

## Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>3</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>5</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>13</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>17</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>18</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>22</b>

## Introduction

En médecine de premier recours, une mono- ou oligoarthrite aiguë doit faire évoquer en premier lieu une arthrite septique. Une arthrite microcristalline, une arthrite rhumatismale ou une poussée congestive d'arthrose sont les principaux diagnostics à évoquer ensuite. L'arthrite septique requiert un diagnostic urgent en raison de la mise en jeu du pronostic fonctionnel de l'articulation, voire du pronostic vital du patient<sup>1</sup>. Elle nécessite une prise en charge hospitalière urgente, tandis que les autres arthrites peuvent être traitées en ambulatoire dans un délai moins urgent. Cette difficulté diagnostique incite le praticien à adresser facilement le patient aux urgences. Or, l'arthrite septique reste un diagnostic relativement peu fréquent : approximativement 18% (8-27%) des patients se présentant aux urgences pour une monoarthrite aiguë sont atteints d'arthrite septique<sup>2</sup>.

Les éléments d'orientation de première ligne actuellement utilisés sont la protéine C réactive (PCR) et les globules blancs (GB), et le gold standard pour le diagnostic d'arthrite septique est à ce jour la microbiologie sur ponction de liquide articulaire, dont les résultats sont disponibles en 2 à 5 jours, et positifs uniquement dans 75% des cas<sup>3</sup>.

La PCR est sensible mais peu spécifique pour le diagnostic d'arthrite septique<sup>4</sup>. De plus, sa valeur peut être faussement abaissée par certains traitements des rhumatismes inflammatoires ou microcristallins (corticoïdes, anti-interleukine 6), rendant le diagnostic différentiel d'une arthrite septique plus difficile. Les GB ne sont pas non plus spécifiques pour le diagnostic d'arthrite septique<sup>5</sup> et peuvent être augmentés dans certaines situations cliniques (exercice physique, anxiété, tabagisme...<sup>6,7</sup>) et lors de la prise de certains traitements (lithium, corticostéroïdes...)<sup>6,7</sup>.

La procalcitonine (PCT) est un peptide de 116 acides aminés<sup>8</sup>. Elle est le précurseur de la calcitonine, sécrétée au niveau des cellules C de la thyroïde, et en moindre mesure au niveau des cellules neuroendocrines pulmonaires. Cette sécrétion est régulée par le gène CALC-1 situé sur le chromosome 11. En situation physiologique, ce gène s'exprime de façon sélective dans les cellules neuroendocrines thyroïdiennes. La quasi-totalité de la procalcitonine sécrétée est transformée en calcitonine, le dosage de la PCT en situation physiologique est donc virtuellement nul (< 0,05 ng/mL). En situation d'infection bactérienne, le taux de PCT sanguin augmente en réponse à des stimulations encore mal définies. Les cytokines inflammatoires semblent impliquées (notamment le tumor necrosis factor (TNF), les

interleukines (IL) -1, IL-2 et IL-6)<sup>9</sup>. La PCT est également élevée dans certaines situations non septiques : maladie de Still, maladie de Kawasaki, post-traumatisme grave, cancer médullaire de la thyroïde, cancer du poumon à petites cellules, pancréatite, choc cardiogénique<sup>4</sup>.

Le rôle de l'augmentation de la procalcitonine plasmatique en cas d'infection n'est pas connu. Elle représente cependant un marqueur pronostique avec une gravité de l'affection d'autant plus élevée que son taux plasmatique est élevé<sup>10</sup>, et son immunoneutralisation permet une augmentation de la survie chez des modèles animaux de sepsis<sup>11</sup>.

La concentration plasmatique de la PCT commence à s'élever 4 heures après une stimulation par une endotoxine, atteignant un pic 6 à 8 heures après, puis une phase de plateau pendant plus de 24 heures. Il n'existe pas d'enzyme plasmatique détruisant la PCT. Ainsi, la PCT sécrétée dans le plasma durant les infections bactériennes possède une demi-vie de 25 à 30 heures<sup>8</sup>. En opposition, la PCR n'atteint son pic qu'au bout de 24 à 48 heures<sup>12</sup>. Le taux de PCT n'est pas diminué par la prise d'anti-TNF ou d'anti IL-6<sup>13</sup>, ni de corticoïdes. Il n'est pas non plus lié à la leucocytose et peut donc avoir un intérêt en cas de neutropénie<sup>14</sup>.

La PCT est disponible en ville, les résultats sont rapidement disponibles, même si son coût n'est pas négligeable (environ 20€, 73B avec B=0,27€)<sup>15</sup>. Les dosages de PCR et de GB coûtent 8B et 25B respectivement (soit 2,16€ et 6,75€).

La procalcitonine pourrait donc être un marqueur prometteur dans l'arsenal diagnostique d'une arthrite aiguë indifférenciée.

Ce travail a pour but de déterminer la performance diagnostique de la PCT, seule ou en association avec la CRP ou les GB, devant une mono- ou une oligoarthrite aiguë, notamment sa capacité à éliminer le diagnostic d'arthrite septique.

## Matériel et méthode

### Sujets

Etude rétrospective sur dossiers des hôpitaux universitaires de Marseille (CHU), de patients ayant consulté entre janvier 2017 et septembre 2019 en rhumatologie, aux urgences, en infectiologie ou en services de chirurgie orthopédique ou de la main pour une suspicion d'arthrite dont la cotation CIM 10 était compatible avec une suspicion d'arthrite septique (annexe 1), et ayant eu un dosage de procalcitonine au cours du séjour.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge supérieur à 18 ans et arthrite aiguë évoluant depuis moins de 3 mois<sup>17</sup>.

Le diagnostic d'arthrite était clinique ou confirmé par des examens d'imagerie médicale (échographie, IRM). Les suspicions d'arthrites cliniques, infirmées par les examens d'imagerie ont été exclues.

Les autres critères d'exclusion étaient les suivants : âge inférieur à 18 ans, arthrite chronique > 3 mois, nombre d'articulations touchées supérieur ou égal à 4 (polyarthrite), infection concomitante, antibiothérapie préalable pour une autre cause que la suspicion d'arthrite septique.

Le « gold standard » pour le diagnostic d'arthrite septique repose sur le diagnostic final retenu, basé sur les symptômes, les cultures bactériologiques, les résultats d'examens d'imagerie et/ou la réponse aux antibiotiques.

Les différents rhumatismes inflammatoires inclus répondent aux critères de classification suivants : ACR EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde et positivité des anticorps anti-CCP, critères CASPAR pour les rhumatismes psoriasiques, critères diagnostiques de la maladie de Still selon Fautrel et coll.<sup>18</sup>

### **Analyses biologiques**

Dosage de la PCT par méthode d'électrochimiluminescence ECLIA, analyseur COBAS® E411 Roche Diagnostic. Domaine de mesure : 0,02 ng/mL – 100 ng/mL.

