



HAL
open science

Outils diagnostiques pour la reconnaissance des infections bactériennes sévères chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques

Karen Milcent

► **To cite this version:**

Karen Milcent. Outils diagnostiques pour la reconnaissance des infections bactériennes sévères chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2015. Français. NNT : 2015SACLS224 . tel-01345956

HAL Id: tel-01345956

<https://theses.hal.science/tel-01345956>

Submitted on 18 Jul 2016

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.

NNT : 2015SACLS224

**THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
Préparée à l'université PARIS-SUD**

ECOLE DOCTORALE N° 570

EDSP Santé Publique

Spécialité Epidémiologie

Par

Madame Karen MILCENT

**Outils diagnostiques pour la reconnaissance des infections bactériennes
sévères chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois consultant
aux urgences pédiatriques**

Thèse présentée et soutenue au Kremlin Bicêtre, le 18 décembre 2015

Composition du Jury :

Président :	Monsieur Gérard Chéron
Rapporteur :	Monsieur Pierre-Yves Ancel
Rapporteur :	Monsieur Emmanuel Grimprel
Examineur :	Madame Barbara Heude
Directeur de thèse :	Monsieur Vincent Gajdos

REMERCIEMENTS

Je remercie **Vincent Gajdos** de m'avoir proposé puis d'avoir dirigé ce travail doctoral. Tu m'as accordé toute ta confiance depuis les inclusions jusqu'à la valorisation de cette étude. Je te remercie de m'avoir encouragée et d'avoir ainsi permis de mener à terme mon travail tout en partageant les moments de doute, de protestation et de satisfaction qui ont jalonné ces années de thèse.

Je remercie **Jean Bouyer** de m'avoir accueillie dans son équipe et aidée dans la réalisation de ce travail. Tu m'as conseillée et tu as répondu avec rigueur et sérénité à chacune de mes interrogations et sollicitations. Je t'en suis sincèrement reconnaissante.

Je remercie les **Professeurs Pierre-Yves Ancel** et **Emmanuel Grimprel** d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse.

Je remercie le **Professeur Gérard Chéron** d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je lui dois de m'avoir appris la pédiatrie, la rigueur intellectuelle, le raisonnement clinique et la remise en cause permanente dans la prise en charge de l'enfant malade.

Je remercie **Madame Barbara Heude** d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Tu m'as initiée à mes premiers travaux en épidémiologie et tu m'as transmis tes connaissances avec patience et bienveillance. Je t'en suis très sincèrement reconnaissante.

Je remercie **Claire Poulalhon** pour le travail colossal de data management et d'analyses qu'elle a réalisé.

Je remercie le **Professeur Philippe Labrune** de m'avoir accueillie dans son service sans me connaître et de m'avoir renouvelé sa confiance.

Je remercie le **Professeur Bruno Falissard** de m'avoir accompagnée durant mon Master 2 de santé publique et de m'avoir aidée à ne pas « avoir peur » des logiciels de statistiques.

Je remercie les **membres de l'équipe de l'unité 1018** et **Audrey Bourgeois** qui m'ont aidée et soutenue dans l'avancement de cette thèse et **les médecins, infirmières et attachés de recherche clinique** qui ont contribué à la réalisation de cette étude.

Je remercie tous **mes collègues du service de pédiatrie de l'hôpital Antoine Béclère**, en particulier **Géraldine** et **Isabelle**, de m'avoir permis de m'extraire de mes occupations cliniques pour me consacrer à la réalisation de ce travail.

Enfin mais avant tout, je remercie mes parents et amis qui comptent le plus pour moi et sans lesquels tout cela n'existerai pas :

Mes parents, pour leur amour et leur soutien indescriptibles et inépuisables.

Antoine, qui savait que j'allais accepter cette thèse. J'espère que je n'ai pas été trop difficile à supporter. Merci de m'avoir aidée à traverser cette période et pour tous les moments à venir à tes côtés.

Anna et Marc, qui me donnent la force d'avancer. Anna, en qui je crois envers et contre tout, resteras-tu convaincue que ce travail est moins important que celui de ta maîtresse ? Marc, qui a eu la bonne idée d'être fébrile à 2 mois en Hollande ; pourras-tu, dans quelques années, comprendre sans râler tous les chiffres contenus dans ces pages ?

Mon frère, loin géographiquement, mais qui compte tellement pour moi.

Dorothee, Valérie, Elsa et Véronique, pour l'amitié qui nous unit depuis si longtemps, si forte et précieuse.

Aurélié, collègue, copine et aujourd'hui amie, pour son aide, son écoute et ses conseils pendant ces années de thèse, mais aussi pour nos discussions, nos soirées, nos rires et nos pleurs et pour tous ceux à venir et à partager.

Ma famille, ma belle-famille, Sophie « mon interne », Brice, Laurent d'être présents.

RESUME

Les nourrissons âgés de moins de trois mois ont la particularité d'être à relativement haut risque d'infections bactériennes sévères (IBS), majoritairement représentées par les infections urinaires et en particulier celles plus invasives (IBI) que sont les méningites et les bactériémies. On ne dispose actuellement pas d'outil suffisamment fiable et d'un rapport coût-bénéfice bien évalué pour différencier les nourrissons fébriles porteurs d'une infection virale bénigne de ceux porteurs d'une infection bactérienne.

Le travail doctoral avait pour objectifs d'évaluer l'épidémiologie et les pratiques de prise en charge françaises des infections bactériennes de l'enfant fébrile âgé de moins de trois mois admis aux urgences pédiatriques ainsi que des outils diagnostiques, tels que la bandelette urinaire et la procalcitonine dans cette population. Plus de 2000 nourrissons ont été inclus dans une étude prospective observationnelle multicentrique (PRONOUR) sur une période de trente mois, d'octobre 2008 à Mars 2011.

Nous avons dans un premier temps décrit les modalités de prise en charge de ces jeunes nourrissons fébriles et montré que les pratiques étaient hétérogènes entre les centres participants et variaient par rapport aux recommandations existantes.

Nous avons, dans un second temps, étudié les pratiques de dépistage des infections urinaires, IBS la plus fréquente dans cette tranche d'âge, et en particulier les performances de la bandelette urinaire. La majorité des urines étaient prélevées par poche collectrice et la bandelette urinaire avait une sensibilité pour la détection d'infection urinaire comparable à celle de l'analyse par microscopie avec cette méthode de recueil.

Puis, nous avons réévalué les performances des algorithmes décisionnels existants pour la détection des enfants à faible risque d'IBS dans une nouvelle population (PRONOUR). Nous avons montré qu'ils avaient une valeur prédictive négative satisfaisante comme précédemment décrit, mais une faible valeur prédictive positive pour la distinction des enfants porteurs ou non d'une IBS.

Enfin, les performances de la procalcitonine (PCT) dans la détection des IBS et IBI ont été calculées et comparées avec celles d'autres marqueurs inflammatoires usuels. La capacité discriminative de la PCT était excellente pour le diagnostic d'IBI et meilleure que celles des autres marqueurs inflammatoires. Pour la détection d'une IBS, la PCT avait des performances similaires à celles de la C-reactive protein.

La prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois est hétérogène et pourrait être améliorée par de nouveaux outils prédictifs tels que l'utilisation de la procalcitonine et de la bandelette urinaire dans cette tranche d'âge.

Mots clés : fièvre, enfant, infection bactérienne, test diagnostique, procalcitonine

ABSTRACT

The prevalence of severe bacterial infections (SBI), mainly represented by urinary tract infections is relatively high in infants less than three months of age and particularly those more invasive (IBI) that are meningitis and bacteremia. Current strategies to distinguish young infants with SBIs from those with viral infections are not absolutely reliable and their cost-effectiveness and the associated iatrogenic morbidity have not been extensively evaluated.

The purposes of the study were to characterize the spectrum of disease, clinical outcomes and management of febrile infants aged three months or younger admitted to pediatric emergency department in France and to evaluate the performances of diagnostic tests that are urinary dipstick test and procalcitonin assay in this population. A prospective multicenter cohort study was conducted in 15 French pediatric emergency departments over a period of 30 months between October 2008 and March 2011 (PRONOUR). More than 2000 infants were enrolled.

First, we have described the management of these young febrile infants. We have showed that practices were heterogeneous between the participating centers and varied from the current guidelines.

We have analyzed screening strategies of urinary tract infection, the most common SBI in this age group, and in particular we aimed to assess the test performances of urine dipstick test. Most of urine specimens were collected by bag. Dipstick tests on bag urine samples detected urinary tract infections in infants aged 7 to 92 days similarly to microscopy.

Then, we have re-evaluated the performances of current strategies for identifying infants at low risk for SBI in a new population (PRONOUR). We have showed that current protocols maintained their good previously reported negative predictive values but have low positive predictive values to detect young infants with SBIs.

Finally, the diagnostic test performances of procalcitonine (PCT) for detecting SBI and IBI in this population were calculated and compared with usual biomarkers. Procalcitonin had better diagnostic accuracy than C-reactive protein for detecting IBI. PCT and CRP perform similarly for identifying SBI in febrile infants aged 7 to 92 days.

The management of febrile infants less than three months of age varied between centers and may be improved by new predictive tests and decision-making rules incorporating PCT and urinary dipstick test.

Key words: fever, infant, bacterial infection, diagnostic test, procalcitonin

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	4
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	8
ABREVIATIONS.....	10
LISTE DES ANNEXES.....	11
INTRODUCTION.....	12
1. Problématique générale.....	12
2. Définitions.....	13
2.1. Infectiologie.....	13
2.2. Méthodes et outils statistiques.....	18
3. Epidémiologie des infections bactériennes chez le nourrisson âgé de moins de trois mois	26
4. Prise en charge des infections bactériennes chez le nourrisson âgé de moins de trois mois	28
4.1. Contexte historique.....	28
4.2. Scores clinico-biologiques.....	29
4.3. Pratiques actuelles.....	33
5. Nouveaux outils pour la détection d'infection bactérienne.....	34
5.1. Infections virales.....	34
5.2. Bandelette urinaire.....	35
5.3. Scores récents incluant la C-reactive protein et la procalcitonine.....	36
6. Procalcitonine.....	37
6.1. Physiopathologie.....	37
6.2. Mécanismes d'augmentation en cas d'infection bactérienne.....	38
6.3. Autres causes d'augmentation de la procalcitonine.....	41
6.4. Intérêt clinique de la procalcitonine.....	42
OBJECTIFS.....	47
PROTOCOLE PRONOUR.....	48

CHAPITRE 1: Prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois: description, variations entre les centres et par rapport aux recommandations existantes.....	59
1. Introduction.....	59
2. Patients et Méthodes.....	61
3. Résultats.....	64
4. Discussion.....	76
CHAPITRE 2: Performances de la bandelette urinaire sur des urines collectées par poche dans le dépistage des infections urinaires chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois...83	
1. Introduction.....	83
2. Patients et Méthodes.....	85
3. Résultats.....	87
4. Discussion.....	93
CHAPITRE 3: Performances des scores existants dans la détection des infections bactériennes sévères chez le nourrisson âgé de moins de trois mois	99
1. Introduction.....	99
2. Patients et Méthodes.....	100
3. Résultats.....	102
4. Discussion.....	108
CHAPITRE 4: Performances de la Procalcitonine dans la détection d'infections bactériennes sévères chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois	115
1. Introduction.....	115
2. Patients et Méthodes.....	116
3. Résultats.....	120
4. Discussion.....	130
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	136
BIBLIOGRAPHIE.....	139
ANNEXES.....	149

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DOCTORAL

PUBLICATIONS

Milcent K, Faesch S, Gras le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, Marc E, Laguille C, de Pontual L, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Le Hors H, Louillet F, Dumitrescu AM, Babe P, Vauloup-Fellous C, Bouyer J, Gajdos V. Use of procalcitonin to predict bacterial infection in young febrile infants . JAMA Pediatrics. Accepté.

Milcent K, Poulalhon C, Vauloup Fellous C, Petit F, Bouyer J, Gajdos V. Stability of procalcitonin at room temperature. Clin Lab. 2014;60:1921-1924.

Milcent K, Poulalhon C, Gajdos V. Comment on: Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. Pediatrics published online June 27, 2014

ARTICLES SOUMIS

Poulalhon C, Milcent K*, Gras le Guen C, Dubos F, Badier I, Zenkhri F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Bouyer J, Gajdos V. *These authors contributed equally to this work. Urine dipstick tests on bagged specimens for febrile infants under the age of three months.

COMMUNICATIONS

**Les communications orales sont signalées par un astérisque.*

Communications dans des congrès internationaux à comité de sélection

Milcent K, Poulalhon C, Gras le Guen C, Badier I, Zenkhri F, Dubos F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Lehors H, Louillet F, Dumitrescu M, Bouyer J, Gajdos G. Performances of urine dipstick tests for the diagnosis of urinary tract infection in infants less than 3 months age. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Dublin, Ireland, May 6-10, 2014.

Milcent K, Faesch S, Gras le Guen C, Badier I, Maghraoui V, Laguille C, Trieu T, Dubos F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Louillet F, Lehors H, Dumitrescu M, Babe P, Bouyer J, Gajdos V. Diagnostic value of procalcitonin for detection of serious bacterial infections in febrile infants less than 3 months of age. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Dublin, Ireland, May 6-10, 2014.

Milcent K, Faesch S, Gras le Guen C, Badier I, Maghraoui V, Laguille C, Trieu T, Dubos F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Louillet F, Lehors H, Dumitrescu M, Babe P, Bouyer J, Gajdos V. Management of young febrile infants: variability among French emergency pediatric departments and comparison with current guidelines. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Dublin, Ireland, May 6-10, 2014.

Communications dans des congrès nationaux à comité de sélection

* Milcent K, Faesch S, Gras le Guen C, Badier I, Maghraoui V, Laguille C, Trieu T, Dubos F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Louillet F, Lehors H, Dumitrescu M, Babe P, Bouyer J, Gajdos V. Procalcitonine et infections bactériennes sévères chez le nourrisson fébrile âgé de moins de 3 mois. Congrès National de la Société Française de Pédiatrie, Lyon, France, 22-24 mai 2014.

Milcent K, Poulalhon C, Gras le Guen C, Badier I, Zenkhri F, Dubos F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Lehors H, Louillet F, Dumitrescu M, Bouyer J, Gajdos V. Performances de la bandelette urinaire dans la détection des pyélonéphrites chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois. Congrès National de la Société Française de Pédiatrie, Lyon, France, 22-24 mai 2014.

Milcent K, Faesch S, Gras le Guen C, Badier I, Maghraoui V, Laguille C, Trieu T, Dubos F, Mosca A, Nissack G, Biscardi S, Louillet F, Lehors H, Dumitrescu M, Babe P, Bouyer J, Gajdos V. Prise en charge des nourrissons fébriles : variabilité au sein des centres d'urgences pédiatriques et comparaison avec les recommandations actuelles. Congrès National de la Société Française de Pédiatrie, Lyon, France, 22-24 mai 2014.

Communications dans des congrès nationaux sur invitation

* Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Gajdos V. Peut-on prédire les infections bactériennes chez le nourrisson de moins de trois mois ? Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris, Octobre 2014.

ABBREVIATIONS

AUC: aire sous la courbe [ROC]

BU: bandelette urinaire

CRP: C-reactive protein

IC: intervalle de confiance

IBI: infection bacterienne invasive

IBS: infection bacterienne sévère

GB: globules blancs

LE: leucocyte esterase

LCR : liquide céphalo-rachidien

NI: nitrite

OR : *odds ratio*

ORa : *odds ratio* ajusté

PCR : *polymerase chain reaction*

PCT: procalcitonine

PNN: polynucléaires neutrophiles

ROC: *receiver operating characteristic*

RVN: rapport de vraisemblance négatif

RVP: rapport de vraisemblance positif

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

ANNEXES

ANNEXE 1. Scores cliniques de YALE et YIOS

ANNEXE 2. Scores clinico-biologiques de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee

ANNEXE 3. Stabilité de la procalcitonine à température ambiante

ANNEXE 4. Cahier de recueil destiné aux médecins pour l'étude PRONOUR

ANNEXE 5: Note d'information destinée aux parents pour l'étude PRONOUR

ANNEXE 6: Article: Stability of procalcitonin at room temperature

ANNEXE 7: Article: Use of procalcitonin to detect bacterial infection in young febrile infants

ANNEXE 8: Article: Urine dipstick tests on bagged specimens for febrile infants under the age of three months

INTRODUCTION GENERALE

1. Problématique générale

La fièvre chez le nourrisson âgé de moins de trois mois est un motif fréquent de consultation aux urgences pédiatriques et les modalités de sa prise en charge sont source de controverses. Cette population a la particularité d'être vulnérable aux infections bactériennes sévères (IBS), majoritairement représentées par les infections urinaires (1-3) et en particulier aux bactériémies et méningites bactériennes nommées infections bactériennes invasives (IBI). Cette vulnérabilité peut, en partie, être expliquée par l'immaturation du système immunitaire et un risque d'invasion bactérienne plus important par immaturité des barrières de diffusion (4). Ces jeunes nourrissons fébriles ont souvent des symptômes peu ou non spécifiques et un examen clinique peu contributif (5). Il peut être ainsi difficile de distinguer les nourrissons porteurs d'une infection virale bénigne de ceux porteurs d'une IBS, pour lesquels un retard au diagnostic, qui entraînerait un allongement du délai de prise en charge, peut avoir des conséquences graves.

Des scores clinico-biologiques ont été décrits afin de mieux prédire les enfants à faible risque d'IBS (6-9). Cependant, ils ne font pas l'objet d'un consensus international, sont moins sensibles chez les enfants âgés de moins de un mois (10-12), sont parfois difficiles à utiliser en pratique courante (13) et sont appliqués de manière variable par les cliniciens (14-16). Il en découle une prise en charge relativement invasive devant un enfant fébrile de cet âge, comprenant à des degrés divers la réalisation d'explorations biologiques et microbiologiques exhaustives, la prescription d'antibiothérapies parentérales empiriques, et l'hospitalisation pour certains, systématique, à l'origine d'un coût et d'une morbidité peu évalués (17-20).

La réflexion pour l'optimisation de la prise en charge doit prendre en compte d'une part, l'épidémiologie actuelle des IBS dans cette tranche d'âge qui s'est modifiée depuis la création des scores (2,3) et d'autre part, l'utilisation de nouveaux outils diagnostiques. Elle pourrait, en effet, être améliorée par l'utilisation de tests de diagnostic rapide (d'urines et de maladies virales) et/ou de nouveaux marqueurs biologiques, comme la procalcitonine (PCT). L'intérêt de ce marqueur chez des enfants plus âgés a déjà été largement étudié. Plusieurs études montrent que la PCT a une meilleure valeur prédictive négative (VPN) que la C-reactive protein (CRP) pour le diagnostic des IBI. La démonstration de la valeur ajoutée de ce marqueur spécifiquement chez les nourrissons âgés de moins de trois mois est moins étudiée (20-23).

2. Définitions

2.1. Infectiologie

2.1.1. Les infections bactériennes sévères

La définition des infections bactériennes sévères varie selon les études publiées. Elles regroupent les méningites bactériennes, les bactériémies, les infections urinaires, les gastro-entérites bactériennes, les pneumopathies, les infections ostéo-articulaires et les infections des tissus mous.

- Les méningites bactériennes

Une méningite bactérienne est une inflammation des méninges et du liquide céphalo-rachidien (LCR) liée à une contamination par un germe qui s'y développe. Elle se traduit par une pléiocytose, une hypoglycorachie, une hyperprotéinorachie et par la présence d'un germe pathogène, le plus souvent retrouvé à l'examen direct du LCR à l'aide d'une coloration Gram,

puis identifié pas la culture ou maintenant par les techniques moléculaires (amplification d'une séquence spécifique au sein du matériel génétique d'un microorganisme). Les méningites bactériennes constituent une urgence médicale nécessitant une reconnaissance précoce et l'institution urgente d'une antibiothérapie probabiliste. Les germes responsables les plus fréquents chez le nourrisson âgé de moins de trois mois sont le *Streptococcus* du groupe B, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*.

- Les bactériémies

Une bactériémie est définie par la présence d'un microorganisme pathogène dans le sang circulant et authentifiée par une hémoculture positive ou par technique de biologie moléculaire. Les germes responsables sont les mêmes que dans les méningites bactériennes.

- Les infections urinaires

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme rénal liée à une infection bactérienne. Elle se traduit sur l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) par une leucocyturie et/ou la présence de germe à l'aide de la coloration Gram et la croissance d'un germe sur la culture. La définition même d'une infection urinaire pose problème. Pour certains, elle est basée sur la croissance d'un germe pathogène sur la culture urinaire à des seuils différents selon le mode de recueil des urines mais aussi selon les études (24-26). Plus récemment, l'American Academy of Pediatrics (AAP) a modifié les critères définissant une infection urinaire de l'enfant en y ajoutant la présence d'une leucocyturie et/ou bactériurie (26), permettant en théorie de faire la différence entre une contamination ou une bactériurie asymptomatique et une infection impliquant une inflammation. L'interprétation de l'ECBU et le diagnostic d'infection urinaire chez le nourrisson non continent sont d'autant plus compliqués en raison

des difficultés de recueil des urines. Différentes méthodes existent avec, pour chacune d'elle, des avantages et des inconvénients. Les techniques utilisées sont la ponction sus-pubienne, le cathétérisme urétral, le prélèvement per-mictionnel en milieu de jet (avec ou sans technique de stimulation du jet urinaire (27)) et la poche collectrice.

Les méthodes de référence sont la ponction sus-pubienne, le cathétérisme urétral et le prélèvement per-mictionnel en milieu de jet. Le taux de contamination des urines prélevées avec une poche collectrice comparativement à une méthode de référence est élevé (28-30). Néanmoins, la poche collectrice reste une méthode fréquemment utilisée (32).

Chez le nouveau né ou le nourrisson, une infection urinaire haute peut rapidement se compliquer d'une bactériémie. A long terme, l'infection urinaire haute peut laisser une cicatrice rénale potentiellement responsable d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale chronique (33).

Les germes principalement impliqués sont *Escherichia coli*, puis viennent secondairement *Proteus mirabilis*, les entérocoques et les *Klebsielle*.

- Les gastro-entérites bactériennes

Une gastro-entérite bactérienne est une inflammation de la muqueuse intestinale liée à une infection bactérienne. Son diagnostic repose sur la présence d'un germe pathogène sur la culture des selles (coproculture). Les germes responsables sont majoritairement *Salmonella typhimurium* ou *enteritidis*, *Shigella* et *Campylobacter jejuni*. Chez le nouveau né ou le nourrisson, une gastro-entérite bactérienne peut se compliquer d'une diffusion bactérienne hématogène.

- Les pneumopathies

Les pneumopathies aiguës sont liées à une atteinte infectieuse du parenchyme pulmonaire. L'absence de confirmation bactériologique est la situation la plus fréquemment rencontrée car celle-ci reposerait sur un examen cyto bactériologique des sécrétions obtenues par une aspiration trachéale, ce qui en pratique courante n'est pas réalisé. Le diagnostic de pneumopathie est donc fait de manière indirecte sur une radiographie thoracique qui met en évidence un foyer parenchymateux pulmonaire et/ou un épanchement pleural plus ou moins associés à une hémoculture positive pour le germe responsable le plus fréquent qui est *Streptococcus pneumoniae*.

- Les infections ostéo-articulaires

Les infections ostéo-articulaires de l'enfant surviennent le plus souvent par voie hématogène : les germes infectent l'os entraînant une ostéomyélite ou la synoviale d'une articulation entraînant une arthrite septique. Le diagnostic repose sur la présence d'un germe à la culture du liquide articulaire ou sur une biopsie osseuse ou sur une hémoculture. Mais la confirmation bactériologique n'est pas toujours obtenue et le diagnostic repose alors sur des signes radiologiques évocateurs d'infection ostéo-articulaire (scintigraphie et/ou IRM ostéo-articulaires). Le tableau classique est l'ostéo-arthrite de hanche du nourrisson dont le diagnostic est difficile.

Les bactéries rencontrées sont celles des infections materno-fœtales. Dans cette tranche d'âge, l'infection à *Staphylocoque aureus* est le plus souvent due à une contamination iatrogénique (cathéters ombilicaux, voies périphériques, intubation, ponctions pour prélèvements).

- Les infections des tissus mous

Les infections des tissus mous sont une inflammation de la peau et/ou des tissus sous-cutanés et profonds secondaire à une infection bactérienne. La confirmation bactériologique est rarement obtenue. Le diagnostic est donc fait à partir des signes cliniques évocateurs. Le germe responsable le plus fréquent est *Staphylocoque aureus*.

L'ensemble de ces pathologies a été inclus pour la description de l'épidémiologie des IBS dans le chapitre 1 du travail doctoral. En revanche, les pneumopathies, les infections ostéo-articulaires et les infections des tissus mous pour lesquelles aucune preuve bactériologique n'était disponible, n'ont pas été retenues comme IBS dans les études de validation de tests diagnostiques des chapitres 2, 3 et 4. Ce choix s'explique d'une part, par l'absence de preuve bactériologique obtenue pour ces pathologies et d'autre part, par la présence d'un point d'appel clinique parfois évident qui ne nécessite pas toujours de test diagnostique.

2.1.2. Les infections virales

Les infections virales chez les jeunes nourrissons sont majoritairement représentées par les infections de la sphère ORL (rhinopharyngite, otite moyenne aiguë, grippe), les infections respiratoires (pneumopathies, bronchiolites), les gastro-entérites virales, les méningites virales, les infections à *Herpes Simplex Virus*, la varicelle, ou des infections dues à d'autres virus. Le diagnostic virologique peut se faire sur différents liquides biologiques : sécrétions naso-pharyngées, selles, LCR, sang en utilisant différentes méthodes : immunofluorescence, PCR, sérologie. Il n'est pas toujours aisé et la performance des outils diagnostiques utilisés est très hétérogène.

Les infections virales sont définies comme présumées virales lorsque l'examen clinique est évocateur mais qu'aucune preuve virologique n'est disponible.

2.1.3. Autres

La fièvre peut parfois avoir une origine non infectieuse, comme une maladie inflammatoire. Il peut également s'agir d'une hyperthermie, différente de la fièvre en ce qu'elle est secondaire à une perturbation de la thermorégulation.

2.2. Méthodes et outils statistiques

2.2.1 Performances diagnostiques d'un test

Les objectifs principaux de la thèse étaient d'évaluer les performances d'outils cliniques et/ou biologiques dans la détection d'IBS chez le jeune nourrisson et leur application en pratique courante. Ce chapitre rappelle les outils statistiques disponibles pour évaluer les performances diagnostiques d'un test.

Les performances diagnostiques désignent la capacité d'un test à identifier correctement les sujets malades et les sujets non-malades. Les caractéristiques d'un test diagnostique sont habituellement mesurées par les indices de sensibilité et spécificité, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif ou l'aire sous la courbe (AUC) *receiver operating characteristis* (ROC).

- Test de référence

Afin de classer correctement les patients en malades ou non-malades, il faut que ce statut ait lui-même été défini par le résultat d'un test de référence. Les patients qui ont un résultat positif pour le test de référence sont considérés comme malades et ceux qui ont un résultat négatif sont considérés comme non-malades.

- Tableau de contingence

Le tableau de contingence est une façon de représenter simultanément deux caractères observés sur une population. Dans une étude diagnostique, ces deux caractères sont le fait d'être malade ou non (M+ ou M-), défini par le résultat du test de référence, et le résultat du test étudié ou test index (T+ ou T-).

	M+	M-
T+	a (VP)	b (FP)
T-	c (FN)	d (VN)

a : nombre de sujets malades correctement classés par le test index (vrais-positifs)

b : nombre de sujets non malades mal classés par le test index (faux-positifs)

c : nombre de sujets malades mal classés par le test index (faux-négatifs)

d : nombre de sujets non malades correctement classés par le test index (vrais-négatifs)

- Sensibilité et spécificité d'un test diagnostique

La sensibilité est la proportion de sujets ayant un test index positif parmi les sujets malades, c'est-à-dire la proportion de malades correctement détectés par le test étudié :

$$\text{Sensibilité} = a/a + c$$

La spécificité est la proportion de sujets ayant un test index négatif parmi les sujets non malades, c'est-à-dire la proportion de non-malades correctement détectés par le test étudié :

$$\text{Spécificité} = d/b + d$$

- Valeurs prédictives d'un test diagnostique

La valeur prédictive positive (VPP) est la proportion de sujets malades parmi les sujets ayant test index positif : $VPP = a/a + b$

La valeur prédictive négative (VPN) est la proportion de sujets non malades parmi les sujets ayant test index négatif : $VPN = d/c + d$

La VPP et la VPN sont dépendantes de la prévalence de la maladie dans l'échantillon. Toutes choses égales par ailleurs, la VPP augmente et la VPN diminue quand la prévalence de la maladie augmente.

- Rapports de vraisemblance d'un test diagnostique

Les rapports de vraisemblance expriment le rapport entre la proportion de sujets ayant la maladie qui présentent un résultat déterminé du test et la proportion de sujets n'ayant pas la maladie et ayant le même résultat au test.

Pour le rapport de vraisemblance en cas de test positif (RVP) :

$$RVP = \frac{P(T+/M+)}{P(T+/M-)} = Se/1 - Sp$$

Et pour le rapport de vraisemblance en cas de test négatif (RVN) :

$$RVN = \frac{P(T-/M+)}{P(T-/M-)} = 1 - Se/Sp$$

Le principe des rapports de vraisemblance diagnostique est ensuite de relier la probabilité de la maladie chez un patient conditionnellement au résultat du test grâce à la probabilité pré-test, c'est-à-dire la probabilité de la maladie avant d'avoir réalisé le test diagnostique

(prévalence de la maladie dans l'échantillon), et la probabilité post-test, c'est-à-dire la probabilité de la maladie une fois qu'on dispose du résultat du test grâce au théorème de Bayes : $P(A|B)=P(B|A)*P(A)/P(B)$.

- Courbe ROC

Lorsque le test diagnostique étudié n'est pas dichotomique (positif/négatif) mais que le résultat est une variable continue, par exemple dans le cas de dosages biologiques, la courbe ROC reporte les variations de sensibilité et de spécificité pour toutes les valeurs seuils de positivité possibles du test avec en ordonnée la sensibilité, qui correspond au taux de vrai positifs et en abscisse 1-spécificité, qui correspond au taux de faux positifs. Le pouvoir discriminant d'un modèle est considéré comme parfait si l'aire sous la courbe (AUC) ROC est égal à 1. Une valeur de l'AUC de 0,5 correspond à un classement au hasard.

2.2.2 Règle de décision clinique

Il s'agit d'une combinaison de différents critères (34), au moins trois selon certains auteurs (35), issus de l'histoire clinique, de l'examen clinique ou de tests biologiques, qui contribuent au diagnostic, au pronostic ou à la réponse thérapeutique pour un patient donné. Cet outil est une aide pour le clinicien dans sa prise de décision médicale et permet de réduire l'hétérogénéité des pratiques.

Une règle de décision clinique doit être reproductible et généralisable. Il s'agit de déterminer si les résultats d'éléments mesurés (ici les règles de décision clinique ou scores) sont les mêmes sur un échantillon différent. Cette condition implique différentes étapes de validation (34).

- Validation interne et externe

L'étape de validation interne consiste à appliquer un modèle de prédiction clinique à la population qui a servi à construire le modèle afin d'avoir une première estimation des performances du modèle. L'étape de validation externe consiste à appliquer le modèle à une population différente, à plusieurs sites et dans un contexte différent de ceux qui ont servi à la construction du modèle avec des prévalences de la maladie potentiellement différentes.

- Etude d'impact

La dernière étape, l'étude d'impact, consiste à mettre en évidence que la règle change le comportement des médecins, améliore l'évolution des patients et/ou réduit les coûts.

2.2.3. Modèles de régression statistique

- Régression logistique

La régression logistique est un modèle mathématique qui permet d'étudier la relation entre une variable qualitative Y à expliquer et des variables X explicatives (binaires ou non). En épidémiologie, cette modélisation est très utilisée pour relier la survenue d'une maladie à un groupe de facteurs de risque, en caractérisant le poids spécifique de chaque facteur de risque. Dans la régression logistique multivariée, les associations sont souvent estimées sous forme d'*odds ratio* ajustés, ce qui permet d'identifier la force d'association entre la variable prédite et une variable explicative « indépendamment » des autres co-variables (c'est-à-dire tout autre paramètre fixé).

- Régression linéaire

L'objet d'une régression linéaire est d'explorer les relations entre une variable quantitative Y (variable à expliquer) et une ou plusieurs variables X (variables explicatives). Cette méthode,

par l'intermédiaire de modèle mathématique, permet d'évaluer la force d'association entre Y et chacun des X, les autres variables explicatives étant maintenues à niveau constant.

En dehors du modèle linéaire, il existe d'autres méthodes de modélisation de la relation entre X et Y, variable quantitative.

- Fonctions splines (38)

Il s'agit d'une méthode qui consiste à "découper" la courbe de régression en intervalles et de modéliser la relation entre X et Y séparément dans chaque intervalle.

Le principe général est résumé par les étapes suivantes :

- L'ensemble des valeurs de la variable X est découpé en $(k+1)$ intervalles. On choisit pour cela k valeurs numériques (appelées "nœuds") qui définissent les bornes des intervalles.
- Au sein de chaque intervalle, la relation entre Y et X est modélisée par un polynôme de degré d .
- Les coefficients des polynômes sont choisis de sorte que la courbe totale soit la plus régulière possible, ce qui se traduit sur le plan mathématique par le fait qu'elle est continue, et dérivable $(d-1)$ fois.

Une fonction spline est donc définie par deux paramètres: d , le degré des polynômes au sein de chaque intervalle et k , le nombre de nœuds définissant les $(k+1)$ intervalles de X (il faut aussi fixer leur position).

En dehors des splines linéaires ($d=1$), la valeur de d est le plus souvent fixée à 3 (on parle alors de splines cubiques) qui paraît le meilleur compromis entre la flexibilité de la courbe pour représenter la relation entre X et Y et sa complexité.

En ce qui concerne les nœuds, leur position importe moins que leur nombre. On considère généralement qu'il n'est pas utile qu'il y en ait plus de 10 et que le bon compromis se trouve

entre 3 et 5, le choix dépendant en partie de la taille de l'échantillon pour que les intervalles contiennent suffisamment d'observations.

Les nœuds sont souvent placés aux percentiles de X , ce qui permet d'équilibrer les effectifs dans les intervalles. Pour $k=3$, cela donne les percentiles 25, 50 et 75.

L'augmentation du nombre de nœuds peut aussi permettre d'essayer de préciser l'emplacement de la (ou des) rupture(s) de pente. Une méthode possible est de commencer avec un grand nombre k de nœuds, puis seront calculés les coefficients, correspondant aux modifications de la pente à chaque nœud, dans une régression logistique. Si un coefficient est non significatif, une procédure pas à pas (stepwise) retire la variable correspondante, ce qui revient à supprimer un nœud et donc à réduire le nombre total de nœuds.

- Polynômes de degré supérieur à 1 et polynômes fractionnaires (38)

Pour une modélisation s'écartant de la linéarité il s'agit d'étendre la fonction linéaire en ajoutant des puissances successives de X . On obtient ainsi une modélisation avec un polynôme de degré m noté PF_m qui s'écrit : $\text{Logit } P = \alpha + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3 + \dots + \beta_m X^m$

Cette modélisation permet un test simple d'écart à la linéarité en testant l'hypothèse :

$H_0 : \beta_2 = \dots = \beta_m = 0$ par la méthode du rapport des vraisemblances.

Les méthodes correspondantes sont :

- les polynômes de degré supérieur à 1
- les polynômes fractionnaires. C'est une extension de la méthode précédente qui l'assouplit en autorisant que les degrés du polynôme ne soient pas des nombres entiers positifs.

En pratique, on constate qu'il n'est pas nécessaire de considérer des degrés supérieurs à 2 pour représenter de façon satisfaisante la relation entre Y et une variable continue X . La stratégie de choix du polynôme fractionnaire pour modéliser une seule variable quantitative X se déroule en 4 étapes décrites ci-dessous. Les principes généraux sont d'une part de privilégier

le modèle linéaire s'il n'est pas significativement moins bon qu'un autre modèle, d'autre part de considérer qu'il est inutile de prendre des polynômes fractionnaires de degré supérieur à 2 (37).

Les 4 étapes sont les suivantes :

- Choisir le meilleur modèle PF2. C'est le modèle qui a la meilleure vraisemblance. Le choix se fait en comparant entre eux les modèles PF2 obtenus en faisant varier les valeurs des puissances.

- Comparer le modèle obtenu avec celui n'incluant pas la variable X.

Si la différence est non significative, X n'est pas significativement lié à Y. Le processus de sélection s'arrête là et X n'est pas incluse dans l'analyse.

- Sinon, comparer le meilleur PF2 avec le modèle linéaire. Si la différence est non significative, la linéarité est acceptée et le modèle linéaire retenu.

- Sinon: comparer le meilleur PF2 et le meilleur PF1. Si la différence est non significative, on retient le modèle PF1. Sinon le modèle PF2.

Pour comparer deux polynômes fractionnaires de degrés différents, on utilise le test de chi-2 du rapport des vraisemblances en considérant qu'un modèle PF_m a 2m ddl (1 pour chaque coefficient, et 1 pour le choix de chaque puissance) et que le modèle linéaire a 1 ddl.

2.2.4. Tests de comparaison de variables

- Tests du Chi-2, de Mac Nemar et de Stuart Maxwell

Le test du chi-2 est utilisé pour comparer des proportions entre différents groupes d'observations indépendantes.

Le test de Mac Nemar est un test non paramétrique de comparaison de proportions à deux classes sur deux séries appariées et celui de Stuart Maxwell en est une généralisation en cas de comparaison de proportions à plusieurs classes (141).

- Tests t de Student et de Wilcoxon

De la même manière que le test du chi-2 est un cas particulier de régression logistique, le test t est un cas particulier de régression linéaire qui considérerait la régression de Y sur une variable X à deux classes et testerait la nullité de la pente de cette droite de régression.

Le test de Wilcoxon est un test non paramétrique de comparaison de deux variables quantitatives sur des séries appariées.

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

La réflexion sur la prise en charge du jeune nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois doit tout d'abord prendre en compte l'épidémiologie actuelle des IBS dans cette tranche d'âge. La prévalence des IBS y est estimée entre 5 et 15 % et est plus élevée chez le nourrisson âgé de moins de un mois (9 à 13%) que chez celui âgé de un à trois mois (7%) (1, 139, 10, 11, 39, 40). La prévalence des IBI est estimée entre 0,5 et 3% (1, 41-44). L'IBS la plus fréquente est l'infection urinaire qui est diagnostiquée chez 7 à 20 % des nourrissons fébriles (33, 45, 46), avec une nette prédominance dans cette tranche d'âge chez le garçon et particulièrement chez ceux non circoncis (33).

Durant le premier mois de vie, les IBS sont majoritairement dues aux bactéries de la filière uro-génitale: *Escherichia coli* (E. coli), *Streptococcus* du groupe B (SGB), ainsi que *Listeria monocytogenes* et *Staphylococcus aureus*. Ces bactéries sont également responsables de la majorité des IBS chez les nourrissons âgés de un à trois mois, mais d'autres bactéries comme *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis* peuvent être à l'origine de ces IBS. Les infections à *Haemophilus influenzae* type b sont devenues rarissimes en raison de la vaccination élargie.

Avant ces dix dernières années, le SGB était considéré comme le pathogène le plus fréquent des infections bactériennes du nourrisson âgé de moins de trois mois. Mais dans plusieurs études récentes, *E. coli* a remplacé le SGB comme principale cause de bactériémie dans cette tranche d'âge (1-3, 47, 48). L'analyse de l'évolution dans le temps de la prévalence des IBS et de la distribution des différents germes en fonction de l'âge montre une augmentation de la fréquence des infections à *E. coli* à début tardif (enfant âgé de 30 à 90 jours) (2,3). L'augmentation de la fréquence des infections urinaires à *E. coli* n'est pas significative chez les nourrissons âgés de moins de 30 jours (2). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car il s'agit d'études rétrospectives et qui ne peuvent être généralisables à la France. Il est également constaté une augmentation des résistances aux antibiotiques allant de 47 à 71% d'*E. coli* résistants à l'ampicilline (2, 45). A l'inverse, les fréquences des bactériémies et méningites bactériennes sont stables sur les dix dernières années, quel que soit le groupe d'âge et le SGB survient le plus fréquemment avant 30 jours de vie (2,3). Une des hypothèses expliquant l'émergence des infections à *E. Coli* et la résistance aux antibiotiques chez les nourrissons de moins de trois mois serait la généralisation de l'antibioprophylaxie *per-partum* pour le Streptocoque du groupe B (2, 49). Cette pratique de prévention a néanmoins permis de diminuer la prévalence des infections materno-fœtales précoces (avant sept jours de vie) à SGB (50).

Historiquement, le troisième germe responsable d'IBS chez le nourrisson âgé de moins de trois mois est *Listeria monocytogenes*. Mais dans les études plus récentes évoquées, le *Staphylococcus aureus* suit désormais le SGB (2, 47, 48). Dans deux d'entre elles, il n'y a aucun cas d'infection à *L. monocytogenes*. L'étude prospective de Pantell et al. incluant plus de 3000 enfants retrouve un seul cas d'infection à *L. monocytogenes* (1). L'incidence des listérioses materno-fœtales en France a également diminué d'un facteur 12 entre 1984 et 2011 (51). Entre 1999 et 2011, 109 cas d'infections invasives à *L. monocytogenes* dont 14

méningites ont été diagnostiqués dont la quasi-totalité (94 %) dans les 48 premières heures de vie (51).

La faible incidence d'infection à *L. monocytogenes* et à entérocoques (moins de 1% selon Hassoun. al) (52) chez le nourrisson âgé de moins de trois mois et le profil de résistance aux antibiotiques d'*E. Coli* en France soulèvent la question de savoir si l'ampicilline doit toujours figurer dans l'antibiothérapie initiale probabiliste de ces jeunes nourrissons fébriles (52-54). Ceci suggère, de manière plus générale, la nécessité d'évaluer l'épidémiologie et nos pratiques actuelles sur la prise en charge du jeune nourrisson fébrile.

4. Prise en charge des infections bactériennes chez le nourrisson âgé de moins de trois mois

4.1 Contexte historique

Avant les années 80, il était recommandé que tous les nourrissons fébriles âgés de moins de 90 jours soient hospitalisés et traités par une antibiothérapie parentérale empirique pendant au moins 48 heures dans l'attente des résultats des cultures après avoir réalisé un bilan infectieux complet, y compris une ponction lombaire (54,55). Cette approche était justifiée par la prévalence d'IBS relativement élevée dans cette tranche d'âge et par la difficulté de l'évaluation clinique chez ces jeunes nourrissons chez qui les symptômes et les signes cliniques d'infection sont souvent frustrés (5). Elle minimise en théorie, le risque de complication infectieuse, mais conduit à des hospitalisations inutiles et une très large utilisation d'antibiotiques avec pour conséquence des risques iatrogènes et l'émergence de résistances (17-19).

A la fin des années 1980 et au début des années 1990, des stratégies ont tenté de mieux distinguer les jeunes nourrissons fébriles nécessitant une prise en charge intensive de ceux

pouvant bénéficier d'une prise en charge moins agressive. Ainsi, l'approche actuelle consiste, chez des nourrissons ayant une bonne apparence clinique, à utiliser une combinaison de critères cliniques et biologiques pour déterminer les enfants à faible risque d'IBS qui pourraient, sous couvert d'une surveillance étroite, ne pas recevoir d'antibiotiques et ne pas être hospitalisés.

4.2 Scores clinico-biologiques d'infections bactériennes sévères

4.2.1 Critères cliniques

Les critères cliniques classiquement associés à un plus grand risque d'IBS chez le nourrisson âgé de moins de trois mois sont (1, 12):

- la présence de facteurs de risque d'infection materno-fœtale (rupture prolongée de la poche des eaux, prélèvement vaginal positif à Streptocoque du groupe B, fièvre maternelle, liquide amniotique teinté) versus l'absence
- les antécédents d'une maladie connue versus l'absence de maladie connue
- l'âge ≤ 30 jours versus > 30 jours
- le sexe masculin versus féminin
- l'intensité de la fièvre selon différents seuils évalués
- l'apparence clinique « mauvaise » ou « malade » versus « bonne » ou « pas malade » évaluée par le médecin, seule ou associée à :
 - la présence d'anomalies de l'hémodynamique
 - la présence de signes de détresse respiratoire
 - la présence de signes de déshydratation
 - la présence d'anomalies de l'examen neurologique : troubles de la vigilance, du tonus, ou du comportement, anomalies du cri, anomalies de la réactivité à la parole ou au sourire (notamment envers l'entourage familial), irritabilité, inconsolabilité, difficultés d'alimentation

4.2.2 Critères biologiques

Les marqueurs biologiques habituellement utilisés sont les globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), la C-reactive protein (CRP) et plus récemment la procalcitonine (PCT). Les performances de test de ces marqueurs ont été évaluées à différents seuils pour prédire le risque d'IBS chez le jeune nourrisson fébrile (12).

Les autres examens biologiques utiles à la détection des IBS sont les analyses d'urines et du LCR. Les analyses d'urines comprennent l'ECBU et la bandelette urinaire (BU) qui recherche la présence de leucocytes par la méthode des leucocytes estérases (LE) et de nitrites (NI).

4.2.3 Critères clinico-biologiques

Comme nous l'avons vu, à la fin des années 80, des critères visant à reconnaître les nourrissons à faible risque d'IBS ont été développés (6-9, 56-59). Les plus connus sont les scores de :

- « Yale Observation Score » (YOS) (5) (Annexe 1).

