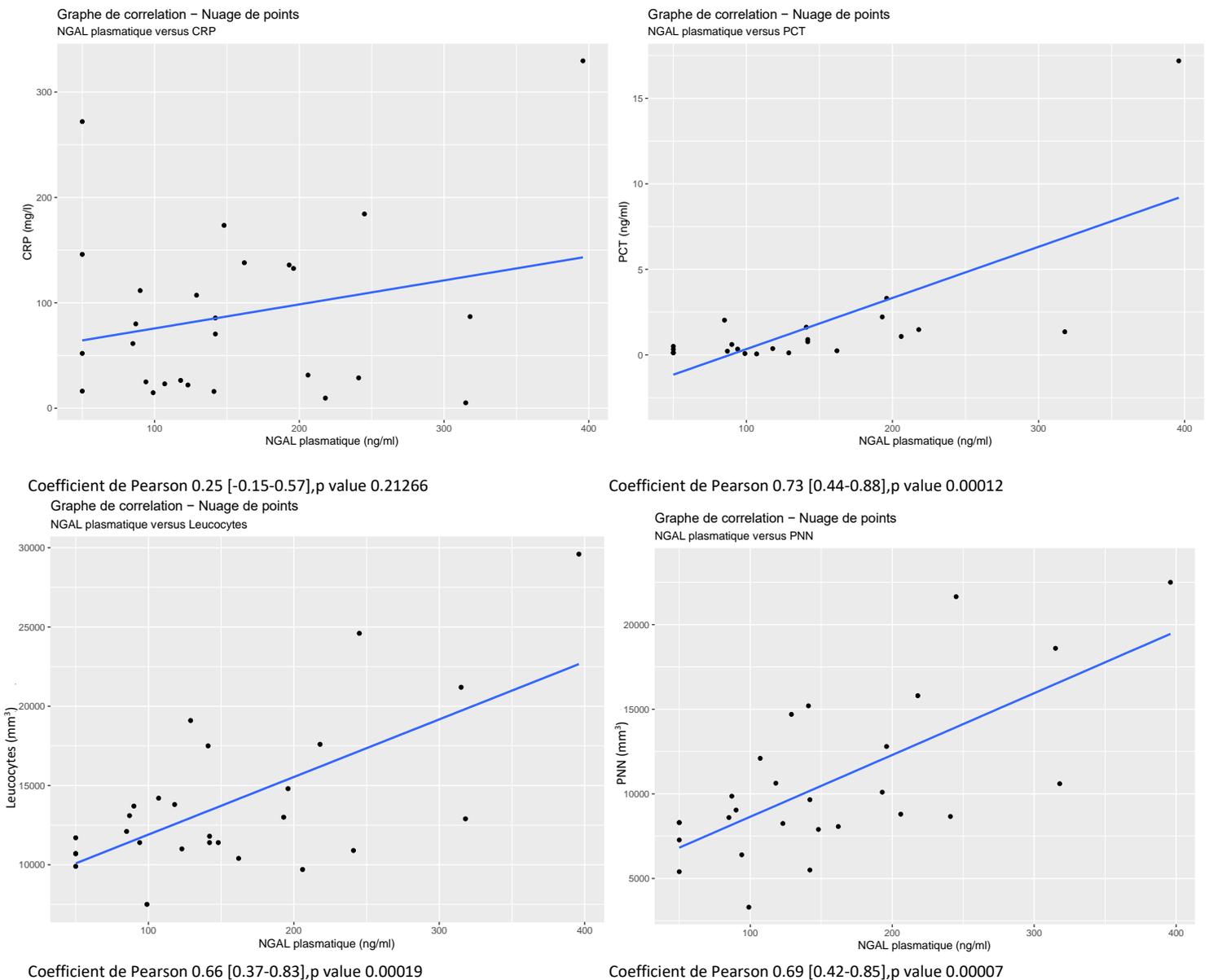


Figure 4. Graphe de corrélation entre NGALp et CRP, PCT, Leucocytes et PNN

Nous avons réalisé différents modèles de régression logistique afin d'ajuster sur les potentiels facteurs d'interactions ou de confusions (Tableau 3).

En analyse univariée, le sexe féminin apparaît comme marqueur prédictif de lésion rénale dans les IU fébriles de l'enfant, avec un Odds Ratio (OR) brut à 9,5 [1,1-102,3] ($p=0,042$). Cependant il n'existe pas de différence statistiquement significative pour les autres variables démographiques, anamnestiques, cliniques ou biologiques étudiées, prise une à une ($OR \neq 1$).

En analyse multivariée, le modèle 1 est un modèle incluant exclusivement les variables explicatives d'ordre biologique. La PCT a un OR brut à 1,7 [0,9-11,5] et un OR ajusté à 5,4 [0,0-8555,0], mais sans significativité statistique ($p=0,512$). En ajustant l'OR aux différentes variables biologiques, il n'est tout de même pas retrouvé de lien significatif.

En ajustant l'OR aux différentes variables sociodémographiques et à l'examen physique (modèle 2), il n'est pas retrouvé de lien significatif entre ces variables.

En ajustant l'OR aux différentes variables sociodémographiques et aux données anamnestiques (modèle 3), le sexe féminin présente un OR ajusté à 11,9 [0,6-253,2], sans différence statistiquement significative ($p=0,113$).