Seuil de positivité 0,5 ng/mL. Si taux > 2ng/mL, le risque d'infection est élevé d'après les normes du constructeur.

Nous avons également recueilli sur dossier les dosages de la PCR (norme de laboratoire < 5 mg/L) et des GB (norme du laboratoire < 10 G/L) à la même date que le recueil de la PCT.

### **Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel EXCEL 2016 et l'adon XLSTAT version 2016. La distribution de l'échantillon de population, ainsi que les différents paramètres définissant l'échantillon, ne suivaient pas une loi normale après analyse par le test de Shapiro-Wilk.

Les variables continues ont été comparées via le test de Mann-Whitney. Les variables continues sont présentées par leur moyenne (déviation standard (DS)) et leur médiane. Des analyses univariées ont été utilisées pour examiner les associations des différents paramètres entre les groupes.

L'efficacité diagnostique de la PCT, de la PCR et des GB a été évaluée par l'aire sous la courbe (AUC) de la courbe « Receiver Operating Characteristic » (ROC) correspondante. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative, la valeur prédictive positive, le rapport de vraisemblance positif et le rapport de vraisemblance négatif ont été examinés par des tableaux construits 2 x2 ou par l'analyse des courbes ROC.

La corrélation entre les différents paramètres a été déterminée via le coefficient de corrélation de Spearman.

Le test du Khi-2 a été utilisé pour comparer les données qualitatives.

Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

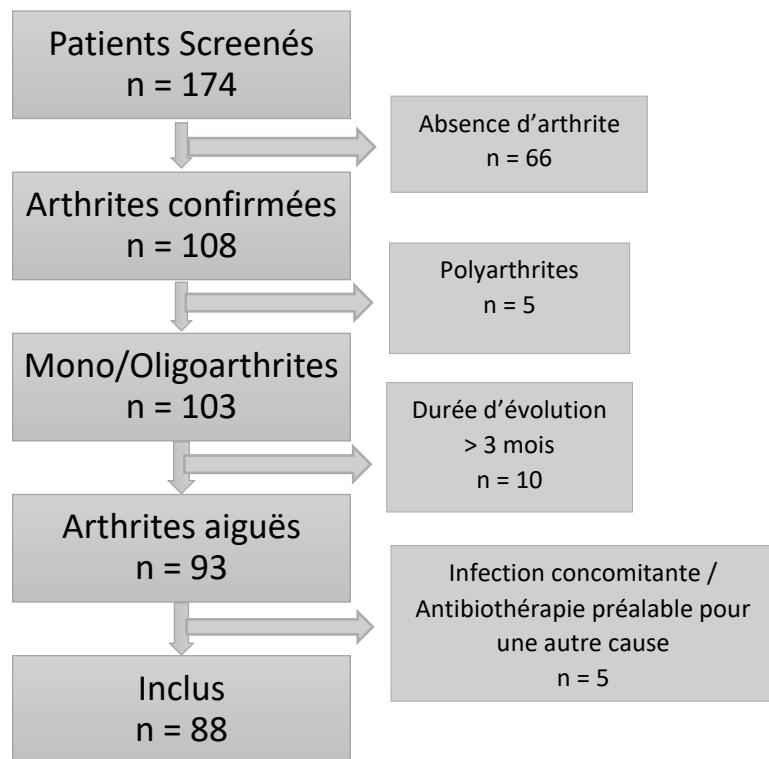
### CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS

Au total, 174 dossiers ont été screenés entre mars 2019 et juin 2020. Les dossiers ne présentant pas d'arthrite, une présentation à type de polyarthrite ( $\geq 4$  articulations touchées) ou une arthrite chronique ( $> 3$  mois d'évolution), ainsi que ceux présentant une infection concomitante traitée ou non, ont été exclus. Une prise d'antibiotiques préalable pour l'indication « suspicion d'arthrite septique » n'a pas été considérée comme un critère d'exclusion afin de se rapprocher au plus de la pratique clinique quotidienne. Quatre-vingt-huit patients ont été inclus (Figure 1).

Les patients ont été classés en deux groupes selon le diagnostic final : arthrites septiques ( $n=46$ ) et arthrites non septiques ( $n=42$ ). Dans le groupe arthrites septiques, on compte 19 patients atteints d'arthrite septique sur matériel chirurgical.

Les différents diagnostics sont rapportés dans le Tableau 1.

Figure 1 - Flow Chart



Les patients étaient majoritairement des hommes (58%), avec un âge moyen de 64 ans (Tableau 2).

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge des patients ou leur sexe.

Parmi les arthrites septiques, les microorganismes isolés étaient majoritairement *Staphylococcus aureus* (n=21), puis *Streptococcus agalactiae* (n=4), *Escherichia coli* (n=3), *Streptococcus oralis* (n=3), *Staphylococcus epidermidis* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Streptococcus mitis* (n=1), *Staphylococcus capitis* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Micrococcus luteus* (n=1), *Fusobacterium necrophorum* (n=1), *Streptococcus constellatus* (n=1). Quatre arthrites septiques étaient polymicrobiennes et 12 sont restées sans documentation bactériologique : le diagnostic a été retenu devant la présentation clinique, paraclinique et l'évolution sous antibiotiques.

Tableau 1 - Diagnostics

Diagnostic	Effectif n = 88	Proportion
<b>Arthrite septique</b>	46	52.3%
Sur articulation native	27	30.7%
Sur PTH <sup>*</sup>	8	9.1%
Sur PTG <sup>†</sup>	6	6.8%
Sur autre matériel chirurgical	5	5.7%
<b>Goutte</b>	14	15.9%
<b>Chondrocalcinose</b>	8	9.1%
<b>Arthrite aseptique indifférenciée</b>	5	5.7%
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	4	4.5%
<b>Dermohypodermite</b>	3	3.4%
<b>Arthrose</b>	2	2.3%
<b>Maladie de Still</b>	1	1.1%
<b>Arthrite sénile hémorragique destructrice</b>	1	1.1%
<b>RS3PE</b>	1	1.1%
<b>Arthrite virale</b>	1	1.1%
<b>Rhumatisme psoriasique</b>	1	1.1%
<b>Hémarthrose sur rupture de coiffe</b>	1	1.1%

<sup>\*</sup>Prothèse totale de hanche. <sup>†</sup>Prothèse totale de genou.

#### CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS

La prévalence de l'arthrite septique dans notre échantillon de patients se présentant avec une mono ou oligoarthrite aiguë est de 52,3% [IC 95% 41,8-62,71].

Les moyennes de durée d'évolution des arthrites avant réalisation des dosages biologiques étaient de  $9,8 \pm 14,1$  jours et  $16,6 \pm 20,9$  jours dans le groupe arthrites septiques et arthrites non septiques respectivement (différence non significative  $p = 0,09$ ).

Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre le taux de PCT et le sexe ou l'âge avec respectivement un coefficient de Spearman à 0,002 ( $p = 0,72$ ) et à 0,036 ( $p = 0,08$ ).