Il s'agit d'un score combinant six critères cliniques considérés comme facteurs prédictifs d'IBS (Annexe 1). Les performances de test du score ont été étudiées pour différents seuils. Un seuil pour le score YOS inférieur ou égal à 10 est utilisé comme facteur de faible risque d'IBS avec une sensibilité de 88% et une VPN de 97% dans l'étude princeps chez des nourrissons âgés de moins de 24 mois (5).

Son utilisation n'est donc pas validée chez l'enfant de moins de trois mois pour lesquels il a été décrit que ses performances étaient moins bonnes (60).

- «Young Infant Observation Scale» (YIOS) (61) (Annexe 1).

Il s'agit d'un score combinant trois items cliniques et qui a été validé dans l'étude princeps chez le nourrisson âgé de moins de deux mois. Un seuil inférieur à 7 est utilisé comme facteur prédictif de faible risque d'IBS avec une sensibilité de 76% et une VPN de 96% dans l'étude princeps (61).

- Rochester (7, 39, 57)
- Philadelphie (6)
- Milwaukee (9)
- Boston (8) (Annexe 2)

Ces quatre scores combinent des critères cliniques et biologiques et sont considérés, en cas de négativité de tous les items les constituant, comme prédictifs d'un faible risque d'IBS. Aucun d'entre eux n'intègre la CRP ni la PCT.

A la différence du score YOS, ils ont tous l'avantage d'être validés chez les nourrissons âgés de moins de trois mois. En revanche, pour des raisons qui seront discutées plus loin, ils présentent une faible spécificité et sont variablement appliqués en pratique quotidienne.

4.2.4 Performances des scores clinico-biologiques dans la détection d'infections bactériennes sévères

A ce jour, aucun critère clinico-biologique prédictif de bas ou haut risque d'IBS chez le nourrisson âgé de moins de trois mois n'a fait l'objet d'études d'impact. Plusieurs études visant à analyser leur fiabilité ont étudié la validité interne et externe de ces critères (10- 13, 39, 62-66).

Une analyse de la littérature récente a fait le point sur les propriétés diagnostiques des données cliniques seules, de données biologiques seules et des scores combinant les deux (12). Les conclusions sont les suivantes :

- Les critères combinés clinico-biologiques, à l'exception de YOS, ainsi que certains critères cliniques seuls (mauvaise apparence clinique, âge < 30 jours, fièvre > 40°C) ont de bonnes VPN pour prédire l'absence d'IBS (>90%). En d'autres termes, la proportion d'enfants mal classés dans le groupe à bas risque par les scores clinico-biologiques (cas manqués d'IBS) est inférieure à 10%. En revanche, les critères biologiques seuls ont des VPN légèrement plus faibles que les critères précédents pour prédire l'absence d'IBS, allant de 78 à 91%.
- La grande majorité des critères qu'ils soient combinés, cliniques seuls ou biologiques seuls ont une faible VPP inférieure à 50%, allant de 3 à 48 % pour identifier les enfants avec une IBS. Les VPP des critères biologiques seuls sont similaires à celles des critères combinés, alors que les VPP des critères cliniques seuls sont plus faibles que celles des critères combinés ou biologiques seuls.
- Les critères de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee ont des propriétés similaires pour l'identification des IBS avec des sensibilités élevées allant de 84 à 100%.
- Concernant la tranche d'âge 0-1 mois, les scores de Boston et de Philadelphie ont une moins bonne sensibilité dans la tranche d'âge 0-28 jours comparée à celle de la tranche d'âge > 28 jours dans l'identification de la présence d'IBS. A l'inverse, le score Rochester a de meilleures performances de test (sensibilité, spécificité et VPP) chez les nourrissons de moins de 28 jours comparées à celles des nourrissons plus âgés.

4.3 Pratiques actuelles

Pantell a montré que des médecins expérimentés n'appliquent pas toujours les recommandations existantes pour la prise en charge des jeunes nourrissons fébriles et ont tendance à avoir une attitude moins agressive que celle recommandée. Il a également montré que la seule expérience du clinicien pour prédire l'absence d'IBS était aussi bonne voire meilleure que l'adhésion stricte aux recommandations publiées. Cette étude portant sur plus de 3000 enfants fébriles âgés de moins de trois mois pris en charge par des pédiatres libéraux américains a montré que les facteurs prédictifs d'IBS basés sur l'apparence clinique seule ou associée à une NFS et une analyse d'urines avaient une sensibilité de 58,1% et 87,1% respectivement. La sensibilité des recommandations existantes pour l'identification des IBS était de 95,2%, alors que la seule expérience du clinicien le conduisant à initier un traitement antibiotique pour une IBS atteignait une sensibilité de 97,1% (1).

De plus, alors que largement utilisé en pratique courante, le résultat du dosage de la CRP ne fait pas partie des items intégrés ni dans les scores, ni dans les recommandations existantes spécifiquement pour les enfants âgés de moins de trois mois.

La prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois fait donc toujours l'objet de controverse. Il paraît donc nécessaire, afin d'avoir une réflexion pour l'optimisation de la prise en charge de ces nourrissons fébriles, d'évaluer nos pratiques et d'évaluer la pertinence des outils existants. Il s'agit des objectifs du travail doctoral qui sont développés dans les chapitres 1 à 3.

5 Nouveaux outils

L'imperfection, l'application variable en pratique courante par les médecins, le coût et les éventuels événements indésirables liés à l'application des recommandations existantes incitent à les améliorer en y incorporant de nouveaux outils prédictifs tels les outils de diagnostic rapide d'infection virale, la bandelette urinaire et des marqueurs inflammatoires plus récents que sont la CRP et la PCT.

5.1 Infections virales

La question est de savoir si la présence d'une infection virale identifiée aide à prédire l'absence d'IBS.

Plusieurs études montrent une relation inverse et statistiquement significative entre le diagnostic clinique de bronchiolite et plus encore la mise en évidence d'un virus dans les sécrétions naso-pharyngées et la présence d'une IBS chez les nourrissons fébriles (12, 42, 67). La combinaison des scores clinico-biologiques à la pratique de tests d'identification rapide de virus permet d'améliorer la sensibilité de ces scores. En effet, des études ont montré que le fait de remplir les critères de faible risque d'IBS et d'avoir une infection virale authentifiée (à différents virus selon les études) diminuait la probabilité de présence d'une IBS (12) avec des odds ratio (rapport de cote d'IBS chez les enfants avec une infection virale authentifiée et chez les enfants sans infection virale authentifiée) allant de 0.08 (67) à 0.58 (42). Une étude a en revanche, montré l'absence de différence significative du taux d'IBS selon le statut virologique dans cette population (46).

Les IBS le plus souvent considérées sont les infections urinaires et les bactériémies. Les types de virus le plus souvent étudiés sont le virus influenza A/B, le virus respiratoire syncytial (VRS) et l'entérovirus (42, 68-70).

Concernant les bactériémies et méningites, la pratique des tests de diagnostic rapide d'infection virale (en fonction de signes cliniques et des épidémies en cours) permettrait peut être d'éviter bon nombre d'examen complémentaires, d'antibiothérapies et d'hospitalisations inutiles. Néanmoins, la rareté des cas de méningite ou de bactériémie associés à une bronchiolite ou autre infection virale prouvée pose le problème d'obtenir des études suffisamment puissantes capables de démontrer de manière fiable le rôle prédictif de la présence d'une infection virale dans le diagnostic d'IBI et ne permet pas de répondre à cette question (42, 70).

Concernant les nourrissons âgés de moins de un mois, la seule étude dans cette tranche d'âge montrait qu'il n'y avait pas de différence significative dans la prévalence d'IBS entre les nourrissons âgés de moins d'un mois porteurs et ceux non porteurs d'infection à VRS prouvée (10.1% vs 14.2%; RR: 0.71; 95% CI: 0.35–1.5) (46).

5.2 La bandelette urinaire

Jusqu'à très récemment, la bandelette urinaire n'était utilisée pour le dépistage des infections urinaires qu'à partir de l'âge de trois mois, raison pour laquelle nous l'avons intégrée dans le chapitre « nouveaux outils ». Avant cet âge, en comparaison avec les nourrissons plus âgés, il était recommandé de faire un ECBU d'emblée pour plusieurs raisons intriquées : 1) la sensibilité de la BU était réputée moins bonne (71), 2) la prévalence d'infection urinaire est plus élevée et 3) le risque de bactériémie étant plus élevée, un retard diagnostique lié à un résultat faux négatif de la BU est potentiellement plus délétère. Des études récentes démontrent que les performances de ces tests sont bonnes, voire excellentes, chez des enfants âgés de moins de 90 jours (72, 73). Le Groupe de Pathologie Infectieuse de Pédiatrie propose dans ses dernières recommandations sur la prise en charge des infections

urinaires de l'enfant d'utiliser la bandelette urinaire dès l'âge d'un mois (74). Néanmoins, la plupart des études concernant les performances de la BU dans cette tranche d'âge sont nord-américaines et ont été réalisées sur des urines collectées par cathétérisme urétral. Peu de données sont disponibles lorsque les urines sont collectées par poche (28), pratique encore largement utilisée en France. Le deuxième chapitre de la thèse décrit les performances de la BU dans le dépistage des infections urinaires chez le nourrisson âgé de moins de trois mois dont les urines sont collectées par poche.

5.3 Utilisation de scores intégrant la C-reactive protéine et la Procalcitonine

Une des voies de recherche consiste à combiner plusieurs tests diagnostiques afin d'augmenter le pouvoir discriminant du score ainsi constitué. Dans ce contexte, un nouvel outil diagnostique baptisé Labscore a été développé chez les enfants âgés de 7 jours à 36 mois. Il s'agit d'un outil qui combine les résultats de la bandelette urinaire, du dosage sérique de la CRP et de celui de la PCT. Les auteurs de ce score ont dans un premier temps procédé à sa construction et à sa validation interne (75). Puis, une validation externe de l'outil a été réalisée (76). Ces travaux ont montré que le score avait, pour la détection d'IBS chez le nourrisson âgé de moins de trois mois (n=104), une sensibilité de 78% (IC 95% : 59 -89), une spécificité de 90% (IC 95% : 81-95), une valeur prédictive positive de 72% (IC 95% : 54-85) et négative de 92% (IC 95% : 84-96), des rapports de vraisemblance positif à 7,7 et négatif à 0,25 (76). Comparées aux enfants âgés de moins de trois mois, la sensibilité et la VPN du Labscore étaient meilleures sur l'ensemble de la population âgée de 7 jours à 36 mois (n=408) : 86% (IC 95% : 77-92) et 95% (IC 95% :92-97), respectivement.

Enfin, un modèle de prédiction intégrant des critères cliniques et la CRP a été récemment élaboré et validé pour l'estimation du risque, à la fois de pneumopathie et d'IBS, chez l'enfant fébrile de 1 à 15 ans (77).

Il est maintenant nécessaire de valider ces outils sur une population différente, notamment sur les nourrissons âgés de moins de trois mois, ce qui constitue une des perspectives de travail de cette thèse.

6. La procalcitonine

6.1 Physiopathologie

La procalcitonine, dont la structure est connue depuis 1984, est une protéine de 116 acides aminés de poids moléculaire de 13 kDa (78). Chez le sujet sain, son rôle est celui de précurseur de l'hormone calcitonine (CT) qui est une hormone hypocalcémiante (79). La procalcitonine est produite principalement dans les cellules C de la thyroïde. Dans ces cellules, la transcription du gène CALC-I situé sur le bras court du chromosome 11, est responsable de la synthèse de la pré-procalcitonine, elle-même dégradée en procalcitonine dans le réticulum endoplasmique. La procalcitonine est constituée d'une partie N-terminale de la procalcitonine (NProCT), d'une partie centrale, la calcitonine et d'une partie C terminale appelée la katacalcine (Figure 1).

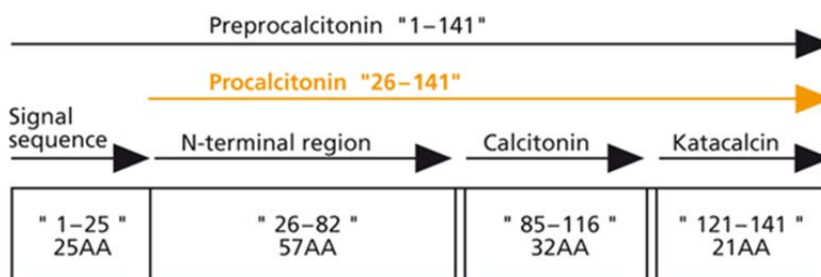


Figure 1. Structure de la procalcitonine

Les cellules C de la thyroïde peuvent cliver ce précurseur en calcitonine et deux peptides : la N- Procalcitonine et la katacalcine. Ce clivage enzymatique et la sécrétion contrôlée qui le

suit ont lieu uniquement après un stimulus hormonal spécifique. Il est à noter qu'en conditions normales, de la PCT est également sécrétée par les cellules neuroendocriniennes du poumon à des concentrations très faibles (ce qui explique la concentration sanguine retrouvée chez un individu sain). Dans les conditions physiologiques, pratiquement toute la procalcitonine est convertie en calcitonine, ce qui explique qu'elle soit quasiment indétectable. Elle est ensuite stockée dans des granules sécrétrices. Nous savons, aussi, que la transcription du gène CALC-I dans les autres types cellulaires que les cellules thyroïdiennes est inhibée (79).

La demi-vie plasmatique de la procalcitonine est longue, de 25 à 30 heures, en comparaison de la demi-vie de 4 à 5 minutes de la calcitonine (80). Ceci peut être expliqué par le fait qu'aucune enzyme plasmatique connue n'est capable de lyser la procalcitonine circulante.

Le processus d'élimination n'est pas bien connu. L'excrétion rénale joue un rôle mineur. On remarque qu'il n'y a pas d'accumulation de procalcitonine chez les patients insuffisants rénaux (81).

6.2 Mécanismes de production au cours d'une infection bactérienne

Depuis 1993, on sait que la PCT est impliquée dans la physiopathologie du sepsis, sans relation avec le métabolisme calcique mais dont le rôle physiopathologique demeure inconnu (82).

Au cours du sepsis, plusieurs fragments de procalcitonine de poids moléculaires différents de la forme circulante habituelle ont été identifiés : une forme de 12 kDa (pro-CT 3-116) se clivant en deux fragments de 8 et 10 kDa (83) (Figure 2). Aucune signification physiopathologique de cette différenciation moléculaire n'a encore été mise en évidence dans le sepsis.

Alors qu'à l'état physiologique, la calcitonine n'est produite qu'en grande partie par les cellules C de la thyroïde; au cours d'une infection bactérienne, la PCT est sécrétée par des cellules extra thyroïdiennes provenant d'un grand nombre d'organes (84) (Figure 3).

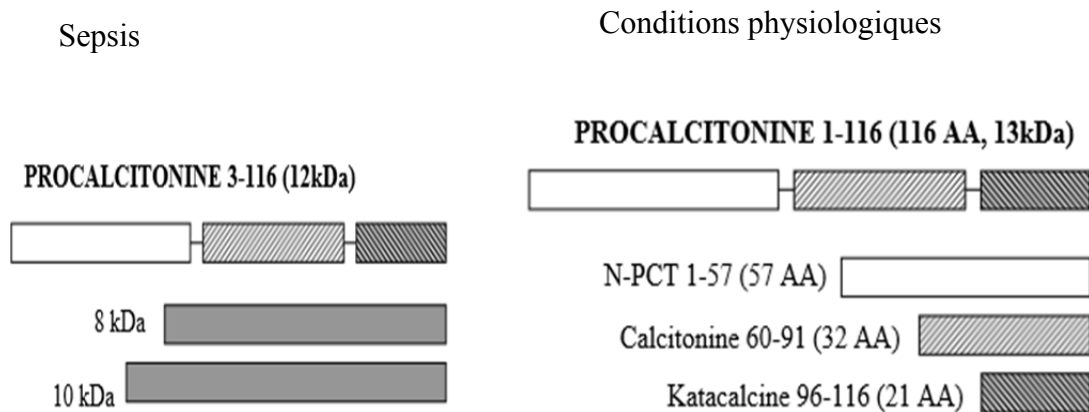


Figure 2. Structure de la procalcitonine en cas de sepsis et en situation physiologique (adaptée de Itner) (83)

Lors d'un sepsis et de la mise en jeu des mécanismes inflammatoires, l'inhibition physiologique de l'expression du gène CALC-I dans les cellules non-neuroendocrines est altérée ce qui active la transcription de ce gène et l'augmentation de la PCT (85). Pour étayer cette affirmation, une étude a montré que les patients thyroïdectomisés pouvaient synthétiser la PCT en cas d'infection bactérienne (86).

Par contre, la transcription du gène CALC-I est relativement basse dans les globules blancs (84). Aucune expression du gène n'est retrouvée dans ces cellules si elles sont prélevées sur des patients septiques ayant de forts taux de PCT. Cela signifie que la PCT est produite par d'autres types cellulaires et que les globules blancs ont un rôle mineur dans la sécrétion de la PCT.

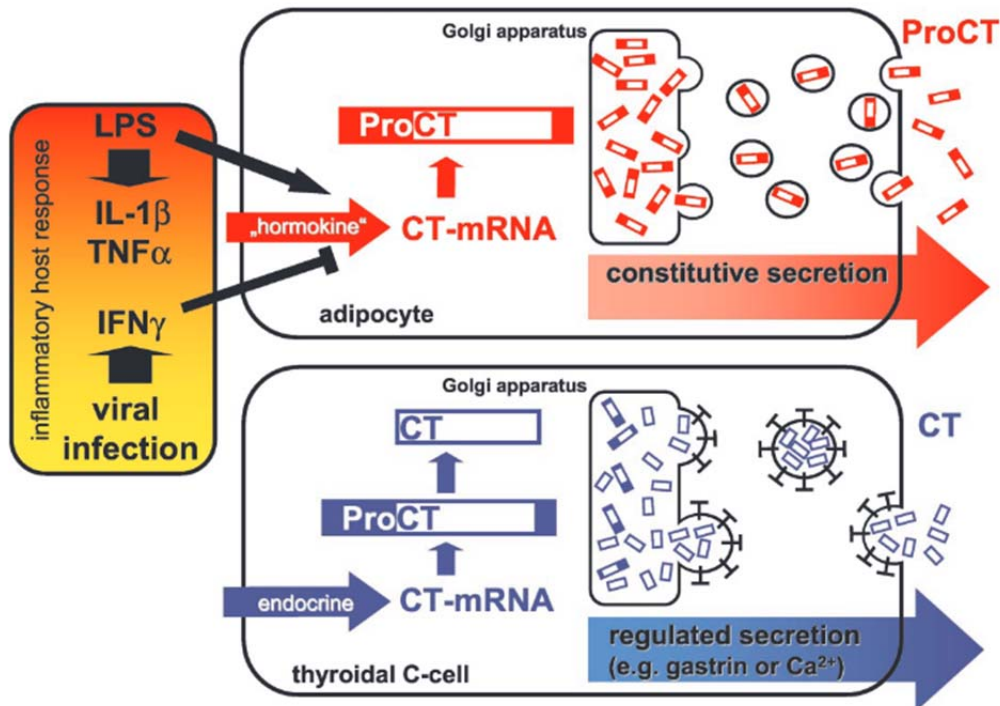
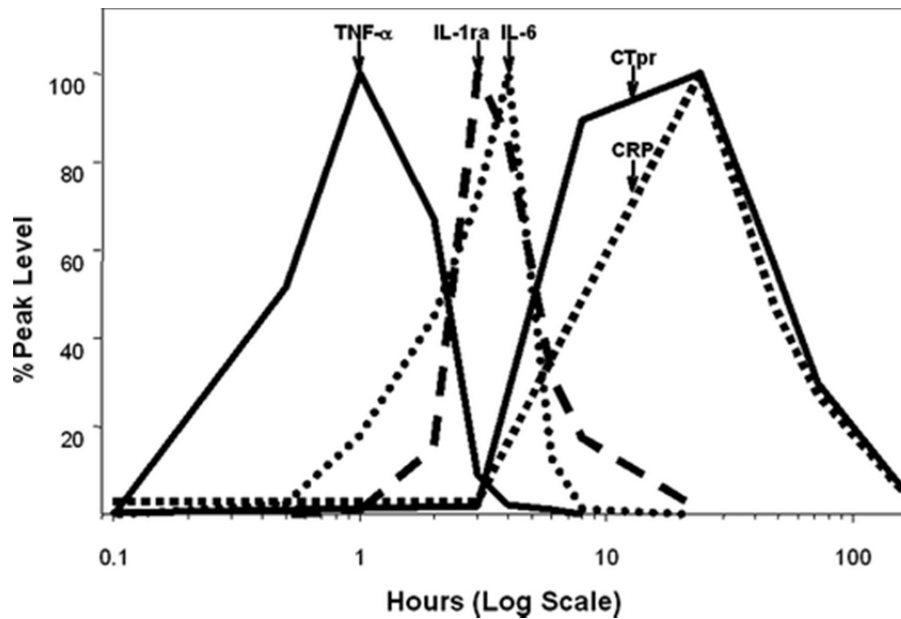


FIG. 5. Schematic diagram of CALC I expression in adipocytes and thyroïdal C cells. In the classical neuroendocrine paradigm, the expression of CT mRNA is restricted to neuroendocrine cells, mainly C cells of the thyroid. Initially, the 116-amino acid prohormone ProCT is synthesized and subsequently processed to the considerably smaller mature CT. In sepsis and inflammation, proinflammatory mediators induce CT mRNA. In contrast to thyroïdal cells, adipocytes and other parenchymal cells lack secretory granules, and hence, unprocessed ProCT is released in a nonregulated, constitutive manner.

Figure 3. Mécanisme de production de la procalcitonine en cas de sepsis et en situation physiologique (84)

Le stimulus principal de la production de la PCT semble être l'endotoxine bactérienne et les cytokines pro-inflammatoires. Chez des volontaires sains, on observe après l'injection d'endotoxine d'Escherichia Coli, une élévation de la PCT perceptible dès la 2 à 4^{ème} heure, puis une phase en plateau de la 6^{ème} à la 24^{ème} heure puis une décroissance (87). La CRP atteint son taux maximum vers la 30^{ème} heure (Figure 4).



Exposure of human volunteers to one injection of endotoxin illustrates the differences in the release and subsequent decrease of several humoral markers of critical illness: TNF α , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-6, C-reactive protein (CRP), and CTpr

Figure 4. Cinétique des marqueurs inflammatoires après une injection d'endotoxine (87)

6.3 Autres causes d'augmentation de la procalcitonine

En dehors de l'infection bactérienne, la PCT peut être élevée cas d'infection fongique systémique, d'accès palustre à *plasmodium falciparum*, de traumatisme sévère, de brûlure sévère étendue, d'intervention chirurgicale lourde, de traitement par anticorps ou autres traitements induisant une libération de cytokines proinflammatoires, de choc cardiogénique prolongé ou des anomalies de perfusion d'organe prolongées ou sévères, de cirrhose hépatique sévère et d'hépatite virale aiguë ou chronique, de cancer du poumon à petites cellules ou de certains carcinomes médullaires de la thyroïde et chez les nouveau-nés de moins de 48 heures de vie. En effet, au cours des deux premiers jours de vie, les concentrations de PCT sont physiologiquement augmentées, et pour cette période, des valeurs de référence spécifiques doivent être appliquées en fonction de l'âge en heures (88).

A partir du troisième jour de vie, les valeurs de référence pour le nouveau-né sont les mêmes que celles de l'adulte (88).

6.4 Intérêt clinique du dosage de la procalcitonine

6.4.1 Chez l'adulte

La PCT a été l'objet de nombreuses études dans le cadre du sepsis aux soins intensifs. La dernière méta-analyse en date, comprenant 30 études et rassemblant 3244 patient en soins intensifs, rapporte une sensibilité de 77% et une spécificité de 79% de la PCT pour l'identification d'un patient septique, avec des critères d'infection clairement définis, le plus souvent par microbiologie, par rapport à un patient avec une réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse (89, 90). La sensibilité paraît donc insuffisante pour permettre de s'abstenir d'introduire une antibiothérapie sur la base de ce marqueur inflammatoire seul. Un essai clinique randomisé a montré que le dosage initial et le suivi de la PCT permettraient de diminuer le recours et la durée de l'antibiothérapie sans augmentation de la mortalité en utilisant des guidelines pour initier et arrêter l'antibiothérapie selon des valeurs seuils de PCT (91).

Dans le cadre d'infections respiratoires, une première étude contrôlée prospective en 2004 (92) suivie d'une revue Cochrane en 2012 (93) ont démontré un bénéfice de la PCT pour diminuer l'exposition aux antibiotiques et notamment la durée du traitement dans le contexte d'infections respiratoires sans augmentation de la mortalité.

6.4.2 Chez l'enfant

L'intérêt de la procalcitonine chez l'enfant a déjà été étudié dans les situations suivantes :

- La période néonatale

Les études sur les infections bactériennes qui surviennent en période néonatale ont été largement compliquées par le fait qu'on observe chez le nouveau-né sain une augmentation naturelle de la PCT pendant les premiers jours de vie (88), et certaines conditions comme une

détresse respiratoire précoce, une hémorragie intracrânienne, une asphyxie périnatale, un pneumothorax ou des manœuvres de réanimation qui induisent une augmentation de la PCT chez des enfants qui ne sont, par ailleurs, pas infectés. Finalement, l'administration d'antibiotiques chez la mère en prépartum ou en intrapartum semble également modifier les valeurs de PCT chez le nouveau-né (94). Il n'est donc pas surprenant que les résultats de ces études soient en partie contradictoires (95), puisque difficilement comparables, en raison de groupes d'enfants assez hétérogènes et d'une définition variable des «valeurs-seuil» de PCT. Néanmoins, certaines études concluent que parmi les marqueurs biologiques actuellement à disposition, la PCT est supérieure à la CRP, tant sur sa sensibilité que sur sa spécificité dans le diagnostic des infections bactériennes néonatales (95).

- Les infections urinaires

Le diagnostic d'infection urinaire chez le jeune enfant est difficile pour différentes raisons comme nous l'avons déjà évoqué (96), en particulier liées à la définition même d'une infection urinaire selon l'interprétation qui est faite de l'ECBU et aux difficultés de recueil des urines. La distinction clinique entre une infection urinaire basse (cystite) et haute (pyélonéphrite) reste difficile, particulièrement chez le jeune enfant, alors que l'approche thérapeutique et le risque de lésions rénales sont très différents entre ces deux entités. Dès lors, l'aide au diagnostic et au pronostic de lésions rénales permanentes a été corrélée avec les valeurs initiales de PCT et CRP dans plusieurs études (97, 98). A nouveau, la PCT a révélé une sensibilité et une spécificité supérieures à la CRP pour la distinction d'une infection urinaire basse ou haute. De plus, la PCT s'est révélée un marqueur pronostique de la présence ou non d'un reflux vésico-urétéral (98) et de la sévérité des lésions rénales (97, 99).

- Les infections pulmonaires

Les études portant sur la PCT au cours des infections respiratoires basses de l'enfant sont trop hétérogènes pour permettre une comparaison systématique sur la performance diagnostique de la PCT par rapport aux autres marqueurs inflammatoires (100).

La PCT semble cependant avoir une meilleure spécificité que la CRP pour le diagnostic d'une infection respiratoire basse à pneumocoque (100). Des études ont évalué la valeur de la PCT comme guide au traitement dans les infections respiratoires basses chez l'enfant (101, 102). Les auteurs montrent que le dosage de la PCT permettait de réduire le nombre et la durée des antibiothérapies (en utilisant un seuil de 0,25 ng/ml) (101) et que le dosage de la PCT était un facteur prédictif de bonne réponse au traitement par beta-lactamine (102).

- Les neutropénies fébriles

La PCT peut être un outil d'orientation diagnostique dans les neutropénies fébriles, mais devant la gravité de cette situation un traitement antibiotique systématique est entrepris. La PCT ne constitue à elle seule, ni un critère diagnostique d'infection bactérienne, ni d'initiation d'un traitement suffisamment fiable dans les neutropénies fébriles. Elle peut néanmoins guider les modalités de poursuite du traitement antibiotique (103).

- La fièvre sans point d'appel, méningites et bactériémies chez le nourrisson âgé de moins de trois ans

Il s'agit bien là d'un dilemme majeur rencontré fréquemment en pédiatrie : savoir reconnaître l'enfant fébrile porteur d'une méningite bactérienne ou d'une bactériémie alors que l'examen clinique est mis en défaut. Plusieurs études montrent que la PCT est un marqueur qui a une meilleure valeur prédictive négative (VPN) que la CRP pour le diagnostic des bactériémies et

des méningites purulentes chez l'enfant âgé de moins de trois ans (104-108). Pourtant, une étude randomisée contrôlée chez des enfants fébriles âgés de 1 à 36 mois admis aux urgences pédiatriques a montré que l'utilisation de la PCT (méthode semi-quantitative avec un seuil de 0.5 ng/mL) n'avait pas d'impact sur la prescription d'antibiotiques ni sur le taux d'hospitalisation (109). Cette étude montrait également que l'attitude consistant à traiter tous les enfants dont le dosage de PCT serait ≥ 0.5 ng/mL aurait conduit à une augmentation de prescription d'antibiotiques de 24%.

- Le nourrisson âgé de moins de trois mois

La démonstration de l'intérêt de ce marqueur chez les nourrissons âgés de moins de trois mois n'a, à notre connaissance, pas été faite à ce jour de manière prospective et sur un large échantillon et fait l'objet du chapitre 4 de la thèse. Seules quatre études évaluent l'intérêt de la PCT spécifiquement chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois (21-23,110). La seule étude prospective, avec un faible échantillon (n=234), compare les performances de la PCT à celles des PNN et GB et montre des AUC ROC pour la détection d'IBS prouvées à 0,82, 0,74 et 0,66 respectivement. Cette étude ne fournit pas de résultats concernant la CRP et ne distingue pas les IBS des IBI. De plus, le seuil optimal de PCT calculé pour la détection d'IBS est très faible (0,12 ng/mL) et a certes, une sensibilité de 95,2%, mais une faible spécificité à 25,5% (21). Les résultats des études rétrospectives d'Olaciregui et. al (n=347) et de Gomez et. al (n=1112), confirment l'intérêt de la PCT par rapport à la CRP dans la détection des IBI avec des AUC ROC pour la PCT de 0,83 et 0,95, respectivement et pour la CRP de 0,68 et 0,88, respectivement (22-23). En revanche, les AUC ROC de la PCT et de la CRP sont similaires pour la détection des IBS dans ces deux études. Leurs résultats sont en faveur de meilleures performances de la PCT par rapport à celles de la CRP pour la détection

des IBS lorsque la durée de la fièvre est < 12 heures. Enfin, Woelker et al. ont montré sur un faible échantillon (n=115) que la PCT au seuil de 0,26 ng/mL avait une aussi bonne sensibilité et une meilleure spécificité que le score de Rochester pour la détection des IBS (110). Dans cette étude, comme dans celle de Gomez et.al, les performances diagnostiques dans la détection d'IBS sont améliorées lorsque les résultats de la PCT sont combinés avec ceux des analyses d'urines (23, 110).

Les propriétés de la PCT que sont son ascension rapide et sa spécificité dans les infections bactériennes invasives, en font un atout majeur pour les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois qui 1) consultent rapidement après l'apparition de la fièvre; 2) sont plus à risque d'IBI. L'hypothèse est que l'utilisation de la procalcitonine chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois devrait permettre une optimisation des soins (meilleur dépistage des IBI, diminution des antibiothérapies et/ou des hospitalisations).

OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL

L'objectif général du travail doctoral était d'évaluer l'épidémiologie et les pratiques françaises ainsi que des outils diagnostiques des infections bactériennes de l'enfant fébrile âgé de moins de trois mois, dans le but d'améliorer sa prise en charge. Le travail doctoral est fondé sur l'analyse des données de l'étude PRONOUR. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de cohorte multicentrique. Ce travail s'est déroulé en quatre étapes.

Premièrement, nous avons décrit l'épidémiologie actuelle en France des enfants fébriles âgés de moins de trois mois et les modalités de prise en charge de ces nourrissons aux urgences pédiatriques, ainsi que leur adéquation aux recommandations actuelles.

Dans un second temps, nous avons analysé les pratiques de dépistage des infections urinaires. Cette étape a consisté à décrire les modalités de recueil et d'analyse urinaires et à tester les performances de la bandelette urinaire dans le diagnostic des infections urinaires dans cette tranche d'âge.

Troisièmement, nous avons évalué les performances des différentes stratégies existantes pour la détection d'infection bactérienne sévère dans cette population.

Nous avons ensuite étudié les performances de la procalcitonine chez ces nourrissons fébriles consultant aux urgences pour la détection d'infection bactérienne sévère et en particulier, des bactériémies et de méningites bactériennes.

PROCOLE PRONOUR

1. Design de l'étude

Le travail doctoral est établi sur les bases de l'analyse des données de l'étude PRONOUR. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de cohorte multicentrique (clinical trial : NCT00800488).

Les modalités de la prise en charge des patients étaient à la discrétion de l'investigateur. Celui-ci pouvait appliquer les protocoles de prise en charge propres à chaque service participant à l'étude ou les recommandations de prise en charge « standardisées » proposées dans le protocole (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health – UK, <http://nice.org.uk/CG047>) (111).

L'étude a été menée entre octobre 2008 et mars 2011 dans 15 centres français d'urgences pédiatriques.

2. Patients

Les enfants âgés de plus de 6 jours et de moins de 92 jours se présentant aux urgences pédiatriques pendant cette période avec une température supérieure ou égale à 38°C à la maison ou aux urgences et sans comorbidité associée, comme un déficit immunitaire connu, une pathologie congénitale ou malformative, et sans prise d'antibiotique 48 heures avant la consultation étaient éligibles.

Les enfants âgés de moins de 7 jours n'ont pas été inclus pour deux raisons : 1) car il s'agit d'une population particulière, à risque d'infection néonatale précoce liée à des facteurs

périnataux dont la problématique est différente des infections plus tardives (12) et 2) car les concentrations de PCT sont physiologiquement plus élevées dans les 3 premiers jours de vie (88).

Une liste des patients éligibles mais non inclus était tenue dans chaque centre avec le motif de non inclusion (refus de consentement, décision médicale). Une recherche systématique d'infection bactérienne sévère était réalisée chez ces patients non inclus.

Au total, 2981 nourrissons âgés de 7 à 92 jours et ayant présenté une température supérieure ou égale à 38°C constatée aux urgences pédiatriques ou au domicile étaient éligibles. Parmi eux, 708 enfants n'ont pas été inclus pour les raisons suivantes : refus parental ou contrainte logistique. Le pourcentage global d'IBS (infections urinaires, bactériémies et méningites bactériennes) entre les patients éligibles mais non inclus et les patients éligibles et inclus n'était pas statistiquement différent : 13,3% vs 13,6%, $p=0,84$. Après vérification des critères de non inclusion, 2204 enfants ont été retenus pour les analyses (Figure 5).

3. Centres participants

Les centres participants étaient : Antoine Béclère (AP-HP, Clamart), Centre Hospitalier Général de Lagny (Lagny), Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (Créteil), CHU de Nantes (Nantes), CHU de Rouen (Rouen), CHU Dupuytren (Limoges), Fondation Lenval (Nice), Centre Hospitalier Jean Verdier (AP-HP, Bondy), Hôpital Jeanne de Flandre (Lille), CHU du Kremlin Bicêtre (AP-HP, le Kremlin Bicêtre), Centre Hospitalier La Timone (AP-HM, Marseille), Centre Hospitalier Louis Mourier (AP-HP, Colombes), Centre Hospitalier Necker – Enfants Malades (AP-HP, Paris), Centre Hospitalier

Intercommunal de Poissy – Saint Germain en Laye (Poissy et Saint Germain en Laye), Centre Hospitalier Sud Francilien Louise Michel (Evry).

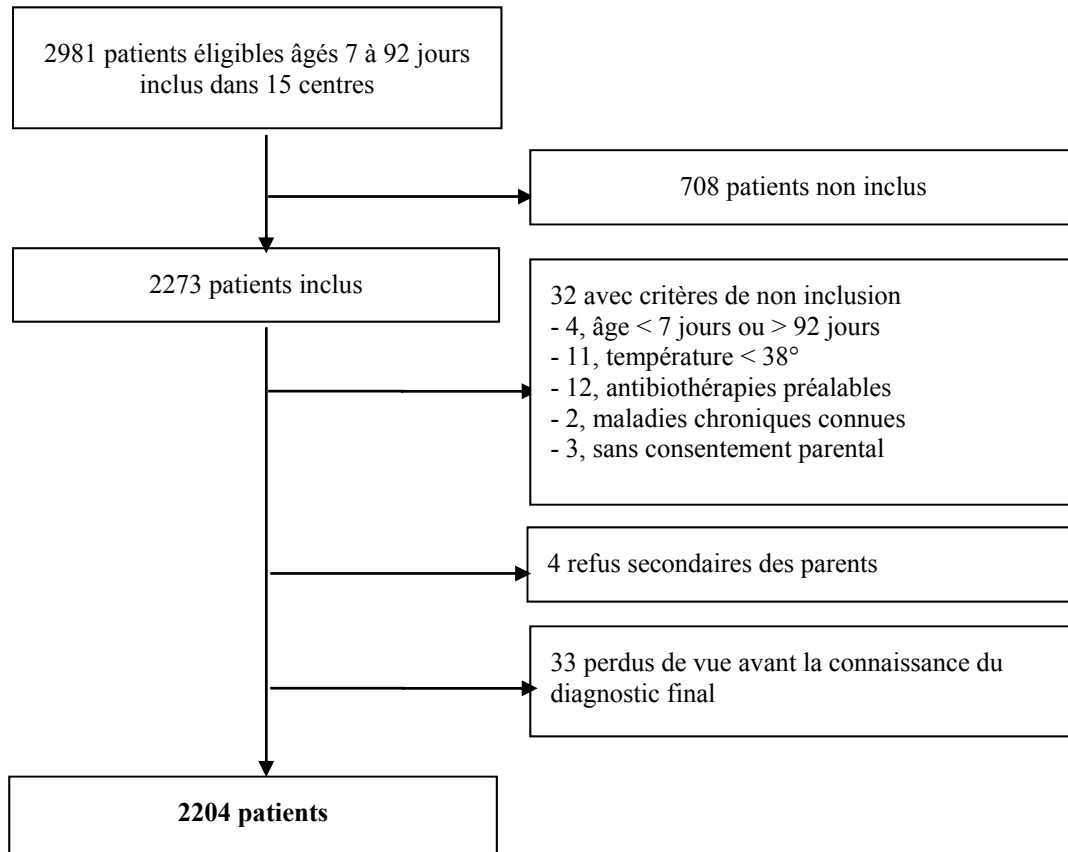


Figure 5. Flow chart de l'étude PRONOUR

4. Procalcitonine

Une sérothèque était constituée pour le dosage quantitatif ultérieur de la concentration sérique de PCT à partir des prélèvements réalisés au moment de la consultation initiale (Note technique, Annexe 3). Le responsable de la collection est le Dr. Vincent Gajdos.

Les prélèvements étaient stockés dans le laboratoire d'immunologie et microbiologie de l'Hôpital Antoine Béchère jusqu'à la réalisation des dosages prévus par ce protocole. Ils seront détruits dès que l'ensemble des dosages aura été réalisé et que les résultats auront été validés.

Le cheminement des prélèvements était le suivant : prélèvement dans le service clinique, préparation et congélation entre -30° et -80°C dans le service de biochimie référent du centre puis transfert à -30°C vers le laboratoire d'immunologie et microbiologie de l'hôpital Antoine Béchère. Les transports étaient réalisés de façon groupée.

5. Données recueillies

Au moment de l'inclusion un numéro anonyme était attribué à chaque enfant. Le médecin des urgences pédiatriques remplissait alors un cahier de recueil anonymisé (Annexe 4). L'investigateur renseignait sur le cahier de recueil :

- Données démographiques (sexe, âge), antécédents néonataux, histoire de la maladie.
- Température à la maison et aux urgences, le mode de prise de la température (température rectale aux urgences ou température rectale ou axillaire plus 0.5°C à la maison), le délai entre l'apparition de la fièvre et le moment de la consultation aux urgences.
- Données de l'examen clinique.
- Evaluation des items de plusieurs scores avant le résultat des examens complémentaires : Yale observation scale (5), Young Infant Observation Scale (61), Score de Rochester (7), de Philadelphie (6), de Boston (8) et de Milwaukee (9) et l'apparence clinique codée en pas/peu/ moyennement ou très malade (1).

- Examens complémentaires réalisés et leurs résultats disponibles aux urgences: NFS, CRP, analyse d'urines (BU et/ou ECBU), ponction lombaire, radiographie de thorax, coproculture, tests virologiques.
- Diagnostic initial.
- Décision ou non d'hospitalisation.
- Décision ou non aux urgences d'une antibiothérapie initiale (type, modalités, justification).

Les modalités de la prise en charge des patients étaient à la discrétion de l'investigateur.

Les résultats définitifs des examens complémentaires (cultures), l'évolution et le diagnostic final étaient renseignés secondairement par l'investigateur principal de chaque centre en aveugle du résultat de la mesure de la concentration sérique de la PCT. La définition de chaque infection était donnée à chaque investigateur dans le manuel d'étude.

L'ensemble des IBS décrites dans l'introduction (méningite bactérienne, bactériémie, infection urinaire, pneumopathie, gastroentérite bactérienne, infection ostéo-articulaire et des tissus mous) a été inclus pour la description de l'épidémiologie des IBS dans le chapitre 1 du travail doctoral. En revanche, les pneumopathies, les infections ostéo-articulaires et les infections des tissus mous pour lesquelles aucune preuve bactériologique n'était disponible, n'ont pas été retenues comme IBS prouvées dans les études de validation de tests diagnostiques des chapitres 2, 3 et 4.

Le suivi était mené jusqu'au terme de l'hospitalisation si l'enfant était hospitalisé ou après une consultation ou un appel téléphonique à 48 heures de l'inclusion si l'enfant n'était pas hospitalisé.

6. Objectifs et critères d'évaluation

L'objectif principal était de définir dans quelle mesure l'utilisation du dosage de la concentration sérique de la Procalcitonine chez les nourrissons fébriles consultant aux urgences permet de prédire l'absence d'infection bactérienne sévère à type de bactériémie ou de méningite bactérienne. Le critère d'évaluation principal était la mesure de l'aire sous la courbe ROC de la PCT sérique dans le diagnostic d'IBI.

Les objectifs et les critères d'évaluation secondaires étaient :

- La description de la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois et la mesure de l'adéquation aux recommandations internationales.
- L'évaluation des performances de test des algorithmes de prise en charge de cette population actuellement utilisés dans le diagnostic d'IBS et la comparaison avec un algorithme intégrant la PCT.
- L'évaluation des performances de test de la bandelette urinaire dans le diagnostic des infections urinaires dans cette population.
- L'évaluation de l'impact des résultats des examens complémentaires sur l'estimation par le clinicien des probabilités de présence d'IBS par l'étude des relations entre les probabilités *a priori* et *a posteriori* d'IBS en fonction des résultats des examens complémentaires réalisés. Cet objectif n'est pas abordé dans le travail doctoral.

7. Nombre de sujets nécessaires

La taille de l'échantillon était calculée sur le critère de jugement principal qui était l'estimation précise de l'aire sous la courbe ROC du dosage sérique de la Procalcitonine dans le diagnostic d'IBS chez le nourrisson fébrile de moins de trois mois.

La détermination du nombre de sujets à inclure dans cette situation repose sur la précision voulue de l'intervalle de confiance à 95% de cette aire, donnée par la largeur L de l'intervalle.

On obtient :

$$N = z_{\alpha/2}^2 V(\hat{\theta}) / L^2$$

où $z_{\alpha/2}$ est le $\alpha/2$ quantile d'une loi Normale standard, $\hat{\theta}$ est l'estimation de l'aire sous la courbe et V est sa variance donnée par:

$$V(\hat{\theta}) = \frac{\hat{\theta}(1-\hat{\theta}) + (n_A - 1)(Q_1 - \hat{\theta}^2) + (n_N - 1)(Q_2 - \hat{\theta}^2)}{n_A n_N}$$

avec n_A , le nombre de sujets malades, n_N le nombre de sujets sains, $Q_1 = \theta / (2 - \theta)$ et $Q_2 = 2\theta^2 / (1 + \theta)$.

Soit N, le nombre total de sujets à inclure. On a $N = n_A + n_N$. Soit p, la prévalence de la maladie dans la population cible. La formule précédente devient :

$$V(\hat{\theta}) = \frac{\hat{\theta}(1-\hat{\theta}) + (p \times N - 1)(Q_1 - \hat{\theta}^2) + (N(1-p) - 1)(Q_2 - \hat{\theta}^2)}{p(1-p)N^2}$$

Si on attend une aire sous la courbe (minimale) de 0.85, alors $Q_1=0.7391$ et $Q_2=0.7811$; avec $n_A=n_N=40$, la formule ci-dessus prédit une largeur d'intervalle $L=1.3\%$ (écart-type de θ : 4.37%) pour un intervalle de confiance à 95%, alors que pour $n_A=n_N=60$, l'écart-type diminue à 3.56% (Hanley, McNeil, 1982). Si l'on retient la première précision, conditionnellement à la prévalence attendue de malades (2%), il faut inclure $40/0,02=2000$ enfants.

Un effectif de 40 malades attendus permet d'obtenir une largeur d'intervalle de confiance pour la sensibilité (à spécificité fixée à 95%) de 0,32 si la sensibilité est de 50%, et de 0,20 si la sensibilité est de 90%, soit des estimations attendues de sensibilités de $50\% \pm 16\%$ et $90\% \pm 10\%$ respectivement.

Dans la mesure où il est impossible d'assurer l'absence de sorties de protocole, il est prévu d'inclure 10% de patients supplémentaires afin de s'assurer à la fin du nombre de sujets nécessaires, soit 2200 enfants au total.