Tableau 3. Modèle de régression logistique univariée et multivariée

Colonne1	Colonne2	Colonne3	Colonne4	Colonne5	Colonne6	Colonne7	Colonne8	Colonne9	Colonne10
		OR Brut	p	OR ajusté ^a modèle 1	p	OR ajusté ^b modèle 2	p	OR ajusté ^c modèle 3	p
Démographie	Âge	1.3 (1.0-1.8)	$p = 0.108$			1.4 (0.9-2.4)	$p = 0.125$	1.2 (0.9-1.6)	$p = 0.278$
	Fille	9.5 (1.1-102.3)	$p = 0.042^*$			5.3 (0.2-134.8)	$p = 0.314$	11.9 (0.6-253.2)	$p = 0.113$
	Garçon	1.0				1.0		1.0	
Anamnèse	Amaigrissement	NA	$p = 0.994$					NA	
	Asthénie	1.1 (0.2-7.2)	$p = 0.918$					0.6 (0.0-7.6)	$p = 0.677$
	Difficultés alimentaires ^d	3.1 (0.4-64.7)	$p = 0.343$					1.4 (0.1-20.6)	$p = 0.829$
	Fièvre mal tolérée ^e	1.5 (0.2-12.6)	$p = 0.677$					1.3 (0.1-13.8)	$p = 0.849$
Examen physique	Asthénie	0.9 (0.1-6.5)	$p = 0.908$			1.2 (0.1-19.3)	$p = 0.911$		
	Fièvre mal tolérée ^e	NA	$p = 0.996$			NA	NA		
	Antalgique administré	1.3 (0.1-8.4)	$p = 0.822$			0.1 (0.0-26.8)	$p = 0.482$		
Biologie	Leucocytes (/mm ³)	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.9227$	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.296$				
	PNN (/mm ³)	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.8803$	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.300$				
	CRP (mg/l)	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.1932$	1.1 (0.9-1.5)	$p = 0.344$				
	PCT (ng/ml)	1.7 (0.9-11.5)	$p = 0.4752$	5.4 (0.0-8555.0)	$p = 0.512$				
	NGAL plasmatique (ng/ml)	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.2458$	1.0 (0.9-1.1)	$p = 0.615$				
	NGAL urinaire (ng/ml)	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.0858$	1.0 (1.0-1.0)	$p = 0.286$				

* $p < 0,05$ (en comparant les échantillons "pas de lésion de PNA" vs "lésions de PNA")

a Le modèle de régression n°1 a inclus les variables explicatives d'ordre biologique (p Hosmer-Lemeshow : 0.7837; $R^2 = 0.19$)

b Le modèle de régression n°2 a inclus les variables explicatives d'examen physique (p Hosmer-Lemeshow : 0.1693; $R^2 = 0.33$)

c Le modèle de régression n°3 a inclus les variables explicatives d'ordre anamnestique (p Hosmer-Lemeshow : 0.2899; $R^2 = 0.276$)

d Les difficultés alimentaires sont définies par des prises alimentaires <50% des rations quotidiennes

e La fièvre mal tolérée est définie par la présence d'au moins un signe parmi : cyanose, et/ou frissons, et/ou marbrures, et/ou convulsions

Enfin, nous avons comparé la performance de l'échographie rénale par rapport à l'IRM réno-vésicale dans le diagnostic d'atteinte du parenchyme rénal en lien avec une PNA. Sur les 27 patients analysés, huit patients (29,6%) présentent une échographie positive retrouvant des lésions rénales pathologiques. Sept d'entre eux (87,5%), ont des lésions de PNA à l'IRM, tandis qu'un patient (12,5%) est indemne de lésion rénale à l'IRM (faux positif). 19 patients (70,4%) présentent une échographie normale. Parmi les 21 patients (77,8%) possédant réellement une atteinte parenchymateuse à l'IRM réno-vésicale, 14 patients (66,6%) présentent une échographie rénale normale.

Ainsi, l'échographie doppler rénale, en comparaison à notre gold standard, présente une spécificité de 83,3%, [35,9-99,6], une sensibilité de 35,0%, [15,4-59,2], une VPP à 87,5% [47,3-99,7], et une VPN à 27,8% [9,7-53,5].

Tableau 4. Performance de l'échographie doppler rénale versus l'IRM réno-vésicale de diffusion

		IRM rénale	
		1.M+	2.M-
Échographie rénale	1.T+	7	1
	2.T-	14	5

Sensibilité	35.0 (15.4-59.2)
Spécificité	83.3 (35.9-99.6)
VPP	87.5 (47.3-99.7)
VPN	27.8 (9.7-53.5)

DISCUSSION

Le diagnostic certain de lésion rénale est déterminante dans les IU fébriles, puisqu'une atteinte du parenchyme rénal peut être source de cicatrices rénales, avec des conséquences sévères à long terme (hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique)(18).

Bien que la majorité des IU survienne chez les enfants âgées de moins de deux ans (3), nous avons inclus les patients âgés de quatre ans ou plus, afin qu'ils puissent réaliser l'IRM sans sédation, et qu'ils soient continents. Nous avons exclus les patients présentant un antécédent d'IU fébrile, qui auraient pu déjà présenter des cicatrices rénales à l'IRM, les patients présentant une uropathie malformative, car les taux de NGAL sont décrits comme plus élevés dans cette population (notamment lié à l'incidence plus élevée d'IU fébriles dans cette population, et donc de cicatrices rénales (35–37)), et les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie dans les 48 heures avant leur admission aux urgences, car cela semble diminuer significativement les taux de NGAL (43,44).

Concernant le seuil de significativité de l'ECBU, nous avons pris comme référence les recommandations de l'American Academy of Pediatrics (7), comme c'est le cas dans la littérature, puisqu'il s'agit de la définition la plus stricte. Cela nous a conduit à plusieurs inclusions à tort (sept patients avec un ECBU non significatif, dont certains présentent tout de même des lésions rénales à l'IRM, et ont été traités comme d'authentique PNA). L'ECBU est réalisé par analyse du deuxième jet urinaire dans 98% des cas, et un ECBU est réalisé par sondage urinaire. Nous n'avons pas utilisé de poche urinaire (celle-ci n'étant pas recommandé par l'AAP, en raison du risque de contamination).

Nous avons choisi l'IRM rénale comme gold standard pour le diagnostic de lésion rénale. Bien que la référence actuelle soit la scintigraphie au DMSA (21), les recommandations, à ce jour, ne proposent pas la réalisation d'une scintigraphie lors d'un premier épisode d'IU fébrile. De plus, plusieurs études ont conclu à l'équivalence voire à la supériorité de l'IRM de diffusion en comparaison à la scintigraphie (22–25) ou à l'IRM injectée (45–47) dans cette indication.

