

Utilité d'une CRP chez des enfants présentant de la fièvre ?

- **Question clinique** Quelle est l'exactitude d'une CRP dans le diagnostic d'une infection bactérienne, particulièrement si elle est sévère, chez les bébés et les enfants présentant de la fièvre ?
- **Contexte** La plupart des enfants qui présentent de la fièvre présente une affection spontanément banale qui ne nécessite aucun traitement spécifique. Peu de signes cliniques (enfant « pas bien », dyspnée, fièvre, diarrhée¹) sont suffisamment fiables pour distinguer les enfants pouvant bénéficier d'un traitement antibiotique de ceux qui n'en tireront aucun avantage. Les valeurs de CRP augmentent en cas d'affection inflammatoire ou infectieuse, davantage en cas d'infection bactérienne sévère. Ce taux peut-il servir de test diagnostique permettant de déterminer les enfants pouvant bénéficier d'un traitement antibiotique ?

Analyse

A. De Sutter

Référence

Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008;153:570-4.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE et EMBASE jusqu'en décembre 2007
- références des études incluses et de synthèses.

Etudes sélectionnées

- inclusion : études comparant une mesure de la CRP sanguine ou sérique au diagnostic microbiologique considéré comme gold standard de 1) infection bactérienne sévère versus banale ou non bactérienne ou 2) infection bactérienne versus non bactérienne
- exclusion : études chez des enfants hospitalisés, incluant plus de 10% de nouveau-nés, avec comme diagnostic de référence une affection spécifique (par ex méningite, gastro-entérite, arthrite), chez des enfants avec affection spécifique telle que cancer ou insuffisance rénale
- 10 études finalement incluses.

Population étudiée

- 2046 enfants (77 à 408 par étude) présentés dans un service d'urgence avec de la fièvre (niveau non défini dans quatre études)
- enfants < 1 mois : proportion faible (< 10%) dans 4 études.

Mesure des résultats

- qualité méthodologique évaluée grâce au score QUADAS 11 items
- sensibilité, spécificité, rapport de vraisemblance positif (LR+) et négatif (LR-) d'une CRP élevée pour le diagnostic d'une infection bactérienne sévère et pour le diagnostic différentiel d'infections bactériennes ou virales
- analyse en **modèle d'effets aléatoires**.

Résultats

- qualité non optimale des études
- diagnostic d'une infection bactérienne sévère : 7 études (1 091 enfants) ; prévalence d'une infection bactérienne sévère de 11 à 29% ; sensibilité de 0,77% (IC à 95% de 0,68 à 0,83) ; spécificité de 0,79% (IC à 95% de 0,74 à 0,83) ; LR+ de 3,64 (IC à 95% de 2,99 à 4,43) ; LR- de 0,29 (IC à 95% de 0,22 à 0,40) ; la CRP est un facteur prédictif indépendant d'une infection bactérienne sévère (N=5)
- diagnostic différentiel entre infection bactérienne et virale : 3 études (722 enfants) ; prévalence d'une infection bactérienne respectivement de 28%, 35% et 82% ; sommation non possible au vu de l'hétérogénéité des études.

Conclusion des auteurs

Chez des enfants avec de la fièvre lors de leur première présentation, la détermination du taux de CRP n'apporte qu'une information indépendante modérée pour exclure ou confirmer une infection bactérienne sévère. En raison de sa faible sensibilité, cette CRP ne peut être utilisée pour exclure toute infection bactérienne.

Financement : bourse de l'University of Queensland pour mise sur pied d'une nouvelle équipe.

Conflits d'intérêt : non mentionnés.

1. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538-46.
2. Van den Bruel A, Bartholomeeusen S, Aertgeerts B, et al. Serious infections in children: an incidence study in family practice. *BMC Fam Pract* 2006;7:23.
3. Herrera P, Duffau C. Usefulness of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infections in children. A review. *Rev Med Chil* 2005;133:541-6.
4. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26-9.
5. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;10:620-30.
6. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7; discussion 2007-8.
7. Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, et al. NHC-Standaard Kinderen met koorts (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
8. Van den Bruel A, Bruyninckx R, Vermeire E, et al. Signs and symptoms in children with a serious infection: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2005;6:36.

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse est exécutée selon les règles de l'art. La recherche dans la littérature, l'évaluation de la qualité des études et l'extraction de leurs données ont été effectuées selon la méthodologie de la Collaboration Cochrane. La recherche a été suffisamment large pour isoler toutes les études pertinentes, l'évaluation de la qualité s'est faite avec un outil validé, l'analyse et la sommation sont correctement réalisées. Seuls les résultats suffisamment homogènes ont été utilisés, en modèle d'effets aléatoires bivarié pour obtenir les estimations sommées des sensibilités et spécificités avec leur intervalle de confiance.