8. Ethique

Dans la mesure où cette recherche ne modifiait pas la prise en charge courante et qu'elle ne comportait pas de modalités de surveillance particulières, elle était menée dans le cadre réglementaire de la recherche non interventionnelle avec collections biologiques.

8.1 Soumission au comité de protection des personnes

Une note d'information et de non opposition à la participation de l'étude à l'attention d'au moins un des deux parents orale ou écrite était obtenue et documentées dans le dossier médical de chaque patient par l'investigateur. Le protocole et la note d'information destinée aux parents ont été soumis au comité de protection des personnes de Saint Germain en Laye qui a donné un avis favorable (Annexe 5).

8.2 CNIL

Cette recherche est soumise à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Un avis favorable a été délivré par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche et une autorisation a été délivrée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

9. Monitoring

Les données étaient retranscrites dans un cahier de recueil clinique numérique (ink-CRF) anonymisé. Les données étaient rédigées avec un stylo numérique. Les corrections étaient faites de telle sorte que les données originales soient lisibles. Ces corrections étaient datées et signées (initiales) par la personne habilitée. L'utilisation du stylo numérique présente plusieurs avantages :

- La disponibilité rapide des données pour le centre coordinateur de l'étude.
- L'enregistrement d'une copie numérique du formulaire.
- La transformation automatique des informations manuscrites en données numériques structurées.
- Sa simplicité.

Elle présente néanmoins un inconvénient : le temps supplémentaire nécessaire pour la vérification des données non reconnues avec certitude par le logiciel de reconnaissance de caractères.

L'investigateur responsable de la prise en charge de l'enfant et son équipe avaient accès aux données sources. Les investigateurs de chaque centre s'engageaient à recevoir les

représentants nommés par l'AP-HP pour le contrôle de qualité et les visites de conformité, le cas échéant.

La récupération des données manquantes et/ou erronées était effectuée en temps réel au fur et à mesure de l'arrivée des formulaires de recueils de données par un attaché de recherche clinique puis au décours d'une vérification générale et au cas par cas du contenu de la base au terme de l'étude. Cette seconde étape a été effectuée par une interne de santé publique et le doctorant par contact téléphonique, mail et déplacement auprès des centres participants et a permis une minimisation des données manquantes.

La préparation de la base de données par le doctorant avant les analyses a consisté à l'application des procédés suivants :

- Inclusion de patients dans le centre 1
- « Nettoyage » de la base de données
- Création de variables
- Contrôle de cohérence pour chacune des variables
- Retour aux dossiers numérisés et cliniques en cas de données manquantes ou incohérentes
- Récupération des résultats des examens complémentaires manquants
- Contrôle de tous les diagnostics posés par les cliniciens selon des critères de définition standardisés (décrits dans l'introduction) et retour aux dossiers numérisés et cliniques en cas d'incohérence.

Le data management réalisé durant la première année de thèse par le doctorant ayant lui-même inclus des patients, est la garantie d'une excellente connaissance de la structure de la base de données.

10. Analyses statistiques

Une p value $< 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata/SE 12 (StataCorp, College Station, TX, USA).

CHAPITRE 1

Prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois : description, variations entre les centres et par rapport aux recommandations existantes

1. INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans l'introduction générale, des scores clinico-biologiques et des recommandations ont été élaborés pour les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois dans le but d'améliorer leur prise en charge et de détecter au mieux ceux porteurs ou non d'infections bactériennes sévères. Il existe des variations dans leur application et de fait dans les modalités de prise en charge de ces enfants (16, 112-115). La compliance des médecins aux recommandations est faible, globalement inférieure à 50% (1, 115), conduisant le plus souvent à une moindre prescription d'examens, d'antibiotiques et d'hospitalisation (1). L'hétérogénéité dans la prise en charge de ces enfants en pratique courante qui en découle porte en particulier sur la réalisation d'une ponction lombaire, la prescription d'antibiotiques et sur l'hospitalisation (16, 113).

L'application des recommandations est plus forte pour les nourrissons âgés de moins de un mois (1), mais des variations persistent pour cette tranche d'âge (112, 113). Une étude récente a montré que seulement deux tiers des nourrissons fébriles âgés de moins de un mois bénéficiaient d'une prise en charge recommandée (hémoculture, culture urinaire et du liquide céphalorachidien, antibiothérapie et hospitalisation) (112).

Il existe également une modification de nos pratiques dans le temps. Watt et al. en 2010 ont montré qu'il y avait significativement moins de ponction lombaire réalisée et moins d'antibiotiques prescrits chez le nourrisson âgé de moins de trois mois en comparant les périodes de 1997-2001 et 2002-2006 (2).

Les facteurs à l'origine de cette hétérogénéité sont multiples. Certaines études ont suggéré que la variabilité était liée aux différences de spécialité médicale entre médecin généraliste et pédiatre (14, 116), ou de lieu d'exercice entre médecine libérale et milieu hospitalier (55, 117-119), mais aussi influencée par la confiance du praticien dans sa capacité à reconnaître une infection bactérienne sévère (14), ou encore à la difficulté d'application des recommandations en pratique courante (13). Plus récemment, Bergman et al. ont montré que la présentation clinique de l'enfant influençait plus que les caractéristiques du praticien les modalités de prise en charge (120).

Evaluer nos pratiques au sein des urgences pédiatriques et leurs conséquences sur le devenir des enfants est une étape préalable importante dans le but d'améliorer la prise en charge des jeunes nourrissons fébriles. Les études sur le respect des recommandations sont parfois des enquêtes auprès des cliniciens sur leur pratique (15, 115), certaines excluent les nourrissons âgés de moins de un mois (115,121) et peu sont prospectives sur une large population (1). A notre connaissance, aucune grande étude prospective multicentrique n'a évalué la prise en charge des jeunes nourrissons fébriles aux urgences pédiatriques en France.

L'objectif de ce chapitre était de décrire la prise en charge des nourrissons (taux d'exams, d'antibiothérapie et d'hospitalisation prescrits) sur une large population de nourrissons fébriles âgés de 7 à 92 jours, d'en décrire les variations entre les différents centres participants, selon les résultats de tests virologiques et par rapport aux recommandations existantes.

2. PATIENTS ET METHODES

Cette analyse est fondée sur l'ensemble des patients et des données de l'étude PRONOUR décrite précédemment.

2.1 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la fréquence à laquelle étaient réalisés aux urgences les examens complémentaires (hémoculture, analyse d'urines par bandelette urinaire (BU) et/ou examen cytot bactériologique urinaire (ECBU), ponction lombaire), étaient prescrits les antibiotiques et était décidé une hospitalisation.

Les recommandations choisies comme référence pour la prise en charge du nourrisson âgé de moins de trois mois étaient celles du National Collaborating Centre for Women's and Children's Health publiées en mai 2007 et disponibles à l'adresse suivante : <http://nice.org.uk/CG047>. Elles avaient été présentées aux investigateurs de chaque centre comme les recommandations de prise en charge de ces enfants au moment de la mise en place de l'étude. Malgré l'absence de consensus international, ces recommandations correspondent à l'attitude communément admise de réaliser une recherche exhaustive d'infection bactérienne y compris la réalisation d'une ponction lombaire, d'administrer des antibiotiques et d'hospitaliser les nourrissons fébriles âgés de moins de un mois. Pour ceux d'un âge entre un et trois mois, l'absence d'hospitalisation et d'antibiothérapie probabiliste est possible à condition que l'enfant soit « non toxique » et « à bas risque » d'IBS après s'être assuré, au minimum, de la normalité de la NFS et de l'analyse des urines.

Nous avons considéré que la prise en charge était différente des recommandations si :

- (A) un nourrisson âgé de 7 à 30 jours n'était pas hospitalisé, ne recevait pas d'antibiotique et n'avait eu ni NFS, ni hémoculture, ni analyse d'urine (BU et/ou ECBU), ni ponction lombaire.

- (B) un enfant âgé de 31 à 92 jours et d'apparence clinique « toxique » n'était pas hospitalisé, ne recevait pas d'antibiotiques et n'avait eu ni NFS, ni hémoculture, ni analyse d'urine ni ponction lombaire.

- (C) un enfant âgé de 31 à 92 jours, d'apparence clinique « non toxique », ayant des $GB < 15000/mm^3$, une analyse d'urines normale, une radiographie de thorax (si réalisée) et une ponction lombaire (si réalisée) normales était traité par antibiotiques et/ou hospitalisé.

Les diagnostics retenus comme IBS étaient les bactériémies, les méningites bactériennes, les infections urinaires, les gastro-entérites bactériennes, les pneumopathies et les infections ostéo-articulaires et des tissus mous.

2.2 Analyses statistiques

Les variables continues de distribution non normale ont été décrites par leur médiane et leur interquartile (IQR) et étaient comparées en utilisant le test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage et en pourcentage median avec son interquartile (IQR) et comparées en utilisant un test exact de Fisher ou de Chi2. Chacune des modalités de prise en charge était une variable binaire selon qu'elle était réalisée ou non.

Premièrement, les données démographiques (âge, sexe), périnatales (contexte d'infection materno-fœtale défini par la présence d'au moins un critère : prélèvement vaginal positif à

Streptococcus B et/ou prélèvement périphérique néonatal positif à un germe pathogène et/ou rupture de la poche des eaux de plus de 12 heures et/ou utilisation d'antibiotique chez la mère et/ou l'enfant), cliniques (température maximale constatée, durée de la fièvre, apparence clinique avant le résultat des examens) et le diagnostic final ont été décrites.

Deuxièmement, les fréquences de réalisation des modalités de prise en charge ont été décrites sur l'ensemble de la population et comparées selon l'âge.

Etant donné une grande différence dans la prise en charge des nourrissons en fonction de l'âge, une stratification a été faite selon les deux catégories d'âge : 7-30 jours et 31-92 jours.

Troisièmement, pour les enfants chez qui un test virologique était réalisé, les modalités de prise en charge ont été comparées selon que le test virologique était négatif ou positif, sur l'ensemble de la population et par groupe d'âge en utilisant les mêmes strates que précédemment.

Quatrièmement, après stratification sur l'âge, les fréquences de réalisation des modalités de prise en charge ont été décrites pour chaque centre et comparées entre eux de manière univariée et multivariée en utilisant un test de Chi² et un test de rapport de vraisemblance (l'hypothèse nulle était l'absence d'effet centre), respectivement. L'amplitude de la variation de prise en charge a été représentée par la valeur absolue du chi² (une plus grande valeur du Chi² indique une plus grande variation). L'analyse multivariée a été faite en utilisant un modèle de régression logistique pour identifier les variables cliniques indépendantes associées à chaque modalité de prise en charge. Une procédure de régression pas à pas descendante pour chaque modalité a été utilisée avec une valeur seuil $p < 0, 2$. Les variables cliniques retenues au terme de l'analyse multivariée ont été celles associées à la réalisation ou non des types de prise en charge avec une valeur $p < 0,05$. Pendant la période d'inclusion, le centre n°2 avait des modalités de prise en charge spécifiques en raison de l'application d'un protocole

interne propre au service induisant un effet centre évident et certain. Des analyses supplémentaires de sensibilité ont donc été faites sans le centre n°2.

Enfin, les proportions d'application des recommandations ont été calculées et comparées entre les centres.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population

Les caractéristiques démographiques, anamnestiques et cliniques sont décrites dans le tableau 1. L'âge médian était de 53 jours (IQR : 34-70) et la proportion de nourrissons âgés de 7 à 30 jours était de 20,5%. Au moins un facteur de risque d'infection materno-fœtale était présent chez 23,2% des enfants inclus. La température médiane constatée à domicile ou aux urgences était de 38,6 C° (IQR : 38,3-39,0). Les nourrissons âgés de 7 à 30 jours avaient une durée médiane entre l'apparition de la fièvre et la consultation aux urgences plus courte que celle des nourrissons âgés de 31 à 92 jours (5,5 heures (IQR : 2,5-15,1) vs 7,6 heures (3,0-19,1]), $p=0,001$). La proportion d'enfants considérés par les médecins comme ayant une mauvaise apparence clinique (moyennement ou très malade) était plus importante chez les plus jeunes nourrissons que chez les plus âgés : 39,5% vs 29,6%, $p<0,001$.

Le taux d'infections bactériennes sévères (18,2% sur l'ensemble de la population) était significativement plus élevé chez les 7-30 jours que les 31-92 jours (21,5% vs 17,3%, $p=0,04$) (Tableau 1), avec un pic à la troisième semaine de vie (22,3%).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, anamnestiques et cliniques de la population

Caractéristiques	Total n=2204	7-30 jours n= 451	31-92 jours n=1753	p*
Age médiane (IQR), jours	53 (34-70)	21 (15-26)	60 (46-74)	
Sexe Masculin, n (%)	1306 (59.2)	276 (61.2)	1030 (58.8)	0,3
Contexte d'infection materno-fœtale, n(%)	512 (23,2)	118 (26,1)	394 (22,5)	0,1
Température maximale à domicile ou aux urgences médiane (IQR), C°	38,6 (38,3-39)	38,5 (38,2-38,9)	38,6 (38,3-39)	0,003
Température maximale $\geq 39^{\circ}\text{C}$, n(%)	606 (27,8)	106 (23,6)	500 (28,9)	0,03
Durée de la fièvre médiane (IQR), heures	7,2 (3,0-18,2)	5,5 (2,5-15,1)	7,6 (3,0-19,1)	0,001
Durée de la fièvre ≤ 6 heures, n(%)	952 (43,2)	224 (49,7)	728 (41,5)	0,002
Notion de contagé à domicile, n(%)	589 (26,7)	117 (26,0)	472 (27,0)	0,6
Apparence clinique moyennement ou très malade, n(%)	674 (31,6)	172 (39,5)	502(29,6)	<0,001
Diagnostic d'IBS	401 (18,2)	97 (21,5)	304 (17,3)	0,04

*comparaison entre les deux classes d'âge 7-30 jours et 31-92 jours

Le tableau 2 indique le diagnostic final retenu à la fin de l'épisode fébrile. La majorité des enfants avaient une fièvre d'origine virale bénigne, alors que 0,6% avait une bactériémie (1% des enfants ayant eu une hémoculture, n=1370) et 0,4% avait une méningite bactérienne (0,6% des enfants ayant eu une ponction lombaire, n=1415).

Tableau 2. Diagnostics des enfants inclus dans l'étude PRONOUR selon les médecins investigateurs

Diagnostic	n (%)	Agent pathogène
Rhinite	617 (28)	
Sans cause retrouvée	361 (26)	
Infection respiratoire (Bronchiolite)	377 (17)	
Infection respiratoire virale prouvée	189 (9)	<i>VRS</i> (89), <i>Grippe</i> (77), <i>Parainfluenzae</i> (6), <i>MétapneumoV</i> (4), <i>Enterovirus</i> (4), <i>rhinoV</i> (3), <i>autre</i> (6)
Infection respiratoire présumée virale	188 (9)	
Infection urinaire*	307 (14)	<i>E.Coli</i> (274), <i>Klebsielle</i> (13), <i>Enterocoque</i> (5), <i>autre</i> (15)
Gastroentérite	276 (12)	
Gastroentérite virale prouvée	47 (2)	<i>Rotavirus</i> (41), <i>Enterovirus</i> (4), <i>Adénovirus</i> (2)
Gastroentérite virale présumées	226 (10)	
Gastroentérite bactérienne	3 (0.1)	<i>Salmonella paratyphoïde</i> (3)
Méningite		
Méningite virale prouvées	88 (4)	<i>Enterovirus</i> (87), <i>HSV</i> (1)
Méningite virale présumées	46 (2)	
Méningite bactérienne	8/1415 (0.6) ‡	<i>S. agalactiae</i> (3), <i>E coli</i> (2), <i>N.meningiditis</i> (1), <i>S.pneumoniae</i> (1), <i>Gemella hemolysans</i> (1)
Pneumopathie	45 (2)	
Otite moyenne aiguë	23 (1)	
Fièvre post vaccinale	22 (1)	
Bactériémie	13/1370 (1) §	<i>E. coli</i> (8), <i>S.pneumoniae</i> (1), <i>N.meningiditis</i> (1), <i>S.agalactiae</i> (1), <i>S.aureus</i> (1), <i>Proteus mirabilis</i> (1)
Fièvre avec exanthème	8 (0.4)	
Varicelle	4 (0.2)	
Infection des tissus mous	4 (0.2)	
Coqueluche	2 (0.1)	<i>Bordetella pertussis</i> (2)
Origine non infectieuse	2 (0.1)	Hémorragies cérébrales (2)
Autre infection virale	1 (0.05)	<i>HHV6</i> (1)

*infection urinaire diagnostiquée sur poche n=196, sondage n=87 ou milieu de jet n=24

‡ pourcentage lorsque le dénominateur inclut uniquement les patients ayant eu une ponction lombaire

§ pourcentage lorsque le dénominateur inclut uniquement les patients ayant eu une hémoculture

3.2 Description de la prise en charge sur l'ensemble de la population et variations selon l'âge

La fréquence des examens réalisés, des antibiothérapies initiées et des hospitalisations sur l'ensemble de la population et selon les deux classes d'âge (7-30 jours et 31-92 jours) sont décrites dans le tableau 3. Les résultats ont montré que les proportions de tous les critères de prises en charge, hormis la prescription d'une hémoculture et d'une BU, étaient statiquement différentes selon la classe d'âge. A l'exception de la radio de thorax, les examens complémentaires étaient plus souvent réalisés chez les 7-30 jours que les 31-92 jours. Une triple antibiothérapie comprenant de l'amoxicilline était plus souvent prescrite, alors qu'une céphalosporine de troisième génération seule était moins souvent prescrite chez les 7-30 jours que les 31-92 jours : 53,2% vs 23,4%, $p < 0,001$ et 12,0% vs 31,3%, $p < 0,001$, respectivement.

La majorité des nourrissons de moins de un mois (92%) était hospitalisée.

Seulement quatre enfants n'ayant pas reçu d'antibiotiques initialement avaient une IBS.

En raison, de la grande variation de prise en charge selon l'âge, les analyses ultérieures ont été stratifiées selon les deux classes d'âge de 7-30 jours et 31-92 jours.

Tableau 3. Modalités de prise en charge des nourrissons fébriles de 7 à 92 jours et variations selon l'âge

Type de prise en charge réalisé, n(%)	Total n=2204	7-30 jours n=451	31-92 jours n=1753	p*
Examens complémentaires				
Hémoculture	1370 (62,1)	296 (66,0)	1074 (61,3)	0,06
BU seule	650 (29,5)	104 (23)	546 (31,1)	0,1
ECBU	1497 (68,2)	341 (76,1)	1156 (66,2)	<0,001
BU et/ou ECBU	2147 (98,0)	445 (99,3)	1702 (97,7)	0,03
Ponction lombaire	1415 (64,5)	386 (86,2)	1029 (58,9)	<0,001
Hémoculture + ECBU + Culture du LCR	651 (29,5)	222 (49,2)	429 (24,5)	<0,001
Hémoculture + ECBU	540 (37,3)	50 (24,0)	490 (39,6)	<0,001
ECBU + Culture du LCR	838 (38,5)	282 (33,6)	556 (66,3)	<0,001
Radio de thorax	1419 (66,7)	276 (64,2)	1143 (67,3)	<0,001
Antibiothérapie intra-veineuse	914 (42,6)	262 (60,9)	652 (38,0)	<0,001
Type d'antibiotique (n)	730	235	495	
Amoxicilline +Céphalosporine de 3è génération + Aminoside	241(33,0)	125 (53,2)	116 (23,4)	<0,001
Céphalosporine de 3è génération + Aminoside	266 (36,4)	61 (26,0)	205 (41,4)	<0,001
Céphalosporine de 3è génération seule	183 (25,0)	28 (12,0)	155 (31,3)	<0,001
Autre association	40 (5,5)	20 (8,5)	20 (4)	0,01
Hospitalisation	1630 (74,3)	412 (92,0)	1218 (69,8)	<0,001

*comparaison entre les deux classes d'âge 7-30 jours et 31-92 jours

3.3 Variations de prise en charge selon le résultat des tests virologiques

Au total, 706 (32%) enfants ont bénéficié d'un test virologique (naso-pharyngé ou des selles). Tous les centres participants ont réalisé des tests virologiques, mais le taux de prescription variait entre les centres ($p < 0,001$). La comparaison des proportions d'examens réalisés, d'antibiothérapies initiées et d'hospitalisations selon le résultat positif ou négatif du test virologique, sur l'ensemble de la population ayant bénéficié d'un test et parmi les deux classes d'âge (7-30 jours et 31-92 jours) sont décrites dans le tableau 4. Globalement, chez les enfants ayant eu un test virologique, les pourcentages de réalisation de ponction lombaire et de prescription d'antibiotiques étaient plus faibles chez les enfants avec un résultat de test positif comparés aux enfants avec un résultat de test négatif. Le taux de réalisation d'une ponction lombaire chez le nourrisson âgé de 31 à 92 jours était réduit de moitié (OR : 0,5 (IC

95% : 0,4-0,8)) en cas de test virologique positif, mais n'était pas modifié de manière statistiquement significative chez ceux âgés de moins de un mois (OR : 0,4 (IC 95% : 0,2-1,2)). Le taux de prescription d'antibiotiques était diminué de moitié en cas de test virologique positif chez les enfants âgés de 7 à 30 jours (OR : 0,4 (IC 95% : 0,2-0,9)), mais n'était pas modifié de manière statistiquement significative chez les plus âgés (OR : 0,9 (IC 95% : 0,6-1,2)).

Tableau 4. Comparaison des modalités de prise en charge selon le résultat des examens virologiques chez les enfants ayant bénéficié d'un test

Tableau 4a. Chez l'ensemble des enfants, n=706

Examens réalisés n(%)	Test virologique positif, n=216	Test virologique négatif, n=490	OR (95 IC)	p
Hémoculture	154 (71)	370 (76)	0,8 (0,6-1,1)	0,3
ECBU	163 (76)	406 (83)	0,7 (0,5-1,0)	0,06
Ponction lombaire	105 (49)	319 (65)	0,5 (0,4-0,7)	<0,001
Antibiothérapie	77 (36)	222 (45)	0,7 (0,5-0,9)	0,03
Hospitalisation	190 (88)	413 (85)	1,4 (0,9-2,4)	0,1

Tableau 4b. Chez les enfants de 7 à 30 jours, n=158

Examens réalisés n(%)	Test virologique positif, n=40	Test virologique négatif, n=118	OR (95 IC)	P
Hémoculture	30 (76)	83 (70)	1,4 (0,6-3,1)	0,5
ECBU	36 (92)	103 (87)	1,7 (0,5-6,4)	0,4
Ponction lombaire	31 (78)	106 (90)	0,4 (0,2-1,2)	0,1
Antibiothérapie	16 (40)	78 (66)	0,4 (0,2-0,9)	0,02
Hospitalisation	37 (92)	115 (97)	0,5 (0,1-3,0)	0,4

Tableau 4c. Chez les enfants de 31 à 92 jours, n=548

Examens réalisés n(%)	Test virologique positif, n=176	Test virologique négatif, n=372	OR (95 IC)	P
Hémoculture	124 (70)	287 (76)	0,7 (0,5-1,1)	0,1
ECBU	127 (73)	303 (81)	0,6 (0,4-0,9)	0,03
Ponction lombaire	74 (42)	213 (57)	0,5 (0,4-0,8)	0,001
Antibiothérapie	61 (34)	144 (38)	0,9 (0,6-1,2)	0,4
Hospitalisation	153 (86)	298 (79)	1,7 (1,0-2,9)	0,04

3.4 Variations de prise en charge selon les centres

Les centres ont inclus entre 7 et 788 enfants chacun. La proportion d'enfants âgés de 7 à 31 jours variait de 0,7% à 36,1 % entre les centres ($p=0,01$). L'apparence clinique était jugée mauvaise chez 32% des enfants et cette proportion différait entre les centres ($p<0,001$). Le taux d'infections bactériennes sévères parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours au sein de chaque centre allait de 0% à 33% et de 0,3% à 33%, respectivement et leur comparaison entre les centres n'était pas statistiquement significative ($p=0,5$ pour les 7-30 jours et $p=0,5$ pour les 31-92 jours).

La proportion d'hémocultures réalisées parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours au sein de chaque centre variait 19% à 100% et de 11% à 100%, respectivement. La proportion de ponctions lombaires réalisées parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours variait de 33% à 98% et de 16% à 88%, respectivement. La proportion d'antibiothérapies prescrites parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours variait de 41% à 98% et de 14% à 61%, respectivement. La proportion d'hospitalisations parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours variait de 67% à 100% et de 41% à 100%, respectivement (Figure 1).

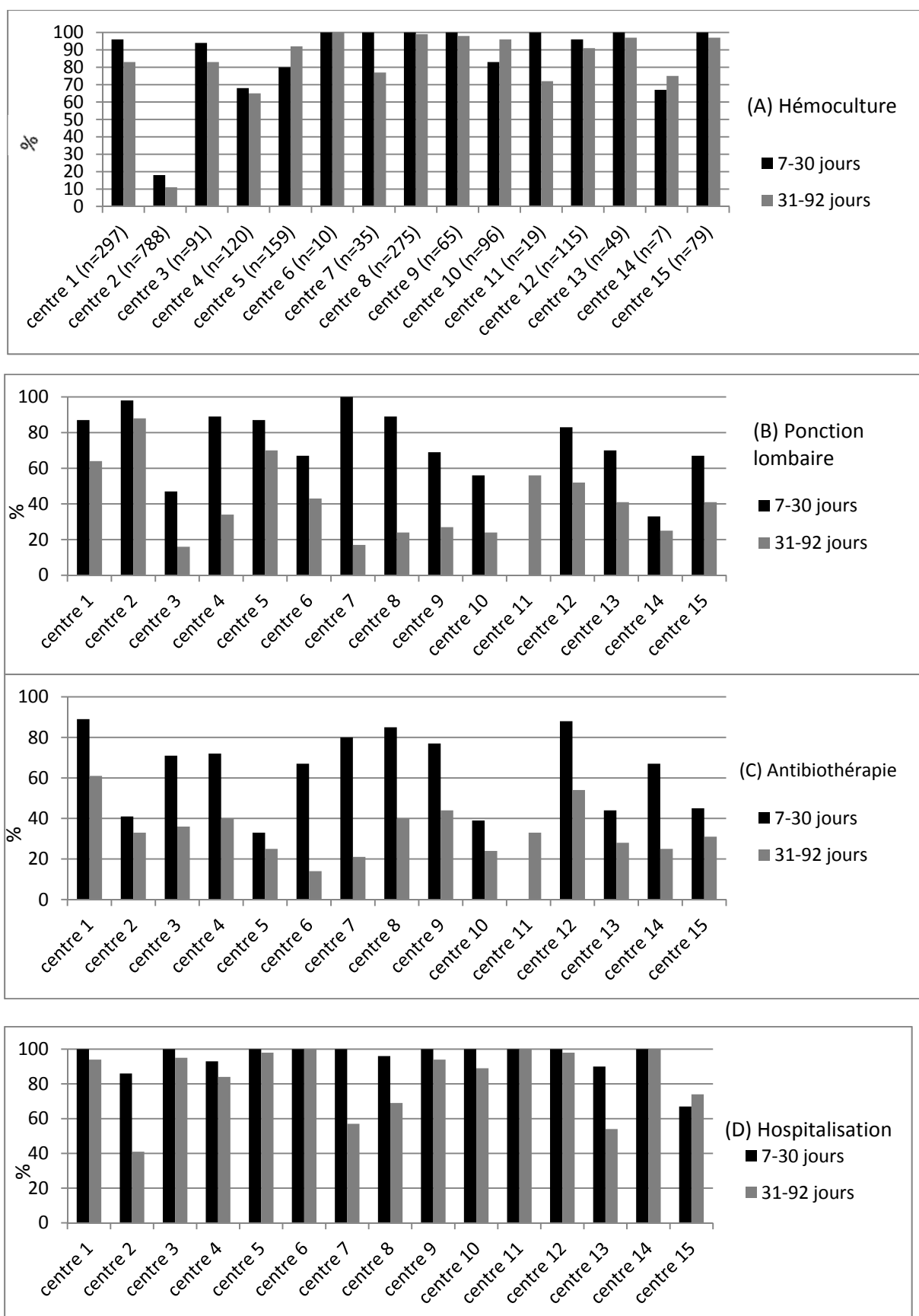


Figure 1. Proportions d'hémocultures (A), de ponction lombaires (B), d'antibiothérapies (C) et d'hospitalisations (D) réalisées selon chaque tranche d'âge (7-30 jours et 31-92 jours) au sein de chaque centre participant.

Les variations et la comparaison de chacune des modalités de prise en charge pour chaque classe d'âge (7-30 jours et 31-92 jours) entre les centres sont indiquées dans le tableau 5. Quel que soit le groupe d'âge, il existait une différence de prise en charge entre les centres, à l'exception de la réalisation d'une analyse d'urines (BU et/ou ECBU). L'amplitude du Chi2 montrait que les variations dans la fréquence d'exams, d'antibiothérapie et d'hospitalisations réalisés étaient plus grandes chez les enfants âgés de 31 à 92 jours que chez ceux âgés de 7 à 30 jours.

L'analyse du modèle multivarié, intégrant l'apparence clinique comme variable explicative, montrait que les fréquences de réalisation de chaque modalité pour chaque classe d'âge étaient statistiquement différentes entre les centres ($p < 0,001$). L'apparence clinique était une variable indépendante significativement associée à la prescription ou non d'une hémoculture, d'une ponction lombaire, d'une antibiothérapie et d'une hospitalisation, mais pas d'une analyse d'urines.

Les mêmes analyses faites sans le centre n°2 ont également montré une différence significative entre les centres pour chacune des modalités de prise en charge, quel que soit l'âge, à l'exception de la réalisation d'une analyse d'urines (BU et/ou ECBU).

Tableau 5a. Variations de prise en charge par catégorie d'âge entre les centres.

	Total Médiane (IQR) §	7-30 jours Médiane (IQR) §	31-92 jours Médiane (IQR) §
Hémoculture	83 (11-96)	83 (18-100)	83 (11-92)
ECBU	92 (21-97)	98 (42-100)	92 (21-95)
BU et/ou ECBU	98 (98-99)	100 (100-100)	98 (97-98)
Ponction lombaire	70 (41-88)	89 (87-98)	63 (27-86)
Antibiothérapie	39 (33-54)	45 (41-85)	33 (33-40)
Hospitalisation	86 (41-95)	96 (86-100)	69 (41-94)

§ Proportion médiane (interquartile) d'enfants ayant bénéficié de chacun des examens ou traitements au sein des 15 centres

Tableau 5b. Comparaison des modalités de prise en charge par catégorie d'âge entre les centres par analyse du chi2 (modèle univarié)‡

	Total Valeur du Chi2	7-30 jours Valeur du Chi2	31-92 jours Valeur du Chi2
Hémoculture	1300*	268 *	1100 *
ECBU	1100*	179 *	943 *
BU et/ou ECBU	14	15	15
Ponction lombaire	490*	84 *	500 *
Antibiothérapie	149*	85 *	96 *
Hospitalisation	470*	41 *	484 *

‡ comparaison des fréquences de réalisation de chaque modalité entre les centres pour chaque catégorie d'âge par un test du chi2

*p<0.001

3.5 Variations dans l'adhérence aux recommandations selon les centres

Les proportions d'application des recommandations de prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois synthétisées par trois scénarii sont indiquées dans la figure 2a. Parmi les nourrissons fébriles âgés de 7-30 jours, une proportion médiane de 40% (IQR : 11-76%) a bénéficié de l'ensemble des examens, d'une antibiothérapie et d'une hospitalisation (recommandation A). La proportion médiane d'enfants fébriles âgés de 31-92 jours avec une mauvaise apparence clinique ayant bénéficié de l'ensemble des examens, d'une antibiothérapie et d'une hospitalisation (recommandation B) était de 41% (IQR : 32-42%). La proportion médiane d'enfants fébriles âgés de 31-92 jours avec une bonne apparence clinique ayant des examens complémentaires considérés comme normaux et qui

n'étaient pas traités par antibiotiques ni hospitalisés était de 71% (IQR : 27-96%) (recommandation C). Les taux d'adhérence de chacune des recommandations comparés entre les centres étaient tous statistiquement différents ($p < 0.001$).

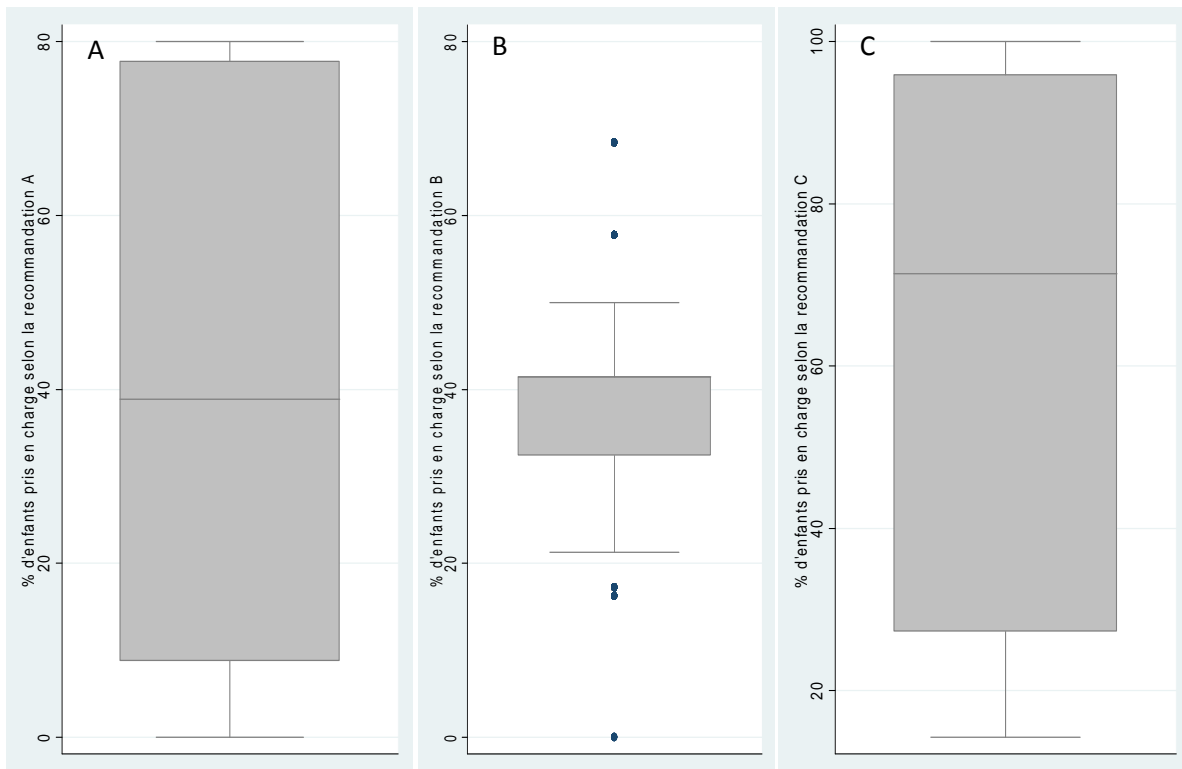


Figure 2a. Variations de l'adhérence aux recommandations de prise en charge entre les 15 centres participants. (A) 7-30 jours : analyse de sang, d'urine, de LCR, antibiotique et hospitalisation. (B) 31-92 jours et mauvaise apparence clinique : analyse de sang, d'urine, de LCR, antibiotique et hospitalisation. (C) 31-92 jours, bonne apparence clinique, $GB < 15000/mm^3$, radio de thorax, et ponction lombaire si faites normales : pas d'hospitalisation ni d'antibiotique

Les mêmes analyses faites sans le centre n°2 retrouvaient une proportion médiane d'adhérence de 75% (IQR : 39-76%) pour la recommandation A, 76 % (IQR : 62-87%) pour la recommandation B et 66% (IQR : 24-71%) pour la recommandation C (figure 2b). Les taux d'adhérence de chacune des recommandations comparés entre les centres étaient tous statistiquement différents ($p < 0,05$).

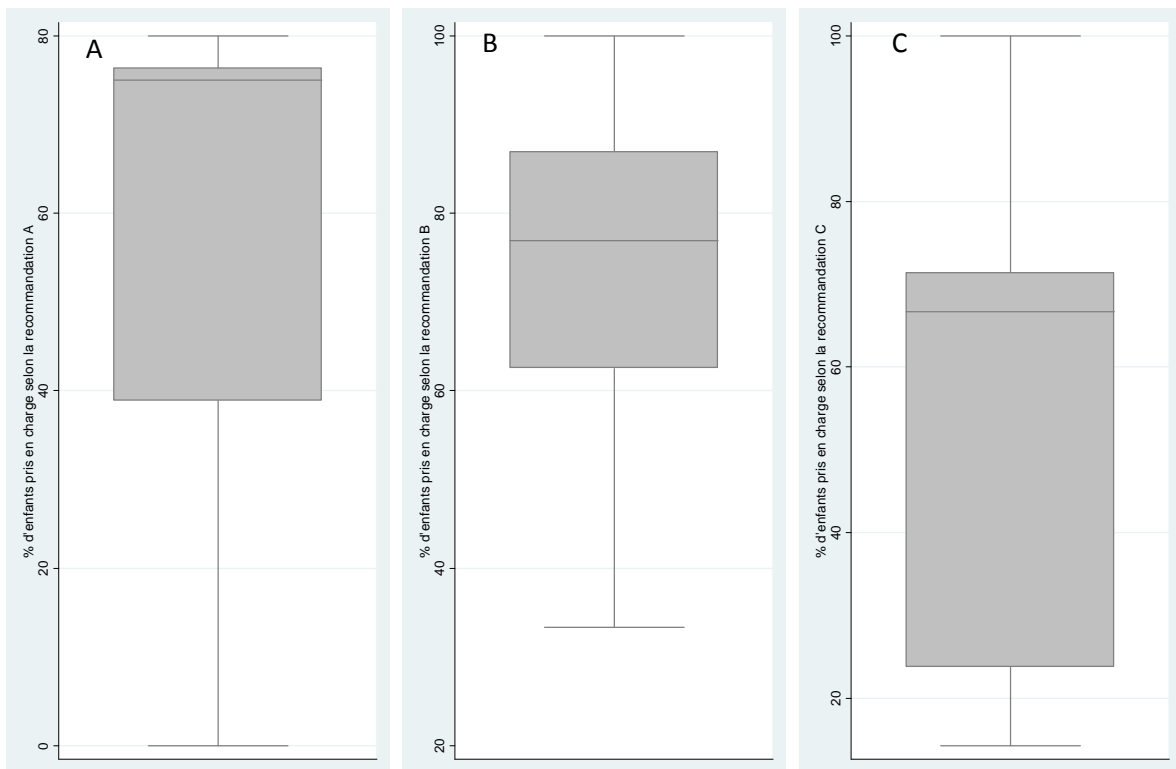


Figure 2b. Variations de l'adhérence aux recommandations de prise en charge entre les centres après exclusion du centre n°2. (A) 7-30 jours : analyse de sang, d'urine, de LCR, antibiotique et hospitalisation. (B) 31-92 jours et mauvaise apparence clinique : analyse de sang, d'urine, de LCR, antibiotique et hospitalisation. (C) 31-92 jours, bonne apparence clinique, $GB < 15000/mm^3$, radio de thorax, et ponction lombaire si faites normales : pas d'hospitalisation ni d'antibiotique

4. DISCUSSION

Nous avons montré, dans cette étude prospective multicentrique incluant plus de 2000 nourrissons fébriles âgés de 7 à 92 jours admis aux urgences pédiatriques, une grande hétérogénéité de prise en charge entre les centres participants et ce, même chez les nourrissons âgés de moins de un mois. Cette hétérogénéité était plus importante chez les nourrissons âgés de plus de un mois. Nous avons également montré, outre l'effet centre, que l'apparence clinique et le résultat des tests virologiques influençaient à la fois les prescriptions d'examens complémentaires et de traitements antibiotiques. Enfin, nous avons montré que les médecins ont une adhésion incomplète vis-à-vis des recommandations usuelles qui se traduisait par une attitude moins « agressive » que celle recommandée chez les nourrissons à haut risque d'IBS (âgés de moins de un mois ou d'apparence « toxique ») et au contraire plus « agressive » que celle qui pourrait être appliquée chez les nourrissons à plus bas risque (âgés de plus de un mois, d'apparence « non toxique »).

Bien que plusieurs études aient déjà décrit une telle variabilité (1,14-16,112,113,118-125), peu l'ont fait de manière prospective sur un aussi large échantillon et aux urgences pédiatriques.

Chez les nourrissons âgés de moins de un mois considérés à plus haut risque d'IBS en raison d'une prévalence d'IBS plus élevée dans cette tranche d'âge, nos résultats ont montré que seule la moitié de ces enfants (49,2%) a eu des explorations exhaustives (hémoculture, ECBU et ponction lombaire) et ce, bien que la prévalence d'IBS dans cette tranche d'âge ne diffèrait pas entre les centres participants. Cette proportion diminuait en ne tenant pas compte du centre n°2, mais restait assez élevée avec près d'un enfant sur quatre qui n'a pas bénéficié d'examens bactériologiques complets. Parmi ces examens, les hémocultures et l'ECBU ont été réalisés chez la plupart des nourrissons âgés de 7 à 30 jours (66% et 76%, respectivement), mais avec une grande amplitude de variation entre les centres. Cette grande variation peut

s'expliquer, en partie, par les pratiques du centre n°2 qui ne prescrivait quasiment aucune hémoculture ni d'ECBU en première intention. En effet, en considérant la réalisation d'une analyse d'urines comprenant une BU et/ou un ECBU, la quasi-totalité des nourrissons âgés de moins de un mois (99,3%) a eu une analyse d'urines. En revanche, seuls 86% des enfants âgés de moins de un mois a bénéficié d'une ponction lombaire. Quoiqu'il en soit, la comparaison de prescriptions entre les centres et les analyses de sensibilité faites sans le centre n°2 ont retrouvé une hétérogénéité des pratiques entre les centres pour chacune des modalités de prise en charge, à l'exception de la réalisation d'une analyse d'urines. Seuls 60% des nourrissons âgés de moins de un mois ont reçu des antibiotiques avec une grande amplitude de variation entre les centres. La prescription d'une antibiothérapie empirique en attendant le résultat des cultures suggérée pour tous les nourrissons fébriles âgés de moins de un mois, et longtemps considérée comme un dogme est finalement loin d'être adoptée par tous (54,55). Par ailleurs, plus de la moitié des enfants âgés de moins de un mois a reçu de l'amoxicilline en association avec un aminoside et une céphalosporine de troisième génération. Cet antibiotique est traditionnellement prescrit de manière probabiliste pour les infections à *Listeria monocytogenes* et à *Enterococcus*. Pourtant, ces deux germes sont exceptionnellement responsables d'IBS dans cette tranche d'âge (48, 50-52). De plus, plus d'un tiers des germes responsables d'IBS sont résistants à l'ampicilline dans cette population (20, 48). La prescription d'amoxicilline de manière probabiliste mériterait donc d'être réévaluée.

Alors que la prescription d'examens complémentaires et d'antibiotiques dans notre étude n'étaient pas en adéquation avec la plupart des recommandations existantes, plus de 90 % des enfants de moins de un mois ont été hospitalisés avec une faible amplitude de variation entre les centres.

Chez les enfants âgés de plus de un mois, la prévalence des IBS était plus faible que chez les nourrissons plus jeunes, en accord avec les données de la littérature. Le corollaire était une proportion d'examens, d'antibiothérapies et d'hospitalisations plus faible dans cette tranche d'âge. En particulier, 58% des enfants âgés de plus de un mois ont eu une ponction lombaire. La possibilité de ne pas réaliser une ponction lombaire dans cette tranche d'âge est en accord avec les recommandations NICE et le score de Rochester dans lequel la ponction lombaire ne fait pas partie des critères et est sous tendue par la connaissance d'une prévalence d'IBI chez ces enfants qui ont une bonne apparence clinique plus basse (47, 126).

Les variations entre les centres dans cette tranche d'âge étaient plus importantes comme l'ont retrouvé Aronson et.al. (113). Alors que les médecins ne respectaient pas toujours les algorithmes chez l'enfant à haut risque d'IBS, il est intéressant de constater qu'ils ne respectaient pas non plus les algorithmes définissant les enfants de plus d'un mois à bas risque d'IBS et autorisant une prise en charge ambulatoire. Ainsi, alors que les conditions cliniques et biologiques étaient réunies pour que l'enfant soit possiblement suivi en ambulatoire et non traité par antibiotique, seulement 71% des centres ont appliqué cette recommandation.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'hétérogénéité de prise en charge.

Caractéristiques cliniques

La première hypothèse pouvant influencer la stratégie de prise en charge, est celle des caractéristiques cliniques et démographiques des patients. La proportion des deux classes d'âge et celle des enfants ayant une mauvaise apparence clinique sont, en effet, différentes entre les centres. L'apparence clinique demeure dans notre étude, comme dans celle de Pantell et Bergman, un facteur indépendant influençant à la fois les examens et les traitements prescrits (1,119). Pourtant, les variations entre les centres persistent après stratification sur

l'âge et indépendamment de l'apparence clinique, rendant cette seule hypothèse insuffisante. Pour Bergman, la présentation clinique de l'enfant explique certes, à elle seule un tiers de la variabilité de la prise en charge, mais le lieu d'exercice des médecins joue également un rôle (120).

Les médecins, les centres

L'influence des caractéristiques démographiques des médecins sur les variations de prise en charge est une hypothèse qui a déjà été analysée et plusieurs explications ont été suggérées. Il a été décrit des différences de prise en charge entre les médecins généralistes (122,123) et les pédiatres (14,15, 124, 125), les médecins expérimentés ou non (14, 116), les médecins de ville et hospitaliers, les urgences pédiatriques et générales (55, 117-118). D'une part, les médecins de ville et les médecins plus expérimentés prescrivent moins d'examens que les pédiatres et les médecins moins expérimentés, respectivement (1, 122). D'autre part, les pédiatres respectent plus les recommandations que les médecins généralistes (118).