Dans notre étude, NGAL est dosé dans le sang et les urines selon une nouvelle méthode peu évaluée dans la littérature. Il s'agit d'un immunodosage turbidimétrique, qui présente l'avantage d'être un test automatisé, rapide, et utilisable en pratique courante. Celui-ci dose principalement la forme monomérique de NGAL, qui semble être la méthode la plus performante (48,49).

Bien que les taux moyens de NGALp, de CRP, de PCT, des leucocytes et des PNN soient plus élevés dans le groupe avec lésions de PNA, en comparaison au groupe sans lésion, aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les deux groupes. Ceci peut être expliqué par le faible nombre de patients dans notre étude, limitant la puissance.

L'AUC de NGALp dans notre étude est de 0,65, l'intérêt de cet examen semble donc limité pour la détection de lésion rénale dans les IU fébriles chez l'enfant. Le seuil optimal de NGALp est de 141,0 ng/ml, avec une sensibilité moyenne (61,9%), une bonne spécificité (83,3%), une excellente VPP (92,9%), mais une VPN basse (38,5%). Ainsi, un patient présentant un taux de NGALp supérieur à 141,0 ng/ml a une très forte probabilité d'avoir des lésions rénales à l'IRM, en revanche un taux inférieur à ce seuil ne permet pas d'infirmer la présence de lésions rénales.

Nos paramètres de performance diagnostique de NGALp diffèrent de ceux de la littérature. Sim et al. (30) en comparant un groupe de 53 patients avec PNA et 70 patients avec une IU basse, avec comme gold standard la scintigraphie au DMSA, retrouve une AUC de NGALp de 0,864 [0,798-0,930], un seuil optimal de 102,5 ng/ml, avec une sensibilité à 89%, une spécificité à 71%. Kim et al (29), dans une étude rétrospective comparable incluant 138 patients, retrouve une AUC de NGALp de 0,893

[0,835-0,950], un seuil optimal de 117 ng/ml, avec une sensibilité à 86%, une spécificité à 85%, une VPP à 81% et une VPN à 89%. Toutefois, ces deux études diffèrent de la nôtre par les caractéristiques démographiques de leurs patients (âge médian de quatre mois dans l'étude de Sim et al., et 70,3% des patients âgés de moins d'un an dans l'étude de Kim et al.) et par la méthode de dosage de NGAL utilisée (utilisation du NGAL triage assay, c'est-à-dire par immunofluorescence sur sang total). Bien que Kift et al (40), en comparant la performance analytique de cinq tests commerciaux de NGAL (dont le dosage immunoturbidimétrique, par immunofluorescence, et ELISA), montre une bonne concordance entre ces tests, des différences étaient apparentes dans certains échantillons et peuvent être expliquées par les différentes multimères de NGAL détectées par les tests et utilisées dans leur standardisation.

Dans les deux études précédemment citées (29,30), l'AUC de NGALp est supérieure à celle des autres biomarqueurs étudiés (CRP, leucocytes, et créatinine dans l'étude de Sim et al., CRP, PCT et leucocytes dans l'étude de Kim et al.), suivi de près par la CRP, sans différence significative en comparant les deux AUC. Dans notre étude la meilleure AUC est celle de la CRP (0,71), avec un seuil optimal à 26,4 mg/l, la sensibilité est de 81% et la spécificité de 66,7%. Ces valeurs sont comparables à celle obtenues dans l'étude de Kim et al. (29), avec un seuil optimal quasi identique de 27,8 mg/l. En tant que biomarqueur traditionnel de l'infection, la CRP est souvent analysée pour le diagnostic d'IU fébrile et pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. Cependant comme indiqué dans la littérature (50–52), et confirmé dans notre étude, la CRP ne semble pas être un marqueur fiable pour le diagnostic de PNA en raison de sa faible spécificité.

La PCT est un marqueur plus spécifique d'infection bactérienne. Elle semble avoir une plus haute sensibilité et spécificité dans les PNA que la CRP (53), et pourrait même, pour certains, être prédictive de cicatrices rénales à un seuil de 0,5 ng/ml (10,54). Dans notre étude, l'AUC de la PCT est basse (0,56), inférieure à celle de NGALp et de la CRP. Le seuil optimal est de 0,8 ng/ml, avec une sensibilité à 52,9% et une spécificité à 90%. Kim et al. (29), retrouve une AUC de la PCT également inférieure à celle de NGALp et de la CRP, mais avec une meilleure AUC (0,85), et un seuil optimal plus bas (0,17 ng/ml), en étudiant le seuil de 0,5 ng/ml (semblant être prédictifs de cicatrices rénales selon certaines études), la sensibilité est de 62,7%, et la spécificité de 87,3%. Banuelos-Andrio et al. (55), retrouve une AUC de la PCT de 0,731 (également inférieure à celle de la CRP à 0,862), avec un seuil optimal à 0,285 ng/ml, la sensibilité est de 71,4%, et la spécificité de 75%. Ainsi la PCT, bien que plus spécifique que la CRP, ne semble pas permettre de prédire des lésions rénales dans les IU fébriles de l'enfant.

In fine, tous ces biomarqueurs étudiés isolément ne permettent pas de distinguer la présence de lésion rénale dans les IU fébriles de l'enfant. Cependant, lors de l'analyse de corrélation la protéine NGALp est corrélée de manière positive, proportionnelle à tous les autres biomarqueurs inflammatoires sanguins (CRP, PCT, leucocytes, PNN), et de façon significative pour la PCT, les leucocytes, et les PNN ($p < 0,05$). Ainsi nous pouvons considérer qu'une analyse groupée de l'ensemble de ces marqueurs peut être intéressante chez un même patient, en augmentant le risque de lésion rénale si tous ces marqueurs sont positifs et inversement en cas de négativité. De façon similaire, Sim et al. retrouve une corrélation significative entre NGALp, et la CRP et NGALp et les leucocytes (30).