Les taux de PCT et de PCR étaient significativement supérieurs dans le groupe arthrite septique (Tableau 2).

Tableau 2 - Caractéristiques des patients n = 88

		Arthrites septiques (n=46)		Arthrites non septiques (n=42)		p*
Sexe masculin, n (%)		27 (59%)		24 (57%)		0,883
Variables		Moyenne (DS) <sup>J</sup>	Médiane (min-max)	Moyenne (DS)	Médiane (min-max)	-
Age (ans)		64,0 (19,01)	68 (19 – 91)	64,24 (20,6)	69 (24 – 96)	0,84
PCT (ng/mL)		5,56 (15,9)	0,24 (1,01 – 73)	1,19 (5,0)	0,08 (0,01 – 31)	0,0001
PCR (mg/L)		198,0 (137,1)	156 (5,4 – 572,9)	103,5 (83,0)	87 (1,2 – 337,7)	0,0001
GB (G/L)		11,94 (5,5)	11 (4,5 – 30)	9,73 (3,2)	9,32 (3,64 – 18)	0,036
Durée d'évolution (j)		9,8 (14,2)	5 (1 – 65)	16,6 (20,9)	6,5 (1 – 75)	0,094

\* les données quantitatives ont été analysées à l'aide du test de Mann-Whitney lorsque leur distribution ne suivait pas une loi normale.

Les données qualitatives ont été analysées à l'aide du test du khi-2. Une valeur < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

– La moyenne et son écart type (DS) sont fournies à titre d'information mais, les variables ne suivant pas une loi normale, la médiane est plus informative.

#### PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES BIOMARQUEURS INFLAMMATOIRES

La performance de la PCT, de la PCR et des GB pour le diagnostic d'arthrite septique a été évaluée à l'aide de courbes ROC. L'aire sous la courbe ROC de la PCT était à 0,726 [IC 95% : 0,626-0,827], celle de la PCR était également à 0,726 [IC 95% : 0,622-0,830]. Enfin celle des GB était à 0,612 [IC 95% : 0,496-0,729] (Figure 2).

La sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), rapport de vraisemblance positif (RVP) et rapport de vraisemblance négatif (RVN) de la PCT pour le diagnostic d'arthrite septique pour différents seuils sont disponibles dans le Tableau 3. Les seuils de 0,07 ng/mL 0,20 ng/mL et 0,50 ng/mL ont été choisis car ils présentent respectivement les caractéristiques suivantes : sensibilité 0,80, meilleur index de Youden<sup>19</sup> et seuil de positivité du laboratoire. Les autres seuils choisis sont ceux proposés dans la littérature.

Figure 2 - Courbes ROC

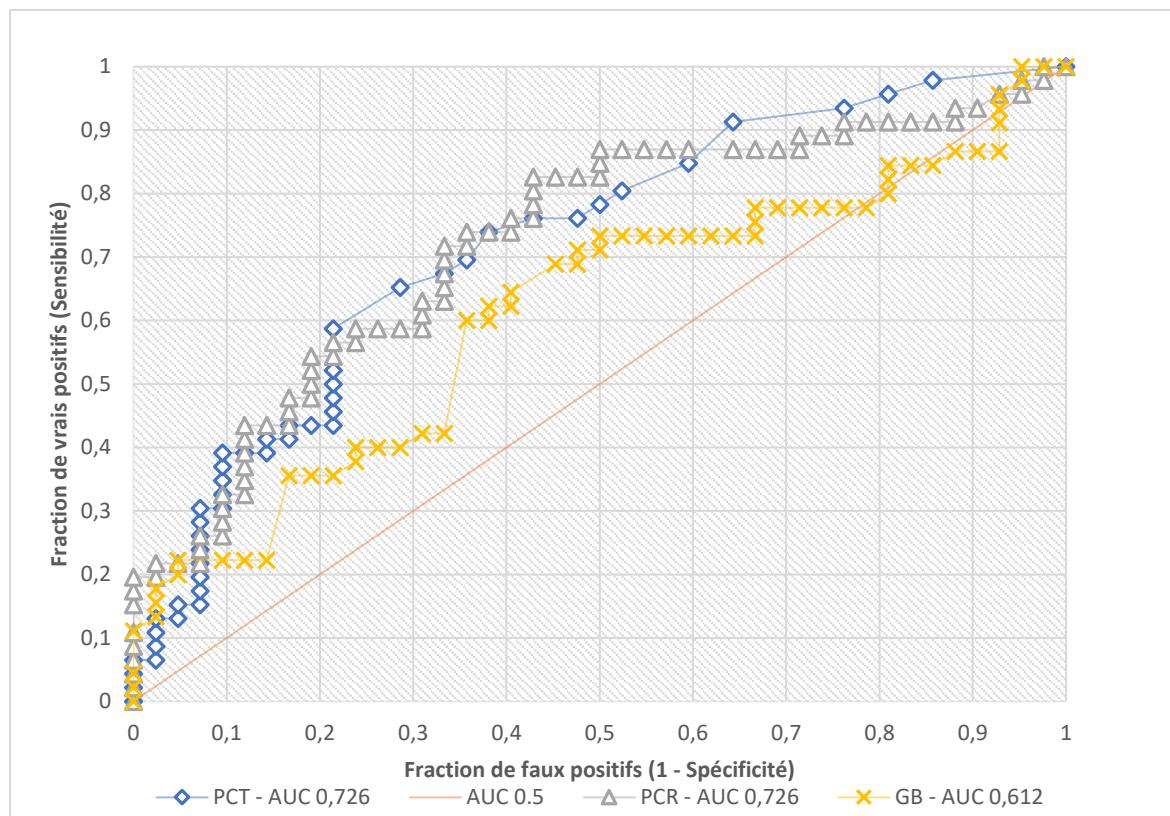


Tableau 3 - PCT : Se, Sp, VPP, VPN, RVP, RVN à différents seuils de positivité

Seuil de PCT ng/mL	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RVP	RVN
<b>0,07</b>	0,80	0,48	0,63	0,69	1,54	0,41
<b>0,1</b>	0,76	0,52	0,64	0,67	1,60	0,46
<b>0,2<sup>j</sup></b>	0,59	0,79	0,75	0,64	2,74	0,53
<b>0,25</b>	0,48	0,79	0,71	0,58	2,23	0,66
<b>0,4</b>	0,39	0,86	0,75	0,56	2,74	0,71
<b>0,5</b>	0,39	0,88	0,78	0,57	3,29	0,69

<sup>j</sup> Index de Youden (Se + Sp - 1) le plus élevé (0,38)

De même, les sensibilité, spécificité, VPP, VPN, RVP et RVN de la PCR et des GB à différents seuils sont rapportés dans les Tableau 4 et 5. Le seuil présentant le meilleur index de Youden est 95 mg/L (Youden = 0,40) et 11 G/L (Youden = 0,24) pour la PCR et les GB respectivement.