D'autres études plus récentes montrent que les différences de caractéristiques des médecins expliquent moins la variabilité des pratiques que leur lieu d'exercice (effet centre) (112, 113, 120). Au sein d'un même centre, les médecins, aussi différents soient-ils, ont ainsi tendance à gérer les enfants de façon similaire (113, 120). Ceci sous tend l'existence de recommandations pratiques locales, comme le suggèrent nos résultats, pour le centre n°2. Mais notre étude ne permet pas d'expliquer plus en détails les raisons de cette tendance observée, car les données démographiques des médecins ne sont pas disponibles. Une autre explication réside dans l'expérience ou l'intuition des médecins comme l'ont décrit Pantell et Van den Bruel qui consiste à faire confiance à une « intime conviction » plutôt qu'à l'apparence clinique et aux résultats des examens complémentaires seuls (1, 127).

Recommandations

Une autre hypothèse réside dans l'existence de nombreuses recommandations, mais l'absence de consensus. Les variations des pratiques qui en résultent ne sont donc pas si surprenantes au regard des nombreux critères qui existent et des différentes recommandations qui en découlent. La plupart des scores clinico-biologiques connus pour l'évaluation des IBS, excluent les enfants âgés de moins de un mois et le seul les intégrant (Rochester) ne recommande pas la réalisation de la ponction lombaire pour établir le niveau de risque. Ainsi, chez les nourrissons âgés de moins de un mois, la prévalence plus élevée d'IBS et les moins bonnes performances des scores (à l'exception de Rochester) (12) aboutissent à des recommandations plus strictes (111) que chez ceux âgés de un à trois mois. C'est probablement ce qui explique une moins grande variabilité dans la prise en charge des nourrissons âgés de moins de un mois par rapport aux enfants plus âgés.

Les tests virologiques

Plusieurs études ont montré que le risque d'IBS chez les nourrissons ayant un test virologique positif ou une bronchiolite clinique était plus faible que chez les nourrissons sans infection virale clinique ou biologique (42, 68,70,126,128). Il faut noter que ces données sont plus récentes et n'ont pas été prises en compte dans l'élaboration des recommandations actuelles. Néanmoins, l'utilisation des tests virologiques peut influencer les pratiques et leur résultat modifier la prise en charge. En effet, nos résultats montrent que chez les enfants ayant bénéficié d'un test virologique, les taux de prescription d'antibiothérapie et de ponction lombaire sont globalement diminués en cas de résultat positif par rapport à un résultat négatif. L'influence du résultat du test virologique sur la prise en charge semble liée à l'âge. En effet, en cas de test positif, la diminution du taux de prescription d'antibiotiques est constatée chez les nourrissons âgés de moins de un mois mais pas chez les plus âgés. A l'inverse, la

diminution du taux de réalisation de ponction lombaire est constatée chez les nourrissons âgés de plus de un mois, mais pas chez les plus jeunes. Il s'agit bien, pour chacune de ces tranches d'âges, des modalités de prise en charge (l'exception de l'hémoculture), les plus sujettes à une variabilité de prescription entre les centres. Nous pouvons émettre l'hypothèse que de nouveaux outils diagnostiques, en particulier les tests virologiques, pourraient aider le clinicien dans sa prise de décision médicale et permettre de réduire l'hétérogénéité des pratiques.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, tous les patients éligibles n'ont pas été inclus. Néanmoins 74% des patients éligibles ont été inclus et les taux d'IBS ne différaient pas entre les patients éligibles et non inclus et les patients inclus. Nous pouvons donc estimer que notre cohorte est représentative de la population ciblée. Bien que l'étude soit multicentrique, seuls 15 centres ont participé et nos résultats ne sont donc pas généralisables à l'ensemble des urgences pédiatriques françaises, encore moins aux nourrissons fébriles vus en ambulatoire. Le centre n°2 qui avait inclus le plus de patients, avait des pratiques locales spécifiques qui ont pu induire un effet centre certain et majorer les variations. Cependant, les analyses de sensibilité faites sans le centre n°2 aboutissent aux mêmes conclusions.

Deuxièmement, nous ne disposons pas dans nos données des caractéristiques démographiques des médecins. Une partie de la variabilité de prise en charge peut être liée à des caractéristiques individuelles telles que le type de diplôme (pédiatre ou généraliste), l'âge ou la quotité de travail. Il nous était impossible d'étudier ces variables et il est possible qu'une partie de la variabilité inter-centre puisse être expliquée par des distributions différentes de ces facteurs dans les centres.

Troisièmement, les tests virologiques n'ont été réalisés que chez un tiers des patients et leur taux de prescription différait selon les centres. Nos résultats concernant l'influence du

résultat des tests virologiques sur les modalités de prise en charge ne sont pas généralisables en raison d'un biais de sélection. Il nous était impossible d'intégrer cette variable comme facteur prédictif potentiel de la variabilité de prise en charge entre les centres.

Enfin, nous ne disposons pas de données sur le coût et la morbidité liés aux différentes prises en charge. Comme l'a montré Aronson, un taux plus faible d'hospitalisation ne semble pas associé à un taux de réadmission plus élevé chez les nourrissons âgés de moins de 28 jours (113). Il semble essentiel que des études supplémentaires puissent analyser l'impact des différentes stratégies de prise en charge sur le devenir des nourrissons âgés de moins de trois mois.

En conclusion, il existe une hétérogénéité dans la prise en charge et dans l'adhérence aux recommandations des nourrissons fébriles âgés de 7 à 92 jours au sein de 15 centres d'urgences pédiatriques en France. Cette hétérogénéité varie selon l'âge et est plus importante chez les nourrissons âgés de plus de un mois. Les résultats de cette étude suggèrent que l'âge de l'enfant et sa présentation clinique n'expliquent pas à eux seuls la variabilité de prise en charge entre les centres. Décrire et comprendre les variations de nos pratiques est une première étape à leur amélioration.

CHAPITRE 2

Performances de la bandelette urinaire sur des urines collectées par poche dans la détection d'infections urinaires chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois

1. INTRODUCTION

L'infection bactérienne sévère la plus fréquente chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois est l'infection urinaire (129,130). Tandis que la prévalence des bactériémies et des méningites bactériennes semble être stable dans le temps, celle des infections urinaires a tendance à augmenter (2,3) et est estimée entre 4 % et 12 % (46,131,132), avec une prédominance masculine dans ce groupe d'âge (46, 132). La prise en charge et le diagnostic de l'infection urinaire sont difficiles et controversés chez les jeunes nourrissons fébriles (96).

La première difficulté réside dans le choix de la meilleure méthode de collection des urines (sondage urinaire, recueil par poche collectrice apposée sur le périnée). Les sociétés savantes ne préconisent pas toutes la même méthode de recueil d'urine en première intention, mais plusieurs recommandent de confirmer systématiquement toute suspicion d'infection urinaire chez l'enfant non continent par un sondage urinaire quand le premier diagnostic a été réalisé sur des urines recueillies sur poche collectrice, afin d'établir un diagnostic de certitude (24,26, 74). En effet, le taux de contamination et donc de faux positifs des urines prélevées avec une

poche collectrice comparativement à une méthode de référence sont plus élevés (29-32). Malgré les conclusions, la poche collectrice reste utilisée par les cliniciens pour le dépistage, voire la confirmation diagnostique d'une infection urinaire, principalement du fait de sa praticité et de sa bonne acceptation par les parents (33,133-139), mais aussi dans des conditions d'échec du sondage.

Le deuxième problème concerne la définition même des infections urinaires. La confirmation diagnostique est microbiologique et elle repose sur l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Elle diffère entre les pays et selon que l'on considère l'interprétation d'une culture urinaire positive seule ou combinée avec la présence d'une pyurie et/ou d'une bactériurie (24-26, 96).

Il existe également, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, différentes modalités de prise en charge et de traitement pour les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. Alors qu'une évaluation exhaustive microbiologique, une hospitalisation et une antibiothérapie empirique sont largement recommandées pour les nourrissons fébriles âgés de moins de un mois, ceux âgés de plus de un mois et considérés comme à plus faible risque d'IBS peuvent être traités en ambulatoire. Des tests rapides pour le dépistage des infections urinaires, tel que l'examen microscopique (140, 141), sont donc nécessaires pour éliminer en toute sécurité ce diagnostic et ne pas être contraint par le délai jusqu'à ce que les résultats des cultures urinaires soient disponibles (130, 142-144). Toutefois, ces tests ne sont pas systématiquement utilisés dans tous les hôpitaux et exigent des techniciens de laboratoire qualifiés. A contrario, les bandelettes urinaires (BU) sont des tests rapides et peuvent être interprétées dans le service des urgences pédiatriques sans nécessiter de compétence particulière. Les performances des analyses d'urines rapides (UA) comme dépistage des infections urinaires ont déjà été évaluées chez les nourrissons plus âgés (133,139,145), mais trop peu de données sont actuellement disponibles pour les enfants âgés de moins de trois

mois, chez lesquels les résultats sont controversés (71, 131,132,140,143-146) ou chez qui les urines ont été obtenues principalement par sondage urinaire (72,73,145).

Alors que 8 à 18 % des médecins américains déclarent préférer l'utilisation de la poche plutôt que l'utilisation du sondage selon les facteurs de risque d'infection urinaire (présentation clinique, âge, température, sexe, circoncision ou non) et ce malgré les recommandations récentes de l'AAP (138), il apparaît nécessaire de déterminer les caractéristiques de test de la bandelette urinaire sur des échantillons d'urines obtenus par poche chez les jeunes nourrissons fébriles.

Les objectifs de cette étude chez des nourrissons fébriles âgés de 7 et 92 jours étaient 1) d'évaluer les performances de la BU sur les échantillons d'urines collectés par poche sur l'ensemble de la population et selon l'âge et le sexe et 2) de comparer les performances de test de la BU et de l'analyse microscopique des urines obtenues par poche pour la détection d'infection urinaire.

2. METHODES

Cette analyse est fondée sur les données de l'étude PRONOUR décrite précédemment.

2.1 Patients et centres

La prise en charge des nourrissons inclus dans l'étude, y compris la méthode utilisée pour le recueil d'urines, était laissée à la discrétion du clinicien. Dans quatre des centres participants, soit aucune BU n'était réalisée, soit un ECBU n'était pas systématiquement réalisé après la réalisation d'une BU. Ces quatre centres n'ont donc pas contribué à cette analyse. Parmi les 11 centres restants, nous avons inclus les patients qui avaient eu une BU, une analyse microscopique et une culture urinaire sur un même prélèvement sur poche.

2.2 Tests diagnostiques

Les cultures et l'examen direct microscopique des urines ont été effectués dans les laboratoires de microbiologie de chaque centre participant.

L'examen direct des urines était défini comme positif si la numération des GB était $\geq 10/\text{mm}^3$, et/ou au moins une bactérie était détectée sur la coloration de Gram. La coloration de Gram n'était pas faite systématiquement dans tous les centres.

Sur la BU, les nitrites (NI) étaient définis comme positifs (présents) ou négatifs (absents) et les leucocytes (LE) comme négatifs, traces, ou supérieurs à traces. La BU était considérée comme positive si les LE étaient \geq traces et/ou si les NI étaient positifs. Nous avons également utilisé d'autres définitions selon laquelle la BU était considérée positive : 1) si les LE étaient $>$ traces et/ou les NI étaient positifs 2) si les LE et les NI étaient positifs. Selon les centres, les résultats de la BU étaient déterminés par une échelle colorimétrique ou avec une machine semi-automatique.

La présence d'une infection urinaire était définie sur la base des résultats de la culture urinaire, avec la croissance d'un seul germe pathogène urinaire $\geq 100\ 000/\text{mL}$. Une culture urinaire était considérée comme négative pour une infection urinaire si aucun germe n'était retrouvé ou avec une quantité $< 100\ 000/\text{mL}$ ou si plusieurs germes ou des germes non-pathogènes étaient retrouvés.

2.3 Analyses statistiques

Premièrement, les caractéristiques générales et cliniques des enfants ont été décrites.

Deuxièmement, les performances de test de la BU ont été calculées par rapport au gold standard de la culture urinaire. La sensibilité, spécificité et les rapports de vraisemblance

positif (RVP) et négatif (RVN) de la BU ont été d'abord décrits selon les différents seuils de positivité, puis comparés selon des sous-groupes définis sur la base de l'âge et du sexe.

Troisièmement, les caractéristiques de test de la BU (avec la définition \geq traces LE et/ou NI) ont été comparées à celles de l'analyse microscopique pour l'ensemble de la population et pour les sous-groupes de patients.

Les tests de chi-2 et de MacNemar ont été utilisés pour comparer les sensibilités et les spécificités. Les comparaisons des rapports de vraisemblance ont été faites grâce à des modèles linéaires généralisés avec optimisation du maximum de vraisemblance (147).

3. RESULTATS

3.1 Description de la population

Parmi les 15 centres participants, quatre ne réalisaient pas simultanément la BU et la microscopie. Un échantillon d'urine était obtenu par poche pour 997 enfants dans les 11 centres retenus pour l'étude. Parmi eux, 596 enfants ont eu une BU, un examen direct et une culture urinaire sur le même échantillon d'urines. Cent quatre (17 %) étaient âgés de 7 à 30 jours, 363 étaient des garçons (61 %) et 205 avaient une mauvaise apparence clinique (36 %). La quasi totalité des garçons étaient non circoncis (n=345).

La proportion d'enfants qui avaient une culture urinaire positive était de 19 % (n = 113). Le germe le plus courant était *Escherichia coli*, qui était retrouvé dans 101 cultures (89 %). Les autres organismes identifiés étaient *Klebsiella pneumoniae* (n = 6), *Streptococcus D* (n = 3), *Proteus mirabilis* (n = 2) et *Citrobacter* (n = 1). Les cultures étaient polymicrobiennes chez 117 enfants (20 %) et plus fréquemment chez les garçons que chez les filles (24 % versus 13 %).

La comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus et non inclus dans cette analyse est indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et démographiques des enfants inclus et non inclus dans l'analyse

n (%)	Enfants inclus n=596	Enfants non inclus n=401	P
Sexe masculin	363 (61)	250 (62)	0,65
Age < 30 jours	104 (17)	96 (24)	0,01
Apparence clinique moyennement ou très malade	205 (36)	128 (32)	0,35
Température maximale $\geq 39^{\circ}\text{C}$	54 (9)	32(8)	0,54

3.2 Performances de la bandelette urinaire

Les caractéristiques de test de la BU selon les différents seuils de positivité sont indiquées dans le tableau 2. La première définition de positivité de la BU (\geq traces LE et/ou NI) était choisie pour les comparaisons ultérieures.

En considérant les traces de LE comme positives et/ou un résultat positif pour le NI, les comparaisons des caractéristiques de test de la BU selon les sous groupes d'enfants liés au sexe et à l'âge sont indiquées dans le tableau 3. La spécificité et le RVP étaient plus élevés chez les garçons que chez les filles (90.7% vs 60.4%, $p < 0.001$ et 9.49 vs 2.28, $p < 0.001$ respectivement).

3.2 Comparaison des performances de la bandelette urinaire et de l'examen direct

Le tableau 4 résume les performances de chaque méthode d'analyse d'urines pour l'échantillon total analysé dans ce chapitre et pour les sous-groupes de patients. La sensibilité et le RVN étaient similaires pour la BU et l'examen direct pour l'ensemble de la population et pour tous les sous-groupes de patients considérés. La spécificité et le RVP de la BU étaient significativement plus élevés que celles de l'examen direct quel que soit le groupe de patients considéré, à l'exception des filles.

Table 2. Caractéristiques de test de la BU selon différents seuils de positivité pour le diagnostic d'infection urinaire

	Sensibilité	Spécificité	RVP	RVN
≥ traces LE et/ou NI	88,5 (81,1-93,7)	78,1 (74,1-81,7)	4,03 (3,37-4,83)	0,15 (0,09-0,25)
> traces LE et/ou NI	82,8 (77,5-91,5)	88,6 (85,5-91,3)	7,26 (5,8-9,2)	0,15 (0,10-0,26)
≥ traces LE et NI	51,8 (42,1-61,4)	98,2 (96,6-99,2)	28,3 (14,5-55,5)	0,50 (0,40-0,59)

Les caractéristiques de test sont indiquées en % (IC 95%)

Table 3. Comparaison des caractéristiques de test de la BU (≥ traces LE et/ou NI) entre les sous groupes d'âge et de sexe pour le diagnostic des infections urinaires

	N	Sensibilité	P	Spécificité	P	RVP	P	RVN	p
Age			0,19		0,14		0,07		0,16
≤ 30 days	104	92,6 (75,7-99,1)		84,4 (74,4-91,7)		5,94 (3,49-10,1)		0,09 (0,02-0,33)	
>30 days	492	87,2 (78,3-93,4)		76,8 (72,4-80,9)		3,77 (3,10-4,58)		0,17 (0,10-0,29)	
Sex			0,55		<0,001		<0,001		0,91
Male	363	87,8 (78,7-94,0)		90,7 (86,7-93,9)		9,49 (6,52-13,8)		0,13 (0,08-0,24)	
Female	233	90,3 (74,2-98,0)		60,4 (53,3-67,2)		2,28 (1,86-2,80)		0,16 (0,05-0,47)	

Les caractéristiques de test sont indiquées en % (IC 95%)

p: valeur de *p* pour la comparaison des indices de tests entre chaque sous groupe d'enfants

Tableau 4. Comparaisons des caractéristiques de test de la BU (\geq traces LE et/ou NI) avec l'examen direct

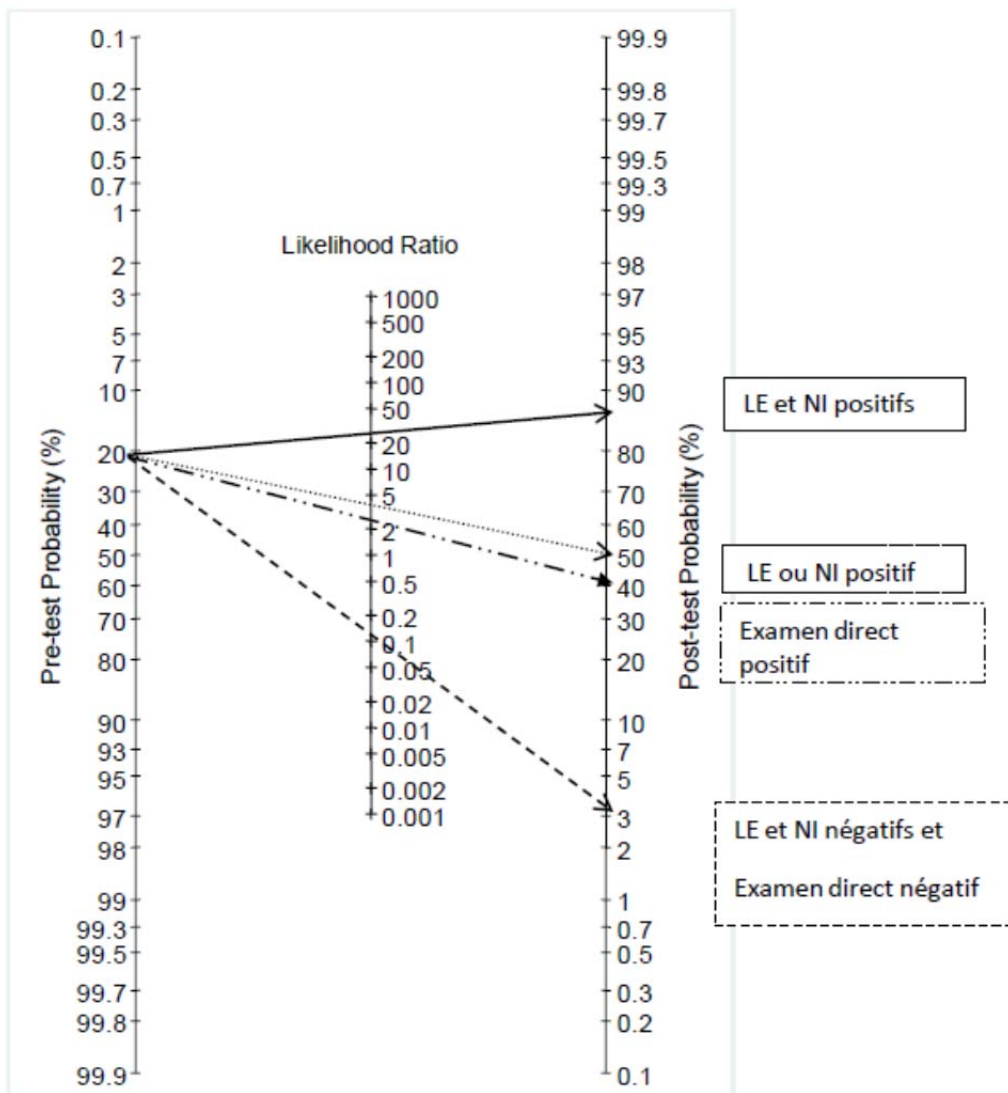
Sous groupe de patients	Caractéristiques de test (IC95%)				P
	BU		Examen direct		
Sensibilité (%)					
Total	88,5	(81,1-93,7)	90,1	(83,2 - 95,0)	0,68
Garçon	87,8	(78,7-94,0)	89,0	(80,2 - 94,9)	1,00
Fille	90,3	(74,2-98,0)	93,5	(78,6 - 99,2)	1,00
\leq 30 jours	92,6	(75,7-99,1)	92,6	(75,7 - 99,1)	1,00
$>$ 30 jours	87,2	(78,3-93,4)	89,5	(81,1 - 95,1)	0,69
Spécificité (%)					
Total	78,1	(74,1-81,7)	66,5	(62,1 - 70,7)	$<$ 0,001
Garçon	90,7	(86,7-93,9)	71,9	(66,2 - 77,1)	$<$ 0,001
Fille	60,4	(53,3-67,2)	58,9	(51,8 - 65,8)	0,71
\leq 30 jours	84,4	(74,4-91,7)	67,5	(55,9 - 77,8)	0,006
$>$ 30 jours	76,8	(72,4-80,9)	66,3	(61,4 - 70,8)	$<$ 0,001
RVP					
Total	4,03	(3,37-4,83)	2,69	(2,34 - 3,09)	$<$ 0,001
Garçon	9,49	(6,52-13,8)	3,17	(2,59 - 3,87)	$<$ 0,001
Fille	2,28	(1,86-2,80)	2,28	(1,88 - 2,75)	0,42
\leq 30 jours	5,94	(3,49-10,1)	2,85	(2,03 - 4,00)	0,002
$>$ 30 jours	3,77	(3,10-4,58)	2,65	(2,27 - 3,10)	$<$ 0,001
RVN					
Total	0,15	(0,09-0,25)	0,15	(0,08 - 0,26)	0,87
Garçon	0,13	(0,08-0,24)	0,15	(0,08 - 0,28)	0,46
Fille	0,16	(0,05-0,47)	0,11	(0,02 - 0,42)	0,42
\leq 30 jours	0,09	(0,02-0,33)	0,11	(0,03 - 0,42)	0,10
$>$ 30 jours	0,17	(0,10-0,29)	0,16	(0,08 - 0,30)	0,96

La figure 2 indique la probabilité post-test d'infection urinaire après le résultat des analyses d'urines rapides selon différents seuils, avec comme probabilité pré-test, le taux de cultures urinaires positives dans notre étude (19 %).

Parmi les 13 nourrissons ayant une culture urinaire positive et considérés comme faux négatifs avec l'utilisation de la BU, seuls deux avaient un diagnostic d'une infection urinaire retenue par le médecin (malgré les cultures urinaires positives pour les 11 autres patients) et étaient traités avec des antibiotiques aux urgences. Une antibiothérapie était prescrite inutilement chez 41 des 106 (38,7%) patients faux-positifs avec la BU et chez 46 des 117 patients avec une culture polymicrobienne.

Si l'examen direct était utilisé comme test de dépistage des infections urinaires, 11 nourrissons n'auraient pas été dépistés, et un seul de ces enfants était finalement diagnostiqué par le médecin comme ayant une infection urinaire. Une antibiothérapie était prescrite inutilement chez 65 des 162 (40,1%) patients faux-positifs avec l'examen direct.

Figure 2. Nomogramme de Fagan : probabilités post test d'infection urinaire selon les résultats de la BU et de l'examen direct des urines recueillies par poche chez des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois



4. DISCUSSION

Nous montrons de manière prospective, que les performances du test qui combine les résultats des leucocytes et des nitrites (\geq traces LE et/ou NI) de la BU sont similaires en termes de sensibilité, et meilleures en termes de spécificité que celles du test de l'examen direct des urines sur des urines recueillies par poche pour la détection des infections urinaires chez les nourrissons fébriles âgés de 7 à 92 jours. La sensibilité de la BU était légèrement plus basse que celle de l'examen direct (88,5% (81,1-93,7) et 90,1% (83,2 – 95,0), respectivement), mais la différence n'était pas significative. Les deux méthodes avaient un RVN identique (0,15). La BU avait une plus grande spécificité que l'examen direct (78,1 % (74,1-81,7) et 66,5 % (62.1 - 70.7), respectivement) et un RVP plus élevé (4,03 (3,37-4,83) et 2,69 (2,34 - 3,09), respectivement). La sensibilité de la BU n'était que faiblement diminuée en considérant les traces de LE comme négatives ($>$ traces LE et/ou NI) et la spécificité augmentée. La spécificité de la BU était nettement améliorée en tenant compte de la positivité des LE et NI.

Les sensibilités et RVN étaient également similaires entre les deux méthodes pour les sous-groupes définis sur la base de l'âge ou du sexe. Les spécificités et RVP étaient significativement plus élevés pour la BU que pour l'examen direct, quel que soit le sous-groupe de patients considéré à l'exception des filles. Pour les nourrissons qui étaient le plus à risque d'infection urinaire (les garçons et les nourrissons âgés de 7 à 30 jours), la BU avait d'aussi bonnes capacités discriminatives que l'examen direct pour la détection d'une infection urinaire. La spécificité et le RVP des analyses d'urines rapides sur des échantillons obtenus par poche étaient élevés chez les garçons et étaient largement plus élevés que chez les filles.

Ces résultats concernant des urines recueillies par poche ont des implications pour la pratique courante car le sondage peut être techniquement difficile, être une source d'anxiété parentale.

Le sondage n'est pas la méthode de référence dans tous les pays et également au sein de certains membres de l'AAP malgré leurs propres recommandations d'utilisation du sondage (25, 138). Les poches sont encore largement utilisées pour le prélèvement d'urines chez les nourrissons (25, 133, 138, 139). Les recommandations de l'AAP pour le dépistage des infections urinaires chez le nourrisson non continent indiquent que les échantillons d'urines doivent être obtenus par sondage ou ponction sus-pubienne si le clinicien pense qu'un traitement antibiotique doit être administré rapidement en raison d'une mauvaise apparence clinique (26). Ces recommandations excluent les nourrissons âgés de zéro à deux mois, mais elles proposent des solutions alternatives pour le prélèvement d'urines si une antibiothérapie immédiate n'est pas nécessaire. Dans de tels cas, une poche pourrait être envisagée et des résultats négatifs pour les LE et NI sur la BU permettraient d'éviter des procédures invasives. En revanche, si les résultats de la BU sont positifs sur un échantillon d'urines obtenu par poche, un autre échantillon devrait être recueilli par sondage afin de confirmer ou non le diagnostic d'infection urinaire. Le choix de la méthode dépend de nombreux facteurs autres que les performances de test, y compris les pratiques locales, les préférences parentales, le temps nécessaire pour la prise en charge et les répercussions d'un faux positif.

Nos résultats pour les jeunes nourrissons ayant eu des urines prélevées sur poche suggèrent que cette approche pourrait être appliquée aux nourrissons âgés de zéro à trois mois, chez qui le sondage n'aurait pu être réalisé. Les valeurs des RVN de la BU obtenues dans notre étude étaient semblables à celles déjà rapportées pour des nourrissons plus âgés (133, 139, 145).

Le nombre de patients avec des résultats négatifs pour les deux tests et une culture urinaire positive, et finalement considérés par le médecin comme ayant une infection urinaire était très faible. Le diagnostic d'infection urinaire n'était pas retenu en raison d'une apyrexie spontanée sans antibiotique ou de l'absence de syndrome inflammatoire. Une culture urinaire positive est considérée comme le gold standard pour le diagnostic d'infection urinaire, mais les cliniciens

interprètent les analyses d'urines obtenues sur poche avec précaution et considèrent ainsi que certains patients ayant une culture positive et des analyses d'urines rapides négatives ont une bactériurie asymptomatique ou une contamination des urines (29, 146).

Nos résultats suggèrent que le taux de faux positifs pour le dépistage d'infections urinaires est plus élevé pour l'examen direct que pour la BU. Étant donné le taux relativement élevé de patients faux positifs et le nombre important de patients ayant des cultures polymicrobiennes traités avec des antibiotiques, les résultats positifs d'analyses d'urines obtenues par poche nécessitent une interprétation minutieuse. En effet, les patients faux-positifs pourraient être soumis à d'autres examens complémentaires, un traitement antibiotique et une hospitalisation inutiles. Ainsi, comme le recommande l'AAP, un second prélèvement devrait être obtenu par sondage en cas de tests rapides positifs. Toutefois, cette approche a un certain nombre d'inconvénients, en particulier un délai supplémentaire, et un long séjour aux urgences pédiatriques (26, 29,130).

La sensibilité et le RVN de la BU semblent suffisamment fiables pour considérer les jeunes nourrissons ayant des résultats négatifs à la BU à faible risque d'infection urinaire, et ce même si les urines sont recueillies sur poche. Des études plus détaillées sur le coût et la morbidité associée à l'utilisation de la BU sur des urines obtenues par poche sont nécessaires, afin de déterminer la meilleure stratégie de dépistage et les conséquences d'un diagnostic d'infection urinaire manqué ou retardé chez les patients de ce groupe d'âge (148-150).

Nos résultats sont concordants avec ceux d'une étude prospective de nourrissons âgés de zéro à trois mois, qui comparait les caractéristiques diagnostiques des analyses d'urines rapides selon différentes méthodes de recueil d'urines (28). Dans cette étude, la différence des sensibilités des LE et NI entre le sondage et la poche n'était pas statistiquement significative

et la spécificité des LE était inférieure pour les échantillons d'urines obtenus par poche par rapport au sondage.

Nos résultats concernant les poches urinaires étaient également cohérents avec ceux de trois récentes études analysant les performances de la BU sur des échantillons prélevés par sondage (72,73,146). Dans l'une d'elle (72), la sensibilité de la BU était légèrement supérieure (90,8 %) et la spécificité était supérieure (93,8 %) à celles rapportées dans notre étude. Sur une plus petite population, Kanegaye et al. retrouvaient d'excellentes performances diagnostiques pour la BU toujours sur des échantillons d'urines obtenus par sondage (73). La combinaison des LE et NI atteignait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 96 %. Ces études américaines qui portent sur des recueils urinaires par sondage ont contribué à étendre l'utilisation de la BU chez les nourrissons fébriles à partir de un mois dans les dernières recommandations françaises. Dans notre étude, sur l'ensemble de l'échantillon, seuls 28% des urines collectées l'étaient par sondage. Il apparaît donc important de disposer de résultats sur la validité de la BU sur poche. Certes nos performances de la BU sur poche retrouvaient une moins bonne sensibilité, mais elles restent utiles quand le résultat de la BU est négatif et peuvent ainsi participer à l'amélioration de la prise en charge des jeunes nourrissons fébriles afin d'éviter des examens plus invasifs.

Le deuxième point principal de notre étude était la différence de performances de test de la BU selon le sexe, qui avait été rapportée dans une étude antérieure (71). La BU et l'examen direct des urines sur poche avaient une faible spécificité chez les filles âgées de 7 à 92 jours. En revanche, la spécificité de la BU sur poche restait élevée chez les garçons du même âge mais aussi plus élevée que celle de l'examen direct. Ainsi, la BU sur poche semble avoir de meilleures performances que l'examen direct chez les garçons comme test de dépistage d'infection urinaire. Les cultures urinaires obtenues par poche, par contamination liée à leur application périnéale ont un taux de faux positifs inacceptablement élevé chez les filles,

contrairement aux garçons même non circoncis. Ces résultats ont des implications en pratique clinique, étant donné la difficulté potentielle pour obtenir un échantillon d'urines stérile chez un nourrisson, notamment un garçon non circoncis.

Notre étude présente plusieurs limites. Les données étaient recueillies auprès d'un échantillon de population plus grand et l'analyse des performances de la BU n'était faite que sur une partie de cet échantillon (30%). L'étude était non interventionnelle et aucune instruction stricte sur la prise en charge des patients n'était imposée aux médecins, en particulier concernant la stratégie de dépistage et le traitement des infections urinaires. Les pratiques différaient entre les centres et les analyses d'urines exhaustives n'étaient pas systématiquement faites pour tous les patients. L'exclusion des patients ayant des examens urinaires incomplets était à l'origine de biais de sélection.

En raison de l'exclusion des patients sans analyse ou avec des analyses urinaires incomplètes, l'influence des facteurs de risque cliniques (âge, sexe, apparence clinique) sur les modalités de dépistage et de prise en charge des infections urinaires ne pouvait être évaluée. Nos résultats selon l'âge et le sexe doivent être également interprétés avec prudence et ne peuvent être généralisés en raison du biais de sélection potentiel.

Le taux d'infection urinaire dans notre échantillon était supérieur à celui rapporté dans d'autres études (72,73), probablement en raison de la sélection des échantillons d'urines obtenus par poche puisque la prévalence des infections urinaires est connue pour y être plus élevée que sur sondage (29).

Les résultats de la BU étaient interprétés de manière automatisée ou avec une échelle visuelle colorimétrique selon les centres et l'ECBU était réalisé au sein de chaque laboratoire

participant. Un biais de mesure potentiel existait. La coloration de Gram n'était pas effectuée systématiquement au cours de l'examen direct.

Enfin, même si nous avons utilisé les recommandations NICE pour la définition des infections urinaires avec un seuil $\geq 100\ 000$ germes/mL d'un seul pathogène urinaire (25), d'autres définitions utilisant différentes concentrations bactériennes ou la combinaison d'un examen direct positif et d'une culture positive existent (26,146). Notre définition pouvait être considérée comme un « faux gold standard » et les « faux positif » de ce gold standard comme une bactériurie asymptomatique ou une contamination, ce qui pouvait conduire dans ce cas à un biais tendant à sous estimer la sensibilité de la BU (146).

En conclusion, la BU est un moyen de dépistage d'infection urinaire chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois qui présente des avantages potentiels par rapport à l'examen direct sur des urines recueillies par poche. En cas d'échec du sondage et de préférence clinique ou parentale, les poches sont parfois utilisées. Bien que le diagnostic d'infection urinaire ne puisse être établi de façon fiable à partir des cultures urinaires recueillies par poche, les performances de la BU sur poche sont utiles en cas de résultat négatif pour écarter une infection urinaire et éviter des procédures plus invasives. Les résultats concernant les différences de performances de la BU sur poche selon le sexe, suggèrent que sa spécificité est trop faible chez la fille mais pourrait être fiable chez les garçons du même âge même non circoncis. Nos résultats peuvent guider le médecin dans son choix pour la méthode de recueil des urines et sa façon d'interpréter les analyses d'urines sur poche chez le jeune nourrisson fébrile.

Chapitre 3

Performances des scores existants dans la détection des infections bactériennes sévères chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois

1. INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans l'introduction et le premier chapitre, plusieurs scores clinico-biologiques ont été élaborés pour la détection d'IBS chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. Ils ont pour vocation, d'une part de repérer au mieux le faible risque d'IBS chez ces jeunes nourrissons et d'autre part de limiter les complications iatrogènes et les coûts générés par des explorations exhaustives et des traitements empiriques (17, 151). Ils sont un outil d'aide à la décision combinant des éléments de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens complémentaires. Ils fournissent au clinicien une conduite à tenir à l'échelle du patient. La prise en charge du nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois est une situation propice au développement de tels algorithmes, puisqu'aucun élément de l'anamnèse ou de l'examen clinique ne permet, à lui seul, de faire la distinction entre une origine virale ou bactérienne.

Les scores définissent les enfants à bas risque d'IBS qui peuvent être suivis en ambulatoire et ne pas recevoir d'antibiotiques. Comme nous l'avons vu, ces scores ne font pas l'objet d'un consensus et les recommandations qui en découlent sont variées. Ces recommandations sont, comme nous l'avons montré plus ou moins bien suivies. Les variations entre les

recommandations et leur application peuvent être en partie expliquées par les recommandations en elles mêmes et leurs imperfections, mais aussi par le fait que la plupart des scores n'ont pas été suffisamment validés, ni directement comparés entre eux (66). La validation externe permet d'évaluer dans quelle mesure un outil de prédiction est utilisable dans un contexte et dans une population différents de ceux de sa construction. La comparaison directe des performances diagnostiques dans une population similaire est le moyen le plus fiable pour comparer différents modèles de prédiction et identifier celui ayant les meilleures performances diagnostiques (152, 153).

Les études de validation externe des règles de décision sont indispensables avant leur généralisation. Une revue de la littérature a identifié les performances diagnostiques des algorithmes chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois (12). Pourtant, une seule étude a comparé de manière prospective et directe les critères de Rochester et de Philadelphie entre les populations d'origine et une population indépendante (64).

L'objectif de l'étude était d'évaluer les performances diagnostiques des scores cliniques YALE et YIOS (Annexe 1) et des scores clinico-biologiques de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee (Annexe 2) dans l'identification des nourrissons à bas risque d'IBS sur la population PRONOUR.

2. PATIENTS ET METHODES

Cette analyse est fondée sur l'ensemble des données de l'étude PRONOUR décrite précédemment.

2.1 Définition

Les scores clinico-biologiques identifiant les nourrissons fébriles à bas risque d'IBS ont été considérés comme anormaux si au moins un des critères les définissant était absent

(Annexe 1 et 2). Le score clinique de YALE a été considéré comme anormal lorsqu'il était supérieur à dix (5) et le score de YIOS lorsqu'il était supérieur ou égal à sept (61). L'apparence clinique évaluée par le médecin au terme de son examen clinique et avant les résultats des examens complémentaires était considérée comme anormale lorsqu'elle était codée moyennement ou très malade.

Le choix des IBS retenues comme critère de jugement et leur définition varient selon les études de validation des scores. Dans cette analyse, les IBS retenues comme critère de jugement et leur définition sont les suivants:

- Les enfants ayant une cellulite, omphalite, abcès, otite ou arthrite septique, étaient considérés comme ayant origine bactérienne probable de leur fièvre dès l'examen clinique et étaient exclus de l'analyse.
- Les IBS étaient définies dans cette étude par la présence d'un germe pathogène unique dans le sang, le LCR, les selles ou les urines à un seuil $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ si les urines étaient collectées par sondage, comme actuellement recommandé par l'American Academy of Pediatrics (26) et à un seuil $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ si les urines étaient collectées par poche, comme actuellement recommandé par le National Institute for Health and Care Excellence (25).
- Les pneumopathies et les coqueluches n'étaient pas considérées comme des IBS.

2.2 Analyses statistiques

Les variables catégorielles et les paramètres de performances de test (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN)) des scores ont été exprimés en pourcentage et comparés en utilisant un test exact de Fisher ou de Chi2.

Premièrement, les caractéristiques des enfants enrôlés dans l'étude PRONOUR mais non inclus dans cette analyse ont été comparées avec celles des enfants inclus dans cette analyse.

Deuxièmement, les performances de test pour le diagnostic d'IBS des algorithmes de YALE et YIOS ont été calculées sur l'ensemble de la population de l'étude PRONOUR à l'exception de ceux présentant une infection bactérienne localisée à l'examen clinique.

Troisièmement, les performances de test des scores de Philadelphie, Rochester, Boston et Milwaukee pour le diagnostic d'IBS ont été calculées pour les enfants de l'étude PRONOUR (à l'exception de ceux présentant une infection bactérienne localisée) qui avaient eu une hémoculture, une ponction lombaire et un ECBU. Ces analyses ont été faites en utilisant différentes catégories d'âge : 1) en adéquation avec les critères de chacun des scores, 2) chez les nourrissons âgés de 7 à 92 jours et 3) chez les nourrissons âgés de 7 à 30 jours.

Enfin, les performances de test des quatre scores clinico-biologiques pour le diagnostic d'IBI ont été calculées chez les nourrissons âgés de 7 à 92 jours.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population

Parmi les 2204 nourrissons inclus dans l'étude PRONOUR, 28 avaient des signes cliniques d'infection bactérienne localisée et étaient exclus des analyses (23 otites, 4 infections des tissus mous, 1 infection ostéo-articulaire). Une IBS était retrouvée chez 331 (15%) enfants dont 307 (14%) avaient une infection urinaire, 13 (0,6%) avaient une bactériémie et huit (0,4%) avaient une méningite bactérienne (Chapitre 1 : Tableau 2). Une hémoculture, une ponction lombaire et un ECBU étaient obtenus chez 640 (28%) enfants. Parmi ces 640 enfants retenus pour l'analyse des performances des scores clinico-biologiques,

une IBS a été retrouvée chez 115 (18%) enfants, dont 100 (17%) avaient une infection urinaire, neuf (1,4 %) avaient une bactériémie et six (0,6%) avaient une méningite bactérienne. La comparaison des données cliniques et démographiques des enfants inclus dans cette analyse et des enfants non inclus en raison d'une hémoculture et/ou d'une ponction lombaire et/ou d'une ECBU non réalisés est indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et démographiques des enfants inclus et non inclus dans l'analyse

	Enfants inclus n=640	Enfants non inclus n=1564	P
Sexe masculin	398 (62)	889 (58)	0,06
Age < 30 jours	219 (34)	228 (15)	<0,001
Apparence clinique moyennement ou très malade	303 (47)	362 (24)	<0,001
IBS	115 (18)	216 (14)	0.03
Infection urinaire	100 (17)	207 (13)	0.1
Bactériémie	9 (1,4)	4 (0,8)	0,003
Méningite bactérienne	6 (0,9)	2 (0,2)	0,009

Le nombre et le type d'IBS dans les études princeps et l'étude Pronour sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2. Nombres et types d'IBS selon les études

Etude	Age	N patients	N(%) patients avec une IBS
Rochester (7)	< 60 jours	237	Total : 22 (9,3) Infection urinaire : 6 (2,5) Bactériémie : 8 (3,4) Gastroentérite : 3 (1,3) Otite moyenne : 6 (2,5)
Philadelphie (6)	29-56 jours	747	Total : 65 (8,7) Infection urinaire : 24 (3,2) Bactériémie : 19 (2,5) Méningite : 9 (1,2) Gastroentérite : 13 (1,7)
Boston (8)	28-89 jours	503	Total : 27 (5,4%) Infection urinaire : 8 (1,6) Bactériémie : 9 (1,8) Gastroentérite : 10 (2,0)
Milwaukee (9)	29-60 jours	534	Total : 24 (4,5) Infection urinaire : 11 (2,0) Bactériémie : 6 (1,1) Méningite : 4 (0,7) Gastroentérite : 2 (0,4) Pneumopathie : 1 (0,2)
Pronour	7-92 jours	2176	Total : 331 (15,2) Infection urinaire : 307 (14,1) Bactériémie : 13 (0,6) Méningite : 8 (0,4) Gastroentérite : 3 (0,1)

3.2 Performances des scores cliniques

Les performances de test des scores cliniques de YALE et YOS ainsi que de l'apparence clinique, « malade » ou « pas malade » pour une IBS, évaluée par le médecin sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3. Performances des scores cliniques et de l'apparence clinique pour la détection d'IBS chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois de l'étude PRONOUR

Scores pour n=2176 enfants	Sensibilité % (IC 95%)	Spécificité % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
YOS	20,5 (16,3-25,3)	82,6 (80,8-84,3)	17,5 (13,8-21,6)	85,3 (83,6-86,9)
YIOS	20,2 (16,0-25,0)	77,5 (75,6-79,4)	13,9 (10,9-17,3)	84,4 (82,6-86,1)
Apparence clinique « malade »	42,1 (36,6-47,8)	70,3 (68,1-72,4)	20,2 (17,2-23,4)	87,2 (85,4-88,9)

3.3 Performances des scores clinico-biologiques pour le diagnostic d'IBS

Les performances des scores clinico-biologiques ont été calculées chez les 640 enfants (28%) qui avaient eu une hémoculture, une ponction lombaire et un ECBU selon différentes catégories d'âge.

3.3.1 Selon l'âge défini par l'étude princeps de chaque score et comparaison entre l'étude princeps et l'étude PRONOUR

Les performances des scores clinico-biologiques Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee chez les enfants des études princeps et ceux de l'étude PRONOUR pour la même catégorie d'âge sont indiquées et comparées entre les deux populations dans le tableau 4.

Parmi les enfants de l'étude Pronour considérés à bas risque d'IBS par les scores de Rochester, Philadelphie et Milwaukee, aucun n'avait d'IBS. Parmi les enfants de l'étude Pronour considérés à bas risque d'IBS par le score de Boston, un avait une IBS. Cet enfant avait une bactériémie à Méningocoque B, était âgé de 65 jours, avait une bonne apparence clinique, une respiration, un tonus et un échange avec l'entourage normaux, des globules blancs à $5100/\text{mm}^3$, des polynucléaires à $3000/\text{mm}^3$, $10^3/\text{mm}^3$ leucocytes dans les urines, la présence de bacille gram négatif à l'examen direct des urines et 1 élément dans le LCR.