L'analyse de NGALu retrouve une AUC non performante de 0,5. Le taux moyen de NGALu est plus élevé dans le groupe sans lésion de PNA que dans le groupe avec lésions de PNA (respectivement

1286,5 ng/ml et 368,6 ng/ml). Ceci peut, en partie, être expliqué par le faible nombre de patients dans le groupe sans lésion de PNA (n=6). Parmi ces patients, nous retrouvons de manière inattendue une valeur extrême de NGALu (3463 ng/ml), avec pourtant une IRM normale, et des biomarqueurs inflammatoires bas (NGALp 50 ng/ml, CRP 16,2 mg/l, PCT <0,5 ng/ml). Ce patient présentait à l'échographie des formations nodulaires corticales rénales gauches hyperéchogènes, difficilement caractérisables, non retrouvées à l'IRM réalisée 24 heures plus tard. NGALu est majoritairement sécrété en réponse aux dommages de l'épithélium génito-urinaire, contrairement à NGALp qui est majoritairement sécrété par les PNN en réponse à une inflammation systémique (34). Ainsi ces lésions rénales, bien que non attribuables à une PNA, ont peut-être contribué au taux élevé de NGALu.

Dans la littérature, de nombreuses études montrent que NGALu est un marqueur fiable pour le diagnostic d'IU fébrile chez l'enfant, qu'il s'agisse d'IU haute ou basse en comparaison à des groupes contrôles (31,39,43,56–59). Ceci est en accord avec les valeurs élevées de NGALu retrouvées dans nos deux groupes de patients présentant tous une IU fébrile (médiane de 167,0 ng/ml dans le groupe avec lésions de PNA et de 189,5 ng/ml dans le groupe sans lésion).

En revanche les études sont discordantes sur l'intérêt de NGALu pour différencier les IU hautes des IU basses. Plusieurs études concluent à son inefficacité dans cette indication (60,61). Ghasemi et al. (61), montre que ce marqueur présente une bonne spécificité (97,3%) dans le diagnostic de lésion rénale chez l'enfant atteint de PNA mais manque de sensibilité (67,4%). Urbschat et al. (62), démontre chez l'adulte, des taux significativement plus élevés de NGALu dans le groupe IU haute et dans le groupe IU basse en comparaison au groupe contrôle, cependant il n'existe pas de différence significative entre le groupe IU haute et le groupe IU basse. A contrario, Arambasic et al. (32), retrouve une AUC de NGALu de 0,95, pour une valeur seuil de 29,4 ng/ml, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 92,5% et 90,7%, une valeur optimale de 38,5 ng/ml pour différencier les IU hautes des IU basses. Yim et al. (43), montre une AUC de NGALu de 0,8 pour différencier les IU hautes et basses, un seuil optimal de 73 ng/ml, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 75% et de 73,7%. Cependant dans ces études, NGALu est dosé selon des méthodes qui diffèrent de la nôtre, soit par méthode ELISA (« Enzyme-Liked immunoabsorbent assay ») (43,61) ou par chimiluminescence (32). De plus, la population étudiée est constituée majoritairement de nourrissons ou jeunes enfants (moyenne d'âge de 2,9 ans pour Ghasemi et al., 2,5 ans pour Arambasic et al, et 21,3 mois dans le groupe PNA pour Yim et al.).

Dans notre étude, les valeurs de NGALu sont plus élevées que celles retrouvées dans la littérature. Bennet et al. (63) prouve que NGALu, chez des enfants sains, est significativement plus élevé chez les enfants plus âgés que chez les jeunes enfants (respectivement 7,6 ng/ml et 12,1 ng/ml en moyenne dans le groupe 10-15 ans et 15-18 ans versus 3,6 ng/ml, et 4,5 ng/ml dans le groupe 3-5 ans et 5-10 ans, $p < 0,05$). Ainsi, nous pouvons hypothétiquement suggérer qu'il en est de même chez les patients présentant une IU fébrile. Les valeurs de NGALu plus élevées dans notre étude pourraient donc, en partie, être expliquées par la moyenne d'âge plus élevée de nos patients (moyenne d'âge de 10,1 ans, et aucun enfant de moins de quatre ans), lorsque que la majorité des études est réalisée chez des nourrissons.

Au total, même si NGALu semble être un marqueur fiable pour le diagnostic d'IU fébrile chez l'enfant, les études sont discordantes concernant son intérêt pour différencier IU hautes et basses. Bien que certaines études concluent à son efficacité dans cette situation, elles présentent certaines limites, et des seuils optimums très variables. Notre étude semble confirmer l'absence d'efficacité de NGALu dans le diagnostic d'une lésion rénale chez l'enfant de quatre ans ou plus atteint d'IU fébrile.

Concernant la recherche des facteurs de risques associés à la présence de lésions rénales parmi les patients présentant une IU fébrile, en analyse de régression univariée, le sexe féminin apparaît comme à risque de lésions rénales (OR 9,5, $p < 0,05$). Cependant, en analyse multivariée, aucun critère démographique, anamnestique, clinique ou biologique étudié ne ressort comme significatif (OR $\neq 1$). Kim et al. (29) montre également en analyse univariée que le sexe féminin semble associé à la présence d'une PNA, tout comme NGALp, la CRP, la PCT et les leucocytes. Cependant, en analyse multivariée seule, la protéine NGALp apparaît être un facteur de risque de PNA. Sim et al. (30), retrouve le sexe, la durée de la fièvre, les leucocytes, l'analyse de la CRP en log, l'analyse de NGALp en log et la créatinine comme variables associées à la présence d'une PNA en analyse univariée. Cependant, en analyse multivariée seule l'analyse de NGALp en log et des leucocytes apparaît comme facteurs de risques de PNA.

Au sujet de la performance de l'échographie doppler rénale en comparaison à l'IRM réno-vésicale dans le diagnostic de PNA, l'échographie présente une bonne VPP (87,5%), ainsi qu'une spécificité satisfaisante (83,3%). En revanche, comme décrit dans la littérature la sensibilité est faible (35,0%). Bae et al. (12), avec comme gold standard la scintigraphie au DMSA, retrouve des résultats similaires avec une sensibilité de 45,5% et une spécificité de 85,5%. De façon analogue, Preda et al. (13) retrouve une sensibilité de 48% et une spécificité de 66%.