Tableau 4 - PCR : Se, Sp, VPP, VPN, RVP, RVN à différents seuils

Seuil de PCR mg/L	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RVP	RVN
<b>5</b>	1	0,02	0,53	1	1	0
<b>50</b>	0,87	0,29	0,57	0,67	1,22	0,46
<b>95*</b>	0,83	0,57	0,68	0,75	1,93	0,30
<b>98</b>	0,80	0,57	0,67	0,73	1,88	0,34
<b>150</b>	0,54	0,79	0,74	0,61	2,54	0,58

\* Meilleur index de Youden (0,40)

Tableau 5 – GB : Se, Sp, VPP, VPN, RVP et RVN à différents seuils

Seuil de GB G/L	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	RVP	RVN
<b>7,2</b>	0,80	0,19	0,51	0,47	0,99	1,05
<b>10</b>	0,62	0,60	0,62	0,60	1,54	0,64
<b>11<sup>1</sup></b>	0,60	0,64	0,64	0,60	1,68	0,62
<b>13</b>	0,36	0,83	0,70	0,55	2,13	0,77
<b>15</b>	0,22	0,91	0,72	0,52	2,33	0,86

<sup>1</sup> Meilleur index de Youden (0,24)

Nous avons ensuite testé des modèles d'association de marqueurs biologiques construits avec les opérateurs booléens « et » et « ou ». Pour déterminer les valeurs seuil de PCT, PCR et GB considérées comme positives, nous avons considéré deux situations : la première utilisant le meilleur index de Youden (sensibilité et spécificité ont le même poids), la deuxième favorisant la sensibilité que nous avons arbitrairement établie à 80% pour chacun des biomarqueurs isolément. Pour un index de Youden optimal, le seuil de positivité de la PCT est de 0,20 ng/mL, celui de la PCR à 95 mg/mL et celui des GB à 11 G/L. Ces valeurs définissent un premier panel de biomarqueurs. Le seuil de sensibilité de la PCT à 80 % est de 0,07 ng/mL, celui de la PCR à 98 mg/L, et celui des GB à 7,2 G/L, définissant le deuxième panel testé (tableau 6).

Les modèles « ou » permettent habituellement d'augmenter la sensibilité et la valeur prédictive négative par rapport à l'utilisation de chaque marqueur pris de façon isolée. Dans un modèle « ou », le test est positif si au moins un des biomarqueurs est supérieur à son seuil de positivité. Cependant, ces modèles sont peu spécifiques. A l'inverse, les modèles « et » sont généralement plus spécifiques et possèdent une valeur prédictive positive élevée mais leur sensibilité et leur valeur prédictive négative sont plus faibles<sup>20</sup>. Dans un modèle « et », le test est positif si tous les biomarqueurs sont supérieurs à leur seuil de positivité.

Dans notre cas, un modèle « ou » semble plus indiqué car permettant d'éliminer au mieux les faux négatifs.

Nous avons ensuite calculé les probabilités post-test de la PCT, de la PCR, des GB, des modèles PCT « ou » PCR et PCR « ou » GB (valeurs seuils déterminées pour une sensibilité à 80%), en considérant la prévalence de notre cohorte (52,3 %) et celle retrouvée dans la littérature (20 %).

Tableau 6 - Performances diagnostiques de modèles d'association de biomarqueurs

		Se	Sp	VPP	VPN	RVP [IC 95%]	RVN [IC 95%]
Meilleur index de Youden*	PCT « ou » PCR	0,89	0,5	0,66	0,81	1,78 [1,3-2,45]	0,22 [0,09-0,53]
	PCT « et » PCR	0,52	0,86	0,8	0,62	3,65 [1,66-8,05]	0,56 [0,40-0,77]
	PCR « ou » GB	0,93	0,38	0,62	0,84	1,51 [1,18-1,94]	0,17 [0,05-055]
Sensibilité 80 % <sup>†</sup>	PCT « ou » PCR	0,96	0,36	0,62	0,88	1,49 [1,19-1,89]	0,12 [0,03-0,5]
	PCT « et » PCR	0,65	0,36	0,53	0,48	1,01 [0,75-1,38]	0,97 [0,55-1,72]
	PCR « ou » GB	1	0,12	0,55	1	1,14 [1,02-1,27]	0

\* Meilleur index de Youden : PCT = 0,20 ng/mL, PCR = 95 mg/L, GB = 11 G/L.

† Sensibilité 80 % : PCT = 0,07 ng/mL, PCR = 98 mg/L, GB = 7,2 G/L.

Modèles PCT « ou » PCR ou « GB », PCT « et » PCR « et » GB, PCR « et » GB, PCT « et » GB, PCT « et » GB présentés dans le tableau S1 en annexe. Ces modèles possèdent des performances diagnostiques moindres que les modèles présentés ici.

Dans notre population, la probabilité post-test d'arthrite septique diminue à 32 % si la PCT est inférieure à 0,07 ng/mL, elle augmente à 63 % si la PCT est supérieure à 0,07 ng/mL. Pour une prévalence de 20 %, les probabilités post-test sont de 10 % et 28 % si les valeurs de PCT sont respectivement inférieures ou supérieures à 0,07 ng/mL (Figure 3a).

De même, la probabilité post-test d'arthrite septique dans notre population diminue à 28 % si la PCR est inférieure à 98 mg/L et augmente à 67 % si elle est supérieure. Pour une prévalence de 20 %, les probabilités post-test sont de 8 % et 32 % respectivement si la PCR est inférieure ou supérieure à 98 mg/L (Figure 3c).

Avec le modèle « PCT ou PCR », les probabilités post-test pour un test négatif (les deux marqueurs sont inférieurs à leur seuil de positivité), sont de 11 % et 3 % respectivement pour les prévalences de 52,3 % et 20 % (Figure 3b).

Figure 3 - Nomogrammes de Fagan

Figure 3a :  
PCT seule seuil 0,07 ng/mL

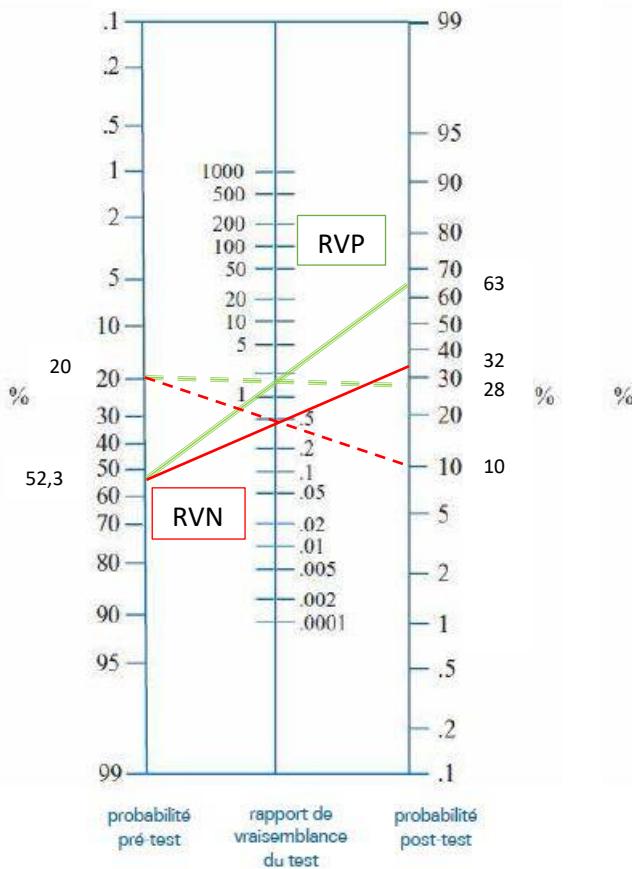


Figure 3b :  
Modèle PCT (0,07ng/mL) ou PCR (98 mg/L)