Les quatre règles de décisions avaient une sensibilité et une VPN identiques pour les deux populations. En revanche, à l'exception du score de Milwaukee, les scores avaient une moins bonne spécificité dans notre population par rapport à la population de référence. Le score de Milwaukee avait une VPP plus élevée dans notre population que dans l'étude princeps.

Tableau 4. Performances des scores de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee pour le diagnostic d'IBS chez les enfants des études princeps et ceux de l'étude PRONOUR pour la même catégorie d'âge

Score de Rochester (≤ 60 jours)			
	Etude princeps (n=237)*	PRONOUR (n=282)	p value
Sensibilité	100 (84,6-100)	100 (97,5-100)	1
Spécificité	68,8 (62,6-74,8)	2,46 (1,28-4,26)	<0,001
VPP	25,0 (16,3-33,6)	23,5 (20,2-27,0)	0,8
VPN	100 (98-100)	100 (73,5-100)	1
Score de Philadelphie (29–56 jours)			
	Etude princeps (n=747)	PRONOUR (n=238)	p value
Sensibilité	98,4 (92,0- 100)	100 (94,7-100)	0,95
Spécificité	41,9 (38,0-46,0)	4,85 (2,6-8,2)	<0,001
VPP	14,1 (11,0-17,0)	21,1 (16,7-25,9)	0,03
VPN	99,7 (98,0-100)	100 (75,3-100)	0,99
Score de Boston (28–89 jours)			
	Etude princeps (n=503)	PRONOUR (n=431)	p value
Sensibilité	92,6 (76,6-100)	99,3 (92,7-100)	0,93
Spécificité	ND	30,5 (26,2-35,0)	ND
VPP	ND	30,3 (26,1-34,8)	ND
VPN	ND	99,3 (92,8-100)	ND
Score de Milwaukee (28-56 jours)			
	Etude princeps (n=534)	PRONOUR (n=277)	p value
Sensibilité	96,0 (88,0-100)	100 (95,0-100)	0,74
Spécificité	27,8 (23,0-36,0)	24,7 (19,7-30,3)	0,47
VPP	5,9 (3,6-8,2)	26,1 (21,0-31,7)	<0,001
VPN	99,3 (98,0-100)	100 (94,6-100)	0,97

* (57)

3.3.2 Chez les enfants âgés de 7 à 92 jours de l'étude PRONOUR

Parmi les 640 enfants de l'étude PRONOUR ayant eu une ECBU, une hémoculture et une ponction lombaire, aucun des enfants considérés à bas risque pour le score de Rochester et de Philadelphie n'avait d'IBS. Pour les scores de Boston, trois enfants considérés à bas risque d'IBS avaient une bactériémie : un enfant âgé de 65 jours et deux enfants âgés de

moins de 28 jours. Pour le score de Milwaukee, un enfant âgé de moins de 28 jours considéré à bas risque d'IBS avait une bactériémie. Ces enfants non détectés par les scores de Boston et Milwaukee, l'étaient par ceux de Rochester et Philadelphie en raison de l'item des polynucléaires neutrophiles.

Les performances des scores clinico-biologiques chez les enfants de l'étude PRONOUR âgés de 7 à 92 jours sont indiquées dans le tableau 5. Les sensibilités des scores pour cette catégorie d'âge ne sont pas modifiées pour les scores de Rochester et Philadelphie, mais diminuées pour les scores de Boston et Milwaukee par rapport à la tranche d'âge de référence.

Tableau 5. Performances des scores de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee chez les enfants de l'étude PRONOUR âgés de 7 à 92 jours pour le diagnostic d'IBS

n=640	Sensibilité % (IC 95%)	Spécificité % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Rochester	100 (98,2-100)	2,03 (1,09-3,45)	24,5 (21,6-27,6)	100 (75,3-100)
Philadelphie	100 (98,2-100)	2,34 (1,32-3,83)	24,5 (21,6-27,6)	100 (78,2-100)
Boston	97,0 (93,6-98,9)	27,5 (24,0-31,2)	30,5 (27,0-34,3)	87,2 (85,4-88,9)
Milwaukee	99,0 (96,5-99,9)	18,7 (15,7-22,0)	28,3 (25,0-31,8)	96,6 (92,7-98,7)

3.3.3 Chez les enfants âgés de 7 à 30 jours de l'étude PRONOUR

Les performances des scores clinico-biologiques chez les enfants l'étude PRONOUR âgés de 7 à 30 jours sont indiquées dans le tableau 6.

Tableau 6. Performances des scores de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee chez les enfants de l'étude PRONOUR âgés de 7 à 30 jours pour le diagnostic d'IBS

n=221	Sensibilité % (IC 95%)	Spécificité % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Rochester	100 (94,9-100)	1,02 (0,12-3,62)	26,4 (21,2-32,2)	100 (15,8-100)
Philadelphie	100 (94,9-100)	0,5 (0,12-2,77)	26,1 (21,0-31,8)	100 (2,5-100)
Boston	97,1 (90,1-99,7)	19,6 (14,2-26)	30,9 (24,9-37,5)	94,9 (82,7-99,4)
Milwaukee	98,6 (92,3-100)	14,4 (9,68-20,2)	30,0 (24,2-36,4)	96,4 (81,7-99,9)

3.3.4 Performances des scores clinico-biologiques pour le diagnostic d'IBI

Pour la détection des IBS plus invasives que sont les bactériémies et les méningites bactériennes, les scores de Rochester et Philadelphie conservaient une sensibilité de 100%. Les scores de Boston et Milwaukee avaient une sensibilité pour les bactériémies et méningites bactériennes plus faibles comparées à celles des IBS (tableau 7).

Tableau 7. Performances des scores de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee chez les enfants de l'étude PRONOUR âgés de 7 à 92 jours pour le diagnostic d'IBI

n=640	Sensibilité % (IC 95%)	Spécificité % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
Rochester	100 (78,2-100)	2,46 (1,46-3,85)	2,05 (1,15-3,37)	100 (81,5-100)
Philadelphie	100 (78,2-100)	2,44 (1,45-3,83)	2,04 (1,15-3,35)	100 (81,5-100)
Boston	85,7 (57,2-98,2)	23,0 (19,9-26,3)	1,11 (0,9-1,38)	98,8 (95,7-99,9)
Milwaukee	86,7 (59,5-98,3)	15,7 (13,1-18,6)	2,11 (1,13-3,59)	98,2 (93,8-99,8)

4. DISCUSSION

Les règles de décision clinique sont des outils dont l'objectif est d'améliorer le diagnostic et/ou la prise en charge de patients. Une fois créées, elles doivent être validées et leur impact en pratique clinique doit être évalué. La validation ne devrait pas se limiter à la validité interne, mais également inclure la validité externe. De plus, la validité externe devrait se faire de manière prospective sur plusieurs populations et sites différents de ceux pour lesquels la règle a été créée afin d'assurer une généralisabilité des performances de la règle de décision (35, 152). En ce qui concerne les jeunes nourrissons fébriles, les premiers facteurs prédictifs décrits permettant d'identifier les enfants à haut risque d'IBS avaient une sensibilité insuffisante (54, 154). Aujourd'hui, les règles permettant d'identifier les enfants à bas risque d'IBS et qui pourraient être suivis en ambulatoire (6-9) ont des VPN $\geq 90\%$ dans l'ensemble des études ayant analysé leurs performances de test (12). Alors que les scores de Rochester et de Philadelphie ont fait l'objet de plusieurs études sur des populations différentes (11, 19, 62, 64, 128), peu l'ont été dans des lieux différents, sur de larges populations ou de manière

prospective (63, 64). Le score de Boston et de Yale ont chacun fait l'objet de deux études de validité externe (46, 60) mais uniquement de manière rétrospective pour le score de Boston (11, 155). Enfin, les scores de Milwaukee et de YIOS n'ont fait l'objet, à notre connaissance d'aucune étude de validité externe.

Notre étude analyse de manière prospective sur une large population les performances des quatre scores clinico-biologiques et des deux scores cliniques connus pour le dépistage des jeunes nourrissons fébriles à bas risque d'IBS.

Sensibilité et VPN

Scores cliniques seuls

Nos résultats montrent que le score « Yale Observation Scale » (YOS > 10) et de Young Infant Observation (YIOS ≥ 7) ont une faible sensibilité pour le dépistage des enfants âgés de moins de trois mois ayant une IBS. Ces données sont en accord avec celles de la littérature qui retrouvent une sensibilité pour le score de YOS chez des nourrissons fébriles âgés de moins de deux mois de 4% (IC 95% : 1.4, 11.5) pour l'identification des patients avec une infection urinaire (46) et de 33% (IC 95% : 11.3, 64.5) pour ceux ayant une IBS (60). La sensibilité du score de YIOS dans notre population est largement inférieure à celle décrite dans l'étude princeps (20% et 76%, respectivement) (61). Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat est que le score YIOS a été évalué pour le diagnostic d'une maladie invasive plus sévère que dans notre population. En effet, cette étude comptait 233 enfants âgés de moins de un mois, parmi lesquels 29 avaient une IBS et dont 22 avaient une IBI.

Bien qu'insuffisante, la sensibilité de l'apparence clinique évaluée par le médecin avant le résultat des examens complémentaires est meilleure que celles des deux scores précédents. Il n'est pas aisé d'expliquer cette différence, d'autant que les items des deux scores intègrent un éventail de paramètres cliniques allant de l'état respiratoire et hémodynamique et l'examen

neurologique. Certains médecins qui avaient évalué des enfants à risque d'IBS selon les scores YOS et YIOS les avaient néanmoins considérés comme étant « non malade » pour une IBS. L'explication réside probablement dans la notion d'expérience du médecin à évaluer la présence d'une infection sévère qui fait référence bien sûr aux données de l'examen clinique mais également à d'autres facteurs comme l'impression des parents ou l'intime conviction du médecin (1,127).

Scores clinico-biologiques

Nos résultats montrent des sensibilités et des VPN des scores de Rochester et Philadelphie pour le diagnostic d'IBI et d'IBS de 100% quelle que soit la classe d'âge. Les sensibilités des scores de Boston et de Milwaukee sont élevées pour le diagnostic d'IBS, mais plus basses que les deux scores précédents pour le diagnostic d'IBI.

Les scores de Rochester et de Philadelphie sont les plus connus et ont fait l'objet de plusieurs études de validité externe (10, 11, 13, 39, 57, 62-64, 128). Les sensibilités globales pour ces deux scores rapportées dans une méta-analyse était de 94% et 93%, respectivement (12). Concernant le score de Rochester, deux études de validité externe ont été faites par les mêmes auteurs ayant défini le score pour la première fois en 1985 (39, 57) et les critères ont été réévalués, modifiés et retestés. Jaskiewicz et al. ont ainsi retrouvé une VPN cumulée du score de Rochester sur ces trois études prospectives à 98.9% (95% CI : 97.2% to 99.6%) (39). Concernant le score de Philadelphie, deux des études de validité externe ont été faites par les mêmes auteurs qui retrouvent une sensibilité et une VPN de 100% pour les enfants âgés de plus de un mois (13) et une VPN de 95% (95% IC : 90%-99%) pour les enfants âgé de moins de un mois (10). Nos résultats sont donc en accord avec les données de la littérature qui retrouvent de bonnes sensibilités et VPN pour les scores de Rochester et de Philadelphie chez les nourrissons âgés de plus de un mois. Contrairement à Baker et al, nos résultats montrent

d'aussi bonnes sensibilités et VPN du score de Philadelphie chez les nourrissons âgés de moins de un mois (10).

Nos résultats montrent une sensibilité et VPN pour le score de Boston similaires à celles de l'étude princeps. Les sensibilités du score de Boston par catégorie d'âge dans notre étude sont plus élevées que celles décrites par Kadisch et al (82% (67,5-91,5)) chez les enfants âgés de moins de un mois et par Kaplan et al chez les enfants âgés de plus de un mois (88,5 (82,8-92,5) (11,155)).

Pour les infections plus graves, comme les méningites bactériennes et les bactériémies, les règles de décision devraient pouvoir identifier tous les patients ayant une telle infection, c'est-à-dire avoir une sensibilité de 100% ; mais également exclure le plus d'enfants n'ayant pas d'infection bactérienne invasive (bonne valeur prédictive négative). Dans ce sens, les scores de Rochester et Philadelphie sur l'ensemble des nourrissons de notre population semblent les plus appropriés. Il faut noter que ce sont ces deux scores qui intègrent le critère biologique du taux de PNN et que les enfants ayant une IBI détectés par ces deux scores et manqués par les scores de Boston et Milwaukee, le sont grâce aux taux de PNN. Cette observation est un argument pour émettre l'hypothèse qu'un critère biologique plus spécifique que les GB permettrait d'améliorer la détection des IBS et IBI. Depuis la création de ces scores, des marqueurs inflammatoires tels que la CRP et la PCT sont connus pour avoir un meilleur pouvoir discriminant que les GB ou les PNN pour la distinction des infections bactériennes des infections virales. Or, actuellement, aucun algorithme concernant spécifiquement les nourrissons âgés de moins de trois mois n'inclut ces marqueurs.

Spécificité et VPP

Nos résultats montrent de très faibles spécificités des scores de Rochester et de Philadelphie pour le diagnostic d'IBS qui sont significativement plus faibles dans notre population que

dans les populations pour lesquelles les scores ont été créés, à l'exception du score de Milwaukee. En revanche, les VPP des scores pour le diagnostic d'IBS sont similaires voire meilleures dans notre population comparée à celles de la population d'origine.

A sensibilité égale, la VPP est d'autant meilleure que la maladie est fréquente et la positivité du test rare. Les sensibilités des scores sont identiques entre les populations d'origine et dans notre population. L'explication des différences de spécificités et de VPP entre les deux populations réside donc, soit dans la définition de la maladie, soit dans la définition de la positivité du test. Les scores ont été testés en respectant scrupuleusement les items les définissant. L'explication des différences observées la plus probable est que la maladie testée n'est pas identique entre les populations. En effet, dans tous les scores, les infections urinaires étaient définies et diagnostiquées sur des prélèvements obtenus par sondage ou cathétérisme sus pubien. Dans notre étude, la majorité des prélèvements urinaires étaient faits par poche et nous avons gardé dans notre définition d'IBS, les infections urinaires diagnostiquées sur poche. Or, il est clairement décrit que le risque de faux positifs des urines collectées par poche est élevé (29). Par ailleurs dans les populations des études princeps, le nombre d'enfants porteurs de méningites bactériennes et de bactériémies était égal sinon supérieur au nombre d'enfants porteurs d'une infection urinaire.

Limites

Notre étude comprend plusieurs limites. Premièrement, seulement 28% des enfants inclus dans l'étude PRONOUR avaient eu une PL, une hémoculture et un ECBU et ont été gardés pour les analyses présentées dans ce troisième chapitre. Ceci a introduit un biais de sélection qui a consisté à sélectionner des enfants plus à risque d'IBS du fait, notamment, d'une mauvaise apparence clinique ou de leur jeune âge. En effet, nous avons vu dans le premier

chapitre que les nourrissons âgés de moins de un mois et/ ou ayant une mauvaise apparence clinique ont une PL, une hémoculture et un ECBU plus fréquemment prescrits. Deuxièmement, notre définition d'IBS est source de controverse en raison de la définition des infections urinaires. D'une part, ceci peut expliquer que le taux d'infection urinaire ainsi défini, soit plus élevé dans notre population que dans les études princeps. D'autre part, l'interprétation des caractéristiques de test en particulier en termes de spécificité et VPP est délicate. Enfin, le score de Rochester diffère des autres quant à la réalisation de la ponction lombaire. Afin d'analyser les caractéristiques de test sur une population homogène pour l'ensemble des scores nous n'avons pas calculé les performances du score de Rochester chez les enfants n'ayant pas eu de PL.

Nos résultats sur une population d'étude prospective montrent de bonnes sensibilités et VPN des scores clinico-biologiques existant dans le dépistage des nourrissons fébriles à faible risque d'IBS. L'ensemble de ces scores diffèrent peu dans leur élaboration. Les scores de Rochester et de Philadelphie intégrant dans leurs critères l'utilisation des PNN et GB dépistent tous les enfants porteurs d'une IBS, contrairement aux scores de Boston et de Milwaukee dont seuls les GB font partie.

Bien que les scores utilisés n'aient pas été élaborés pour dépister les nourrissons fébriles à haut risque d'IBS et sans remettre en cause l'importance de pouvoir dépister tous les nourrissons ayant une IBS et a fortiori une IBI, la perte de spécificité et de VPP qui en découle devrait être prise en considération. Or, l'impact des règles de décision clinique chez les nourrissons âgés de moins de trois mois est peu évalué (17,112,113,151,156). De nouvelles études sur les enfants considérés à bas risque d'IBS devraient être réalisées en tenant compte de leur hospitalisation ou non, du coût financier et de la iatrogénicité liée à leur prise en charge. Le critère de jugement ne devrait pas être uniquement le nombre d'IBS

manquées, mais également, les conséquences à long terme d'une IBS manquée ou de diagnostic retardé, comme l'évolution vers une diminution de la fonction rénale ou la progression vers une méningite ou une bactériémie en cas d'infection urinaire ; ou encore, la iatrogénéité liée à la prise en charge d'une IBS traitée à tort. D'autres études sont également nécessaires afin d'évaluer les performances de marqueurs biologiques plus récents et plus discriminants dans le diagnostic d'IBS et l'impact de leur utilisation dans le but d'améliorer la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois.

En conclusion, nos résultats montrent que les scores de Rochester, Philadelphie, Boston et Milwaukee conservent leurs sensibilités et VPN d'origine lorsqu'ils sont utilisés dans une autre population de nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois et ce quelque soit la tranche d'âge. Ceci est un argument pour une potentielle généralisation de l'ensemble de ces scores. Actuellement, aucun protocole de prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois n'a été adopté de manière consensuelle. Certes ces scores diffèrent légèrement les uns des autres, mais possèdent globalement les mêmes facteurs prédictifs et une harmonisation serait probablement possible et bénéfique en y intégrant des outils diagnostiques plus récents et plus discriminants. Enfin, l'utilité et le rapport bénéfice-risque des règles de décision clinique pour l'identification des enfants à bas risque d'infection bactérienne sévère devraient être analysés et pris en considération dans leur élaboration et leur application.

CHAPITRE 4

Performances de la Procalcitonine dans la détection d'infections bactériennes sévères chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois

1. INTRODUCTION

La prévalence des IBS chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois est plus élevée que celle des nourrissons plus âgés et varie de 5 à 15% (1,40,117). De plus, chez ces enfants, les symptômes et l'examen clinique sont souvent mis en défaut dans le dépistage des enfants les plus à risque d'IBS. Il est donc parfois difficile de distinguer les jeunes nourrissons fébriles porteurs d'une IBS de ceux porteurs d'une infection virale. Les scores clinico-biologiques développés pour identifier les enfants à bas risque d'IBS et décrits dans le troisième chapitre ont de bonnes sensibilité et VPN. Néanmoins, comme nous l'avons vu d'une part, dans le premier chapitre, les recommandations sont appliquées de manière variable en pratique courante et d'autre part, nous avons montré dans le troisième chapitre qu'ils ont de faibles spécificité et valeur prédictive positive.

Depuis la création de ces scores, de nouveaux outils diagnostiques pouvant améliorer la détection d'IBS sont apparus. Il s'agit des tests diagnostiques virologiques (12, 42) et des marqueurs inflammatoires (CRP et PCT) qui ont un meilleur pouvoir discriminant. Nous avons vu dans le premier chapitre, que les tests diagnostiques virologiques, bien que ne

faisant pas partie des recommandations existantes, sont déjà utilisés en pratique courante et influencent le clinicien dans sa prise en charge. Nous allons étudier dans ce quatrième chapitre, la valeur ajoutée que peut avoir la PCT dans la prise en charge des jeunes nourrissons fébriles. Le dosage de la PCT a déjà été évalué de manière favorable pour la détection des IBS chez l'enfant (157-160) et plus particulièrement pour les IBI (102, 107, 161). Néanmoins, peu d'études ont décrit les performances de PCT spécifiquement chez les nourrissons âgés de moins de trois mois (21-23,110). L'objectif principal de l'étude PRONOUR était d'évaluer les performances du dosage de la PCT pour la détection des IBS et IBI chez les nourrissons fébriles âgés de 7 à 92 jours se présentant aux urgences pédiatriques et de les comparer aux autres marqueurs inflammatoires, sur l'ensemble de la population et pour des sous groupes d'enfants selon leur âge (7-30 jours ou > 30 jours) et en fonction de la durée d'évolution de la fièvre (≤ 6 heures ou plus).

2. PATIENTS ET METHODES

Cette analyse est fondée sur l'ensemble des patients et des données de l'étude PRONOUR décrite précédemment.

2.1 Définition des IBS

Les IBS prouvées étaient définies par la présence d'une bactérie pathogène dans le sang, le LCR, les selles ou les urines collectées par sondage avec $\geq 50\,000$ germes/mL d'un seul germe pathogène. *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Streptococcus* du groupe A et B, *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* spp étaient considérés comme des germes pathogènes et *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus viridans* comme contaminants.

Les infections urinaires diagnostiquées sur poche, définies par une culture urinaire avec $\geq 100\,000$ germes/mL d'un seul germe pathogène étaient considérées comme des cas possibles

d'infection urinaire mais n'étaient pas définies comme des cas d'IBS prouvée. Les enfants ayant une radiographie de thorax avec un infiltrat pulmonaire étaient considérés comme des cas possibles de pneumopathie bactérienne qui, par conséquent n'étaient pas définies comme des cas d'IBS prouvée.

Les IBI étaient les bactériémies et les méningites bactériennes, définies par la présence d'un germe pathogène dans le sang et le LCR, respectivement.

Les IBS possibles et tous les autres patients n'étaient pas considérés comme des cas d'IBS prouvée.

Tous les cas d'IBI retenus par les médecins investigateurs ont été analysés par un comité d'experts indépendant comprenant deux bactériologistes (Jean-Winoc Decousser, Christelle Guillet-Caruba) et deux pédiatres spécialisés en maladies infectieuses (Florence Moulin, Candice Meyzer) en aveugle du résultat du dosage de la PCT. Tous les cas d'IBS retenus par les médecins investigateurs, mais qui ne répondaient pas totalement aux critères de définition d'IBS retenus pour l'analyse ont été revus par le comité d'experts. Enfin, tous les cas sans diagnostic d'IBS retenu par les médecins investigateurs ont été analysés et nous avons vérifié qu'ils ne répondaient pas aux critères de définition d'IBS retenus pour l'analyse.

Concernant les IBI, tous les cas de bactériémies sauf un (hémoculture positive à streptocoque de type *enterococcus hiraerae* considéré par le comité d'experts comme contaminant) ont été validés par le comité d'experts. Tous les cas de méningites bactériennes sauf un (deux cultures stériles de LCR issues de deux PL différentes pour le même enfant) ont été validés par le comité d'experts.

2.2 Dosage de la Procalcitonine

Les échantillons de sérum pour le dosage quantitatif de la PCT étaient prélevés après l'examen clinique initial. Le dosage a été réalisé *a posteriori* et en aveugle des données cliniques. Les échantillons ont été centrifugés immédiatement après le prélèvement et les sérums congelés dans chacun des centres participants ont été envoyés congelés (-80° C) au laboratoire du centre investigateur principal (CHU Antoine Béclère, Clamart), à l'exception de ceux des centres de Nantes et Poissy qui ont été analysés sur place. Les échantillons ont été conservés à -80° C jusqu'à leur analyse. Les dosages ont été réalisés avec VIDAS B.R.A.H.M.S PCT assay ® (BioMérieux, France), à l'exception des dosages réalisés à Nantes avec B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR® (Brahms), par une méthode d'analyse immunologique ELISA semi-automatique. L'utilisation des deux techniques de dosage n'implique *a priori* pas de biais de mesure majeur, car il a été clairement décrit que les deux techniques avaient de bonnes corrélation et concordance et qu'elles pouvaient être utilisées avec les mêmes valeurs seuils (162).

Certains échantillons ont été analysés immédiatement après décongélation (n=730), d'autres ont été analysés 48 heures après décongélation (n=1474). La concentration de la PCT est stable dans le temps en cas de congélation (162). Il est décrit que les concentrations plasmatiques de PCT sont stables plusieurs heures à température ambiante et plusieurs jours à 4°C (163). Afin d'éviter un biais de mesure, nous avons testé la stabilité de la concentration de PCT après 48 heures de conservation à température ambiante. Ces analyses sont indiquées dans l'annexe 3.

2.3 Analyses statistiques

Premièrement, les caractéristiques des patients, leur prise en charge et les diagnostics d'IBS ont été décrits. Les IBS ont été décrites sur l'ensemble de la population et selon l'âge (7-30 jours et 31-92 jours). Les variables continues de distribution normale ont été exprimées en moyenne \pm 2 DS et celles de distribution non-normale en médiane et IQR. Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentages.

Les analyses qui suivent ont été réalisées pour les enfants porteurs d'une IBS prouvée et ceux qui n'avaient pas d'IBS prouvée. Pour ces analyses, nous avons inclus uniquement les enfants qui avaient eu une hémoculture.

Deuxièmement, les données de l'examen clinique et les valeurs des marqueurs inflammatoires dosés ont été comparées entre les patients avec ou sans IBS prouvée d'une part et les patients avec ou sans IBI d'autre part. Les variables catégorielles ont été comparées par le test de chi-2 ou le test exact de Fisher.

Troisièmement, les variables indépendantes cliniques et biologiques (PCT, CRP, GB et PNN) significativement associées de manière univariée aux variables à expliquer (IBS prouvée et IBI) ont été inclus dans un modèle de régression logistique. Les marqueurs inflammatoires ont été dichotomisés en variable binaire selon un seuil optimal théorique d'un point de vue statistique dans l'identification d'une IBS prouvée obtenu par une analyse ROC et défini par l'indice de Youden ($(\text{sensitivity} + \text{specificity} - 1)$).

Quatrièmement, les performances de test des marqueurs inflammatoires pour la détection des IBS prouvées et IBI ont été évaluées par les aires sous la courbe (AUC) de la courbe ROC (166). Elles ont été comparées à celles de la PCT sur l'ensemble de la population, puis au sein de la population des nourrissons de 7 à 30 jours et au sein de celle des enfants avec une fièvre évoluant depuis moins de 6 heures. Une analyse de sensibilité a été faite avec l'étude des courbes ROC des marqueurs inflammatoires pour la détection des IBS prouvées et possibles.

Enfin, les sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance positif et négatif ont été calculés pour les valeurs seuils utilisées en pratique courante (76, 159) et la valeur la plus discriminante théorique obtenue précédemment.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population

Parmi les 2204 enfants inclus, un dosage de la PCT était disponible pour 2047 enfants dont les données ont été incluses dans les analyses de cette étude. Parmi les enfants éligibles mais non inclus, les prévalences d'IBS prouvées et d'IBI étaient de 5, 8 % et 0%, respectivement et n'étaient pas significativement différentes des prévalences observées chez les enfants inclus.

Les caractéristiques démographiques, cliniques et les modalités de prise en charges des patients sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant eu un dosage de PCT

Caractéristiques	n (%)
Démographiques et cliniques	
Garçons	1218 (60)
Age 7-30 jours	415 (20)
FdR materno-foetal d'IBS	478 (23)
Notion de contagé familial	553 (27)
Durée de la fièvre \leq 6 heures	889 (43)
Altération de l'état général selon les parents	627 (31)
Apparence Clinique moyen/très malade	637 (31)
Examens complémentaires et prise en charge	
PCT	2047 (100)
GB	2022 (99)
CRP	2037 (100)
Hémoculture	1258 (62)
Ponction lombaire	1326 (65)
BU et/ ou ECBU	1995 (97)
ECBU seul	1377 (68)
Radiographie thoracique	1320 (67)
Hospitalisation	1505 (74)
Antibiothérapie	856 (43)

3.2 Diagnostic d'infections bactériennes

Parmi les 139 enfants (11% des enfants avec hémoculture) qui avaient une IBS prouvée, 115 (9,1% de ceux avec hémoculture) avaient une infection urinaire diagnostiquée sur sondage, en proportion similaire entre les deux classes d'âge (7,4% chez les 7-30 jours et 9,8% chez les 30-92 jours, $p=0,26$). Treize enfants avaient une bactériémie et huit avaient une méningite bactérienne (1% et 0,6% des enfants avec hémoculture). Les IBI étaient plus fréquentes dans le premier mois de vie (3,3% des enfants âgés de 7-30 jours avec hémoculture) que dans les deux mois suivants (1,7% des enfants âgés de 30-92 jours avec hémoculture $p=0,01$). Parmi les enfants qui n'avaient pas eu de ponction lombaire, seuls 23 enfants étaient suivis en ambulatoire et traités par des antibiotiques oraux. Aucun n'avait eu une évolution défavorable après les 48 heures de suivi. La bactérie la plus souvent en cause était *Escherichia coli* qui était responsable de 92% des infections urinaires et le germe le plus souvent retrouvé dans les bactériémies (8/13) (Tableau 2).

Table 2. Infections bactériennes

	Total n=2047 (%)	7-30 jours n=415 (%)	31-92 jours n=1632 (%)	Bactéries
IBS prouvée	139 (6,8/11,0‡)	30 (7,2/11,0‡)	109 (6,7/11,0‡)	
Pas d'IBI				
Infection urinaire*	115 (5,6/9,1‡)	20 (4,8/7,4‡)	95 (5,8/9,6‡)	<i>E. coli</i> (105), <i>Klebsiella</i> (6), <i>Enterococcus</i> (4)
Gastroentérite	3	1	2	<i>Salmonella typhimurium</i> (3)
IBI				
Méningite	8 (0,4/0,6‡)	4 (1,0/1,5‡)	4 (0,2/0,4‡)	<i>S. agalactiae</i> (3), <i>E coli</i> (2), <i>N. meningitidis</i> (1), <i>S.pneumoniae</i> (1), <i>Gemella hemolysans</i> (1)
Bactériémie	13 (0,6/1,0‡)	5 (1,2/1,8‡)	8 (0,5/0,8‡)	<i>E. coli</i> (8), <i>S.pneumoniae</i> (1), <i>N.meningitidis</i> (1), <i>S. agalactiae</i> (1), <i>S. aureus</i> (1), <i>Proteus mirabillis</i> (1)
Pas d'IBS prouvée				
IBS Possible	217	58	159	
Infection urinaire	173	53	120	<i>E. coli</i> (159), <i>Klebsiella</i> (6), <i>Enterococcus</i> (7), <i>Citrobacter</i> (1)
Pneumonopathie	44	5	39	
Pas d'IBS	1691	327	1364	

Les infections urinaires associées à une méningite bactérienne ou une bactériémie ne sont pas incluses

‡Pourcentage avec comme dénominateur incluant seulement les enfants ayant eu une hémoculture, n=1258 sur l'ensemble de l'échantillon, n=271 des enfants âgés de 7 à 30 jours, n=987 des enfants âgés de 31 à 91 jours

3.3 Facteurs prédictifs d'IBS prouvées et d'IBI

Les données cliniques et biologiques ont été décrites et comparées de manière univariée et multivariée, selon que les enfants avaient une IBS prouvée versus pas d'IBS prouvée ni d'IBI d'une part, et selon qu'ils avaient une IBI versus pas d'IBS ni d'IBI d'autre part (tableau 3).

Les seuils optimaux des marqueurs inflammatoires calculés étaient 0,3 ng/mL pour la PCT, 20 mg/L pour la CRP, 10000 cellules/mm³ pour les GB et 5000 cellules/mm³ pour les PNN. Dans l'analyse multivariée, la PCT à un seuil de 0,3 ng/mL était le seul facteur prédictif significativement associé à la présence d'une IBI.

Table 3. Facteurs cliniques et biologiques prédictifs d'infection bactérienne ‡

Facteurs cliniques et biologiques	Patients avec une IBS prouvée (n=139)				Patients avec IBI (n=21)			
	OR (95% IC)	p [¶]	OR ajusté (95% IC)	p [¶]	OR (95% IC)	p [‡]	OR ajusté (95% IC)	p [‡]
Age ≤30 jours	1,7 (1,0-2,9)	0,04	0,8 (0,4-1,5)	0,5	3,0 (1,3-7,5)	0,01	0,6 (0,2-1,5)	0,2
Sexe masculine	1,5 (1,0-2,1)	0,04	1,6 (0,9-2,8)	0,1	1,6 (0,6-4,1)	0,3	0,7 (0,2-2,1)	0,5
T° ≥39°C aux urgences	2,0 (1,1-3,9)	0,03	0,7 (0,4-1,2)	0,2	3,2 (1,2-9,1)	0,02	0,6 (0,2-1,7)	0,4
Fièvre familiale	0,2 (0,08-0,5)	0,001	0,3 (0,1-0,7)	0,01	0,3 (0,06-1,3)	0,1	0,4 (0,1-1,7)	0,2
YOS >10*	1,2 (0,7-2,1)	0,7	1,0 (0,5-1,8)	0,1	3,9 (1,1-13,5)	0,03	1,1 (0,4-3,1)	0,8
PCT ≥ 0.3 ng/mL	10,0 (5,7-17,3)	<0,001	4,5 (2,3-8,8)	<0,001	31,0 (7,2-134)	<0,001	40,3 (5,0-332)	0,001
CRP ≥ 20 mg/L	10,0 (5,7-17,8)	<0,001	4,2 (2,1-8,4)	<0,001	8,9 (3,2-24,8)	<0,001	3,3 (1,1-10,8)	0,05
GB ≥ 10000 cells/mm ³	3,2 (1,9-5,5)	<0,001	1,1 (0,5-2,3)	0,8	1,2 (0,5-3,0)	0,4	0,5 (0,1-1,7)	0,2
PNN ≥ 5000 cells /mm ³	4,7 (2,8-8,0)	<0,001	1,5 (0,7-3,1)	0,3	2,4 (1,0-5,9)	0,06	0,9 (0,3-3,2)	0,9

‡ parmi les enfants qui ont eu une hémoculture, n = 1258.

IBS: infection bactérienne sévère; IBI: infection bactérienne invasive; OR: odds ratio; IC: intervalle de confiance;; PCT: Procalcitonin, CRP: C-reactive protein; GB: globules blancs; PNN: polynucléaires neutrophiles

* YOS : Yale Observation Scale (31). YOS > 10 est considéré comme prédictif d'un haut risqué d'IBS.

¶ p-value de la comparaison entre les patients avec une IBS prouvée et ceux sans IBS prouvée (incluant les IBS probables)

‡ p-value de la comparaison entre les patients avec une IBI et ceux sans IBS prouvée (incluant les IBS probables)

Les valeurs seuils des marqueurs inflammatoires ont été calculées par le maximum {sensibilité + spécificité -1} de la courbe ROC.

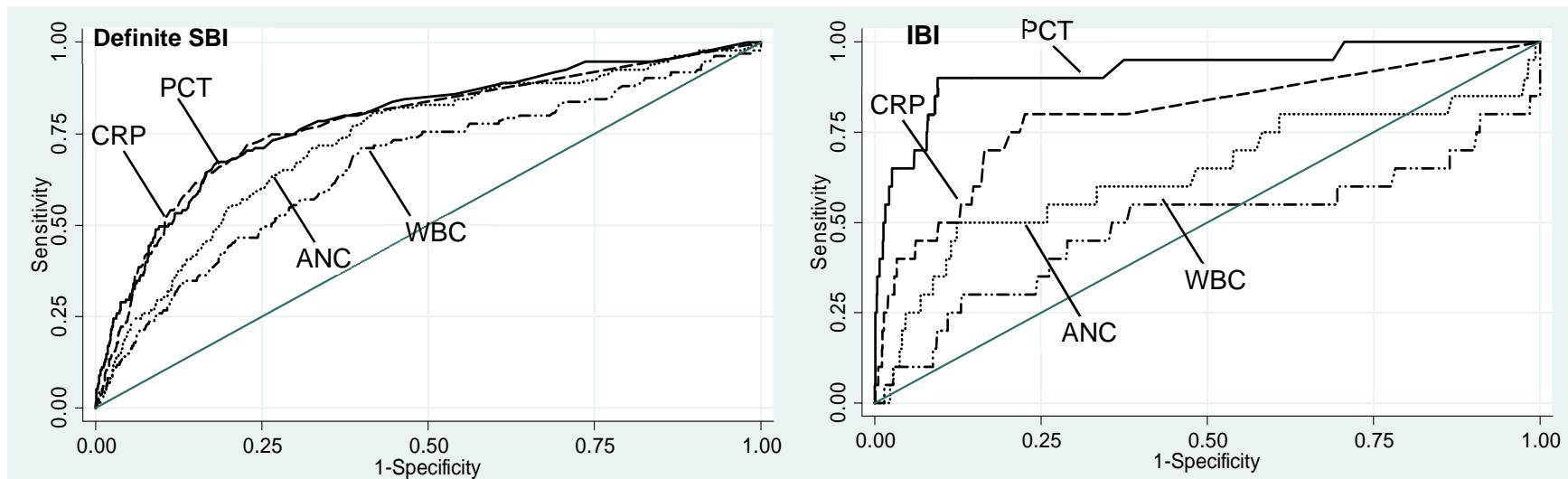
3.4 Performances de test

L'aire sous la courbe de la courbe ROC de la PCT pour l'identification d'une IBI était significativement plus élevée que celle de la CRP, des PNN et des GB ($p=0,002$, $p=0,004$ et $p<0,001$, respectivement).

L'AUC de la courbe ROC de la PCT pour l'identification d'une IBS prouvée ne différait pas significativement de celles de la CRP et des PNN et était plus élevée que celle des GB. (Figure 1).

Les aires sous la courbe de la courbe ROC de la PCT et de la CRP pour la détection d'IBS prouvée ne différaient pas dans la population des enfants âgés de moins de un mois, ni dans celle des enfants avec une fièvre évoluant depuis moins de 6 heures. Tandis que l'AUC de la PCT pour la détection d'IBI était plus élevée que celle de la CRP dans les deux sous groupes (Figure 2 et 3).

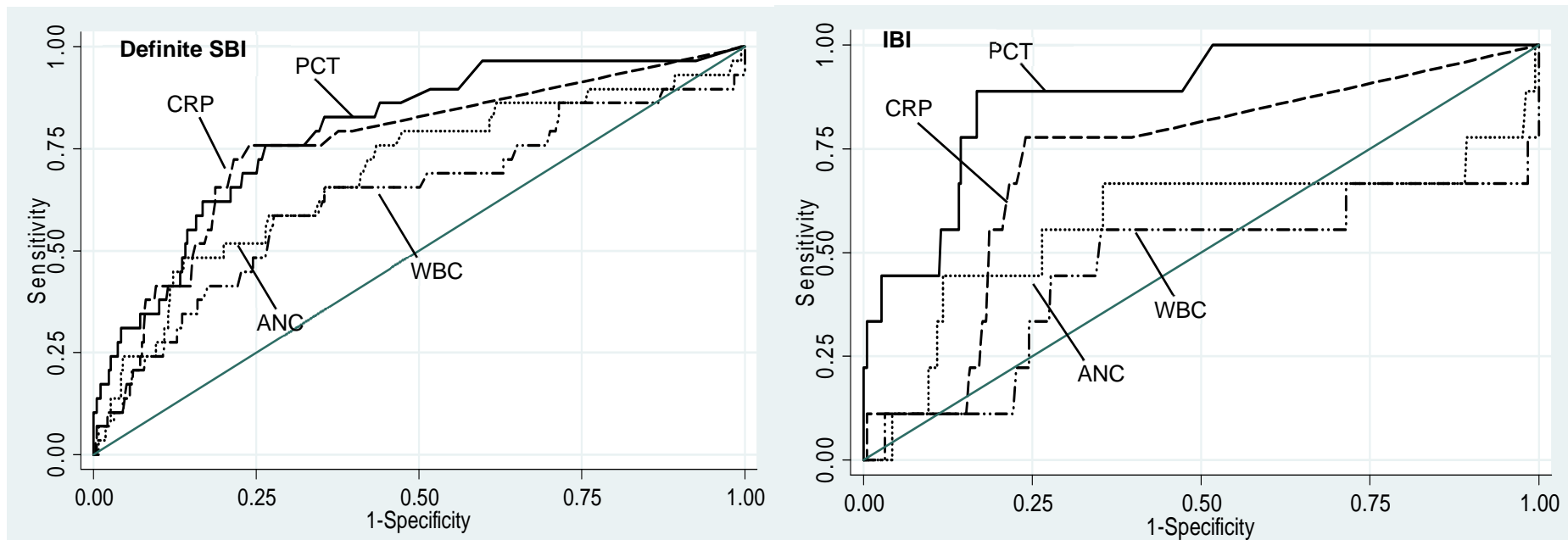
En tenant compte des IBS prouvées plus probables, les AUC des courbes ROC de la PCT et de la CRP étaient de 0,81 (95 CI: 0,78-0,84) et 0,83 (95 CI: 0,80-0,86, $p=0,06$), respectivement (Figure 4).



Biomarkers	Definite SBI (n=139)		IBI (n=21)	
	AUC ROC (95 CI)	p*	AUC ROC (95 CI)	p*
PCT ng/mL	0.81 (0.75-0.86)		0.91 (0.83-0.99)	
CRP mg/L	0.80 (0.75-0.85)	0.7	0.77 (0.65-0.89)	0.002
ANC cell/mm ³	0.73 (0.66-0.79)	0.08	0.61 (0.45-0.77)	0.004
WBC cell/mm ³	0.66 (0.58-0.73)	<0.001	0.48 (0.31-0.66)	<0.001

*compared to PCT

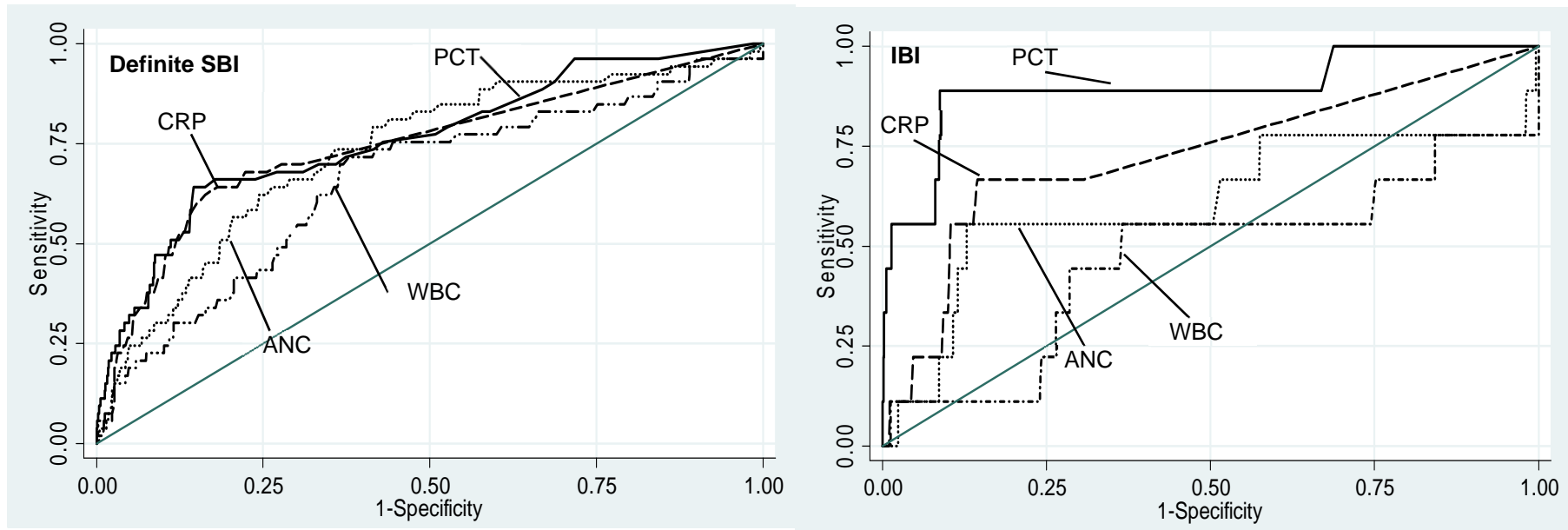
Figure 1. Aires sous la courbe ROC des marqueurs inflammatoires pour la détection d'IBS prouvées et d'IBI



Biomarkers	Definite SBI (n=30)		IBI (n=9)	
	AUC ROC (95 CI)	p*	AUC ROC (95 CI)	p*
PCT ng/mL	0.82 (0.75-0.89)		0.86 (0.74-0.97)	
CRP mg/L	0.767(0.68-0.87)	0.3	0.70 (0.53-0.85)	NR
ANC cell/mm 3	0.68 (0.54-0.83)	0.1	0.56 (0.30-0.82)	NR
WBC cell/mm 3	0.66 (0.51-0.80)	0.1	0.48 (0.21-0.73)	NR

*compared to PCT, NR : Not Reported because the number of patients is too small

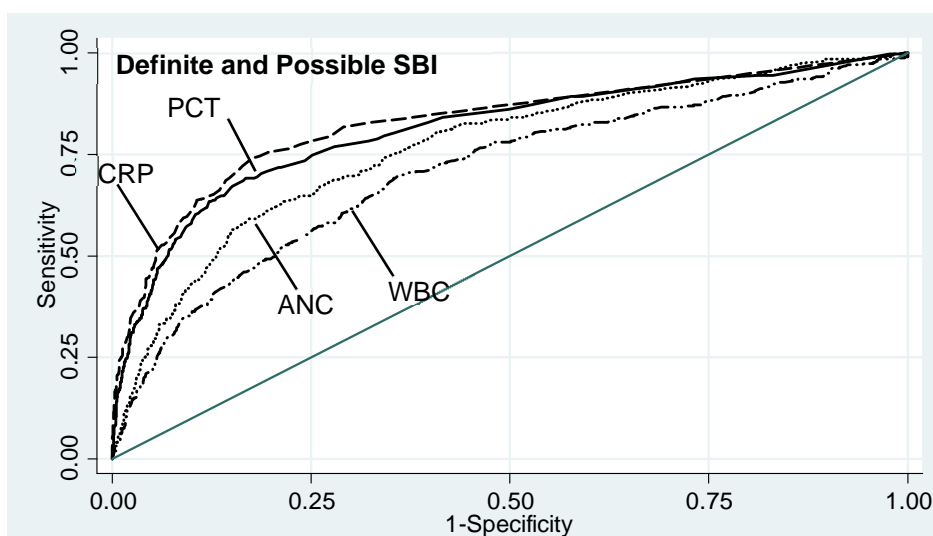
Figure 2. Aires sous la courbe ROC des marqueurs inflammatoires pour la détection d'IBS prouvées et d'IBI dans la population des enfants âgés de 7 à 30 jours



Biomarkers	Definite SBI (n=56)		IBI (n=10)	
	AUC ROC (95 CI)	p*	AUC ROC (95 CI)	p*
PCT ng/mL	0.77 (0.67-0.87)		0.88 (0.75-1.0)	
CRP mg/L	0.79 (0.71-0.88)	0.6	0.72 (0.55-0.88)	NR
ANC cell/mm ³	0.70 (0.58-0.81)	0.5	0.61 (0.35-0.86)	NR
WBC cell/mm ³	0.62 (0.50-0.74)	0.1	0.48 (0.25-0.70)	NR

*compared to PCT, NR: Not Reported because the number of patients is too small

Figure 3. Aires sous la courbe ROC des marqueurs inflammatoires pour la détection d'IBS prouvées et d'IBI dans la population des enfants avec de la fièvre évoluant depuis moins de 6 heures



Biomarkers	Definite and Possible SBI (n=356)	
	AUC ROC (95 CI)	p*
PCT ng/mL	0.81 (0.78-0.84)	
CRP mg/L	0.83 (0.80-0.86)	0.06
ANC cell/mm ³	0.78 (0.74-0.81)	0.1
WBC cell/mm ³	0.73 (0.69-0.76)	<0.001

*compared to PCT

Figure 4. Aires sous la courbe ROC des marqueurs inflammatoires pour la détection d'IBS prouvées et possibles

Les performances de test de la PCT et de la CRP pour le seuil optimal précédemment calculé et pour différents seuils utilisés en pratique courante sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4. Sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance de la PCT et de la CRP à différents seuils pour la détection d'IBS prouvée et d'IBI

	Sensibilité (95 IC)	Spécificité (95IC)	RVP (95IC)	RVN (95IC)
IBS prouvée				
PCT \geq 0,3 ng/mL	68 (59-75)	81 (80-83)	3,6 (3,1-4,2)	0,4 (0,3-0,5)
PCT \geq 0,5 ng/mL	53 (44-61)	87 (86-89)	4,2 (3,5-5,1)	0,5 (0,4-0,6)
PCT \geq 2,0 ng/mL	30 (23-39)	95 (94-96)	6,2 (4,5-8,5)	0,7 (0,6-0,8)
CRP \geq 20 mg/L	69 (61-80)	78 (76-80)	3,2 (2,8-3,7)	0,4 (0,3-0,5)
CRP \geq 40 mg/L	54 (45-62)	89 (87-90)	4,8 (3,9-5,9)	0,5 (0,4-0,6)
IBI				
PCT \geq 0,3 ng/mL	91 (70-99)	81 (80-83)	4,9 (4,1-5,8)	0,1 (0,03-0,4)
PCT \geq 0,5 ng/mL	86 (64-97)	87 (86-89)	6,8 (5,5-8,4)	0,2 (0,06-0,5)
PCT \geq 2,0 ng/mL	62 (38-82)	95 (94-96)	12,7 (8,6-18,7)	0,4 (0,2-0,7)
CRP \geq 20 mg/L	76 (53-92)	78 (77-80)	3,5 (2,7-4,6)	0,3 (0,1-0,7)
CRP \geq 40 mg/L	48 (26-70)	89 (88-90)	4,3 (2,7-6,9)	0,6 (0,4-0,9)

RV: Rapports de vraisemblance; IC: intervalle de confiance, IBI: infection bactérienne invasive, IBS: infection bactérienne prouvée, PCT: procalcitonin, CRP: C-reactive protein

Parmi les 21 enfants ayant une IBI, un avait une PCT $\leq 0,3$ ng/mL (un patient de 83 jours qui avait une fièvre évoluant depuis 4 heures et une otite moyenne aiguë à *Streptococcus du groupe A*, qui était apyrétique spontanément et qui était sorti d'hospitalisation avant les résultats d'une hémoculture positive à *Streptococcus pneumonia*). Parmi les cinq enfants ayant une CRP ≤ 20 mg/mL et une IBI, quatre avaient une apparence clinique considérée comme pas ou peu malade. Les enfants porteurs d'IBS et d'IBI bien ou mal classés par le dosage de la PCT et de la CRP selon les valeurs seuils sélectionnées sont indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5. Tableau de contingence des enfants classes par la PCT et la CRP pour le diagnostic d'IBI et d'IBS.