La qualité des études incluses n'était pas optimale : dans la plupart des études, le nombre de sorties d'étude et le sort réservé aux résultats non interprétables est peu décrit. Aucune étude ne donne suffisamment de détails pour évaluer si les chercheurs qui interprètent les résultats des tests de références connaissent les résultats de la CRP. Ces éléments peuvent occasionner d'importants biais, pouvant, en réalité, affaiblir la valeur diagnostique de la CRP.

Interprétation des résultats

Toutes les études incluses dans cette méta-analyse sont réalisées dans des services d'urgence, ce qui explique la prévalence élevée d'infections bactériennes sévères dans cette population d'étude. En pratique de médecine générale, la prévalence d'infection sévère chez des enfants avec fièvre est de 1%². Cette prévalence plus faible limite l'utilité clinique du test en médecine générale. Si le risque a priori d'une infection bactérienne sévère chez un enfant avec de la fièvre est de 7% dans un service d'urgence, le risque a posteriori en cas de CRP augmentée est de 22% et en cas de CRP normale de 2%. Avec une prévalence de 1% en médecine générale, le risque a posteriori en cas de CRP augmentée est de 4% et en cas de CRP normale de 0,3%. La force excluante et surtout la force probante de la CRP pour le diagnostic d'une infection bactérienne sévère chez des enfants présentant de la fièvre sont donc de faible utilité en médecine générale.

Autres études

Une précédente synthèse méthodique, incluant des études moins récentes, dont 4 études en milieu hospitalier, concluait que la détermination de la CRP chez des enfants avec fièvre n'apportait pas d'élément pour la décision de prescrire ou non un antibiotique³. Une autre synthèse méthodique⁴, dans laquelle aucune des études ne répondait à tous les critères de qualité fixés, montrait que la mesure de la CRP n'avait ni sensibilité ni spécificité suffisantes pour permettre d'exclure ou de confirmer la présence d'un infiltrat pulmonaire (N = 6 études) ou une étiologie bactérienne (N = 12 études) en cas d'infection des voies

respiratoires inférieures. La synthèse méthodique analysée ici inclut 3 études comparant le dosage de la procalcitonine (PCT) à celui de la CRP. Ces études montrent une meilleure sensibilité et une valeur prédictive négative plus forte pour la PCT versus CRP. Une précédente synthèse méthodique⁵ montrait une sensibilité de 83 à 100% pour la PCT avec une spécificité de 70 à 100% pour le diagnostic d'une septicémie ou d'une méningite. Une étude récente incluant 458 patients répartis dans 53 pratiques de médecine générale⁶ montrait une réduction de 72% dans les prescriptions d'antibiotiques en cas de mesure de la PCT. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour conclure quant à la valeur diagnostique de la PCT en médecine générale.

Pour la pratique

Considérer une infection bactérienne sévère comme une infection virale banale et laisser le petit enfant au domicile sans traitement pour apprendre ensuite qu'il a pu être sauvé juste à temps (ou pire), c'est le cauchemar de tout médecin (généraliste). Pour éviter cette situation, des antibiotiques sont très souvent inutilement prescrits. Différencier une infection bactérienne sévère d'une infection virale sévère est tâche quasi impossible sur le plan clinique. Un test simple, même s'il nécessite un prélèvement de sang, qui nous permettrait de poser ce diagnostic différentiel serait certainement une plus-value. La présente méta-analyse semble montrer que la mesure de la CRP n'apporte pas de réponse pour la détermination d'une infection bactérienne sévère chez un enfant avec de la fièvre. Le guide de pratique du NHC concernant la fièvre chez l'enfant⁷ conclut qu'aucun test de laboratoire n'est suffisamment spécifique pour identifier à un stade précoce les enfants présentant une infection sévère. En attendant un tel test, nous devons nous fier encore à notre impression clinique, à notre sentiment de certitude/incertitude. Une étude qualitative⁸ incluant 18 enfants hospitalisés pour une pathologie sévère montre que les principaux signes de ce diagnostic sont une modification du comportement (irritabilité ou somnolence), des pleurs (gémissements ou pleurs inconsolables), une impression des parents (tableau de maladie différent des précédents, symptômes sévères et persistants, survenue d'un événement critique).

Conclusion de Minerva

Cette étude montre que la seule mesure de la CRP n'apporte probablement qu'une information très limitée pour exclure ou confirmer une infection sévère. Ce test doit toujours être interprété dans le contexte des manifestations cliniques et n'est pas suffisamment exact pour exclure une infection sévère.