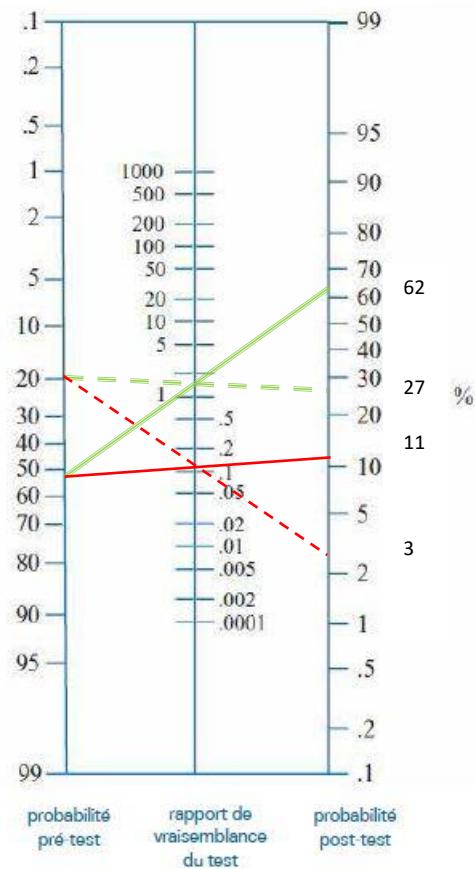


Figure 3c :  
PCR seule seuil 98 mg/L

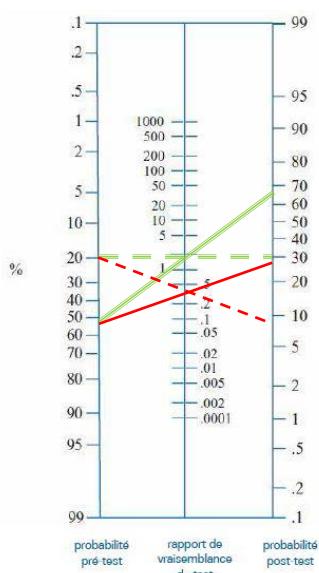


Figure 3d :  
GB seuls seuil 7,2 G/L

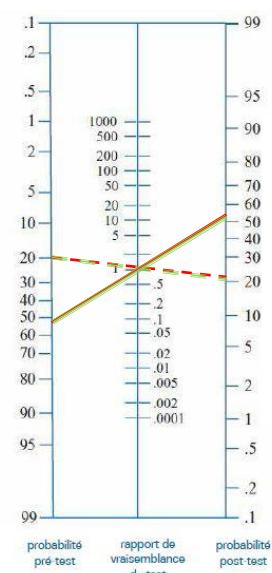
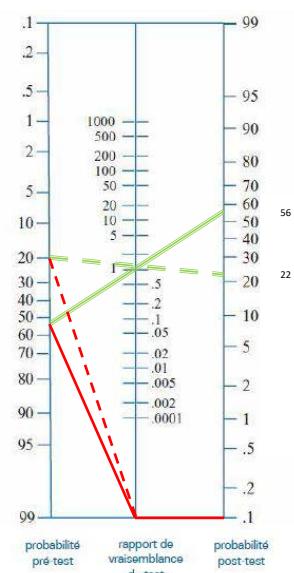


Figure 3e :  
Modèle PCR (98mg/L) ou GB (7,2 G/L)



Utilisation des RVP (vert ) et RVN (rouge ) avec notre prévalence de 52,3% (traits continus)  
Utilisation des RVP et RVN avec la prévalence de 20% (pointillés)

Enfin, le modèle utilisant la PCR « ou » les GB à leurs seuils respectifs de 98 mg/L et 7,2 G/L (sensibilité = 80 %) permet d'obtenir un RVN à 0, soit une probabilité post-test négligeable si le test est négatif (Figure 3e).

Une analyse en sous-groupes pour comparer les taux de PCT et PCR entre les arthrites septiques sur matériel chirurgical et les arthrites septiques sur articulation native retrouve une médiane [min-max] de PCT à 0,56 ng/mL [0,050 - 73] et 0,17 ng/mL [0,01 - 12] respectivement ( $p = 0,003$ ), et une médiane de PCR à 195,5 mg/L [20,6 – 572,9] et 140,6 mg/L [5,4 – 501,3] respectivement ( $p = 0,11$ ). Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative avec les GB ( $p = 0,68$ ).

## Discussion

Nous avons analysé la performance diagnostique de la PCT chez 88 patients suspects d'arthrite septique. Quarante-six arthrites septiques ont été diagnostiquées (52,3%). Une sensibilité de 80 % est obtenue au seuil de 0,07 ng/mL au détriment d'une spécificité à 48 %. Au contraire, le seuil du laboratoire de 0,5 ng/mL permet une spécificité à 88% pour une sensibilité à 39%. Les rapports de vraisemblance sont modérés (RVN au seuil de 0,07 ng/mL : 0,41 et RVP au seuil de 0,5 ng/mL : 3,29)<sup>21</sup>. Les seuils intermédiaires ne sont ni sensibles ni spécifiques.

La valeur de l'AUC de la PCT est la même que celle de la PCR, marqueur que l'on sait sensible mais peu spécifique<sup>4,22,23</sup>. Pour améliorer ces performances, nous avons considéré l'association de la PCT, de la PCR et/ou des GB aux valeurs seuils correspondant au meilleur indice de Youden, puis aux valeurs seuils permettant une sensibilité de 80%. Les modèles PCT « ou » PCR et PCR « ou » GB, aux valeurs seuils de sensibilité à 80 % offrent un RVN respectivement d'intérêt diagnostic fort et très fort.

## RECHERCHE D'UN SCORE COMPOSITE

L'utilisation du modèle PCT « ou » PCR aux valeurs seuils 0,07 ng/mL et 98 mg/L respectivement nous a permis d'obtenir une bonne sensibilité (96 %) et un RVN d'intérêt fort (0,12) au détriment toutefois de la spécificité (36 %). Autrement dit, la probabilité d'être atteint d'arthrite septique est divisée par 8 si la PCT est inférieure à 0,07 ng/mL et si la PCR est inférieure à 98 mg/L, ce qui en fait un outil valable d'élimination diagnostic. En revanche, la probabilité d'être atteint d'arthrite septique si l'une de ces deux valeurs est supérieure au

seuil défini ne sera multipliée que de 1,35 environ, ce qui n'augmente pas suffisamment la probabilité post-test pour confirmer le diagnostic.