Patients avec IBI/IBS	PCT < 0,3 ng/mL	PCT \geq 0,3 ng/mL	Total
CRP < 20 mg/L	1*/28	4/14	5/42
CRP \geq 20 mg/L	0/17	16/80	16/97
Total	1/45	20/94	21/139

*enfant de 83 jours avec une fièvre évoluant depuis 4 heures, une otite moyenne à *Streptococcus* groupe A, qui était sorti de l'hôpital avant que le résultat de l'hémoculture, positive pour *Streptococcus pneumonia*, ne soit disponible.

4. DISCUSSION

Nos résultats montrent, sur la plus grande étude prospective de nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois admis aux urgences pédiatriques, que le dosage de la PCT a de meilleures performances que la CRP, les GB et les PNN pour le dépistage des infections bactériennes invasives. L'AUC de la courbe ROC ainsi que les indices de performances de test pour différents seuils de PCT sont meilleurs que ceux de la CRP pour la détection des IBIs. La PCT a des caractéristiques diagnostiques similaires à celles de la CRP pour la détection des IBS dans la même population. Néanmoins, l'infection urinaire représente la

quasi-totalité des IBS et le test diagnostique le plus fiable pour dépister une infection urinaire est l'analyse d'urines, contrairement aux IBI. Chez les nourrissons âgés de 7 à 30 jours et ceux dont la fièvre évolue depuis moins de 6 heures, nos analyses aboutissent aux mêmes conclusions.

Nos résultats concordent avec les études qui ont inclus seulement les enfants de moins de trois mois (21-23). La seule étude prospective avec 234 nourrissons retrouvait une AUC ROC pour la PCT de 0,82 pour la détection d'IBS prouvée. Cette valeur était supérieure à celles des GB et des PNN, mais n'avait pas été comparée à celle de CRP (20). Les études de Olaciregi *et al.* Gomez *et al.* ont inclus 1112 et 347 nourrissons, respectivement et ont trouvé une meilleure AUC de la courbe ROC pour la PCT que pour la CRP pour identifier les IBIs. Les deux études ont montré une capacité discriminative similaire de la PCT et de la CRP pour prédire les IBS dans l'ensemble de la population. Cette capacité pouvait être améliorée si les nourrissons avaient une fièvre d'apparition récente (22, 23). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Olaciregui *et al.* ont indiqué que la tendance à l'amélioration de la valeur prédictive de la PCT chez les nourrissons avec de fièvre depuis moins de 12 h était faible (22). Gomez *et al.* ont considéré les nourrissons non seulement avec de la fièvre d'une durée de moins de 6 heures, mais aussi avec une analyse d'urines normale (23). Bien que nous ne puissions pas affirmer de manière formelle le début de la fièvre rapporté par les parents, nous avons considéré que les parents de très jeunes enfants sont très attentifs et que cette donnée était suffisamment fiable pour être analysée.

Aucun marqueur biologique ne peut supplanter le jugement clinique en cas de sepsis ou de mauvaise impression clinique. Toutefois, près de la moitié des nourrissons avec une IBI était considérée par les médecins comme étant pas ou peu malade et dans l'analyse multivariée, les données cliniques n'étaient pas des facteurs prédictifs indépendants pour la présence ou non d'une IBI. Il paraît donc important de trouver un marqueur avec une bonne valeur prédictive

pour repérer de telle situation. Nos résultats fournissent une preuve supplémentaire que la PCT est le meilleur marqueur à cet effet et, en particulier, lorsqu'une valeur seuil de 0,3 ng/mL est utilisée.

Ce seuil est plus bas que celui couramment utilisé à 0,5 ng/mL pour la PCT et apportait dans notre étude la meilleure précision diagnostique pour l'ensemble des infections bactériennes. Cette constatation était étayée par une méta-analyse pour le même groupe d'âge avec des résultats similaires (167). Un abaissement du seuil à 0,12 ng/mL, comme suggéré par Maniaci et al., aurait permis de détecter toutes les IBIs dans notre échantillon, mais la spécificité aurait été diminuée de 26 %. Une augmentation du seuil à 0,5 ng/mL conduisait à abaisser le RVN (0,2) pour la détection d'une IBI, alors qu'un seuil de 0,3 ng/mL garantissait un meilleur RVN (0,1) pour la détection d'une IBI dans notre étude.

Les infections urinaires étaient les infections bactériennes les plus fréquentes, représentant 80% des IBS. En accord avec les données de la littérature, les infections urinaires étaient retrouvées chez 5,6 % des enfants ayant eu une analyse d'urine par sondage (1) et chez 14,1 % de l'ensemble des enfants ayant eu une analyse d'urine par poche ou sondage (23). Dans le cas où la PCT seule n'a pas pu identifier une infection urinaire, la combinaison avec une analyse d'urines rapide, comme la bandelette urinaire, pourrait aider à améliorer le dépistage d'infection urinaire en pratique courante (110). Récemment, il a été montré que la bandelette urinaire avait de bonnes performances diagnostiques dans ce groupe d'âge, aussi bonnes que chez les nourrissons plus âgés. Une telle approche pourrait donc permettre un dépistage des infections urinaires plus simple et plus rapide même chez les très jeunes nourrissons fébriles (72,73). Il faut ajouter que la PCT est également utile comme un marqueur prédictif de cicatrices rénales tardives et de reflux vésico-urétéral (97, 98). Elle pourrait donc être utile pour identifier les enfants qui devraient bénéficier d'une scintigraphie au DMSA et également aider à éviter d'inutile cystographie (97, 98).

Les bactériémies et méningites bactériennes ont été retrouvées chez 1 % et 0,6 % des nourrissons chez qui une hémoculture avait été réalisée, respectivement. Ces résultats étaient proches de ceux de deux grandes séries (1,40), malgré une fréquence plus basse de bactériémie (44). Nos résultats ne peuvent pas être généralisés car une hémoculture et une ponction lombaire n'étaient obtenues que chez 62 % et 65% des nourrissons inclus, respectivement.

Les patients sans hémoculture ont été exclus des analyses. Bien qu'une ponction lombaire n'ait pas été réalisée chez tous les enfants, en particulier chez ceux traités par antibiotiques de manière ambulatoire, l'évolution clinique favorable rend très peu probable qu'une méningite bactérienne ait été non diagnostiquée. De plus, une culture urinaire n'était pas toujours réalisée lorsque la bandelette urinaire était négative. Nous avons considéré qu'il était peu probable que ces patients aient une infection urinaire en raison des bonnes performances de la BU décrites dans la littérature et dans le deuxième chapitre (72, 73).

La collecte de données avait été faite dans différents sites, ce qui a assuré l'hétérogénéité de notre étude mais aussi une variabilité de prise en charge. De plus, la prise en charge des nourrissons inclus était laissée à la discrétion des médecins ce qui a également impliqué une variabilité des soins et expliqué en partie la non exhaustivité des examens complémentaires réalisés. Ces variations démontrent cependant, les conditions réelles de prise en charge en pratique courante.

Notre étude a d'autres limites. Les nourrissons fébriles âgés de 7 à 92 jours se présentant dans les centres participant durant la période d'étude n'étaient pas tous inclus pour les analyses. Néanmoins, les fréquences d'IBS et d'IBI parmi ces enfants n'étaient pas significativement différentes de celles des 2047 nourrissons inclus dans l'analyse.

Une plus forte prévalence d'infections urinaires a été retrouvée pour les enfants dont les urines étaient collectées sur poche que pour ceux dont les urines étaient collectées par sondage. On sait que la méthode de recueil par poche surestime le diagnostic d'infection urinaire. Néanmoins, les cultures positives des urines collectées par poche étaient classées comme infections urinaires possibles et non comme infection urinaire prouvée. Nous avons également considéré les pneumopathies comme IBS possible et non prouvées. Ce biais potentiel lié à la définition propre des IBS n'affectait pourtant pas les résultats obtenus pour la prédiction des IBI. De plus, les performances de PCT et de la CRP n'étaient que légèrement différentes entre la détection des IBS prouvées seules et celles des IBS prouvées plus possibles. Ces résultats qui concernent les IBS prouvées et possibles ont un intérêt en pratique courante. En effet, le sondage représente probablement la meilleure procédure de collection d'urine en termes de performances de test, mais les poches sont encore largement utilisées chez les nourrissons. Quant aux pneumopathies, il est impossible la plupart de temps de faire la distinction entre pneumopathie virale ou bactérienne. Ainsi, même si la définition d'IBS probable ne représente pas un "gold standard", elle est le reflet d'une réalité en pratique clinique.

Nos résultats suggèrent la possibilité d'améliorer la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois grâce à l'utilisation de la PCT. Malgré la rareté des IBIs, notre taille d'échantillon et nos résultats, nous permettent d'avoir une évaluation fiable dans cette population et de déterminer un seuil qui permettrait de distinguer correctement les enfants à faible risque pour IBIs. Une concentration de PCT de moins de 0,3 ng/mL permettait d'identifier tous les enfants, excepté un, ayant une IBI. Bien que ce seuil ait été calculé isolément et puisse être alors différent dans l'analyse multivariée, nos résultats suggèrent la possibilité d'éviter une ponction lombaire chez les enfants avec une $PCT < 0,3$ ng/mL.

Bien que la concentration de la PCT soit probablement le meilleur marqueur biologique actuellement disponible pour distinguer une IBI d'une infection virale (89), des cas de faux négatifs sont possibles mais rares (108). Seul, le dosage de la PCT apporte des informations utiles pour la détection des IBIs dans cette population, et dans un moindre mesure par rapport à la CRP pour la détection d'IBS. Combinées à une analyse minutieuse de l'anamnèse, un examen physique et des examens complémentaires appropriés, les performances de test de la PCT devraient permettre l'amélioration des règles décisionnelles. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer et valider la meilleure combinaison possible, mais aussi pour en évaluer l'efficacité, le coût et la iatrogénicité associée.

En conclusion, nous avons montré que la PCT est le meilleur marqueur actuellement disponible pour identifier les bactériémies et les méningites bactériennes chez les nourrissons fébriles âgés de 7 à 91 jours. Ses performances sont similaires à celles de la CRP pour identifier les enfants avec une infection urinaire et ce quel que soit l'âge et la durée d'évolution de la fièvre.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les différents travaux entrepris dans le cadre de ce travail doctoral ont permis répondre à quelques unes des questions qui se posent à propos de la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. Il persiste cependant de nombreuses questions non résolues auxquelles de nouvelles analyses et études devront essayer de répondre.

Nous avons décrit sur une large population l'épidémiologie actuelle en France des infections bactériennes de ces jeunes nourrissons fébriles. Les infections urinaires étaient les plus fréquentes avec une prévalence de 5,6% lorsque les urines étaient collectées par sondage. Les infections bactériennes invasives survenaient chez 1,6% des enfants ayant eu des hémocultures et le germe le plus fréquemment responsable était *Escherichia coli*. Aucune infection à *Listeria monocytogenes* n'était retrouvée.

Nous avons contribué à la réflexion sur la question de l'hétérogénéité de la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. Les deux modalités les plus sujettes à une variabilité de prescription entre les centres d'urgences pédiatriques étaient la prescription d'antibiotiques chez les nourrissons âgés de moins de un mois et la réalisation d'une ponction lombaire chez ceux de plus de un mois et étaient liées au résultat de tests virologiques lorsqu'ils étaient prescrits.

La stratégie de dépistage des infections urinaires variait également entre les centres, dont certains avaient déjà adopté l'utilisation de la bandelette urinaire chez ces jeunes nourrissons, y compris pour ceux âgés de moins de un mois. Nous avons montré que la bandelette urinaire était un outil fiable et présentait des avantages par rapport à l'examen direct des urines recueillies par poche. En effet les caractéristiques de test de la bandelette urinaire étaient identiques, voir meilleures en termes de spécificité que l'examen direct et son utilisation est plus simple. Ces résultats obtenus alors que les urines étaient collectées par poche, confirment

des résultats avec des urines collectées par sondage et ont l'avantage d'aider le clinicien lorsque un sondage n'aurait pu être réalisé.

Alors que ces deux premières étapes confirmaient l'absence de prise en charge consensuelle, la seconde partie consistait à étudier la pertinence des algorithmes actuellement connus et évaluer dans quelle mesure l'utilisation d'un nouvel outil, la Procalcitonine, permettait de prédire l'absence d'infection bactérienne sévère à type de bactériémie ou de méningite bactérienne.

La troisième partie du travail a porté sur l'évaluation des scores cliniques et clinico-biologiques disponibles pour la détection des nourrissons à risque d'IBS dont certains n'avaient jamais fait l'objet d'une validité externe. Les critères cliniques seuls avaient une faible sensibilité (20-40%), mais une spécificité satisfaisante (70-83%); à l'inverse des scores clinico-biologiques qui avaient une bonne sensibilité mais une faible spécificité. Seuls deux des quatre scores clinico-biologiques avaient une sensibilité de 100% pour les dépistages des infections bactériennes invasives aux dépens d'une spécificité très faible et donc d'un nombre importants de « faux positifs » que sont les enfants non porteurs d'IBS hospitalisés et traités « par excès ». Ces résultats confirment la nécessité d'évaluer, en termes de performances et de rapport coût-bénéfice, des outils prédictifs d'IBS et d'IBI plus discriminants.

La dernière partie du travail doctoral a permis de montrer que la procalcitonine était le marqueur inflammatoire actuellement utilisé en pratique courante le plus performant dans le diagnostic de bactériémies et de méningites bactériennes chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois. La procalcitonine avait des caractéristiques diagnostiques similaires à celles de la CRP pour la détection des IBS dans cette même population. Néanmoins, l'infection urinaire représente la quasi-totalité des IBS et le test diagnostique le plus fiable

pour dépister une infection urinaire est l'analyse d'urines et en particulier la bandelette urinaire, contrairement aux IBI.

Les perspectives de travail sont premièrement d'établir une règle de décision clinique intégrant la procalcitonine et la bandelette urinaire dans le diagnostic des IBS et des IBI du nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois et deuxièmement de réaliser un essai interventionnel d'impact pour montrer que les nourrissons qui consultent aux urgences pour fièvre tirent bénéfice de l'utilisation de cet outil diagnostique et qu'il est économiquement pertinent.

Enfin, l'étude de la validité externe de scores de prédiction plus récents, comme le Lab-score et un score de prédiction intégrant des critères cliniques et la CRP pour l'estimation du risque, à la fois de pneumopathie et d'IBS, chez l'enfant fébrile de 1 à 15 ans (77) est envisagée dans un contexte de collaboration internationale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *Jama*. 2004;291(10):1203-12.
2. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS ONE*. 2010;5(8):e12448
3. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):595-9.
4. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, Siegrist CA. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol*. 2011 ;Mar;12(3):189-94.
5. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in young children. *Pediatrics*. 1982; 70: 802-809.
6. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993;Nov 11;329(20):1437-41.
7. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr*. 1985 Dec;107(6):855-60.
8. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):22-7.
9. Bonadio WA, Hagen E, Rucka J, Shallow K, Stommel P, Smith D. Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993 Jul;32(7):401-4.
10. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 May;153(5):508-11.
11. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)*. 2000 Feb;39(2):81-8.
12. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S. Diagnosis and Management of Febrile Infants (0–3 Months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012. Mar;(205):1-297.
13. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics*. 1999 Mar;103(3):627-31.
14. Zerr DM, Del Beccaro MA, Cummings P. Predictors of physician compliance with a published guideline on management of febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Mar;18(3):232-8.
15. Young PC. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: comparison with published practice guidelines. *Pediatrics*. 1995;95(5):623– 627.
16. Goldman RD, Scolnik D, Chauvin-Kimoff L, Farion KJ, Ali S, Lynch T, et al. Fever in Infants Group Research, Pediatric Emergency Research of Canada. Practice variations in the treatment of febrile infants among pediatric emergency physicians. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):439-45.
17. DeAngelis C, Joffe A, Wilson M, Willis E. Iatrogenic risks and financial costs of hospitalizing febrile infants. *Am J Dis Child*. 1983 Dec;137(12):1146-9.

18. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS, Fleisher GR. Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics*. 1992 Jun;89:1135-44.
19. Condra CS, Parbhu B, Lorenz D, Herr SM. Charges and complications associated with the medical evaluation of febrile young infants. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Mar;26(3):186-91.
20. Byington CL, Reynolds CC, Korgenski K, Sheng X, Valentine KJ, Nelson RE, et al. Costs and infant outcomes after implementation of a care process model for febrile infants. *Pediatrics*. 2012 Jul;130(1):16-24.
21. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):701-10.
22. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JI, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009 Jul;94(7):501-5.
23. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):815-22.
24. Urinary Tract Infection Guideline. The Royal Children's Hospital Melbourne, Clinical Practice Guidelines, 2008. (Accessed october 2010, at <http://www.rch.org.au>).
25. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute for Health and Clinical Excellence, United Kingdom. Urinary tract infection in children diagnosis, treatment and long-term management. 2007 (Accessed october 2010, at <http://www.nice.org.uk>).
26. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610.
27. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013 Jan;98(1):27-9.
28. Schroeder AR, Newman TB, Wasserman RC, Finch SA, Pantell RH. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:915-22.
29. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr*. 2000;137:221-6.
30. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health*. 2002;38:377-81.
31. Schlager TA, Hendley JO, Dudley SM, Hayden GF, Lohr JA. Explanation for falsepositive urine cultures obtained by bag technique. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:170-3.
32. Liaw LC, Nayar DM, Pedler SJ, Coulthard MG. Home collection of urine for culture from infants by three methods: survey of parents' preferences and bacterial contamination rates. *BMJ*. 2000;320:1312-3.
33. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:302-308.
34. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):79-84.

35. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*. 1997; 277:488–94.
36. Bouyer J. Régression logistique - Modélisation des variables quantitatives <https://cel.archives-ouvertes.fr/cel-00794996>.
37. Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building. A pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Chichester: John Wiley & Sons; 2008.
38. Klingenberg B, Agresti A. Multivariate extensions of McNemar's test. *Biometrics*. 2006 Sep;62(3):921-8.
39. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994 Sep;94(3):390-6.
40. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108:311-316.
41. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Apr;11(4):257-64.
42. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1728-34.
43. Bonadio WA, Webster H, Wolfe A, Gorecki D. Correlating infectious outcome with clinical parameters of 1130 consecutive febrile infants aged zero to eight weeks. *Pediatr Emerg Care*. 1993 Apr;9(2):84-6.
44. Baskin MN. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann*. 1993;22:462-466.
45. Ismaili K, Lolin K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2011;158:91–94.
46. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):644-8.
47. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, et al. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin-resistant pathogens. *Pediatrics*. 2003;111(5 pt 1):964–968.
48. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3): 590-6.
49. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):689-96.
50. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, Heath PT. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):547-56.
51. Girard D, Leclercq A, Laurent E, Lecuit M, de Valk H, Goulet V. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. *Euro Surveill*. 2014 Sep 25;19(38).
52. Hassoun A, Stankovic C, Rogers A, Duffy E, Zidan M, Levijoki C, et al. Listeria and enterococcal infections in neonates 28 days of age and younger: is empiric parenteral ampicillin still indicated? *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(4): 240–243.

53. Brown JC, Burns JL, Cummings P. Ampicillin use in infant fever: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(1):27–32.
54. Caspe WB, Chamudes O, Louie B. The evaluation and treatment of the febrile infant. *Pediatr Infect Dis.* 1983 Mar-Apr;2(2):131-5.
55. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993 Jul;22(7):1198-210.
56. Wasserman GM, White CB. Evaluation of the necessity for hospitalization of the febrile infant less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 Mar;9(3):163-9.
57. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. *J Pediatr.* 1988 Mar;112(3):355-60.
58. Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Application of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Nov;13(11):946-9.
59. Crain EF, Gershel JC. Which febrile infants younger than two weeks of age are likely to have sepsis? A pilot study. *Pediatr Infect Dis J.* 1988 Aug;7(8):561-4.
60. Baker MD, Avner JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4- to 8-week-old infants. *Pediatrics* 1990 Jun;85(6):1040-3
61. Bonadio W. A, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M., Lye P, Isaacman D. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 12(2), 1993, p.111 – 114.
62. Ferrera PC, Bartfield JM, Snyder HS. Neonatal fever: utility of the Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections. *Am J Emerg Med.* 1997 May;15(3):299-302.
63. Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Jan;16(1):59-63.
64. Garra G, Cunningham SJ, Crain EF. Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age. *Acad Emerg Med.* 2005 Oct;12(10):921-5.
65. Marom R, Sakran W, Antonelli J, Horovitz Y, Zarfin Y, Koren A, et al. Quick identification of febrile neonates with low risk for serious bacterial infection: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007 Jan;92(1):F15-8.
66. Anbar RD, Richardson-de Corral V, O'Malley PJ. Difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infection. *J Pediatr.* 1986 Sep;109(3):483-5.
67. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2003 Aug;112(2):282-4.
68. Rittichier KR, Bryan PA, Bassett KE, Taggart EW, Enriquez FR, Hillyard DR, et al. Diagnosis and outcomes of enterovirus infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jun;24(6):546-50.
69. Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Office-based treatment and outcomes for febrile infants with clinically diagnosed bronchiolitis. *Pediatrics* 2008 Nov;122(5):947-54.
70. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ et al. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics* 2009 Jul;124(1):30-9.

71. McGillivray D, Mok E, Mulrooney E, Kramer MS. A head-to-head comparison: "clean-void" bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):451-6.
72. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, Schunk JE, Sheng X, Blaschke AJ, et al. Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):1121-7.
73. Kanegaye JT, Jacob JM, Malicki D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):523-9.
74. Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP). Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. 2014. <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections-urinaires-pediatrie.pdf>.
75. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:654-6.
76. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Da Dalt L, Gervaix A. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):968-73.
77. Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, van Veen M, van Meurs AH, van der Lei J, et al. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*. 2013 Apr 2;346:f1706.
78. LeMoullec JM JA, Chenais J. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984: 93-97.
79. Becker KL, B. M, Nysten ES, Cohen R, Silvia OL, Snider RH. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia, USA: J.B Lippincott Co 2001, 2001: 520-31.
80. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49 Suppl 1: S57-61.
81. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001; 18: 79-87.
82. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341: 515-8.
83. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicaemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147: 727-31.
84. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1715-21.
85. Muller B, White JC, Nysten ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 396-404
86. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 1031.
87. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1605-8.
88. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998 Mar;26(3):664-72.

89. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206-17.
90. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis : A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426-35.
91. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients : A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 1;177(5):498-505.
92. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections : Cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 Feb 21;363(9409):600-7.
93. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9.
94. Petzold L, Guibourdenche J, Boissinot C, Benoist JF, Luton D, Demelier JF, et al. Determination of procalcitonin in the diagnosis of maternal-fetal infections. *Ann Biol Clin*. 1998; 56: 599–602.
95. VanRossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:620-30.
96. Tullus K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol*. 2011. Nov;26(11):1923-6
97. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R, Romanello C, Bouissou F, Gervaix A, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):870-9.
98. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr*. 2007 Jan;150(1):89-95.
99. Benador D, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998;102:1422-5.
100. Houdouin V, Pouessel G, Angoulvant F, , Brouard J, Derelle J, Fayon M, et al. Recommendations for the use of diagnostic testing in low respiratory infections in children older than three months. *Arch Pediatr*. 2014 Apr;21(4):418-23.
101. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med* 2011;105:1939-45.
102. Cohen JF, Leis A, Lecarpentier T, Raymond J, Gendrel D, Chalumeau M. Procalcitonin predicts response to beta-lactam treatment in hospitalized children with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(5):e36927.
103. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):e390-6.
104. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(2):136-8.
105. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive

- bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-903.
106. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localising signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112:1054-60.
 107. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1240-2.
 108. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*. 2006;149(1):72-76.
 109. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2010 Jul;28(6):647-53.
 110. Woelker JU, Sinha M, Christopher NC, Powell KR. Serum procalcitonin concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age. *Pediatr Emerg Care*. 2012 May;28(5):410-5.
 111. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years*. London (UK): RCOG Press; 2007 May.
 112. Jain 2014. Berkowitz CD, Orr DP, Uchiyama N, Tully SB, Reiff MI, et al. Variability in the management of the febrile infant under 2 months of age. *J Emerg Med*. 1985;3(5):345-51.
 113. Aronson PL, Thurm C, Alpern ER, Alessandrini EA, Williams DJ, Shah SS, et al. Variation in care of the febrile young infant <90 days in US pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):667-77.
 114. Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J, Schlesinger Y, Bilavsky E. Fever survey highlights significant variations in how infants aged ≤60 days are evaluated and underline the need for guidelines. *Acta Paediatr*. 2014 Apr;103(4):379-85.
 115. Belfer RA, Gittelman MA, Muñoz AE. Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency medicine: comparison with practice guidelines. *Pediatr Emerg Care*. 2001 Apr;17(2):83-7.
 116. Leduc DG, Pless IB. Pediatricians and general practitioners: a comparison of the management of children with febrile illness. *Pediatrics*. 1982;70(4):511-515.
 117. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000 Dec;36(6):602-14.
 118. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD. Comparative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics*. 2001;108(2):354-358.
 119. Schweich PJ, Smith KM, Dowd MD, Walkley EI. Pediatric emergency medicine practice patterns: a comparison of pediatric and general emergency physicians. *Pediatr Emerg Care*. 1998;14(2):89-94.
 120. Bergman DA, Mayer ML, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Does clinical presentation explain practice variability in the treatment of febrile infants? *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):787-95.
 121. Ferguson CC, Roosevelt G, Bajaj L. Practice patterns of pediatric emergency medicine physicians caring for young febrile infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Apr;49(4):350-4.

122. Jones RG, Bass JW. Febrile children with no focus of infection: a survey of their management by primary care physicians. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Mar;12(3):179-83.
123. Wittler RR, Cain KK, Bass JW. A survey about management of febrile children without source by primary care physicians. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(4):271–277.
124. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: a commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics.* 1997;100(1):128–134.
125. Schriger DL. Management of the young febrile child: clinical guidelines in the setting of incomplete evidence. *Pediatrics.* 1997;100(1):136.
126. Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capapé S, Gomez B, Eguireun A. Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med.* 2010;17(3):167–169.
127. Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *BMJ.* 2012 Sep 25;345:e6144.
128. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 2004 Jun;113(6 Part 1):1662-6.
129. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics.* 1998 Aug;102(2).
130. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001.Jan;155(1):60-5.
131. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2014. 33(4):342–344.
132. Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics.* 2004. 105(2).
133. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a metaanalysis. *Pediatrics.* 1999 104(5).
134. Bhojani S, Banerjee J, Bird D, Nerminathan V. Compliance with NICE guidelines for urinary tract infections: a survey among the paediatric trainees of the London Deanery. *Arch Dis Child.* 2010;95:1070-1.
135. Cohen AL, Rivara FP, Davis R, Christakis DA. Compliance with guidelines for the medical care of first urinary tract infections in infants: a population-based study. *Pediatrics.* 2005;115:1474-8.
136. Kennedy KM, Glynn LG, Dineen B. A survey of the management of urinary tract infection in children in primary care and comparison with the NICE guidelines. *BMC Fam Pract.* 2010;11:6.
137. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantell RH. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:44-54.
138. Coutinho K, Stensland K, Akhavan A, Jayadevan R, Stock JA. Pediatrician noncompliance with the American Academy of Pediatrics guidelines for the workup of UTI in infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2014. Oct;53(12):1139-48.
139. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2005 Apr 5;5(1):4.
140. Lunn A, Holden S, Boswell T, Watson AR. Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 2010. 95(3):193–197.

141. Dayan PS, Bennett J, Best R, Bregstein JS, Levine D, Novick MK, et al. Test characteristics of the urine Gram stain in infants, < or = 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care*. 2002. 18(1):12–14.
142. Hoberman A, Wald ER, Penchansky L, Reynolds EA, Young S. Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. *Pediatrics*. 1993 91(6):1196–1199.
143. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J*. 1996. 15(4):304–309.
144. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best ? *Pediatrics*. 1998. 101(6).
145. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*. 2010. 99(4):581–584.
146. Schroeder AR, Chang PW, Shen MW, Biondi EA, Greenhow TL. Diagnostic Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infection in Infants < 3 Months of Age. *Pediatrics*. 2015. Jun;135(6):965-71.
147. Nelder, J. A., R. W. M. Wedderburn. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*. 1972. 135: 370–384.
148. Dayan PS, Hanson E, Bennett JE, Langsam D, Miller SZ. Clinical course of urinary tract infections in infants younger than 60 days of age. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(2):85– 88.
149. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. 2010;126(6):1074–1083.
150. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG , Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Outpatient management of young febrile infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care*. 2014 Sep;30(9):591-7.
151. Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):228-33.
152. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, Geerlings MI, Vergouwe Y, Steyerberg EW, et al. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med* 2012;9:1-12.
153. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med*. 2014 Oct 14;11(10).
154. McCarthy PL, Dolan TF. The serious implications of high fever in infants during their first three months. *Clin Pediatr*. 1976; 15: 794–6.
155. Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN, Macone AB, Mandl KD. Time to detection of positive cultures in 28- to 90-day-old febrile infants. *Pediatrics* 2000 Dec;106(6):e74.
156. De S, Tong A, Isaacs D, Craig JC. Parental perspectives on evaluation and management of fever in young infants: an interview study. *Arch Dis Child*. 2014 Aug;99(8):717-23.
157. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10):875-81.

158. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160(2):95-100.
159. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-677.
160. Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011 May;96(5):440-6.
161. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-903.
162. Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Müller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor and VIDAS automated immunoassays. *Clin Biochem*. 2010 Feb;43(3):341-4.
163. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35 (8): 597-601.
164. Royston P, Sauerbrei W. Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology--with an emphasis on fractional polynomials. *Methods Inf Med*. 2005;44(4):561-71.
165. Harrell FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York: Springer; 2001.
166. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
167. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014 Dec;47(6):682-8.

ANNEXES

Annexe 1
Scores cliniques existants

Annexe 1 : Scores cliniques existants

Score de Yale : « Yale Observation Scale »

	Normal	Atteinte modérée	Atteinte sévère
Observation	1	3	5
Qualité des pleurs	Vigoureux, normaux ou absents	Plaintifs, gémissement	Faibles ou aigus
Réactions face aux parents	Enjoué, absence de pleurs ou pleurs brefs ou facilement consolable	Pleurs intermittents	Pleurs incessants, inconsolable
Etat d'éveil	Eveillé ou facilement réveillable	Moins éveillé, éveillable après stimulation prolongée	Non réveillable
Coloration	Rose	Extrémités froides ou cyanosées	Teint pâle, cyanosé ou gris
Hydratation	Peau, yeux et muqueuses humides	Début de sécheresse des muqueuses	Pli cutané, yeux enfoncés, muqueuses sèches
Réaction à l'environnement	Eveillé, souriant	Sourire bref	Léthargique, pas de sourire

McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in young children. *Pediatrics* 1982; 70: 802-809

Score YIOS : « Young Infant Observation Scale »

	Normal (1)	Atteinte modérée (3)	Atteinte sévère (5)
Affect	Sourires ou non irritable	Irritable, mais consolable	Irritable, inconsolable
Etat respiratoire	Normal	Tachypnée, signe de rétraction, « grunting »	Détresse respiratoire, ou apnée
Perfusion périphérique	Rose, extrémités chaudes	Marbré, extrémités froides	Pâleur, état de choc

Bonadio W. A, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M., Lye P, Isaacman D. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 12(2), 1993, p.111 – 114

Annexe 2
Scores clinico-biologiques existants

Annexe 2 : Scores clinico-biologiques existants

	Critères de Boston	Critères de Milwaukee	Critères de Philadelphie	Critères de Rochester
Age	28–89 jours	28–56 jours	29–56 jours	≤60 jours
Température	≥ 38.0°C	≥ 38.0°C	≥ 38.2°C	≥ 38.0°C
Anamnèse	Absence de vaccinations dans les 48 heures précédentes Absence d'antibiotique dans les 48 heures précédentes	Non défini	Non défini	Enfant né à terme Enfant a priori en bonne santé (Pas d'antibiothérapie néonatale ni préalable, pas d'ictère compliqué traité, pas de pathologie connue, pas d'hospitalisation antérieure ni plus longue que la mère)
Examen Clinique	Bonne apparence clinique Absence de signe d'infection localisée (auriculaire, tissu mou, osteo-articulaire) Absence de déshydratation	Bonne apparence clinique (Respiration normale, vigilance normale, tonus normal, alimentation normale) Absence de déshydratation Absence de signe d'infection localisée (auriculaire, tissu mou, osteo-articulaire)	Yale Observation scale ≤ 10 Pas d'argument clinique pour une infection bactérienne	Bonne apparence clinique Absence de signe d'infection localisée (auriculaire, tissu mou, osteo-articulaire)
Examens complémentaires	GB < 20000/mm ³ ECBU < 10 GB/mm ³ PL : < 10 cellules/mm ³ Radiographie de thorax (si faite) : pas de foyer	GB < 15000/ mm ³ ECBU : < 5-10 GB/mm ³ ou absence de bactérie à l'examen direct, ou BU négative pour LE/NI PL : < 10 cellules/mm ³ Radiographie de thorax (si faite) : pas de foyer	GB < 15,000/ mm ³ Dont < 20% de PNN ECBU < 10 GB/mm ³ ou absence de bactérie à l'examen direct PL : < 8 cellules/mm ³ Radiographie de thorax normale Absence de sang dans les selles, peu ou pas de GB à la coproculture (si faite)	GB entre 5000 et 15000/ mm ³ PNN < 1500 / mm ³ ECBU < 10 GB/mm ³ Pas de ponction lombaire systématique Coproculture : GB ≤ 5 /champs (si réalisée)
Prise en charge des enfants à bas risque d'IBS	Suivi ambulatoire si contact des parents possibles	Suivi ambulatoire possible si fiable ceftriaxone IM 50 mg/kg Réévaluation après 24 heures	Suivi ambulatoire Pas d'antibiotique Suivi	Suivi ambulatoire Pas d'antibiotique
Prise en charge des enfants à haut risque d'IBS	Hospitalisation Antibiothérapie empirique	Non défini	Hospitalisation Antibiothérapie empirique	Hospitalisation Antibiothérapie empirique

Annexe 3

Stabilité de la procalcitonine à température ambiante

Annexe 3 : Stabilité de la procalcitonine à température ambiante

1. Méthodes

Certains échantillons ont été analysés immédiatement après décongélation (n=730), d'autres ont été analysés 48 heures après décongélation (n=1474). La concentration de la PCT est stable dans le temps en cas de congélation (162). Nous avons testé la stabilité de la concentration de PCT après 48 heures de conservation à température ambiante et nous avons, le cas échéant, proposé une estimation du dosage initial dérivé du dosage observé après 48 heures de conservation à température ambiante. Le volume de sérum de 109 échantillons était suffisant pour réaliser deux mesures de la PCT, l'une immédiatement après décongélation (dénommée y) et l'autre après 48 heures de conservation à température ambiante (dénommée x).

Les valeurs de PCT (x et y) ont été décrites en médiane et interquartile (IQR) ou en variables catégorielles selon les seuils usuels d'intérêt clinique: 0.25; 0.5; and 2 ng/mL. Les médianes de x et y ont été comparées avec le test de Wilcoxon. Les distributions de x et y en classes ont été comparées par une régression logistique conditionnelle qui est une extension du test de Stuart Maxwell en cas de comparaison de proportions à plus de deux classes (38).

L'association entre y et x a été modélisée par l'utilisation de polynômes fractionnaires en imposant que la courbe passe par zéro (ce que présuppose un dosage biologique). Nous avons utilisé la procédure de comparaison des modèles de polynômes fractionnaires (MFP) proposée par Royston et al. et décrite dans l'introduction afin de choisir le meilleur modèle (164). Afin de vérifier la validité du modèle choisi, nous avons réalisé des analyses de sensibilité grâce à d'autres méthodes de modélisation. Premièrement, la relation entre y et x a été modélisée en utilisant des splines cubiques (165). Deuxièmement, afin de vérifier que le modèle n'était pas influencé par les valeurs extrêmes de x, un autre modèle linéaire a été construit avec des valeurs x de PCT < 0.5 ng/mL.

La valeur prédite de concentration de PCT par le modèle était dénommée y' . Ainsi, y' représentait la valeur qui aurait été obtenue si le dosage avait été fait immédiatement après décongélation et était calculée à partir de la valeur mesurée après 48h de conservation à température ambiante. Enfin, afin de vérifier la précision de la valeur prédite y' , les médianes et les distributions de y et y' ont été comparées par les mêmes méthodes que celles décrites pour y et x .

2. Résultats

Sur les 109 échantillons testés pour ce chapitre, la valeur médiane de la PCT était 0,25 ng/mL (IQR: 0,16-0,71) pour le dosage réalisé juste après décongélation (y) et 0,17 ng/mL (0,11-0,46) pour celui réalisé après 48 heures à température ambiante (x). Cette décroissance de 30% des valeurs médianes de la PCT entre les deux mesures était statistiquement significative ($p < 0,001$). Les distributions des valeurs de x et y en classes étaient également significativement différentes ($p < 0,001$) (Tableau 3).

Tableau 3. Valeur de la PCT selon les conditions de conservation

PCT (ng/mL)	y	X	y'	$p1^*$	$p2^{**}$
mediane (IQR)	0,25 (0,16-0,71)	0,17 (0,11-0,46)	0,24 (0,15-0,64)	<0,001	0,04
Categories %(n)				<0,001	0,1
< 0,25	48,6 (53)	66,9 (73)	54,1 (59)		
[0,25 ; 0,5[20,2 (22)	8,3 (9)	19,3 (21)		
[0,50 ; 2[13,8 (15)	10,1 (11)	11,0 (12)		
≥ 2	17,4 (19)	14,7 (16)	15,6 (17)		

IQR: interquartile

y = valeur du dosage de la PCT immédiatement après décongélation

x = valeur du dosage de la PCT 48 heures après conservation à température ambiante

y' = Valeur prédite de la PCT après modélisation

*p-value de la comparaison entre y et x

** p-value de la comparaison entre y and y'

La procédure MFP montrait que le meilleur modèle passant par zéro pour l'association entre y et y' était linéaire $y = 1,37 x$ avec $R^2 = 0,99$ (Figure 1).

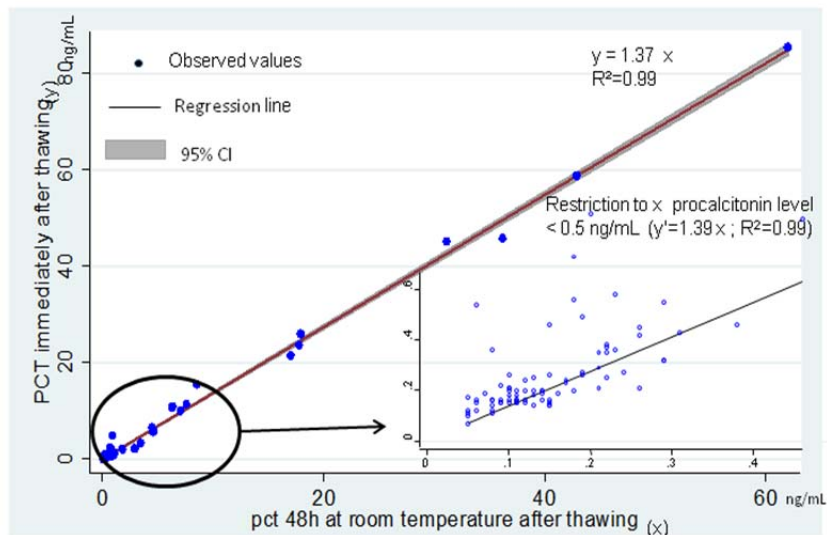


Fig 1. Relation between x =procalcitonin 48h at room temperature after thawing and y =procalcitonin immediatly after thawing

Figure 1. Relation entre la valeur de la PCT dosée après 48 heures à température ambiante après décongélation (x) et dosée juste après décongélation (y)

Le modèle utilisant les splines cubiques retrouvait une modélisation similaire avec une courbe pour les splines cubiques incluse dans l'intervalle de confiance de la courbe MFP. Le modèle de régression linéaire restreint aux concentrations x de PCT < à 0.5 ng/mL retrouvait quasiment les même résultats: $y = 1,39 x$ avec $R^2=0,99$ (Figure 1).

Le tableau 3 montre la comparaison entre les valeurs initiales obtenues immédiatement après décongélation (y) et les valeurs prédites par le modèle (y'). La valeur médiane de la PCT restait quasiment identique passant de 0,25 ng/mL (0,16-0,71) pour y à 0,24 ng/mL (0,15-0,64) ($p=0,04$) pour y' . Cette minime diminution ne s'accompagnait pas d'une différence significative entre les fréquences des valeurs de PCT initiales (y) et prédites (y') catégorisées en classes ($p=0,1$).

Les concentrations de PCT des échantillons analysés 48 heures après décongélation utilisées dans les analyses ont été calculées grâce au modèle linéaire ($y = 1,39 x$).