Dans notre pratique courante, aux urgences pédiatriques de Nice, une proportion non négligeable des enfants (environ 30%) avec un diagnostic de PNA (définie par un ECBU positif associé à de la fièvre), ne présente pas de syndrome inflammatoire biologique franc. On suppose qu'ils ne présenteraient en réalité pas d'atteinte parenchymateuse. Notre étude semble confirmer cette hypothèse, puisque nous avons mis en évidence qu'il existe d'authentiques IU fébriles, sans lésion rénale objectivée (six patients avec une IRM normale, 22,2%). De même, Shaikh et al. (6) retrouve une atteinte parenchymateuse à la scintigraphie au DMSA chez seulement 57% des enfants présentant une IU fébrile. Pourtant, ces patients sont traités majoritairement par une antibiothérapie à large spectre par voie IV. Avec toutes les conséquences que cela implique : un geste invasif douloureux de la pose de cathéter, un risque d'émergence de bactéries résistantes, une prise en charge en ambulatoire dont la mise en œuvre peut être contraignante, un coût plus élevé de la prise en charge, du stress et des difficultés organisationnelles familiales.

Par ailleurs, sept patients ont été inclus à tort (14%), en raison d'un ECBU non significatif (bactériurie inférieure à 10^5 UFC/ml). Pour certains, l'IRM retrouvait tout de même des lésions rénales en faveur d'une PNA (trois IRM réalisées dans l'attente de la culture de l'ECBU). Pour les quatre autres patients, l'IRM n'a pas été réalisée en raison d'une inclusion à tort. Mais ces patients présentaient-ils une atteinte parenchymateuse ? Levtschenko et al. (64), constate que 9% des 166 patients avec une IU symptomatique et un diagnostic de PNA confirmée par la scintigraphie au DMSA présentent un ECBU négatif.

Ainsi, bien que dans notre étude l'analyse de NGALp ne semble pas statistiquement significative pour le diagnostic de lésion rénale chez l'enfant atteint d'IU fébrile, les valeurs semblent tout de même plus élevées dans le groupe avec lésions de PNA, et NGALp présente l'avantage d'avoir une excellente VPP (92,9% pour un seuil optimal à 141,0 ng/ml). De ce fait, un taux significatif de NGALp, permet de prédire avec une grande probabilité l'atteinte parenchymateuse, définissant la PNA. Pour les patients suspects d'IU fébrile, si la performance de NGALp était avérée, son dosage dont le résultat serait obtenu plus rapidement qu'une culture d'une ECBU (1h versus 48-72h) permettrait donc

de nous orienter rapidement vers le diagnostic de lésions rénales ou non, et de réfléchir à la mise en place ou non d'une antibiothérapie probabiliste en attendant le résultat final de l'ECBU. Le choix d'une antibiothérapie orale ou IV pourrait donc être guidé par la valeur de NGALp. En revanche, au vu de la faible VPN, un taux inférieur à ce seuil ne permettrait malheureusement pas d'exclure la présence de lésion rénale. Il conviendra alors d'analyser l'ensemble des marqueurs, puisque l'analyse de corrélation retrouve un lien direct et proportionnel entre NGALp et ces différents biomarqueurs (CRP, PCT, leucocytes, PNN), renforçant ainsi la probabilité d'absence d'atteinte parenchymateuse en cas d'absence de syndrome inflammatoire biologique associée à un taux de NGALp bas.

Notre étude présente plusieurs forces. Tout d'abord il s'agit d'une étude prospective qui analyse NGAL, un des biomarqueurs les plus prometteurs dans le diagnostic de PNA chez l'enfant, au sein d'une tranche d'âge pédiatrique pratiquement non étudiée dans la littérature, les enfants de quatre ans ou plus. De plus, elle permet l'analyse d'une méthode de dosage de NGAL, peu étudiée, qui présente l'avantage d'être une méthode rapide, automatisée, permettant le dosage à la fois de NGALp et NGALu, et utilisable facilement en pratique courante. Enfin, nos deux groupes sont comparables puisqu'il n'existe pas de différence statistiquement significative sur les critères sociodémographiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques, hormis sur le taux de créatinine (il conviendrait de l'analyser plus précisément en fonction des normes pour l'âge, du sexe, de la masse musculaire, et de l'état d'hydratation du patient).

Toutefois, plusieurs limites à cette étude sont identifiées. La première, évidente, réside sur la faible taille de l'échantillon présenté. Nos résultats manquent de puissance. Malgré la durée d'inclusion prolongée, nous avons été confrontés pendant un temps aux difficultés liées au Covid19, ralentissant l'avancée de nos inclusions. Aussi, les PNA touchant le plus souvent les nourrissons (3), il est rare d'identifier une première IU fébrile chez un patient de quatre ans ou plus, d'autant plus à l'hôpital (certains patients étant pris en charge uniquement en libéral, et traités per os). Ensuite, en lien direct avec les difficultés d'inclusion, l'étude est finalement monocentrique, ce qui limite l'extrapolation des données.

CONCLUSION

L'identification précoce de l'atteinte du parenchyme rénal et l'instauration rapide d'un traitement sont essentielles pour prévenir le risque de cicatrice rénale. Pourtant, la définition actuelle clinico-biologique de la PNA (un ECBU positif associé à la présence de fièvre) présente certaines limites. En effet, cette étude témoigne, de la présence d'authentique IU fébrile sans lésion parenchymateuse mais également d'authentique PNA avec un ECBU non significatif. Ainsi, dans la recherche constante de l'amélioration des pratiques, trouver un marqueur performant dans l'évaluation de lésions rénales est primordial.

Cette étude prospective, monocentrique, non randomisée, ne semble pas permettre de démontrer que NGALp est un marqueur performant dans l'évaluation d'une lésion rénale chez l'enfant atteint d'IU fébrile. Néanmoins, du fait de son excellente VPP son analyse pourrait être intéressante en pratique courante pour l'aide au diagnostic de lésion rénale. NGALu ne semble pas être un biomarqueur fiable dans cette indication. La CRP malgré sa bonne sensibilité, manque de spécificité. Quant à la PCT, bien que plus spécifique, elle ne constitue pas pour autant un marqueur adéquat. NGALp pourrait être utilisé, en association avec la CRP et la PCT, afin de guider la prise en charge et le choix de l'antibiothérapie initiale.