Le modèle « ou » associant la PCR et les GB aux valeurs seuils de 98 mg/L et 7,2 G/L respectivement, a permis d'obtenir une sensibilité à 100%, et un RVN à 0. Ce modèle est donc le plus performant pour écarter le diagnostic d'arthrite septique dans notre étude.

#### PREVALENCE DE L'ARTHRITE SEPTIQUE DANS NOTRE SERIE

La prévalence de l'arthrite septique dans notre étude (52,3 %) est beaucoup plus élevée que dans la littérature (environ 20 %<sup>23,24</sup>). Nous l'expliquons par un biais de recrutement : nous avons étudié uniquement les dossiers d'arthrites aiguës qui avaient eu un dosage de PCT, c'est-à-dire une probabilité clinique importante d'infection. De plus, l'inclusion des IOAP augmente notre prévalence. En effet, une articulation prothétique est plus à risque d'être atteinte d'arthrite septique<sup>25</sup>. Dans notre cohorte, les IOAP représentent 41 % de nos arthrites septiques.

Dans la population générale, la prévalence de l'arthrite septique est difficile à estimer. L'incidence a cependant été évaluée à 4-10/100 000 personnes par an<sup>26</sup>. Il est légitime de penser que la prévalence réelle en population générale est très largement inférieure à celle retrouvée dans notre étude. La VPN en « vraie vie » est donc probablement meilleure que celle trouvée dans notre population.

#### EXTRAPOLATION DES RESULTATS

La prévalence élevée de l'arthrite septique dans notre population par rapport à la population générale ne nous permet pas d'extrapoler les VPP et VPN. Les RVP et RVN en revanche ne sont pas modifiés par la prévalence car ils ne dépendent que de la sensibilité et de la spécificité.

Avec le modèle PCT « ou » PCR utilisant les valeurs obtenues pour une sensibilité à 80 %, dans une population avec une prévalence d'arthrite septique de 20 %, la probabilité post-test d'avoir une arthrite septique avec un test négatif est de 3%, ce qui fait de ce modèle un bon moyen d'élimination de l'arthrite septique.

Cependant, avec le modèle PCR « ou » GB on obtient de meilleures performances : le RVN est à 0 et la probabilité post-test est donc quasi-nulle si les résultats sont inférieurs aux seuils.

## PCT ET INFECTION OSTEOARTICULAIRE SUR PROTHESE (IOAP)

La PCT semble également être plus élevée dans le cadre d'infections sur matériel chirurgical. Cependant, des méta-analyses conduites par plusieurs équipes ne retiennent pas d'indication au dosage de procalcitonine sanguine pour l'élimination d'arthrite septique sur matériel<sup>25,27</sup>.

## COHERENCE EXTERNE (TABLEAU S2 EN ANNEXE)

Zhao et al.<sup>28</sup> dans leur méta analyse de 2017 retrouvent une Se et Sp de 0,54 et 0,95 respectivement. Cela se rapproche des travaux de Chouk et al.<sup>24</sup> (0,65 et 0,91 respectivement) et de Maharajan et al.<sup>29</sup> (0,67 et 0,91 respectivement), à un seuil de 0,5 ng/mL. Sato et al.<sup>13</sup> retrouvent une sensibilité plus faible (0,26) mais une meilleure spécificité (0,98) toujours à un seuil de 0,5 ng/mL.

En comparaison à nos résultats, à ce seuil de 0,5 ng/mL, nous obtenons une sensibilité à 0,39 et une spécificité à 0,88.

Hügle T et al.<sup>30</sup> retrouvent une haute performance diagnostique pour la PCT, avec une sensibilité à 100% et une spécificité à 93% pour un seuil à 0,1 ng/mL, de même que Fottner et al.<sup>31</sup> (Se = 100%, Sp = 94,4%). Cependant, cette dernière étude possède un effectif total faible (n = 33) et ils ne concluent leur étude qu'avec le seuil de 0,5 ng/mL (Se = 53%, Sp = 100%).

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude dans la littérature ayant associé des biomarqueurs au sein de scores composites pour le diagnostic d'arthrite septique.

## LIMITES DE L'ETUDE

Une des limites de notre étude est le recrutement des patients en CHU : bien qu'ayant été adressés en hospitalisation ou aux urgences par leur médecin généraliste ou par leurs propres moyens (considéré comme premier recours), ils ne reflètent pas l'ensemble de la population consultant en cabinet de médecine générale.

Comme le montre le carré de White<sup>32</sup>, sur 1000 patients exposés à un problème de santé, 75 % ressentira un trouble de santé, 25 % consulte un médecin, et 1 % est hospitalisé, dont seulement 0,1% en hôpital universitaire.

Une autre limite est l'exclusion des polyarthrites. Pour certains auteurs, les polyarthrites septiques sont une occurrence rare mais non exceptionnelle et représentent environ 15 % des

arthrites septiques<sup>33</sup>. Ainsi la prévalence globale des arthrites septiques pourrait augmenter, et donc modifier les valeurs de la VPP et de la VPN.

L'inclusion à la fois des arthrites sur articulation native et des IOAP peut constituer un autre biais mais cela a l'avantage d'être plus représentatif de la pratique réelle.

Un autre biais est la comparaison entre arthrite septique d'une part et arthrite non septique toutes causes confondues d'autre part. En effet, les arthrites microcristallines étant très inflammatoires, les marqueurs tels que la PCR ou les GB vont être élevés. La PCT pourrait être utile dans ces situations spécifiques pour aider le clinicien. Il serait donc également intéressant de comparer les taux de biomarqueurs en fonction de chaque diagnostic alternatif à l'arthrite septique, ce que notre effectif ne nous a pas permis de réaliser. Cependant si Chouk et al.<sup>24</sup> ont montré contrairement à nous, que la PCT a la meilleure performance pour le diagnostic d'arthrite septique devant une arthrite d'origine indéterminée, ils n'ont pas pu montrer son intérêt pour différencier une goutte d'une arthrite septique. Ces résultats sont similaires à ceux de Zhao et al.<sup>28</sup>

Enfin, il pourrait être intéressant d'étudier les performances diagnostiques des polynucléaires neutrophiles (PNN) au lieu des GB, ce qui n'était pas possible avec nos données.

Le score composite présenté ici possède une faible spécificité et donc engendre de nombreux faux positifs. Une antibiothérapie uniquement basée sur ce score n'est donc pas envisageable devant le risque accru d'iatrogénie.