ANNEXE 4

Cahier de recueil destiné aux médecins pour l'étude PRONOUR



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

INCLUSION

Date	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Heure	<input type="text"/> <input type="text"/> h <input type="text"/> <input type="text"/> m
------	---	-------	---

PATIENT

Nom	<input type="text"/>	Prénom	<input type="text"/>
Date de naissance	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Inclusion	<input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

CRITÈRES D'INCLUSION (un seul 'non' rend impossible l'inclusion)

	OUI	NON
Fièvre (définie par une température rectale $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ou axillaire $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Age supérieur ou égal à 7 jours	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Age inférieur ou égal à 3 mois	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nécessité de réaliser une ponction veineuse à l'enfant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Information des parents orale et écrite sur le protocole et non opposition	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Affiliation à un régime de sécurité sociale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

CRITÈRES DE NON INCLUSION (un seul 'oui' rend impossible l'inclusion)

	NON	OUI
Prise d'antibiotiques avant la consultation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pathologie connue et compromettant l'immunité du patient	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pathologie associée grave (malformation, pathologie congénitale...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Participation concomitante à un autre essai sans bénéfice individuel direct	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

ANTÉCÉDENTS ET HISTOIRE DE LA MALADIE

GROSSESSE ET PÉRIODE PÉRINATALE

	NON	OUI	NSP
Recherche de streptocoque B au PV à 8 mois de grossesse	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
<i>Si oui, résultat</i>	<input type="radio"/> ₀ Négatif <input type="radio"/> ₁ Positif <input type="radio"/> ₂ NSP		
Rupture prolongée de la poche des eaux supérieure à 12 heures	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Accouchement par voie basse	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Fièvre maternelle > 38°C lors du travail et/ou de l'accouchement	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Prélèvements périphériques néonataux	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
<i>Si oui, mise en évidence d'un germe pathogène ?</i>	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
<i>Si oui, lequel</i>	<input type="radio"/> ₁ Streptocoque B <input type="radio"/> ₂ E.Coli <input type="radio"/> ₃ Autre : <input type="text"/>		
Terme de naissance	<input type="text"/> <input type="text"/> SA <input type="text"/> J		
Sexe	<input type="radio"/> ₁ Masculin <input type="radio"/> ₂ Féminin		
Fièvre néonatale	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Antibiothérapie parentérale néonatale	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Antibiothérapie orale néonatale	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Commentaires libres			
<hr/>			
<hr/>			
<hr/>			



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

-

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date et heure du début de la fièvre / / à h m

Température maximale constatée par les parents °C

Date et heure / / à h m

Mode de mesure ₁ Rectale ₂ Axillaire ₃ Autre :

	NON	OUI	NSP
Vaccinations dans les 48 heures précédant la fièvre	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Allaitement maternel au moment de la consultation	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	
Diminution des prises alimentaires selon les parents	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Altération de la vigilance selon les parents	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Altération de l'état général selon les parents	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Hypotonie, hypo-réactivité selon les parents	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Notion de frissons selon les parents	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Notion de fièvre chez un autre membre de la famille	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Toux	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Gêne respiratoire	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Rhinite	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Vomissements	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂
Diarrhées	<input type="radio"/> ₀	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₂

Commentaires libres



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

EXAMEN CLINIQUE (enfant au calme et en dehors des cris)

EXAMEN CLINIQUE					
Température rectale	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	°C	Poids	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Grammes
FC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/ min	PA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/ <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
FR	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	/ min	SaO ₂	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	%
Respiration	<input type="radio"/> ₁ Normale	<input type="radio"/> ₃ Polypnée / rétraction	<input type="radio"/> ₅ Insuffisance respiratoire / apnées		
Perfusion périphérique	<input type="radio"/> ₁ Roses, extrémités chaudes	<input type="radio"/> ₃ Marbrures, extrémités froides	<input type="radio"/> ₅ Pâleur, état de choc		
Affect	<input type="radio"/> ₁ Sourires, non irritable	<input type="radio"/> ₃ Irritable consolable	<input type="radio"/> ₅ Irritable inconsolable		
Cri	<input type="radio"/> ₀ Vigoureux	<input type="radio"/> ₁ Diminué	<input type="radio"/> ₂ Absence de réactivité aux stimulations		
Geignement	<input type="radio"/> ₀ Absent	<input type="radio"/> ₁ Présent			
Tonus	<input type="radio"/> ₀ Normal	<input type="radio"/> ₁ Diminué	<input type="radio"/> ₂ Nul		
Mobilité spontanée des membres	<input type="radio"/> ₀ Normale	<input type="radio"/> ₁ Diminuée	<input type="radio"/> ₂ Nulle		
Echange avec l'entourage familial	<input type="radio"/> ₀ Normal	<input type="radio"/> ₁ Diminué	<input type="radio"/> ₂ Nul		
Contact oculaire	<input type="radio"/> ₀ Normal	<input type="radio"/> ₁ Diminué	<input type="radio"/> ₂ Nul		
Apparence générale	<input type="radio"/> ₀ Bonne	<input type="radio"/> ₁ Moyenne	<input type="radio"/> ₂ Mauvaise		
Auscultation pulmonaire	<input type="radio"/> ₀ Normale	<input type="radio"/> ₁ Anormale			
<i>Si anormale</i>	<input type="radio"/> ₀ Râles bronchiques	<input type="radio"/> ₁ Sibilants	<input type="radio"/> ₂ Crépitants		
Temps de recoloration cutanée	<input type="radio"/> ₀ ≤ 3 secondes	<input type="radio"/> ₁ > 3 secondes			
Fontanelle antérieure	<input type="radio"/> ₀ Normotendue	<input type="radio"/> ₁ Hypotendue	<input type="radio"/> ₂ Bombée		
Signes cliniques de déshydratation	<input type="radio"/> ₀ Non	<input type="radio"/> ₁ Oui			



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

-

EXAMEN CLINIQUE *(suite)*

Eruption cutanée	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Purpura
Anomalie articulaire	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Gorge érythémateuse	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Rhinite	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Otite moyenne aiguë	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non vus
Adénopathies > 1cm	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Diarrhées	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Vomissements	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Hépatomégalie et/ou splénomégalie	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Phimosi (garçons)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	
Circoncision (garçons)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	

Commentaires libres



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

-

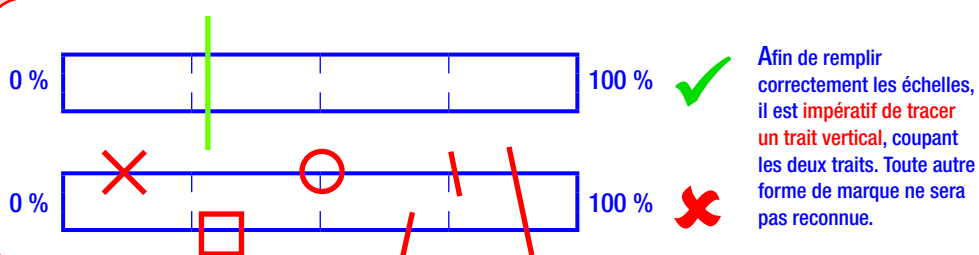
APPARENCE CLINIQUE

Quel est votre impression générale concernant cet enfant ?

₀ Pas malade
 ₁ Peu malade
 ₂ Moyennement malade
 ₃ Très malade

PROBABILITÉ D'UNE INFECTION BACTÉRIENNE SÉVÈRE

Règles de remplissage des échelles



Selon vous, au terme de votre interrogatoire et de votre examen clinique, quelle est la probabilité que l'enfant présente une infection bactérienne sévère. (Tracer un trait vertical sur l'échelle visuelle analogique) ?

0 % 100 %

Vous devez à présent donner un intervalle dans lequel se situe votre probabilité; tracer deux traits verticaux correspondant aux bornes inférieure et supérieure de cet intervalle.

0 % 100 %



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Hématologie et Biochimie

Leucocytes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³	PN neutrophiles <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³
Lymphocytes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³	Monocytes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³
Myélocémie <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui	Plaquettes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³
CRP <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg / L <input type="radio"/> < 10 mg / L	Fibrinogène <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> g / L
Glycémie capillaire <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mmol / L	Lactates <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mmol / L

Examens microbiologiques *(joindre une copie de tous les résultats)*

Hémoculture 1 <input type="radio"/> Non faite <input type="radio"/> Réalisée
Date et heure de réalisation <input type="text"/> <input type="text"/> j <input type="text"/> <input type="text"/> j / <input type="text"/> <input type="text"/> m <input type="text"/> <input type="text"/> m / <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a <input type="text"/> <input type="text"/> a à <input type="text"/> <input type="text"/> h <input type="text"/> <input type="text"/> m

ETUDE DU LCR *(joindre le résultat)*

<input type="radio"/> Non faite <input type="radio"/> Réalisée <input type="radio"/> Hémorragique	
GB <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³	GR <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / mm ³
Direct : <input type="radio"/> Négatif <input type="radio"/> Positif	
Si positif : <input type="radio"/> BGN <input type="radio"/> BGP <input type="radio"/> CGN <input type="radio"/> CGP	



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

		-			
--	--	---	--	--	--

URINES N° 1

Recueil :	<input type="radio"/> Poche stérile :	Durée de pose <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> min	<input type="radio"/> Sondage	<input type="radio"/> Milieu de jet
BU n° 1 :	<input type="radio"/> Non faite	<input type="radio"/> Réalisée		
Si réalisée :	GB : <input type="radio"/> Négatif <input type="radio"/> Traces <input type="radio"/> Positif	Nitrites : <input type="radio"/> Négatif <input type="radio"/> Positif		
ECBU n° 1 (joindre le résultat) :	<input type="radio"/> Non fait	<input type="radio"/> Réalisé		
GB <input style="width: 20px;" type="text"/> .10 puissance <input style="width: 20px;" type="text"/> / ml	GR <input style="width: 20px;" type="text"/> .10 puissance <input style="width: 20px;" type="text"/> / ml			
Examen direct : <input type="radio"/> Non fait <input type="radio"/> Pas de germe <input type="radio"/> Positif	Si positif : <input type="radio"/> BGN <input type="radio"/> BGP <input type="radio"/> CGN <input type="radio"/> CGP			

URINES N° 2

Recueil :	<input type="radio"/> Poche stérile :	Durée de pose <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> min	<input type="radio"/> Sondage	<input type="radio"/> Milieu de jet
BU n° 2 :	<input type="radio"/> Non faite	<input type="radio"/> Réalisée		
Si réalisée :	GB: <input type="radio"/> Négatif <input type="radio"/> Traces <input type="radio"/> Positif	Nitrites : <input type="radio"/> Négatif <input type="radio"/> Positif		
ECBU n° 2 (joindre le résultat) :	<input type="radio"/> Non fait	<input type="radio"/> Réalisé		
GB <input style="width: 20px;" type="text"/> .10 puissance <input style="width: 20px;" type="text"/> / ml	GR <input style="width: 20px;" type="text"/> .10 puissance <input style="width: 20px;" type="text"/> / ml			
Examen direct : <input type="radio"/> Non fait <input type="radio"/> Pas de germe <input type="radio"/> Positif	Si positif : <input type="radio"/> BGN <input type="radio"/> BGP <input type="radio"/> CGN <input type="radio"/> CGP			

PRÉLÈVEMENT BACTÉRIOLOGIQUE NASO-PHARYNGÉ

<input type="radio"/> Non fait	<input type="radio"/> Réalisé			
Cellules	<input type="radio"/> Absence	<input type="radio"/> Rares	<input type="radio"/> Quelques	<input type="radio"/> Nombreuses
Polynucléaires	<input type="radio"/> Absence	<input type="radio"/> Rares	<input type="radio"/> Quelques	<input type="radio"/> Nombreux
Examen direct	<input type="radio"/> Négatif	<input type="radio"/> Positif		
Si positif :	<input type="radio"/> BGN	<input type="radio"/> BGP	<input type="radio"/> CGN	<input type="radio"/> CGP



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

		-			
--	--	---	--	--	--

RECHERCHE VIRALE NASO-PHARYNGÉE

₀ Non faite ₁ Réalisée
₋₁ En attente ₀ Négative ₁ VRS ₂ Adénovirus ₃ Influenza ₄ Parainfluenza
₅ Autre

COPROCULTURE

₀ Non faite ₁ Réalisée

EXAMEN VIROLOGIQUE DES SELLES

₀ Non fait ₁ Réalisé
₂ Résultat en attente ₀ Négatif ₁ Rotavirus ₂ Adénovirus ₃ Autre

AUTRES PRÉLÈVEMENTS

Prélèvement autre n° 1	<input type="radio"/> ₁ Nature	<input style="width: 95%; height: 25px;" type="text"/>
Prélèvement autre n° 2	<input type="radio"/> ₁ Nature	<input style="width: 95%; height: 25px;" type="text"/>
Prélèvement autre n° 3	<input type="radio"/> ₁ Nature	<input style="width: 95%; height: 25px;" type="text"/>

Examen Radiologique

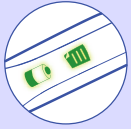
RADIOGRAPHIE DE THORAX

₀ Non faite ₁ Réalisée

Distension thoracique	<input type="radio"/> ₁	Syndrome bronchique	<input type="radio"/> ₁
Foyer alvéolaire	<input type="radio"/> ₁	Syndrome interstitiel	<input type="radio"/> ₁
Epanchement pleural	<input type="radio"/> ₁	Atélectasie lobaire	<input type="radio"/> ₁

EXAMEN RADIOLOGIQUE

Type d'examen	Résultats



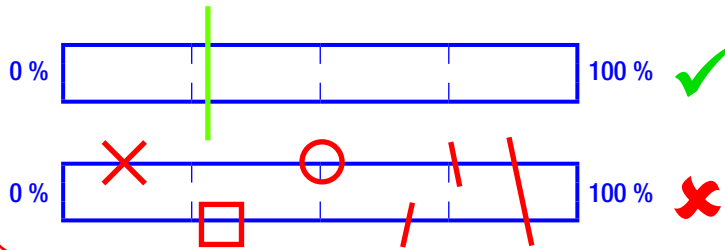
Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

-

PROBABILITÉ D'UNE INFECTION SÉVÈRE

Règles de remplissage des échelles



Afin de remplir correctement les échelles, il est **impératif de tracer un trait vertical**, coupant les deux traits. Toute autre forme de marque ne sera pas reconnue.

Selon vous, après avoir pris connaissance des données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires immédiatement disponibles aux urgences, quelle est la probabilité que l'enfant présente une infection bactérienne sévère (tracer un trait vertical sur l'échelle visuelle analogique) ?



Vous devez à présent donner un intervalle dans lequel se situe votre probabilité; tracer deux traits verticaux correspondant aux bornes inférieure et supérieure de cet intervalle.





Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

-

PRISE EN CHARGE INITIALE

L'enfant est-il hospitalisé en secteur conventionnel ?

Non Oui

L'enfant est-il surveillé en ZHTCD ou au service portes ?

Non Oui

L'enfant est-il hospitalisé en réanimation ?

Non Oui

Une antibiothérapie I.V. est-elle entreprise après l'évaluation initiale ?

Non Oui

Si oui, pour quelle raison ?

IBS certaine IBS probable Principe de précaution

Si oui, par quel(s) antibiotique(s) ?

Amoxicilline Aminoside Clavulinate

Ceftriaxone ou Cefotaxime Autre

ET SI UN NOUVEAU MARQUEUR ETAIT DISPONIBLE ?

Cette étude vise à évaluer l'intérêt du dosage de la Procalcitonine dans la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. En supposant que ce marqueur soit disponible, qu'il ait un coût de 20 €, une valeur prédictive positive de %

et une valeur prédictive négative de %

que répondriez-vous dans le cas précis de l'enfant pour lequel vous remplissez cette observation ?

Prescririez-vous cet examen ?

Non Oui

Si oui, quelles seraient vos décisions en cas de test positif ?

Hospitalisation

Non Oui

Antibiothérapie

Non Oui

Si oui, quelles seraient vos décisions en cas de test négatif ?

Hospitalisation

Non Oui

Antibiothérapie

Non Oui

INVESTIGATEUR

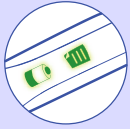
/ /

Signature :

MONITEUR

/ /

Signature :



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

EVOLUTION

Un 2 ^{ème} bilan a-t-il été réalisé ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui												
Date	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Heure	<input type="text"/>	<input type="text"/>	h	<input type="text"/>	<input type="text"/>	m

Leucocytes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ mm ³	PN neutrophiles	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ mm ³			
Lymphocytes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ mm ³	Monocytes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ mm ³			
Myélocémie	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui						Plaquettes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ mm ³
CRP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg / L	<input type="radio"/> < 10 mg / L						Fibrinogène	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	g / L	

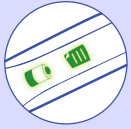
HÉMOCULTURES

Hémoculture n° 2	<input type="radio"/> Réalisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	à	<input type="text"/>	<input type="text"/>	h	<input type="text"/>	<input type="text"/>	m
Hémoculture n° 3	<input type="radio"/> Réalisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	à	<input type="text"/>	<input type="text"/>	h	<input type="text"/>	<input type="text"/>	m

Résultats des cultures microbiologiques

HÉMOCULTURES

Hémoculture n° 1	<input type="radio"/> Stérile	<input type="radio"/> Positive :	Germe	<input type="text"/>
Hémoculture n° 2	<input type="radio"/> Stérile	<input type="radio"/> Positive :	Germe	<input type="text"/>
Hémoculture n° 3	<input type="radio"/> Stérile	<input type="radio"/> Positive :	Germe	<input type="text"/>



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

-

ECBU N° 1

₀ < 10⁵ germes / ml ₁ Polymicrobien ₂ Positive : .10 puissance germes / ml

Type de germe si positif

ECBU N° 2

₀ < 10⁵ germes / ml ₁ Polymicrobien ₂ Positive : .10 puissance germes / ml

Type de germe si positif

LCR

LCR

₀ Stérile ₁ Positive : Germe

Interféron

UI / l

PCR entérovirus

₀ Non faite ₁ Négative ₂ Positive

PRÉLÈVEMENT BACTÉRIOLOGIQUE NASO-PHARYNGÉ

₀ Négatif ₁ Positif Si positif : .10 puissance germes / ml

Type de germe

RECHERCHE VIRALE NASO-PHARYNGÉE

₀ Négative ₁ VRS ₂ Adénovirus ₃ Influenza ₄ Parainfluenza

₅ Autre

COPROCULTURE

₀ Négative ₁ Campylobacter ₂ Salmonelle ₃ Shigelle

₄ Autre



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

		-			
--	--	---	--	--	--

VIROLOGIE DES SELLES

₀ Négative ₁ Rotavirus ₂ Adénovirus

₃ Autre

AUTRES PRÉLÈVEMENTS

Prélèvement autre n° 1

₀ Négatif ₁ Positif

.10 puissance germes / ml Germe :

Prélèvement autre n° 2

₀ Stérile ₁ Positive

.10 puissance germes / ml Germe :

Prélèvement autre n° 3

₀ Stérile ₁ Positive

.10 puissance germes / ml Germe :

CONCLUSION

Date et heure de sortie
en cas d'hospitalisation

/ / à h m

Date et heure de la consultation
en l'absence d'hospitalisation

/ / à h m

Date et heure de l'obtention de
l'apyrexie

/ / à h m

En cas d'antibiothérapie :

Durée de l'antibiothérapie intraveineuse ?

heures

Durée totale de l'antibiothérapie (I.V. + P.O.) prescrite ?

heures



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

		-			
--	--	---	--	--	--

CONCLUSION

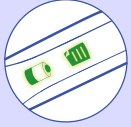
Infection bactérienne prouvée (si oui, détailler)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui
Bactériémie	<input type="radio"/>	Infection des tissus mous <input type="radio"/>
Méningite bactérienne	<input type="radio"/>	Infection ostéo-articulaire <input type="radio"/>
Infection urinaire	<input type="radio"/>	Otite bactérienne prouvée <input type="radio"/>
Pneumopathie bactérienne	<input type="radio"/>	Gastro-entérite aigüe bactérienne <input type="radio"/>
Autre infection bactérienne prouvée	<input type="radio"/>	Préciser <input style="width: 200px;" type="text"/>

Infection bactérienne présumée (si oui, détailler)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui
Pneumopathie présumée bactérienne	<input type="radio"/>	Otite présumée bactérienne <input type="radio"/>
Autre infection bactérienne présumée	<input type="radio"/>	Préciser <input style="width: 200px;" type="text"/>

Infection virale prouvée (si oui, détailler)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui
Méningite virale à entérovirus	<input type="radio"/>	Gastro-entérite aigüe virale <input type="radio"/>
Infection respiratoire virale	<input type="radio"/>	Varicelle <input type="radio"/>
Autre infection virale prouvée	<input type="radio"/>	Préciser <input style="width: 200px;" type="text"/>

Infection présumée virale (si oui, détailler)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui
Rhinite / Rhinopharyngite	<input type="radio"/>	Infection respiratoire présumée virale <input type="radio"/>
Méningite présumée virale	<input type="radio"/>	Otite <input type="radio"/>
Gastro-entérite aigüe présumée virale	<input type="radio"/>	Infection sans cause retrouvée <input type="radio"/>
Autre infection présumée virale	<input type="radio"/>	Préciser <input style="width: 200px;" type="text"/>

Fièvre d'origine non infectueuse (si oui, détailler)	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui
Fièvre post vaccinale	<input type="radio"/>	Maladie de Kawasaki <input type="radio"/>
Autre	<input type="radio"/>	Préciser <input style="width: 200px;" type="text"/>



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

		-			
--	--	---	--	--	--

BILAN DE FIN D'ÉTUDE ET/OU ARRÊT PRÉMATURÉ

BILAN DE FIN D'ÉTUDE

	NON	OUI
Le patient a-t-il été suivi pendant la totalité de l'étude ?	<input type="radio"/> ₁	<input type="radio"/> ₁

ARRÊT PRÉMATURÉ DE L'ÉTUDE

Date de la dernière consultation

j	j	/	m	m	/	a	a	a	a
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Date de sortie d'étude

j	j	/	m	m	/	a	a	a	a
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

La cause principale de celui-ci est liée :

₁ à une décision des parents

₂ à une décision de l'investigateur

₃ au décès du patient le

j	j	/	m	m	/	a	a	a	a
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Motif du décès

--

Commentaires libres

INVESTIGATEUR

j	j	/	m	m	/	a	a	a	a
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Signature :

--

MONITEUR

j	j	/	m	m	/	a	a	a	a
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Signature :

--



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

DOSAGE DE PROCALCITONINE N°1

PRÉLÈVEMENT N° 1	
Prescription	<input type="radio"/>
Réalisation du prélèvement	<input type="radio"/>
Réception du prélèvement au laboratoire local	<input type="radio"/>
Congélation sérothèque	<input type="radio"/>

Boîte n°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Coordonnées boîte	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
----------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	---	----------------------

Départ du laboratoire local	<input type="radio"/>
Réception Antoine Béclère	<input type="radio"/>
Congélation Antoine Béclère	<input type="radio"/>

Boîte n°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Coordonnées boîte	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
----------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	---	----------------------

Décongélation - Réalisation du dosage	<input type="radio"/>
Destruction	<input type="radio"/>



Mon stylo est vert

N° Inclusion patient

<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------	----------------------

DOSAGE DE PROCALCITONINE N°2

PRÉLÈVEMENT N° 2	
Prescription	<input type="radio"/>
Réalisation du prélèvement	<input type="radio"/>
Réception du prélèvement au laboratoire local	<input type="radio"/>
Congélation sérothèque	<input type="radio"/>

Boîte n°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Coordonnées boîte	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
----------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	---	----------------------

Départ du laboratoire local	<input type="radio"/>
Réception Antoine Béclère	<input type="radio"/>
Congélation Antoine Béclère	<input type="radio"/>

Boîte n°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Coordonnées boîte	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>
----------	----------------------	----------------------	-------------------	----------------------	---	----------------------

Décongélation - Réalisation du dosage	<input type="radio"/>
Destruction	<input type="radio"/>

ANNEXE 5

Note d'information destinée aux parents pour l'étude PRONOUR

NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AUX PARENTS DES ENFANTS PARTICIPANTS A L'ETUDE PRONOUR

Evaluation de l'intérêt du dosage de la Procalcitonine pour la reconnaissance des infections bactériennes sévères chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques

Madame Monsieur,

Votre enfant consulte pour la survenue d'une fièvre et est âgé de moins de trois mois.

Bien que cela soit peu fréquent, vu l'âge qu'a votre enfant, il est extrêmement difficile de savoir si la fièvre qu'il présente est liée à une infection sévère ou non : il n'y a en effet pas à cet âge de signes cliniques spécifiques d'infection sévère. Ces infections sévères concernent environ 5 à 6% des nourrissons fébriles de cette tranche d'âge.

Si un traitement est débuté rapidement, la guérison sans séquelles est habituelle. En revanche, le retard à la mise en route du traitement dans de telles situations peut être dommageable pour l'enfant. *C'est pourquoi les recommandations actuelles sont de réaliser chez tous les enfants de cette tranche d'âge, outre un examen clinique, un certain nombre d'examen complémentaires visant à mettre en évidence un risque d'une telle infection et de proposer une surveillance rapprochée, éventuellement hospitalière et dans de nombreux cas, de la mise en route d'un traitement antibiotiques.*

Nous ne disposons actuellement d'aucun marqueur biologique qui ait démontré qu'il permettait de mieux reconnaître les enfants à risque d'infection bactérienne sévère que le seul examen clinique réalisé par un praticien expérimenté. Il existe un nouveau marqueur biologique, la Procalcitonine qui est une protéine que l'on peut doser dans le sang. Il a été démontré que cette protéine s'élève rapidement en cas d'infection bactérienne sévère (quelques heures). Il a aussi été montré chez des enfants plus âgés que le dosage dans le sang de cette protéine permettait de mieux prédire l'existence d'une infection bactérienne sévère. *Toutefois, la démonstration de l'intérêt de cet examen dans la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois n'est pas faite.*

Nous souhaitons mieux étudier ce marqueur d'infection : en effet, s'il s'avérait qu'il permettait de prédire de manière fiable l'absence d'infection bactérienne sévère, nous pourrions nous reposer sur cet examen pour éviter des examens invasifs ainsi que des traitements et des hospitalisations inutiles chez certains enfants.

Une étude est donc en cours pour évaluer l'intérêt du dosage de la Procalcitonine chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. Elle consiste simplement, lors de la ponction veineuse qui sera de toute façon réalisée chez votre enfant pour le soigner, à prélever deux millilitres supplémentaires. Si une deuxième prise de sang est nécessaire à la prise en charge de votre enfant, nous prélèverons également deux millilitres supplémentaires. Le médecin investigateur en charge de votre enfant décidera de l'hospitaliser ou non. Dans le cas où votre enfant ne serait pas hospitalisé, une consultation 2 jours après la consultation aux urgences sera organisée comme les recommandations actuelles le préconisent.

Cette étude ne comporte aucun risque ni aucune contrainte pour votre enfant. **Aucun acte qui ne serait pas réalisé dans la prise en charge ordinaire de votre enfant ne sera pratiqué pour cette étude.**

Si vous ne vous opposez pas à la participation de votre enfant à cette étude, le médecin qui prendra en charge votre enfant fera réaliser au moment de la ponction veineuse nécessaire aux soins de votre enfant un prélèvement supplémentaire de 2 ml. Si le médecin estime nécessaire de faire une deuxième ponction veineuse à votre enfant dans les 48 heures qui suivent la consultation, un deuxième prélèvement de 2 ml sera réalisé. La façon dont sera soigné votre enfant ne sera par ailleurs en rien modifiée. Simplement, nous enregistrerons les données cliniques concernant votre enfant et demanderons au médecin qui s'en occupe de répondre à quelques questions.

Les prélèvements de sang réalisés pour cette étude seront préparés par le laboratoire de l'hôpital dans lequel est soigné votre enfant et seront congelés. Ils seront ensuite envoyés dans le laboratoire d'immunologie et microbiologie de l'hôpital Antoine Béchère (AP – HP) à Clamart où les dosages de la concentration de Procalcitonine seront réalisés. *Aucun autre examen sera réalisé sur les prélèvements de votre enfant qui seront détruits dès que le dosage aura été réalisé et validé, soit au plus tard deux ans après la fin de la recherche.* Le responsable des prélèvements est le Dr. Vincent Gajdos.

Vous êtes libre de vous opposer à la participation de votre enfant à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela n'affecte la qualité des soins de votre enfant. Il vous suffit pour cela de dire au médecin de votre enfant que vous vous opposez à sa participation à l'étude. Si vous ne vous êtes pas opposé à la participation à cette étude, vous pourrez à tout moment et sans avoir à fournir de justification mettre un terme à la participation de votre enfant cette étude et demander la destruction des prélèvements réalisés chez votre enfant.

Votre participation n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de la maladie de votre enfant.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France XI le 14/02/2008 en application des dispositions de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

Dans le cadre de cette recherche, les données qui concernent votre enfant seront analysées de manière anonyme. Elles seront identifiées par un numéro de code, les deux premières lettres du nom de votre enfant et la première lettre de son prénom.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Dr. Vincent Gajdos, Service de Pédiatrie Générale – Hôpital Antoine Béchère, Clamart. Tel : 01 45 37 42 72, télécopie : 01 45 37 42 99, courriel : vincent.gajdos@abc.aphp.fr. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pourrez, si vous le souhaitez avoir connaissance des résultats de cette étude quand elle sera terminée. Il vous suffit pour cela d'en faire la demande au Dr. Vincent Gajdos, Service de Pédiatrie Générale – Hôpital Antoine Béchère. Tel : 01 45 37 42 72, télécopie : 01 45 37 42 99, courriel : vincent.gajdos@abc.aphp.fr.

N'hésitez pas à interroger votre médecin pour obtenir des réponses aux questions que vous vous posez et de prendre le temps nécessaire à votre réflexion avant de prendre une décision.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette note d'information et sommes à votre disposition pour apporter les réponses à toutes vos questions.

Dr Vincent Gajdos
Investigateur coordonnateur

Dr. _____
Médecin de votre enfant

ANNEXE 6

Article Stability of procalcitonin at room temperature

ORIGINAL ARTICLE

Stability of Procalcitonin at Room Temperature

KAREN MILCENT^{1,2,3,*}, CLAIRE POULALHON^{2,3,*}, CHRISTELLE VAULOUP FELLOUS^{3,4},
FRANÇOIS PETIT^{3,5}, JEAN BOUYER^{2,3}, VINCENT GAJDOS^{1,2,3}

** These authors contributed equally to this work*

¹ Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), Pediatric Department, Antoine Béclère Hospital, 92141 Clamart, France

² Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Reproduction and Child Development, F-94807 Villejuif, France

³ Université Paris-Sud, Faculté de Médecine Paris-Sud, 94276 Le Kremlin Bicêtre, France

⁴ Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), Microbiology Department, Antoine Béclère Hospital, 92141 Clamart, France

⁵ Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), Department of Biochemistry, Hormonology and Genetics, Antoine Béclère Hospital, 92141 Clamart, France

SUMMARY

Background: The aim was to assess procalcitonin (PCT) stability after two days of storage at room temperature. **Methods:** Samples were collected from febrile children aged 7 to 92 days and were rapidly frozen after sampling. PCT levels were measured twice after thawing: immediately (named y) and 48 hours later after storage at room temperature (named x). PCT values were described with medians and interquartile ranges or by categorizing them into classes with thresholds 0.25, 0.5, and 2 ng/mL. The relationship between x and y PCT levels was analyzed using fractional polynomials in order to predict the PCT value immediately after thawing (named y') from x.

Results: A significant decrease in PCT values was observed after 48 hours of storage at room temperature, either in median, 30% lowering ($p < 0.001$), or as categorical variable ($p < 0.001$). The relationship between x and y can be accurately modeled with a simple linear model: $y = 1.37x$ ($R^2 = 0.99$). The median of the predicted PCT values y' was quantitatively very close to the median of y and the distributions of y and y' across categories were very similar and not statistically different.

Conclusions: PCT levels noticeably decrease after 48 hours of storage at room temperature. It is possible to predict accurately effective PCT values from the values after 48 hours of storage at room temperature with a simple statistical model.

(Clin. Lab. 2014;60:1921-1924. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2014.140307)

Correspondence:

Karen Milcent
France

Email: karen.milcent@abc.aphp.fr

KEY WORDS

procalcitonin, children

INTRODUCTION

Procalcitonin (PCT) is a biomarker usually used to diagnose bacterial infection [1]. Its interest has been evaluated with randomized controlled trials in lower respiratory tract infections and sepsis in adults [2,3]. PCT is also used to evaluate the risk of invasive bacterial infection in children [4], as increased PCT levels are correlated with the infection severity and its increase occurs earlier than that of CRP in case of infection [1]. PCT concentrations may be used for antibiotic therapy deci-

sions. Normal PCT plasma or serum concentrations in healthy people older than 3 days is < 0.05 ng/mL [5,6]. In most studies and clinical decision rules, PCT concentration < 0.25 ng/mL is considered to make bacterial infection unlikely and discourages antibiotic therapy, whereas PCT concentration ≥ 2 ng/mL corresponds to a high risk of bacterial infection and thus encourages using antibiotics. PCT values between 0.25 and 2 ng/mL represent a “grey zone” with an uncertain risk of bacterial infection.

Plasma PCT concentration (EDTA plasma) has been described to be stable for several hours at room temperature and for several days at 4°C [7].

The aim of the present report was to test the stability of PCT levels after 48 hours at room temperature. In case of non stability, we intended to propose an estimation of the initial level, derived from the observed level after 48 hours of storage at room temperature.

MATERIALS AND METHODS

Data collection

Blood samples were collected from febrile children aged 7 to 92 days and referred to a French pediatric emergency department, between October 2008 and March 2011. The study was approved by the Ile-de-France XI institutional review board.

Procalcitonin measurements

Serum samples were collected on admission after inclusion in the study for quantitative PCT determination. Blood samples were centrifuged immediately after collection, and serum was frozen at -80°C in the laboratory of CHU Antoine Béclère, Clamart, France. Samples were stored at -80°C until testing. Enough plasma volume was available for 109 samples in order to perform two measurements of PCT and was used to replicate assays: immediately after thawing (named y afterwards) and after 48 hours of storage at room temperature (named x).

All samples were tested using the VIDAS B. R. A. H. M. S PCT assay® (BioMérieux, France) by a semi-automated ELISA immune-analysis.

Statistical analysis

PCT values (x and y) were described with median and interquartile range (IQR) or with a categorical variable with clinically relevant cut-offs: 0.25, 0.5, and 2 ng/mL. X and y medians were compared with Wilcoxon paired signed-rank test. The distributions of x and y in categories were compared by conditional logistic regression, which is an extension of the Stuart Maxwell test [8] to the case of more than two classes.

The relationship between y and x was modeled with fractional polynomials with the constraint that the curve crossed zero. The multivariable fractional polynomials procedure (MFP) proposed by Royston et al. [9] was used to choose the best model. To strengthen the validity

of the selected model, several other methods were used as sensitivity analyses. Firstly, the relationship between y and x was also modeled with cubic splines [10] and with the Nakamura piecewise linear regression method [11]. Secondly, to verify that the model found was not over-influenced by the larger values of x , another linear modeling was performed after restriction of the range of x values to PCT concentrations < 0.5 ng/mL.

The predicted value obtained from the model was named y' . Therefore y' represented the value that would be obtained if the assay had been done immediately after thawing and was computed from the PCT concentration value measured after 48 hours at room temperature. Finally, to assess the quality of the predicted value y' , medians and distributions of y and y' were compared with the same methods as those for y and x . Statistical analyses were performed using STATA/SE 11.0 software.

RESULTS

PCT median value was 0.25 ng/mL (IQR: 0.16 - 0.71) for the determination just after thawing and 0.17 ng/mL (0.11 - 0.46) for the determination after 48 hours at room temperature. This decrease was statistically significant ($p < 0.001$) and corresponded to a 30% lowering of median PCT values. The categorical distributions of x and y were also significantly different ($p < 0.001$) (Table 1). The MFP procedure indicated that the best model crossing zero for the relationship between y and x was linear: $y = 1.37 x$ with $R^2 = 0.99$ (Figure 1). Cubic splines provided a quite similar modeling (in particular, the spline curve was within the confidence interval of the MFP curve). The Nakamura method also provided the same modeling. Linear regression restricted to x PCT concentrations < 0.5 ng/mL gave almost the same result: $y = 1.39 x$ with $R^2 = 0.99$ (Figure 1). As shown in Table 1, comparing the initial results immediately after thawing (y) with the results predicted after modeling (y'), the median PCT value remained nearly stable from 0.25 ng/mL (0.16 - 0.71) to 0.24 ng/mL (0.15 - 0.64) ($p = 0.04$). This slight shift to a lower value, however, did not result in a significant difference in the frequency distributions of PCT concentrations in categories ($p = 0.12$).

DISCUSSION

We mainly reported a significant decrease in PCT values after 48 hours of storage at room temperature. It corresponded to a 30% decrease of median value. We also reported a very simple model able to correct this decrease and to predict with good reliability ($R^2 = 0.99$) the effective PCT values. Although close to the significant level ($p = 0.04$), we found a very small gap of PCT median values (less than 5%) between the predicted val-

Table 1. Characteristic of procalcitonin (PCT) and storage conditions.

PCT (ng/mL)	y	x	y'	p1 *	p2 **
median (IQR)	0.25 (0.16 - 0.71)	0.17 (0.11 - 0.46)	0.24 (0.15 - 0.64)	< 0.001	0.04
Categories % (n)				< 0.001	0.1
< 0.25	48.6 (53)	66.9 (73)	54.1 (59)		
[0.25 - 0.5]	20.2 (22)	8.3 (9)	19.3 (21)		
[0.5 - 2]	13.8 (15)	10.1 (11)	11.0 (12)		
≥ 2	17.4 (19)	14.7 (16)	15.6 (17)		

IQR - interquartile range.
 y - PCT concentration immediately after thawing.
 x - PCT concentration 48 hours at room temperature after thawing.
 y' - predicted PCT concentration value after modelling.
 * - p-value of the comparison between y and x.
 ** - p-value of the comparison between y and y'.

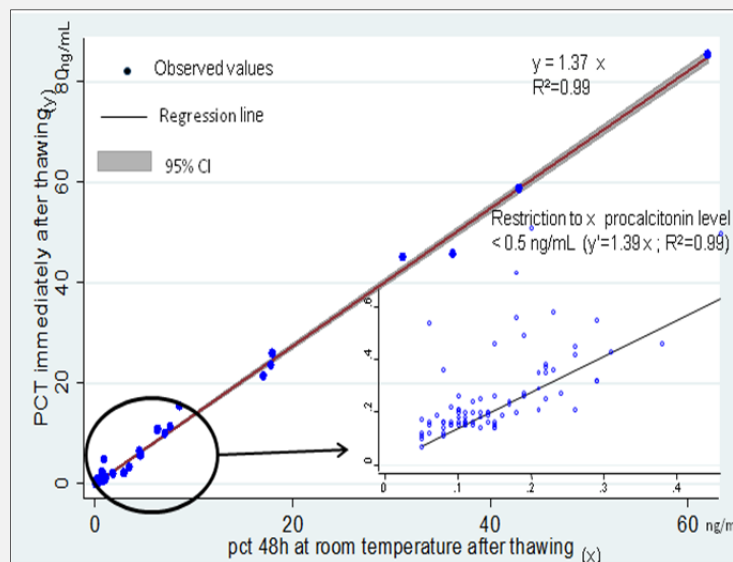


Figure 1. Relation between x = procalcitonin 48 hours at room temperature after thawing and y = procalcitonin immediately after thawing.

ues obtained from the model and the initial values. This gap did not entail any significant differences in the classification of actual and predicted PCT values according to the clinically relevant thresholds. Although our study included small numbers of blood samples, these findings are helpful for clinical practice and research: first, to consider the relative instability of PCT levels after 48 hours of storage at room temperature and second, to predict, with a reliable method, the initial PCT levels from levels observed 48 hours later, after storage at

room temperature. A previous study reported a stability of PCT plasma concentration at room temperature for several hours and at -4°C for several days [7]. No influence of different anticoagulation techniques (serum, EDTA, or citrate plasma) on PCT concentrations has been reported [7]. It is admitted that a slight decrease of PCT level occurs at room temperature, approximately evaluated around 12% during the first 24 hours following sampling. However, the kinetics of PCT decrease after the 24 first hours was poorly known. Our data

showed that the decrease of PCT levels after storage at room temperature for longer period was easily corrected using a linear model. Further studies would be useful to ensure statistical reliability of our model which would be possible with a larger population.

Declaration of Interest:

Karen Milcent benefited from travel/accommodations fees from Sanofi Pasteur MSD. Vincent Gajdos benefited from travel/accommodations fees from Sanofi Pasteur MSD and participated in boards sponsored by Institute Phisquare and Sanofi Pasteur MSD.

References:

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
2. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 Feb 21;363(9409):600-7.
3. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 1;177(5):498-505. Epub 2007 Dec 20.
4. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Oct;22(10):895-903.
5. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998 Mar;26(3):664-72.
6. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril G. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem* 2004 Oct;50(10):1878.
7. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, et al. Procalcitonin influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35(8):597-601.
8. Klingenberg B, Agresti A. Multivariate extensions of McNemar's test. *Biometrics* 2006 Sep;62(3):921-8.
9. Royston P, Sauerbrei W. Building multivariable regression models with continuous covariates in clinical epidemiology-with an emphasis on fractional polynomials. *Methods Inf Med* 2005; 44(4):561-71.
10. Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer; 2001.
11. Nakamura T. BMDP program for piecewise linear regression. *Comput Method Program Biomed* 1986;23:53-5.

ANNEXE 7:

**Article: Use of Procalcitonin to predict serious bacterial infection in young
febrile infants**

Accepté par JAMA Pediatrics le 27 août 2015

Authors

Karen Milcent^{1,2} MD MSc, Sabine Faesch³ MD, Christèle Gras le Guen⁴ MD PhD, François Dubos⁵ MD PhD, Claire Poulalhon² MD, Isabelle Badier⁶ MD, Elisabeth Marc⁷ MD, Christine Laguille⁸ MD, Loïc de Pontual⁹ MD PhD, Alexis Mosca¹⁰ MD, Gisèle Nissack¹¹ MD, Sandra Biscardi¹² MD, Hélène Le Hors¹³ MD PhD, Ferielle Louillet¹⁴ MD, Andreea Madalina Dumitrescu¹⁵ MD, Philippe Babe¹⁶ MD, Christelle Vauloup-Fellous PharmD PhD^{17,18}, JeanBouyer² PhD, Vincent Gajdos^{1,2,18} MD PhD.

Affiliations

¹ Department of Pediatrics, Antoine Béclère University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), 92141 Clamart, France

² Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Reproduction and Child Development, 94807 Villejuif, France

³ Pediatric Emergency Department, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Hospital, APHP, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

⁴ Department of Pediatrics, Hôpital Mère Enfant, Nantes University Hospital, 44093, Nantes, France

⁵ Pediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, Lille University, UDSL, CHRU Lille, 59000 Lille, France.

⁶ Department of Pediatrics, Poissy Hospital, 78303 Poissy cedex, France.

⁷ Department of Pediatrics, Kremlin Bicêtre University Hospital, APHP, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁸ Department of Pediatrics, Dupuytren University Hospital, 87042 Limoges Cedex, France

⁹ Department of Pediatrics, Jean Verdier Hospital, APHP, Paris 13 university, 93140 Bondy, France

¹⁰ Department of Pediatrics, Sud Francilien Hospital, 91100 Corbeil-Essonnes, France

¹¹ Department of Pediatrics, Centre Hospitalier de Marne La Vallée, 77600 Jossigny, France

¹² Department of Pediatrics, Créteil Hospital, 94000 Créteil, France

¹³ Department of Paediatric Surgery, Hôpital d'Enfants de La Timone, Marseille, France

¹⁴ Department of Pediatrics, Rouen University Hospital, 76031 Rouen Cedex, France

¹⁵ Department of Pediatrics, Louis Mourier University Hospital, APHP, 92700 Colombes, France

¹⁶ Pediatric Emergency Unit, Hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 06200 Nice, France

¹⁷ AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Virologie, National Reference Laboratory for Maternofetal Rubella Infections, UMR-S 785, INSERM U785, Villejuif, 94804 France

¹⁸ Université Paris Sud 11, Paris, France

ABSTRACT

Importance: Procalcitonin (PCT) is an accurate screening test in identifying invasive bacterial infection (IBI). Data in very young infants are insufficient.

Objective: To assess the diagnostic characteristics of procalcitonin for detecting serious bacterial infections (SBI) and IBI in febrile infants aged 7 to 91 days.

Design, Setting and Participants: We conducted a prospective cohort study that included infants aged 7-91 days admitted for fever to 15 French pediatric emergency departments over a period of 30 months.

Main Outcomes and Measures: The diagnostic characteristics of PCT, C-reactive protein (CRP) concentrations, white blood cell (WBC) and absolute neutrophil cell (ANC) counts for detecting SBI and IBI were described and compared for overall population and for subgroups of infants according the age and the duration of fever. Laboratory tests cutoff values were calculated based on ROC analysis. SBIs were defined as a pathogenic bacteria-positive culture of blood, cerebrospinal fluid (CSF), urine or stool samples, including bacteremia and bacterial meningitis classified as IBIs.