Toutefois, au vu du faible échantillon de patients, il convient de rester prudent sur l'analyse de ces résultats. Il serait intéressant à l'avenir, de mener d'autres études prospectives, multicentriques, de plus large envergure, afin de préciser l'intérêt de NGAL dans le diagnostic et la prise en charge des IU fébriles de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 2016;31(8):1253-65.
2. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* nov 2011;26(11):1967-76.
3. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2008;27(4):302-8.
4. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *Child Health.*
5. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health.* nov 2017;37(4):273-9.
6. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics.* déc 2010;126(6):1084-91.
7. 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.* déc 2016;138(6):e20163026.
8. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J).* 26 nov 2019;96(Suppl 1):65-79.
9. Devillé WLJM, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DAWM, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* 2 juin 2004;4:4.
10. 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 Berl Ger.* juin 2009;24(6):1199-204.
11. Expert Panel on Pediatric Imaging; Karmazyn BK, Alazraki AL, Anupindi SA, Dempsey ME, Dillman JR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Urinary Tract Infection-Child. *J Am Coll Radiol JACR.* mai 2017;14(5S):S362-71.
12. Bae HJ, Park YH, Cho JH, Jang KM. Comparison of 99mTc-DMSA Renal Scan and Power Doppler Ultrasonography for the Detection of Acute Pyelonephritis and Vesicoureteral Reflux. *Child Kidney Dis.* 31 oct 2018;22(2):47-51.
13. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. *J Urol.* mai 2010;183(5):1984-8.
14. Choi JY, Cho JH, Park YH. Power Doppler Sonography for the Upper Urinary Tract Infection in Children. *J Yeungnam Med Sci.* 1199059261;24(2):179-85.
15. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 avr 2010;10(4):240-50.
16. Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y, Grimpel 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.* juin 2015;22(6):665-71.
17. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ.* 25 août 2007;335(7616):395-7.
18. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2012;101(10):1018-31.
19. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr*

Nephrol Berl Ger. août 2005;20(8):1043-53.

20. 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*. juill 2015;136(1):e13-21.
21. Abedi SM, Mohammadjafari H, Hosseinimehr SJ, Mardanshahi A, Shahhosseini R. Imaging of renal cortex in nuclear medicine. *Clin Excell*. 10 mars 2014;2(1):50-69.
22. Sarikaya I, Albatineh AN, Sarikaya A. 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan versus MRI in pyelonephritis: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. nov 2020;41(11):1143-52.
23. 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*. mars 2005;35(3):275-81.
24. Simrén Y, Stokland E, Hansson S, Sixt R, Svensson PA, Lagerstrand KM. Diffusion weighted imaging is a promising method to detect acute pyelonephritis in non-sedated free breathing infants. *J Pediatr Urol*. juin 2020;16(3):320-5.
25. 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*. juin 2018;14(3):269.e1-269.e7.
26. 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 Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. mars 2016;49(3):746-55.
27. Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. [Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL): a novel biomarker for acute kidney injury]. *Harefuah*. févr 2011;150(2):111-6, 207, 206.
28. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(4):R84.
29. Kim BK, Yim HE, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. mars 2017;32(3):477-84.
30. 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*. juill 2015;78(1):48-55.
31. 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*. 1 déc 2009;24(12):2387-92.
32. 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*. janv 2016;54(1):55-61.
33. Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S. The Origin of Multiple Molecular Forms in Urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. déc 2010;5(12):2229-35.
34. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng SX, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*. févr 2011;17(2):216-22.
35. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 16 déc 2004;432(7019):917-21.
36. 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 U S A. 7 févr 2006;103(6):1834-9.

37. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol Oxf Engl. avr* 2013;207(4):663-72.
38. Mårtensson J, Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 21 août 2014;37(4):304-10.
39. Lubell TR, Barasch JM, Xu K, Ieni M, Cabrera KI, Dayan PS. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Diagnosis of Urinary Tract Infections. *Pediatrics.* déc 2017;140(6):e20171090.
40. Kift RL, Messenger MP, Wind TC, Hepburn S, Wilson M, Thompson D, et al. A comparison of the analytical performance of five commercially available assays for neutrophil gelatinase-associated lipocalin using urine. *Ann Clin Biochem.* mai 2013;50(Pt 3):236-44.
41. 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.
42. prodhomme_sfipp2012.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/prodhomme_sfipp2012.pdf
43. 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 Berl Ger.* nov 2014;29(11):2181-9.
44. Seo WH, Nam SW, Lee EH, Je BK, 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.* févr 2014;173(2):229-32.
45. Faletti R, Cassinis MC, Fonio P, Grasso A, Battisti G, Bergamasco L, et al. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient values versus contrast-enhanced MR imaging in the identification and characterisation of acute pyelonephritis. *Eur Radiol.* déc 2013;23(12):3501-8.
46. Sriman R, Venkatesh K, Mathew C, Pankaj M, Shankar R. Validity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of acute pyelonephritis in comparison with contrast-enhanced computed tomography. *Pol J Radiol.* 2020;85:e137-43.
47. Vivier PH, 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.* janv 2014;24(1):19-25.
48. Mårtensson J, Xu S, Bell M, Martling CR, Venge P. Immunoassays distinguishing between HNL/NGAL released in urine from kidney epithelial cells and neutrophils. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 9 oct 2012;413(19-20):1661-7.
49. Nickolas TL, Forster CS, Sise ME, Barasch N, Solá-Del Valle D, Viltard M, et al. NGAL (Lcn2) monomer is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease. *Kidney Int.* sept 2012;82(6):718-22.
50. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2015;1(1):CD009185.
51. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahani Hashemi H, Pirouzi M, Esmailzadehha N. Diagnostic Accuracy of the Quantitative C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children. *Malays J Med Sci MJMS.* oct 2013;20(5):40-6.
52. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* juill

2007;22(7):1002-6.