#### OUVERTURE

L'efficacité de la PCT synoviale est également débattue pour la distinction des arthrites septiques. Pour Talebi-Taher et al.<sup>4</sup>, la PCT synoviale est moins performante que la PCT sanguine, ce qui concorde avec les résultats d'une étude moins récente de Martinot et al.<sup>34</sup>. En revanche, une équipe chinoise retrouve une meilleure efficacité diagnostique de la PCT synoviale que sanguine<sup>35</sup>. En 2018, une équipe thaïlandaise<sup>36</sup> montre une bonne performance de la PCT synoviale en association aux autres méthodes de diagnostic. Enfin, une équipe française avance une meilleure efficacité de la PCR synoviale plutôt que de la PCT synoviale<sup>37</sup>.

De nouveaux tests biologiques font leur apparition. Le dosage de la calprotectine synoviale qui semble permettre une bonne différenciation ( $Se = 0,73$ ,  $Sp = 0,94$ ) entre arthrite septique

ou non septique sur articulation native ou prothétique à un seuil de 150 mg/L<sup>38</sup>. L'alpha-défensine synoviale semble aussi être un marqueur prometteur dans le cadre des infections sur articulation prothétique ( $Se = 0,96$ ,  $Sp = 0,95$ )<sup>27</sup>.

Enfin, le « Sepsis MetaScore » (SMS) est un test calculé à partir de 11 acides ribonucléiques messagers (ARN-m) retrouvés dans le sang circulant et représentant la « réponse de l'hôte » à une infection. Son utilité semble avoir été validée dans la distinction entre infection et inflammation non infectieuse aigüe<sup>39</sup>. Dans le cadre des arthrites septiques, il pourrait représenter un test d'élimination diagnostique<sup>40</sup>.

## Conclusion

La procalcitonine sérique est un marqueur du sepsis et des infections bactériennes sévères<sup>12,41</sup>. Cependant, dans les infections localisées, elle ne semble pas avoir de bonnes performances diagnostiques<sup>9</sup>.

Dans le cadre des mono ou oligoarthrites aiguës, au seuil de 0,20 ng/mL (meilleur index de Youden), elle ne permet pas à elle seule d'éliminer formellement une arthrite septique avec des rapports de vraisemblance positif et négatif à 2,74 et 0,53 respectivement.

Cependant, un score composite avec la PCR, utilisant un seuil de positivité plus bas (PCT à 0,07 ng/mL et PCR à 98 mg/L), elle permet d'obtenir une bonne sensibilité (96 %) et un rapport de vraisemblance négatif à 0,12. C'est ainsi un outil intéressant pour l'élimination du diagnostic d'arthrite septique.

Néanmoins, d'autres scores composites associant la PCR et les GB selon un modèle « ou » obtiennent une meilleure performance diagnostique avec une sensibilité à 100% et un rapport de vraisemblance négatif à 0 pour des valeurs seuils de 98 mg/L et 7,2 G/L respectivement. Le moindre coût du dosage des GB et de la PCR doivent donc les faire préférer en première intention. Le dosage de la PCT, en association à la PCR, pourrait être réservé à certaines situations particulières où les GB ne sont pas interprétables.

## Bibliographie

1. Ross, J. J. Septic Arthritis of Native Joints. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **31**, 203–218 (2017).
2. Ma, L., Cranney, A. & Holroyd-Leduc, J. M. Acute monoarthritis: What is the cause of my patient's painful swollen joint? *CMAJ* **180**, 59–65 (2009).
3. Margaretten, M. E., Kohlwes, J., Moore, D. & Bent, S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* **297**, 1478–1488 (2007).
4. Talebi-Taher, M., Shirani, F., Nikanjam, N. & Shekarabi, M. Septic versus inflammatory arthritis: discriminating the ability of serum inflammatory markers. *Rheumatol. Int.* **33**, 319–324 (2013).
5. Hassan, A. S., Rao, A., Manadan, A. M. & Block, J. A. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. *J Clin Rheumatol* **23**, 435–442 (2017).
6. Riley, L. K. & Rupert, J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *AFP* **92**, 1004–1011 (2015).
7. Abramson, N. & Melton, B. Leukocytosis: Basics of Clinical Assessment. *AFP* **62**, 2053–2060 (2000).
8. Maruna, P., Nedelníková, K. & Gürlich, R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* **49 Suppl 1**, S57-61 (2000).
9. Shaikh, M. M., Hermans, L. E. & van Laar, J. M. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology (Oxford)* **54**, 231–240 (2015).
10. Lee, H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J. Intern. Med.* **28**, 285–291 (2013).
11. Becker, K. L., Nylén, E. S., White, J. C., Müller, B. & Snider, R. H. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 1512–1525 (2004).
12. GRAF, J. La procalcitonine, un marqueur (idéal?) des états septiques. *Pipette* 12–15 (2007).
13. Sato, H. *et al.* Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **39**, 1517–1523 (2012).

14. Schuetz, P., Albrich, W. & Mueller, B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* **9**, 107 (2011).
15. Table nationale de codage de biologie. *Assurance Maladie* [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI) (2020).
17. *Rhumatologie: Réussir les ECNi*. (Elsevier Masson, 2018).
18. Fautrel, B. *et al.* Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* **81**, 194–200 (2002).
19. Youden, W. J. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* **3**, 32–35 (1950).
20. Haker, S. *et al.* Combining Classifiers Using Their Receiver Operating Characteristics and Maximum Likelihood Estimation. *Med Image Comput Comput Assist Interv* **8**, 506–514 (2005).
21. Delacour, H., François, N., Servonnet, A., Gentile, A. & Roche, B. Les rapports de vraisemblance : un outil de choix pour l’interprétation des tests biologiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* **24**, 92–99 (2009).
22. Müller, B. *et al.* Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* **7**, 10 (2007).
23. Shen, C.-J. *et al.* The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **32**, 807–814 (2013).
24. Chouk, M. *et al.* Value of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial septic arthritis in daily practice in rheumatology. *Clin. Rheumatol.* **38**, 2265–2273 (2019).
25. Yoon, J.-R., Yang, S.-H. & Shin, Y.-S. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop* **42**, 1213–1226 (2018).
26. Mathews, C. J., Weston, V. C., Jones, A., Field, M. & Coakley, G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* **375**, 846–855 (2010).
27. Xie, K., Qu, X. & Yan, M. Procalcitonin and  $\alpha$ -Defensin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty* **32**, 1387–1394 (2017).