53. 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*. août 2004;114(2):e249-254.
54. 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*. mai 2013;131(5):870-9.
55. Bañuelos-Andrío L, Espino-Hernández M, Ruperez-Lucas M, Villar-Del Campo MC, Romero-Carrasco CI, Rodríguez-Caravaca G. Usefulness of analytical parameters in the management of paediatric patients with suspicion of acute pyelonephritis. Is procalcitonin reliable? *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2017;36(1):2-6.
56. Nickavar A, Safaeian B, Valavi E, Moradpour F. Validity of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as a Biomarker for Diagnosis of Children with Acute Pyelonephritis. *Urol J*. 10 oct 2016;13(5):2860-3.
57. Jagadesan I, Agarwal I, Chaturvedi S, Jose A, Sahni RD, Fleming JJ. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children. *Indian J Nephrol*. 2019;29(5):340-4.
58. Shaikh K, Rajakumar V, Osio VA, Shaikh N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for urinary tract infection and pyelonephritis: a systematic review. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juin 2021;36(6):1481-7.
59. 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 Berl Ger*. nov 2017;32(11):2079-87.
60. Krzemień 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. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1047:71-80.
61. Ghasemi K, Esteghamati M, Borzoo S, Parvaneh E, Borzoo S. Predictive Accuracy of Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for renal parenchymal involvement in Children with Acute Pyelonephritis. *Electron Physician*. févr 2016;8(2):1911-7.
62. 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*. déc 2014;46(12):2243-9.
63. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. avr 2015;30(4):677-85.
64. Levchenko EN, Lahy C, Lévy J, Ham HR, Piepsz A. Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juin 2001;16(6):503-6.

ANNEXE

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

Recommandations	Ponction sus-pubienne	Cathétérisme vésical	Milieu de jet
American Academy of Pediatrics 2016	BGN : pas de seuil CGP : > 10 ³ UFC/ml	>10 ⁵ UFC/ml	>10 ⁵ UFC/ml
National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2007	Pas de seuil	>10 ⁴ UFC/ml	>10 ⁵ UFC/ml
European Association of Urology (EAU). 2012	Pas de seuil	>5x10 ⁴ UFC/ml	Si symptomatique : >10 ⁴ UFC/ml Si asymptomatique : >10 ⁵ UFC/ml
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). 2007	BGN : pas de seuil CGP : >10 ³ UFC/ml	>10 ³ UFC/ml	>10 ⁵ UFC/ml
Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)	Pas de seuil	>10 ³ UFC/ml	>10 ⁴ UFC/ml

Annexe 2. Recommandations thérapeutiques initiales du GPII dans les PNA de l'enfant.

<u>Hospitalisation</u> : < 3 mois, ou sepsis, ou uropathie sévère sous-jacente	<u>Enfant > 3 mois aux urgences</u>	<u>Enfant > 3 mois en cabinet</u>
Céfotaxime 50 mg/kg/H8 (max 6 grammes) OU Ceftriaxone 50 mg/kg/j (IV Lente) (max 2 grammes) + Amikacine 30 mg/kg/j (IV Lente)	Si un traitement IV envisagé : Ceftriaxone 50 mg/kg/j (max 2 grammes) OU Amikacine 30 mg/kg/j Si un traitement PO envisagé (fièvre récente, état général conservé, pas d'antécédent d'IU ou uropathie, pas d'antibiothérapie récente) : Céfixime 4 mg/kg/H12	Si un traitement IM envisagé : Ceftriaxone 50 mg/kg/j (max 2 grammes) Si un traitement PO envisagé (fièvre récente, état général conservé, pas d'antécédent d'IU ou uropathie, pas d'antibiothérapie récente) : Céfixime 4 mg/kg/H12

Annexe 3. Sémiologie échographique de la PNA chez l'enfant, selon la société francophone d'imagerie pédiatrique et prénatale (SFIPP) (42) :

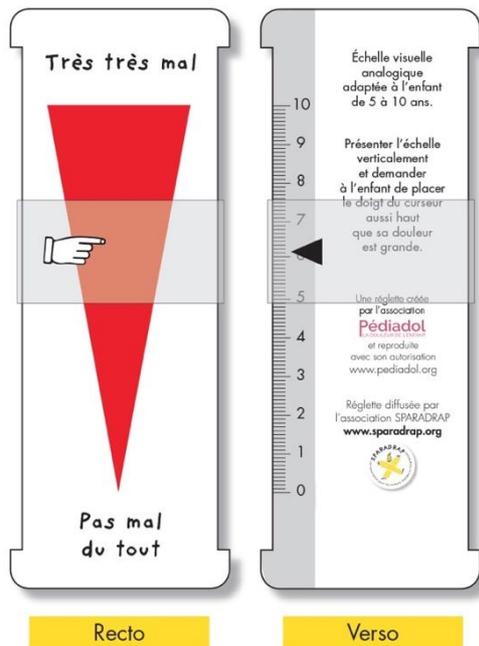
- Néphromégalie : il s'agit du premier signe d'infection rénale décrit dans la littérature, elle nécessite de mesurer de mensurations dans les deux axes du rein, de manière bilatérale. Elle s'accompagne souvent d'une hyperéchogénéité du parenchyme et d'une atténuation de la différenciation cortico-médullaire.
- Épaississement des parois pyélo-calicielles : il s'agit du deuxième signe rapporté dans la littérature, très sensible (il s'agit du signe le plus fréquemment observé) mais peu spécifique (peut également se retrouver en cas de reflux vésico-urétéral, chirurgie récente, lithiase, ...).
- Épaississement hyperéchogène de la graisse sinusale : il s'agit du deuxième signe le plus fréquemment observé dans l'atteinte infectieuse du haut appareil urinaire. Il s'agit d'un signe assez spécifique de l'atteinte infectieuse souvent associé à l'épaississement des parois pyéliquies, qu'il souligne. Il est expliqué par l'œdème interstitiel initiant la séquence d'infection parenchymateuse rénale.
- Foyer intra-parenchymateux hyper-échogène : il s'agit du signe le plus spécifique, qui atteste de l'atteinte néphritique.
- Foyer hypo-vascularisé en doppler couleur : reflet de l'ischémie localisée générée par l'obstruction tubaire aigue et œdème interstitiel.
- Hypotonie des cavités pyélocalicielles : reflet de la paralysie des parois urothéliales provoquée par les toxines exprimées par certains germes, signe non spécifique.

Annexe 4. Échelle EVENDOL

Nom		Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Antalgique		Evaluations suivantes			
						Evaluation à l'arrivée		Evaluations après antalgique ³			
						au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	R	R	R	R
								M	M	M	M
Expression vocale ou verbale											
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal		0	1	2	3						
Mimique											
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée		0	1	2	3						
Mouvements											
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe		0	1	2	3						
Positions											
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile		0	1	2	3						
Relation avec l'environnement											
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage		normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3						
Remarques		Score total /15									
		Date et heure									
		Initiales évaluateur									

¹ Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...
² A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.
³ Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).
 Echelle validée pour mesurer la douleur (aiguë ou prolongée avec atonie), de 0 à 7 ans, en pédiatrie, aux urgences, au SAMU, en salle de réveil, en postopératoire - Référence bibliographique : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129-130. Archives de Pédiatrie 2012, 19, 922, P42-44. Journées Paris Pédiatrie 2009 : 265-276. Pain 2012, 153 : 1573-1582. Contact : elisabeth.fourniercharriere@act.aphp.fr • © 2011 - Groupe EVENDOL

Annexe 5. Échelle EVA



Annexe 6. Indices de Performance

	Malades	Non malades
Test positif	VP	FP
Test négatif	FN	VN

VP : Vrai Positif
 VN : Vrai Négatif
 FP : Faux Positif
 FN : Faux Négatif

Sensibilité (Se) : probabilité d'obtenir un test positif chez les malades : $Se = \frac{VP}{VP + FN}$

Spécificité (Sp) : probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades : $Sp = \frac{VN}{VN + FP}$

Valeur prédictive positive (VPP) : probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valeur prédictive négative (VPN) : probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie
d'HIPPOCRATE,
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes
yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état
ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de parti ou de classe sociale
viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre
les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai
reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

RÉSUMÉ

Introduction : Les infections urinaires (IU) fébriles sont parmi les infections les plus fréquentes chez l'enfant. La pyélonéphrite aiguë (PNA) correspond à une IU fébrile avec atteinte parenchymateuse. Elle est définie par la présence de fièvre associée à un ECBU positif. Son diagnostic est difficile en raison de symptômes cliniques aspécifiques. De plus, les examens biologiques et radiologiques réalisés en pratique courante, ne permettent pas le diagnostic certain de lésion rénale. Pourtant, ce diagnostic est primordial puisque le risque est le développement de cicatrice rénale pouvant aboutir à des complications sévères. L'objectif de cette étude est l'évaluation de la protéine Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) plasmatique (NGALp) et urinaire (NGALu) comme marqueur prédictif d'une lésion rénale chez l'enfant atteint d'IU fébrile.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non randomisée, menée dans des services d'urgences pédiatriques, pendant une durée de trois ans. Les critères d'inclusion sont les patients âgés de quatre ans ou plus, présentant une première IU fébrile. L'IRM de diffusion constitue notre gold standard pour définir l'atteinte parenchymateuse. NGALp et NGALu sont dosés selon une nouvelle méthode automatisée d'immunodosage turbidimétrique. Le critère de jugement principal est l'évaluation de l'aire sous la courbe (Area Under Cover, AUC) de NGALp comme marqueur prédictif d'une lésion rénale dans les IU fébriles de l'enfant. Les critères de jugement secondaires évaluent la performance diagnostique (Sensibilité Se, Spécificité Sp, Valeur prédictive positive VPP, Valeur prédictive négative VPN) de NGALp, de NGALu, de la CRP, et de la PCT, l'AUC de ces biomarqueurs, les facteurs de risques associés à la présence de lésions rénales, ainsi que la performance diagnostique de l'échographie doppler rénale.

Résultats : Parmi les 50 patients inclus, l'analyse statistique est réalisée sur 27 patients (21 patients dans le groupe avec des lésions de PNA, 6 patients dans le groupe sans lésion de PNA). L'AUC de NGALp est de 0,65 [0,42-0,89]. Pour un seuil optimal de NGALp de 141,0 ng/ml, on retrouve une Se de 61,9% [38,4-81,9], une Sp de 83,3% [35,9-99,6], une VPP de 92,9 % [66,1-99,8] et une VPN de 38,5% [13,9-68,4]. Les taux moyens de NGALp, de la CRP, et de la PCT sont plus élevés dans le groupe avec lésions de PNA que dans le groupe sans lésion de PNA, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p > 0,05$). Concernant la CRP, et la PCT, leur AUC et leurs seuils optimaux sont respectivement de 0,71 [0,46-0,95] et 0,56 [0,30-0,82], de 26,4 mg/l et 0,8 ng/ml. La Se, Sp, VPP et VPN de la CRP sont respectivement de 81,0% [58,1-94,6], 66,7% [22,3-95,7], 89,5% [66,9-98,7] et 50,0% [15,7-84,3]. La Se, Sp, VPP et VPN de la PCT sont respectivement de 52,9% [27,8-77,0], 80,0% [28,4-99,5], 90,0% [55,5-99,7] et 33,3% [9,9-65,1]. L'AUC de NGALu est de 0,50 [0,12-0,88], la médiane de NGALu est plus élevée dans le groupe sans lésion de PNA que dans le groupe avec lésions de PNA (respectivement 189,5 ng/ml [67,2-2674,2] et 167,0 ng/ml [102,0-267,0]).

Conclusion : NGALp ne semble pas permettre un diagnostic fiable de lésion rénale chez les enfants présentant une IU fébrile. Néanmoins du fait de son excellente VPP, son utilisation pourrait être intéressante en pratique courante, pour permettre de guider la prise en charge et le choix de l'antibiothérapie initiale. NGALu ne semble pas être un biomarqueur performant dans cette indication.

Mots clés : *Infection urinaire fébrile, Pyélonéphrite aiguë, Pédiatrie, NGAL, IRM de diffusion*