28. Zhao, J. *et al.* Serum procalcitonin levels as a diagnostic marker for septic arthritis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* **35**, 1166–1171 (2017).
29. Maharajan, K. *et al.* Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg Res* **8**, 19 (2013).
30. Hügle, T. *et al.* Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, 453–456 (2008).
31. Fottner, A., Birkenmaier, C., von Schulze Pellengahr, C., Wegener, B. & Jansson, V. Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? *Arthroscopy* **24**, 229–233 (2008).
32. White, K. L. The ecology of medical care: origins and implications for population-based healthcare research. *Health Serv Res* **32**, 11–21 (1997).
33. Dubost, J. J. *et al.* Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* **72**, 296–310 (1993).
34. Martinot, M. *et al.* Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23**, 303–310 (2005).
35. Wang, C. *et al.* Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp Ther Med* **8**, 1075–1080 (2014).
36. Sa-ngasoongsong, P. *et al.* Comparison of Synovial Fluid and Serum Procalcitonin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Pilot Study in 32 Patients. *Biomed Res Int* **2018**, (2018).
37. Streit, G., Alber, D., Toubin, M. M., Toussirot, E. & Wendling, D. Procalcitonin, C-reactive protein, and complement-3a assays in synovial fluid for diagnosing septic arthritis: Preliminary results. *Joint Bone Spine* **75**, 238–239 (2008).
38. Baillet, A. *et al.* Calprotectin discriminates septic arthritis from pseudogout and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **58**, 1644–1648 (2019).
39. Sweeney, T. E., Wong, H. R. & Khatri, P. Robust classification of bacterial and viral infections via integrated host gene expression diagnostics. *Sci Transl Med* **8**, 346ra91 (2016).

40. Schultz, B. J. *et al.* Pilot study of a novel serum mRNA gene panel for diagnosis of acute septic arthritis. *World J Orthop* **10**, 424–433 (2019).
41. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 206–217 (2004).

## Annexes

### Annexe 1 : Cotation CIM 10 pour le screening des dossiers :

M00	Arthrite septique pyogène
M01	Arthrite septique méningocoque
M02	Arthropathie réactionnelle
M03	Arthropathie réactionnelle
M05	Polyarthrite rhumatoïde séropositive
M06	autres polyarthrites rhumatoïdes
M07	Arthropathie psoriasique
M08	Polyarthrite Juvénile
M09	Polyarthrite Juvénile
M10	Goutte
M11	Autres arthropathie à microcristaux
M12.2	Synovite villonodulaire
M12.3	Synovite palindromique
M12.8	Autres arthropathie spécifiques
M13	Autres arthrites
M14	Arthropathies au cours d'autres maladies
M15	Polyarthrose
M16	coxarthrose
M17	gonarthrose
M18	arthrose de la première articulation carpo-métacarpienne
M19	autres arthrose
M250	hemarthrose
M254	épanchement articulaire
M255	Douleur articulaire
M70	affections des tissus mous par sollicitation excessive de l'articulation
M711	Autres bursites infectieuses
M712	Kyste synovial poplité
M713	autres kystes des bourses séreuses
M714	dépôt calcique bourse séreuse
M715	autres bursites
M718	autres affection bourse séreuse
M719	bursites sans précision
M730	Bursite gonococcique
M731	Bursite syphilitique
M790	Rhumatisme sans précision
M796	Douleur au niveau d'un membre
M86	Ostéomyélite

TABLEAU S1 – Performances diagnostiques de modèles d’association de biomarqueurs.

Seuils		Se	Sp	VPP	VPN	RVP [IC 95%]	RVN [IC 95%]
Meilleur index de Youden <sup>1</sup>	PCT « ou » PCR	0,89	0,5	0,66	0,81	1,78 [1,3-2,45]	0,22 [0,09-0,53]
	PCT « et » PCR	0,52	0,86	0,8	0,62	3,65 [1,66-8,05]	0,56 [0,40-0,77]
	PCT « ou » PCR « ou » GB	0,96	0,36	0,62	0,88	1,49 [1,19-1,88]	0,12 [0,03-0,50]
	PCT « et » PCR « et » GB	0,30	0,90	0,78	0,54	3,20 [1,14-8,95]	0,77 [0,62-0,95]
	PCT « ou » GB	0,83	0,57	0,68	0,75	1,93 [1,33-2,80]	0,30 [0,15-0,60]
	PCT « et » GB	0,35	0,86	0,73	0,55	2,44 [1,05-5,64]	0,76 [0,60-0,97]
	PCR « ou » GB	0,93	0,38	0,62	0,84	1,51 [1,18-1,94]	0,17 [0,05-0,55]
Sensibilité 80 %*	PCR « et » GB	0,48	0,83	0,76	0,59	2,87 [1,37-6,02]	0,63 [0,46-0,85]
	PCT « ou » PCR	0,96	0,36	0,62	0,88	1,49 [1,19-1,89]	0,12 [0,03-0,5]
	PCT « et » PCR	0,65	0,36	0,53	0,48	1,01 [0,75-1,38]	0,97 [0,55-1,72]
	PCT « ou » PCR « ou » GB	1	0,07	0,54	1	1,08 [0,99-1,17]	0
	PCT « et » PCR « et » GB	0,46	0,74	0,66	0,55	1,74 [0,96-3,17]	0,74 [0,54-1,01]
	PCT « ou » GB	0,98	0,10	0,54	0,80	1,08 [0,97-1,20]	0,23 [0,03-1,96]
	PCT « et » GB	0,61	0,57	0,61	0,57	1,42 [0,93-2,16]	0,69 [0,44-1,07]
Sensibilité 80 %*	PCR « ou » GB	1	0,12	0,55	1	1,14 [1,02-1,27]	0
	PCR « et » GB	0,59	0,64	0,64	0,59	1,64 [1,02-2,64]	0,64 [0,43-0,97]

<sup>1</sup> Meilleur index de Youden : PCT = 0,20 ng/mL, PCR = 95 mg/L, GB = 11G/L

\*Sensibilité 80 % : PCT ) 0,07 ng/mL, PCR = 98 mg/L, GB = 7,2 G/L

### Tableau S2 - Littérature PCT

Etude	AUC	Seuil	Se	Sp	RVP	RVN*
<b>Zhao et al.<sup>25</sup></b>	0,82		0,54	0,95	10,97	0,49
<b>Chouk et al.<sup>21</sup></b>	0,97	0,2	0,80	0,74	3,1	0,3
		0,5	0,65	0,91	7,2	0,4
<b>Maharajan et al.<sup>26</sup></b>	0,89	0,4	0,85	0,87	6,69	0,17
		0,5	0,67	0,91	7,33	0,36
<b>Shen et al.<sup>20</sup></b>	0,88		0,65	0,88	5,22	0,4
<b>Sato et al.<sup>10</sup></b>		0,2	0,34	0,89	3,17	0,74
		0,5	0,26	0,98	14,33	0,76
<b>Hügle et al.<sup>27</sup></b>	0,1		1	0,93	14,3	0
<b>Nos résultats</b>	PCT ou PCR	0,73	0,07	0,8	0,48	1,54
		0,2	0,59	0,79	2,74	0,53
		0,5	0,39	0,88	3,29	0,69
<b>Nos résultats</b>	PCT ou PCR	0,07 / 98	0,96	0,36	1,49	0,12
	PCR ou GB	98 / 7,2	1	0,12	1,14	0

\*Les RVN absents ou présentés sous forme d'Odd Ratio ont été recalculés avec les données des articles avec la formule (1-Se)/Sp.