Results: Among the 2047 infants included, 6.8 % were diagnosed with an SBI and 1% with an IBI (11.0% and 1.7% of those with blood culture). PCT offered similar area under (AUC) the receiver operating characteristic curve (ROC) than CRP and ANC for the detection of SBI: 0.81 (95% CI: 0.75-0.86) vs 0.80 (95% CI: 0.75-0.85, $p=0.7$) and 0.73 (95% CI:0.66-0.79, $p=0.08$), respectively The AUC for the detection of IBI for PCT was 0.91 (95% CI: 0.83-0.99); this is significantly higher than that for CRP, ANC and WBC: 0.77 (95% CI: 0.65-0.89, $p=0.002$), 0.61 (95% CI: 0.45-0.77, $p=0.004$) and 0.48 (95% CI:0.31-0.66, $p<0.001$) respectively. Using a cutoff value of 0.3 ng/mL for PCT and 20 mg/L for CRP, negative likelihood ratios for identifying SBI were both 0.3 (95% CI: 0.2-0.5) and for identifying IBI

were 0.1 (95% CI: 0.03-0.4) and 0.3 (95% CI: 0.2-0.7), respectively. Similar results were obtained for the subgroup of infants < 1 month and for those with fever < 6 hours.

Conclusion: Procalcitonin has better diagnostic accuracy than CRP for detecting IBI; the two tests perform similarly for identifying SBI in febrile infants aged 7 to 91 days.

INTRODUCTION

The prevalence of severe bacterial infections (SBI) defined as urinary tract infection (UTI), bacterial gastroenteritis and more invasive bacterial infections (IBI) that is bacteremia and meningitis, varies from 5% to 15% in infants less than three months of age and there are few diagnostically reliable symptoms or clinical signs (1-5). Consequently, it can be difficult to distinguish young infants with SBIs from those with viral infection. As a result, a complete sepsis evaluation, empiric antibiotic therapy, and hospital admission are recommended for febrile infants up to 1 month of age and are common for those 1 to 2 months of age (1,2,4,6). Clinico-biological scores to identify patients at low risk of SBI have been developed to allow optimal treatment (1, 6-8). These scores are less accurate in infants younger than one month (9-11), are difficult to use in practice (12) and variably applied by clinicians (3, 12-15). Their cost and the associated iatrogenic morbidity have not been extensively evaluated. Management of such cases could be improved by new tools, and candidates include diagnostic tests for viral infection (9, 16) and Procalcitonin (PCT) assays with earlier detection than usual biomarkers. The value of PCT has been evaluated for the detection of SBI in infants (17-22) and more specifically of IBI (23-25) and the findings are favorable. However, few studies have assessed the performance of PCT assays for infants up to 3 months of age (26-29). The objective of this prospective study was to assess the diagnostic accuracy of PCT assays and to compare it with other, routinely used, biomarkers, for

detecting SBI and IBI in febrile infants aged 7 to 91 days and for subgroups of infants according to the age (7-30 days or > 30 days) and the duration of fever (≤ 6 hours or more).

METHODS

Study design, Setting and Participants

We performed a prospective multicenter cohort study. The study was conducted in 15 French pediatric emergency departments (PED) over a period of 30 months between October 2008 and March 2011. Infants aged over 7 days and less than 91 days with temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ at home or on admission, without antibiotic treatment within the previous 48 hours and without major comorbidities (immune deficiency, congenital abnormality or chronic disease) were eligible. We did not include infants 6 days old or younger because such cases are likely to have early onset sepsis related to perinatal factors (9) and because physiological PCT concentrations during the first 3 days of life are higher than thereafter (30).

A list of eligible patients not included was established and a systematic search for SBI in these patients was conducted. The study was considered observationnal and a parental written informed consent was obtained. The Saint Germain en Laye ethics committee approved the study.

Data collection

Doctors recorded demographic and neonatal data, onset of fever, fever in family members, symptoms and clinical findings including the Yale observation Scale (31). At the end of the clinical examination and before the results of the tests were available, the investigator classified the clinical appearance as well/minimally/moderately or very ill. The investigations such as white blood cell (WBC), absolute neutrophil cell (ANC), C-reactive protein (CRP),

blood culture, urine analysis, lumbar puncture, stool culture and chest X-ray and the decision to treat with antibiotics or to hospitalize were left to the discretion of the clinician.

Admitted patients were followed until discharge and discharged patients were followed up 48 hours after the initial admission with a medical visit or a phone call.

Clinical diagnoses

The attending physician made the diagnosis, categorized as SBI or no bacterial infection blind to the PCT value. Definite SBI was defined as the isolation of a bacterial pathogen from the culture of blood, cerebrospinal fluid (CSF), stool sample or urine collected by catheterization with $\geq 50\,000$ colony forming units (CFUs) of a single pathogen per mL with a pyuria (more than 5 WBCs per high-power field) and/or bacteriuria on microscopic analysis or a positive dipstick test for leukocyte esterase or nitrite (32). Infants with a urine culture from a bag specimen of $\geq 100\,000$ CFUs/mL of a single pathogen were considered possible cases of UTI and infants with infiltrate on chest X-ray interpreted by an experienced radiologist were considered possible cases of pneumonia, and, accordingly, as possible SBIs. IBIs were bacteremia and bacterial meningitis defined as a pathogenic bacteria-positive culture of blood and CSF including *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, groups A and B *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus viridans* were categorized as contaminants. Possible SBIs and all other patients were recorded as not having definite bacterial infection for the diagnostic test performances analysis. All cases of IBI were reviewed by two pediatric infectious disease specialists and two bacteriologists, all blind to the PCT results.

Laboratory tests measurement

Serum samples were collected after the initial clinical examination for quantitative PCT assays. PCT analysis was performed retrospectively and the laboratory was not informed of the clinical features. Blood samples were centrifuged immediately after collection, and the

sera were frozen in the laboratory of each participating centre and were sent frozen (-80° C) to the laboratory of the main investigating center (CHU Antoine Béclère, Clamart, France). Samples were stored at -80° C until testing. Procalcitonin is stable after long-term deep-frozen storage (33). All samples were tested with the VIDAS B.R.A.H.M.S PCT assay ® (BioMérieux, France) by a semi-automated ELISA immune-analysis. CRP was measured using a rapid immunometric method (Vitros Fusion 5.1 Ortho Clinical Diagnostics®) according to the instructions of the manufacturer. WBC and ANC were performed using an automated cell counter.

Study size and main outcome measure

The sample size was calculated on the primary outcome measure: this required an accurate estimate of the AUC ROC of the value of PCT for the diagnosis of IBI. The number of subjects to be included was determined from the accuracy of the 95% confidence interval (95 CI) of this area. The sample size was estimated so that the 95CI for AUC ROC of PCT would have a $\pm 5\%$ accuracy. Assuming an AUC at 0.85 and an IBI prevalence of 2%, a sample of 2000 infants was needed (34).

Statistical analyses

First, the general characteristics of the patients and clinical care conditions were described. The diagnosis was reported for the population as a whole and according to age (≤ 30 days or > 30 days). Categorical variables were reported as percentages and compared using Fisher's exact test or chi2 test. The following analyses were performed between definite SBIs and no definite bacterial infection. For analyses of definite SBIs and IBIs that included laboratory data as predictors, we included only patients for whom a blood culture was obtained.

Second, clinical characteristics and laboratory values were compared between subjects with and without definite SBIs and IBIs. Third, a multiple logistic regression model was performed

including clinical and laboratory markers (PCT, CRP, WBC and ANC as binary variables), that were significantly associated in the univariate analysis with the outcome variables (definite SBI and IBI). The optimal statistical cutoff values for each biomarker were calculated based on ROC analysis as the maximum $\{sensitivity + specificity - 1\}$. Fourth, the diagnostic performances of the laboratory markers considered for detecting definite SBI and IBI were investigated by drawing ROC and comparing AUC (34, 35) for all infants with blood cultures and among them for those ≤ 30 days, and for those with fever lasting for less than 6 hours. A sensitivity analysis with definite plus possible SBIs was carried out. Finally, sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios (LRs) were assessed for optimal cut-offs obtained from our ROC analysis and other previously published cut-offs (19, 20). A p value < 0.05 was considered statistically significant. Stata/SE 12 (StataCorp, College Station, TX, USA) was used for statistical analyses.

RESULTS

Patient characteristics

In total, 2981 consecutive infants were eligible and 2273 patients enrolled. The rate of bacterial infection did not differ between the 708 eligible but missed patients for whom parental consent or data collection could not be obtained and the patients enrolled (5.5% vs 6.1%, $p=0.5$). After verification of the exclusion criteria, complete follow up, and availability of PCT results, 2047 infants were included in the final analysis (eFigure 1 in the Supplement). Among excluded patients, the prevalence of definite SBI was 5.8 % (6.8% among included infants, $p=0.6$). The demographic, clinical and care data for study population are reported in table 1. Among infants without lumbar puncture performed, only 23 were discharged and treated with oral antibiotics. None had clinical worsening after the 48 hours follow up.

Diagnoses

Among the 139 infants with a definite SBI (11.0% of those with blood culture), 115 (9.1% of those with blood culture) had UTI as diagnosed from catheterized urine specimens, with similar proportions in the two age groups (7.4% in ≤ 30 days vs. 9.6% in > 30 days, $p=0.26$). Bacteremia was diagnosed in 13 infants and bacterial meningitis in eight infants (1% and 0.6% of those with blood culture, respectively). IBIs were more frequent in the first month of life (3.3% of patients with blood culture) than in the following two months (1.2 %; $p=0.01$). *Escherichia coli* was the causative organism of 92% of the UTIs and the species most frequently isolated from blood cultures (8/13) (Table 2).

Predictive factors of definite SBIs and IBIs

The clinical and laboratory data compared between the categories of diagnosis using univariate and multivariate analysis are reported in table 3. The optimal cutoff points were 0.3 ng/mL for PCT, 20 mg/L for CRP, 10000 cells/mm³ for WBC and 5000 cells/mm³ for ANC. In the multivariate analysis, PCT at the 0.3 ng/mL cutoff point was the only independent risk factor for IBI.

Test performances

The AUC for PCT for the identification of IBI was significantly better than those for CRP, ANC and WBC. The AUC for the identification of definite SBI for PCT did not differ significantly from those for CRP and ANC and was better than that for WBC (Figure 1). The AUC for PCT and CRP for the detection of definite SBIs did not differ significantly among patients with fever duration of less than 6 hours or those less than 1 month of age. However, the AUC for PCT was better than for CRP in the detection of IBIs in both subgroups (eFigure 2 and 3 in the Supplement). Taking into account definite plus possible SBIs, the ROC curve had an AUC for PCT and CRP of 0.81 (95 CI: 0.78-0.84) and 0.83 (95 CI: 0.80-0.86, $p=0.06$), respectively (eFigure 4 in the Supplement). The performances of PCT and CRP at selected and standard thresholds are summarized in Table 4.

Of the 21 patients diagnosed with IBI, five had CRP < 20mg/L; only one had PCT < 0.3 ng/mL (eTable1 in the Supplement).

DISCUSSION

We report a large prospective study showing that PCT has better test characteristics compared with CRP, ANC and WBC counts for diagnosing IBIs in febrile infants aged 7 to 91 days admitted to PED. Considering the ROC AUC and selected and standard cutoff values, PCT has better test indices than CRP for identifying IBIs, whereas PCT has similar diagnostic properties as CRP for detecting definite SBI in this same population. However, urinalyses are reliable to rule out SBI, contrary to IBI, considering that the most common bacterial infection in this age group is UTI. Among infants ≤ 30 days old and also those with fever with recent onset, our analysis led to the same conclusions.

Our results are consistent with studies that included only infants under three months of age (26-28). The only such prospective study, included 234 infants, and reported a ROC AUC for PCT of 0.82 for definite SBI, this value being greater than those for ANC and WBC counts but was not compared with that for CRP (26). The studies of Gomez et al. and Olaciregui et al., retrospectively included 1112 and 347 infants respectively, and found better ROC AUC for PCT than for CRP for identifying IBIs. Both reported similar discriminative capability of PCT and CRP to predict SBI in the whole population; this capability may be improved if only infants with fever of recent onset are considered (27, 28). However, these findings should be interpreted with caution. Olaciregui et al. indicated that the trend for improvement in the predictive value of PCT in infants with fever lasting for 12 h or less was small (27). Gomez et al. included infants not only with fever lasting for less than 6 hours but also with normal

urinalysis (28). Although, we cannot ensure that the onset of fever reported by parents is absolutely reliable, we assumed that parents of very young infants were very careful.

No marker can replace clinical judgment in cases of severely ill patients or sepsis. In the multivariate analysis, clinical features were not independent predictive factors for IBI. It would be extremely valuable to find a marker with high diagnostic value to rule out this type of infection. Our findings provide further evidence that PCT is the best marker for this purpose, and, in particular, when using a cutoff value of 0.3 ng/mL.

This threshold is lower than the 0.5 ng/mL commonly used for PCT and provides the best diagnostic accuracy for bacterial infections overall. This finding is supported by a meta-analysis of the same age group and outcome (36). Lowering the cutoff to 0.12 ng/mL as suggested by Maniaci et al., would have detected all IBIs in our sample, but the specificity would have been decreased to 26%. Increasing the cutoff to 0.5 ng/mL may lead to lower negative LR (0.2), whereas a cutoff point of 0.3 ng/mL provided a useful negative LR (0.1) in our study.

UTIs were the most frequent SBI, accounting for 80% of all SBIs. Consistent with published finding, UTI were found in 5.6% in the total sample by analysis of urine from catheterization (3) and in 14.1% by analysis of urine from both catheterization and bag (28). In cases in which PCT alone failed to identify a UTI, combination with rapid urine analysis, for example urine dipstick tests, might help improving practice (29). Recently, urine dipsticks have been reported to have good diagnostic performance in this group of age as well as in older infants, such that this approach may be adequate for screening UTI (37-38). Note that, PCT is also useful as a predictor of both late renal scars and vesico-ureteral reflux, it also may be useful for identifying infants who may benefit from a DMSA scan and help avoid unnecessary cysto-urethrography (21, 39).

Bacteremia and bacterial meningitis were detected in 1% and 0.6% of infants with blood culture, respectively. These results were close to those of two previous large series (3, 4), despite a lower frequency of bacteremia (5, 26-28), but cannot be extrapolated because blood culture and lumbar puncture were only obtained in 62% and 65% of included infants, respectively. Patients without blood culture were excluded from the analysis. Although, lumbar puncture was not performed for all patients, especially among discharged infants who received antibiotics, the favorable clinical course makes it improbable that bacterial meningitis was misdiagnosed. In addition, urine culture was not always performed in case of negative dipstick result. We considered that those patients are unlikely to have UTI (37, 38).

Our study has others limitations. The management of the infants enrolled was at the discretion of the investigator that may have introduced variability of care. These variations demonstrate, however the clinical practice conditions. In addition, not all febrile infants less than 3 months of age presenting at participating centers during the period study were enrolled for analysis. Nevertheless, the frequencies of SBI among these infants were not significantly different from those of the 2047 infants included in the analysis.

A higher UTI prevalence was reported for bag specimens than for catheterization specimens. It is known that bag collection is a method which overestimates UTI diagnosis. Nevertheless, positive cultures from bag specimens are classified as possible UTI and not as definite SBI. Also, we did not have considered pneumonia as definite SBI. This bias did not, however, affect the results obtained for prediction of definite SBI and IBI. The performances of PCT and CRP are, however, slightly different between definite SBI and definite plus possible SBI identification. Catheterization is probably the best urine collection procedure, but bags are still widely used for urine collection from infants and because viral or bacterial pneumonia can be indistinguishable, these findings have implications for current practice.

Our results suggest that it may be possible to improve clinical practice for the management of young febrile infants. Despite the rarity of IBIs, our sample size and primary outcome based on the diagnosis of IBI, allowed us to assess the performance of PCT testing in this population and to identify a threshold that would adequately distinguish infants at low risk for IBIs. Although our optimal PCT threshold is calculated in isolation and may be different in the multivariate model, one advantage of our results may be the potential to avoid lumbar puncture, particularly in patients over one month old with $PCT < 0.3$ ng/mL. Although the PCT concentration is probably the best biological predictor currently available to distinguish between IBI and viral infection (40), false negative or false positive cases are possible but rare (24). Although it would be unwise to use PCT testing alone, combined with careful analysis of the case history, physical examination and appropriate tests, it provides important information for the detection of IBIs in this population.

The performance of PCT testing should encourage the development of decision-making rules incorporating PCT. Their effectiveness and cost and the associated iatrogenic morbidity should be analyzed; these approaches should then be validated to determine how they should be combined to improve the management of febrile infants 7 to 91 days old.

CONCLUSION

Our large prospective study shows that PCT is the best marker for identifying bacteremia and bacterial meningitis in febrile infants 7 to 91 days old, and that it is moderately useful for identifying infants with SBIs.

Acknowledgments: We thank the members of the Pronour Study Group: Francis Perreaux, Muriel Beliah, Jeremie Bled, Laure Clech, Marie-Noelle Dufourg, Alix Mollet, Géraldine Poirot, Souha Siouti, Pascale Trioche Eberschweiler, François Petit, Gérard Chéron, Agathe Aprahamian, Natahlie Bocquet, Carole Desmoulins, Sophie Larrar, Sophie Miramont, Valérie

Nouyrigat, Géraldine Patteau, Bénédicte Vrignaud, Elyse Launay, Céline Robin, Marion Boivin, Arnaud Legrand, Béatrice Pellegrino, Catherine Chotard, Didier Armengaud, Renaud de Tornemire, Elisabeth Caron, Céline Gandon, Valérie Maghraoui, Ferielle Zenkhri, Vincent Guignonis, Abdel Tahir, Véronique Messenger, Séverine Thon, Céline Menetrey, Caroline Oudot, Jane Languépin, Christophe Pigué, Cécile Etoubleau, Nicolas Rodier, Déborah Postil, Marie Domelier, Laure Ponthier, Alexandra Masson, Alexandra Loupiac, Emily Bennett-Petitjean, Marie-Claire Mozziconacci, Fanny Laffarge, Florence Compain, Marianne Peyre, Marie-Lucile Benoit, Guillaume Jaouen, Paul Desvilles, Sandrine Garnier, Franck Mougnaud, Thanh-Van Trieu, Anne-Marie Teychene, Alexandra Malka, Nader Hakim, Isabelle Ferrie, Patricia Benhaim, Soufiane Bouabdallah, Christelle Baldacchino, Alain Martinot, Valérie Hue, Marie Aurel, Isabelle Pruvost, Aimée Dorkenoo, Fafhreddine Maiz, Angèle Dejean de la Batie, Alexandre Pupin, Natahalie Garrec, Julie Chognot, Annie Sfez, Xavier Durrmeyer, Delphine Delalande, Murielle Louvel, Isabelle Labedan, Ines Layouni, Barabara Azcona, Juliette Berquier, Valérie Brémond, Michèle Portas, Emmanuelle Bosdure, Claude Somma, Marie Edith Coste, Aurélie Boutin, Martine Grall-Lerosey, Robert Four, Margot Descriennes, Hubert Debieville, Calire Kohsok, Béatrice Saggio, Françoise Lenoir, Aminata Traore, Hélène Agostini, and to the members of the expert committee : Florence Moulin, Candice Meyzer, Jean-Winoc Decousser, Christelle Guillet-Caruba.

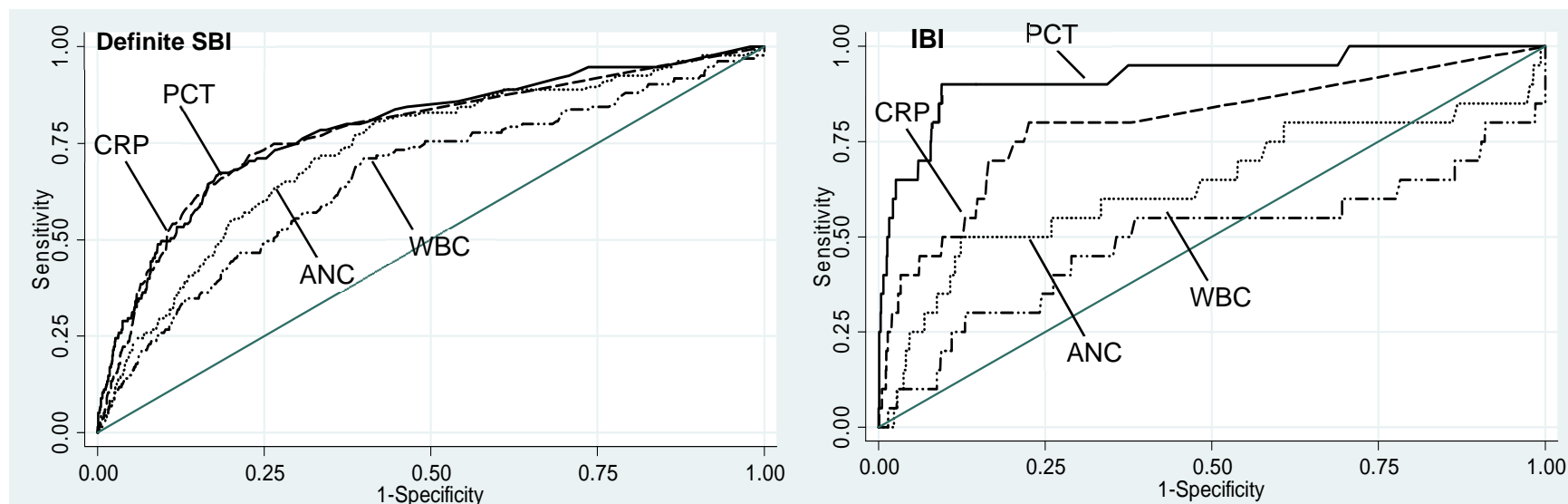
References

1. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med*. 1993; 329(20):1437–1441.
2. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000;36(6):602–614.
3. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *Jama*. 2004;291(10):1203-12.
4. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311–16.
5. Baskin MN. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann*. 1993;22:462-466.
6. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985;107(6):855-60.
7. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992 Jan;120(1):22-7.
8. Bonadio WA, Hagen E, Rucka J, Shallow K, Stommel P, Smith D. Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32(7):401-4.
9. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, et al. Diagnosis and Management of Febrile Infants (0–3 Months) *Evid Rep Technol Assess*. 2012 Mar;(205):1-297.
10. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(5):508-11.
11. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, Bolte RG, Corneli HM. Applying outpatient protocols in febrile infants 1-28 days of age: can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39(2):81-8.
12. Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999;103(3):627-31.

13. Zerr DM, Del Beccaro MA, Cummings P. Predictors of physician compliance with a published guideline on management of febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(3):232–238.
14. Young PC. The management of febrile infants by primary-care pediatricians in Utah: comparison with published practice guidelines. *Pediatrics*. 1995;95(5):623–627.
15. Goldman RD, Scolnik D, Chauvin-Kimoff L, et al. Practice variations in the treatment of febrile infants among pediatric emergency physicians. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):439-45.
16. Levine DA, Platt SL, Dayan PS et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1728-34.
17. Gendrel D, Raymond J, Coste J et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10):875-81.
18. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160(2):95-100.
19. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):968-73.
20. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–677.
21. Leroy S, Fernandez-Lopez A, Nikfar R et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):870-9.
22. Moulin F, Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001 Apr;84(4):332-6.
23. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
24. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*. 2006;149(1):72–76.
25. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(2):136-8.
26. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):701-10.
27. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009 Jul;94(7):501-5.
28. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):815-22.
29. Woelker JU, Sinha M, Christopher NC, et al. Serum procalcitonin concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age. *Pediatr Emerg Care*. 2012 May;28(5):410-5.
30. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998 Mar;26(3):664-72.

31. McCarthy PL, Lembo RM, Fink HD, Baron MA, Cicchetti DV. Observation, history, and physical examination in diagnosis of serious illnesses in febrile children less than or equal to 24 months. *J Pediatr* 1987;110(1):26-30.
32. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610.
33. Schuetz P, Christ-Crain M, Huber AR, Müller B. Long-term stability of procalcitonin in frozen samples and comparison of Kryptor and VIDAS automated immunoassays. *Clin Biochem*. 2010 Feb;43(3):341-4.
34. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
35. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45.
36. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014 Dec;47(6):682-8.
37. Glismeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, et al. Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. *Pediatrics*. 2014 Apr 28.
38. Kanegaye JT, Jacob JM, Malicki D. Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):523-9.
39. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr*. 2007 Jan;150(1):89-95.
40. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206-17.

Figure



Biomarkers	Definite SBI (n=139)		IBI (n=21)	
	AUC ROC (95 CI)	p*	AUC ROC (95 CI)	p*
PCT ng/mL	0.81 (0.75-0.86)		0.91 (0.83-0.99)	
CRP mg/L	0.80 (0.75-0.85)	0.7	0.77 (0.65-0.89)	0.002
ANC cell/mm ³	0.73 (0.66-0.79)	0.08	0.61 (0.45-0.77)	0.004
WBC cell/mm ³	0.66 (0.58-0.73)	<0.001	0.48 (0.31-0.66)	<0.001

*compared to PCT

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for biomarkers to detect definite SBIs and IBIs

Tables

Table 1. Demographic, clinical, biological and care data

Characteristics	n (%)
Demographic and Clinical	
Boys	1218 (60)
Age ≤ 30 days	415 (20)
Maternal risk factor	478 (23)
Febrile family member	553 (27)
Duration of fever ≤ 6 hours	889 (43)
Poor general condition according to parents	627 (31)
Clinical appearance moderately/very ill	637 (31)
Laboratory tests and care	
PCT	2047 (100)
WBC count	2022 (99)
CRP	2037 (100)
Blood culture	1258 (62)
Lumbar puncture	1326 (65)
Urine culture or dipstick test	1995 (97)
Urine culture alone	1377 (68)
Chest X-ray	1320 (67)
Admission	1505 (74)
Antibiotic treatment	856 (43)

Table 2. Bacterial Infections

	All patients n=2047 (%)	7-30 days n=415 (%)	31-91 days n=1632 (%)	Pathogens
Definite SBI	139 (6.8/11.0‡)	30 (7.2/11.0‡)	109 (6.7/11.0‡)	
No IBI				
UTI*	115 (5.6/9.1‡)	20 (4.8/7.4‡)	95 (5.8/9.6‡)	<i>E. coli</i> (105), <i>Klebsiella</i> (6), <i>Enterococcus</i> (4)
Gastroenteritis	3	1	2	<i>Salmonella typhimurium</i> (3)
IBI				
Bacterial meningitis	8 (0.4/0.6‡)	4 (1.0/1.5‡)	4 (0.2/0.4‡)	<i>S. agalactiae</i> (3), <i>E coli</i> (2), <i>N. meningitidis</i> (1), <i>S.pneumoniae</i> (1), <i>Gemella hemolysans</i> (1)
Bacteremia	13 (0.6/1.0‡)	5 (1.2/1.8‡)	8 (0.5/0.8‡)	<i>E. coli</i> (8), <i>S.pneumoniae</i> (1), <i>N.meningitidis</i> (1), <i>S. agalactiae</i> (1), <i>S. aureus</i> (1), <i>Proteus mirabilis</i> (1)
No Definite SBI				
Possible SBI	217	58	159	
UTI	173	53	120	<i>E. coli</i> (159), <i>Klebsiella</i> (6), <i>Enterococcus</i> (7), <i>Citrobacter</i> (1)
Pneumonia	44	5	39	
No BI	1691	327	1364	

*UTI with bacteremia and bacterial meningitis occurring simultaneously are not included

‡Percentage when denominator included only those who had blood cultures performed, n=1258 of entire sample, n=271 of infants aged 7 to 30 days, n=987 of infants aged 31 to 91 days

Table 3. Clinical and laboratory predictors of patients with bacterial infections ‡

Clinical/Laboratory Features	Patients with definite SBI (n=139)				Patients with IBI (n=21)			
	Crude OR (95% CI)	<i>p</i> [¶]	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> [¶]	Crude OR (95% CI)	<i>p</i> [‡]	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i> [‡]
Age ≤30 days	1.7 (1.0-2.9)	0.04	0.8 (0.4-1.5)	0.5	3.0 (1.3-7.5)	0.01	0.6 (0.2-1.5)	0.2
Male sex	1.5 (1.0-2.1)	0.04	1.6 (0.9-2.8)	0.1	1.6 (0.6-4.1)	0.3	0.7 (0.2-2.1)	0.5
T° ≥39°C in PED	2.0 (1.1-3.9)	0.03	0.7 (0.4-1.2)	0.2	3.2 (1.2-9.1)	0.02	0.6 (0.2-1.7)	0.4
Febrile family member	0.2 (0.08-0.5)	0.001	0.3 (0.1-0.7)	0.01	0.3 (0.06-1.3)	0.1	0.4 (0.1-1.7)	0.2
YOS >10*	1.2 (0.7-2.1)	0.7	1.0 (0.5-1.8)	0.1	3.9 (1.1-13.5)	0.03	1.1 (0.4-3.1)	0.8
PCT ≥ 0.3 ng/mL	10.0 (5.7-17.3)	<0.001	4.5 (2.3-8.8)	<0.001	31.0 (7.2-134)	<0.001	40.3 (5.0-332)	0.001
CRP ≥ 20 mg/L	10.0 (5.7-17.8)	<0.001	4.2 (2.1-8.4)	<0.001	8.9 (3.2-24.8)	<0.001	3.3 (1.1-10.8)	0.05
WBC ≥ 10000 cells/mm ³	3.2 (1.9-5.5)	<0.001	1.1 (0.5-2.3)	0.8	1.2 (0.5-3.0)	0.4	0.5 (0.1-1.7)	0.2
ANC ≥ 5000 cells /mm ³	4.7 (2.8-8.0)	<0.001	1.5 (0.7-3.1)	0.3	2.4 (1.0-5.9)	0.06	0.9 (0.3-3.2)	0.9

‡Includes only those with blood cultures, n = 1258.

SBI: Serious bacterial infection; IBI: Invasive bacterial infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval; PED: Pediatric emergency department; PCT: Procalcitonin, CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cells; ANC: absolute neutrophil cells

* YOS : Yale Observation Scale (31). YOS > 10 denoting a high risk of SBI.

[¶] *p*-value of the comparison between patients with definite SBI and without definite SBI (including possible SBI)

[‡] *p*-value of the comparison between patients with IBI and without definite SBI (including possible SBI)

Cutoff points of laboratory tests were calculated as the maximum {sensitivity + specificity -1} using ROC analysis.

Table 4: Sensitivity, specificity, and likelihood ratios for definite SBI and IBI at various thresholds

Biomarkers	Sensitivity (95 CI)	Specificity (95CI)	Positive LR (95CI)	Negative LR (95CI)
For definite SBI				
PCT \geq 0.3 ng/mL	74 (62-84)	78 (75-80)	3.3 (2.8-3.9)	0.3 (0.2-0.5)
PCT \geq 0.5 ng/mL	60 (48-72)	85 (83-87)	3.9 (3.1-5.0)	0.5 (0.4-0.6)
PCT \geq 2.0 ng/mL	36 (25-48)	94 (92-95)	5.7 (3.9-8.4)	0.7 (0.6-0.8)
CRP \geq 20 mg/L	77 (66-86)	75 (72-77)	3.1 (2.6-3.6)	0.3 (0.2-0.5)
CRP \geq 40 mg/L	59 (46-70)	86 (84-88)	4.2 (3.7-6.3)	0.5 (0.4-0.6)
For IBI				
PCT \geq 0.3 ng/mL	90 (68-99)	78 (75-80)	4.0 (3.3-4.8)	0.1 (0.03-0.4)
PCT \geq 0.5 ng/mL	85 (62-97)	85 (82-87)	5.6 (4.4-7.0)	0.2 (0.06-0.5)
PCT \geq 2.0 ng/mL	60 (36-81)	94 (92-95)	9.6 (6.3-14.7)	0.4 (0.2-0.7)
CRP \geq 20 mg/L	75 (51-91)	75 (72-77)	3.0 (2.3-3.9)	0.3 (0.2-0.7)
CRP \geq 40 mg/L	45 (23-69)	86 (84-88)	3.2 (1.9-5.3)	0.6 (0.4-0.9)

LR: likelihood ratio; CI: confidence interval, IBI: invasive bacterial infection, SBI: serious bacterial infection, PCT: procalcitonin, CRP: C-reactive protein

ANNEXE 8:

Article: Urine dipstick test on bagged specimens for febrile infants under the age of three months

Authors

Claire Poulalhon*¹ MD, Karen Milcent*^{1, 2} MD MSc, Christèle Gras le Guen³ MD. PhD, François Dubos⁴ MD. PhD, Isabelle Badier⁵ MD, Ferielle Zenkhri⁶ MD, Alexis Mosca⁷ MD, Gisèle Nissack⁸ MD, Sandra Biscardi⁹ MD, Jean Bouyer¹ PhD, Vincent Gajdos^{1, 2, 10} MD.PhD.

*These authors contributed equally to this work

Affiliations

¹INSERM, U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Reproduction and Child Development, Villejuif, France

² Department of Pediatrics, Antoine Bécclère University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Clamart, France

³Department of Pediatrics, Hôpital Mère Enfant, Nantes University Hospital, Nantes, France

⁴ Pediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, Lille University, UDSL, CHRU Lille, France

⁵Department of Pediatrics, Poissy Hospital, Poissy, France.

⁶Department of Pediatrics, Kremlin Bicêtre University Hospital, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁷Department of Pediatrics, Sud Francilien Hospital, Corbeil-Essonnes, France

⁸ Department of Pediatrics, Lagny Hospital, Lagny sur Marne, France

⁹Department of Pediatrics, Créteil Hospital, Créteil, France

¹⁰Université Paris Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre, France

ABSTRACT

Objective: Though not considered as reference methods, dipstick test and bag collection are still performed but their usefulness are poorly evaluated. The objective of this study was to assess bag urine dipstick performance for urinary tract infection in young febrile infants.

Methods: We performed a prospective, multicenter cohort study of febrile infants aged 7 to 92 days, admitted to 11 French pediatric emergency departments. Urine dipstick diagnostic

indices were calculated on infants who had a complete urinalysis on bag specimens and compared between subgroups based on age and sex, and with microscopy results.

Results: The sensitivity and specificity for dipsticks were 88.5 % (95 % confidence interval: 81.1 - 93.7) and 78.1 % (74.1 - 81.7), respectively. The specificity of dipstick for boys and girls were 90.7% (86.7-93.9) and 60.4% (53.3-67.2), respectively. Sensitivity was similar for dipstick and microscopic urinalysis (90.0.8% (83.2-95.0) for the total population and the subgroups.

Conclusion: Dipstick tests on bag urine samples detected UTI in infants aged 7 to 92 days similarly to microscopy. Bag-urine specificity of dipstick is high in boys but may be unacceptably low in girl infants. These findings may guide the clinician to interpret bag dipstick urinalysis in young febrile infants.

Key Words: urinalysis, febrile infants, urinary tract infection, diagnostic-test characteristics

INTRODUCTION

The most common severe bacterial infection (SBI) in febrile infants below the age of three months is urinary tract infection (UTI) (1-2). The prevalence of bacteremia and meningitis seems to be stable, but the prevalence of UTI is tending to increase (3) and has been estimated at 4 % to 12 % (4-6), with a male predominance in this age group (4, 5). UTI diagnosis and management are difficult and controversial in young febrile infants (7).

The first difficulty concerns the choice of the most appropriate urine collection method. The methods of choice are currently changing in France (8), since the American Academy of

Pediatrics (AAP) recommendation of catheterization (9). Noninvasive collection methods are known to be associated with high false-positive rates (10, 11), but these procedures are still used (12-15). The second problem concerns the definition of UTI which differs across countries and depends on the interpretation of a positive urine culture alone or combined with a pyuria and/or bacteriuria (7, 9, 12). There is also considerable debate about the best methods of care and management for febrile infants under the age of three months. Comprehensive sepsis evaluation, hospital admission and empiric antibiotic therapy are widely recommended for febrile infants aged 1 to 28 days, but those aged 28 to 90 days and considered at low risk of SBI may be managed as outpatients (16, 17). Rapid tests for UTI, such as microscopic examination (18, 19), are thus required, to bridge the gap until urine culture results become available (2, 20-22). However, such tests are not routinely used at all hospitals and require trained laboratory technicians. By contrast, urine dipsticks are rapid tests that can be interpreted in the pediatric emergency department (PED) without the need for special skills. The performance of rapid urinalysis (UA) as a screen for UTI has already been evaluated in older infants (13, 14, 23), but too few data are currently available for the youngest patients, for whom conflicting results have been obtained (5, 6, 10, 18, 21-23) or urines have been mostly obtained through catheterization (24-26). Because up to 18% of practitioners prefer bagged specimens over more sterile ones in the workup of febrile UTIs in infants, against AAP guidelines (15), it appears necessary to determine the test characteristics of dipstick test on bagged urine specimens for young febrile infants.

The objectives of this study of febrile infants between the ages of 7 and 92 days were 1) to assess the performances of urine dipstick on bagged urine specimens overall and by age and sex, 2) to compare the diagnostic test characteristics of the rapid screening tests on bagged urine specimens for UTI detection.

METHODS

Study design, setting and participants

Data were collected in a prospective multicenter cohort study of consecutive febrile infants over the age of 7 days and under the age of 92 days admitted to 11 French PEDs between October 2008 and March 2011. Patients who underwent urinalysis on bagged specimen were eligible and those with complete testing (urine dipstick tests, microscopic UA, and urine bacterial cultures) were included. Fever was defined as a temperature of at least 38°C in the 24 hours before consultation, measured at home or on admission. The exclusion criteria were a previously identified immunodeficiency or chronic disease and antibiotic treatment within the last 48 hours. The management of the infants included in the study, including the method used for urine collection, was that routinely used at each of the participating centers was left to the discretion of the clinician. The study was considered observational and a parental informed consent was obtained. The Saint Germain en Laye ethics committee approved the study.

Data collection

Demographic characteristics, medical history, physical examination and laboratory test results were collected by the doctor examining the patient in the PED. Doctors were asked to evaluate the clinical appearance (not or minimally ill, moderately or very ill) before the laboratory test results became available. Any antibiotic treatment administered the decision as to whether or not to admit the patient to hospital and, the final diagnosis were recorded. Urine dipstick results (leukocyte esterase (LE) and nitrite (NI)), and urine microscopy results (white blood cell (WBC) count and/or Gram staining) were recorded at the time of admission to the PED. Urine culture results (types and counts of microbes) were recovered during the follow-up of the infants over a period of at least until 48 hours after initial admission, through a

consultation or a telephone call for the patients discharged, and until discharge for the hospitalized patients.

Definitions and laboratory methods

UTI was defined on the basis of urine culture results, as the growth of a single urinary pathogen, with colony counts exceeding 100000 colony-forming units per milliliter (CFU/mL). Urine culture was defined as negative for UTI if 1) no colonies grew or colony counts < 100000 CFU/mL 2) the growth of mixed organisms or nonpathogens was observed.

We used a second threshold with at least 50 000 CFU/mL of a single pathogenic organism to define a UTI.

Microscopic UA was defined as positive if the WBC count was ≥ 10 per high-power microscopic field (HPF), and/or at least 1 bacterium was detected on Gram-staining. Urine Gram staining was not performed systematically at each center. Urine microscopy and culture were performed in the microbiology laboratories of the various participating centers.

Urinary nitrite (NI) was recorded as positive (present) or negative (absent) and leukocyte esterase (LE) as negative, trace or greater than trace. The urine dipstick test was considered positive if LE was detected in at least trace amounts and/or a positive result was recorded for NI. We also used others definitions, according to which, dipstick results were considered positive 1) if more than trace amounts of LE were detected and/or NI was positive and 2) traces of LE and NI were detected. Depending on the center concerned, dipstick results were determined by interpretations against a colorimetric scale or with a semiautomated urine analyzer.

Statistical analysis

We used frequencies and χ^2 analysis to describe and compare categorical data for general and clinical characteristics.

For evaluations of the diagnostic characteristics of rapid UA screening methods for UTI, the gold standard was the urine culture result. Sensitivity, specificity, and the likelihood ratios of positive (LR+) and negative (LR-) dipstick tests were described for different thresholds. The test characteristics of dipsticks for the definition \geq traces LE and/or NI in detecting UTI defined as $\geq 100\ 000$ CFU/mL were compared, first between subgroups defined on the basis of age and sex and second with those of microscopic UA for the total population and for subgroups of patients. χ^2 and MacNemar's χ^2 tests were used to compare sensitivity and specificity. Comparisons of LR+ and LR- were made with generalized linear models with maximum quasilielihood optimization (27). The significance threshold was set at 0.05 for all the statistical analyses.

Stata 13 (StataCorp, College Station, TX, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

Characteristics of the study subjects

During the study period, 997 febrile infants aged 7 to 92 days had urines collected by a bag procedure at the 11 participating PEDs. Complete UA were available for 596 of these infants. There were 104 (17%) infants aged 7 to 30 days, 363 (61 %) boys and the clinician considered 205 infants (36 %) to look ill on admission to the PED. Over 95% of the boys (345) were uncircumcised. Demographic and clinical parameters for eligible infants with complete UA were compared with those for the 401 infants for whom complete UA could not be obtained (Table1).

The rate of UTI was 19 % ($n=113$). The most common urinary pathogen was *Escherichia coli*, which grew in 101 (89 %) cultures. The other organisms identified were *Klebsiella pneumonia* ($n=6$, 5 %), *Streptococcus D* ($n=3$, 3 %), *Proteus mirabilis* ($n=2$, 2 %) and *Citrobacter* species ($n=1$, 1 %) Multiple microbes grew in the cultures of 117 infants (20 %). This situation was observed more frequently for boys than for girls (24 % vs. 13 %).

Performances of dipstick test

Dipstick tests characteristics at different thresholds in the diagnosis of UTI for selected colony count thresholds are indicated in table 2. The first threshold of the dipstick test (\geq traces of LE and/or NI) and UTI threshold colony count $\geq 100\,000$ CFU/mL were selected for subsequent comparisons between subgroups of infants and between urinalysis methods, because we wanted to maximize sensitivity for this test for young patients at high risk of bacterial infection.

Diagnostic characteristics of dipstick test did not significantly differ between infants less than 1 month of age and older infants. Sensitivity and LR- did not significantly differ between boys and girls. A higher specificity and a higher LR+ in boys than in girls (90.7% vs 60.4%, $p<0.001$ and 9.49 vs 2.28, $p<0.001$, respectively) in dipstick test characteristics were found. (Table 3).

Comparison of test performances between dipstick and microscopy

Table 3 summarizes the test performances of each urinalysis method for the total sample and by subgroup of patients. Sensitivity and LR- were similar for the dipstick and microscopy for the total population and for all subsets of patients. Specificity and LR+ were significantly higher for the dipstick method than for the microscopy method regardless of the group of patients considered, excepted for girls.

Figure 2 indicates how the dipstick test result changes the estimated probability of UTI, using the prevalence of UTI in our study as a pre-test probability (19 %).

When dipsticks were used as a screening test for UTI, 13 infants were subsequently found to be false-negative. Only two of the 13 patients for whom false-negative results were obtained with the dipstick was subsequently diagnosed with UTI by the doctor (despite positive urine cultures for the remaining 11 patients) and was treated with antibiotics on admission. Treatment was administered unnecessarily to 41 of the 106 false-positive patients (38.7%). If microscopic UA was used as a screening test for UTI, 11 infants would be missed, but only one of these infants was eventually diagnosed as having UTI. Treatment was administered unnecessarily to 65 of the 162 false-positive patients with microscopic urinalysis (40.1%).

DISCUSSION

In our prospective study, with urine collected in bags, the combination of dipstick LE and NI results outperformed urine microscopy for the detection of UTI in febrile infants aged 7 to 92 days. The dipstick method was slightly less sensitive, but the differences in sensitivities for LE or NI between the dipstick (88.5 %) and microscopy (90.1 %) methods were not significant. Both methods had a similar LR- (0.15). The dipstick method had a higher specificity (78.1 % vs. 66.5 %, $p < 0.001$) and LR+ (4.03 vs. 2.69, $p < 0.001$) than microscopy. The specificity of the dipstick test for positive LE or NI alone was not entirely satisfactory, but was clearly improved by considering positivity for both LE and NI. The parameters used to rule out UTI (sensitivity and LR-) were also similar between both methods for subgroups defined on the basis of age or sex. The parameters used to confirm UTI (specificity and LR+) were significantly higher for the dipstick test than for microscopy, regardless of the patient subgroup considered. For the infants with the greatest risk of UTI (boys and infants aged 7 to

30 days), the dipstick performed as well as microscopy for UTI detection. Specificity and LR+ of UA on bag samples were high in boys and impressively higher than in girls.

These findings have implications for current practice because catheterization may be technically difficult, is a source of parental anxiety and is not the urine collection preference in all countries and also within some of pediatrician AAP members despite guidelines (8, 15). Bags are still widely used for urine collection from infants (8, 12-15). The AAP consensus on pediatric UTI recommends that urine specimens should be obtained through catheterization or suprapubic aspiration, if the clinician thinks that antimicrobial treatment should be administered because of ill appearance or another pressing reason (9). The American guidelines excluded infants aged 0–2 months, but they proposed alternatives for urine collection if immediate antimicrobial therapy is not required. In such cases, negative LE and NI dipstick test results make it possible to avoid invasive procedures. If positive results are obtained for UA on a bag sample, then a urine specimen should be obtained through catheterization. The choice of method depends on many factors other than performances characteristics of the test, including local practice, parental preferences, the time required for complete evaluation and repercussions of a false positive test.

Our results for very young infants and bag urine specimens suggest that such an approach could be applied to infants of 0-3 months of age for whom catheterization could not be performed. The LR- values obtained in our study were similar to those previously reported for older infants. (13, 14, 23) and may take into account the clinical variables affecting the risk of UTI and the sensitivity of UAs (2,28).

Our data suggest that the rate of false-positive screens for UTI is higher for urine microscopy than for dipsticks. The number of patients with negative results for both urine screening tests

and positive urine culture, finally diagnosed as having a UTI, was very small. A positive urine culture is the gold standard for diagnosing UTI, but clinicians consider urine analyses on bag specimens with caution and may consider some patients with a positive urine culture and a negative UA to have asymptomatic bacteriuria or sample contamination (11,26). Given the relatively high rate of false-positive results and high rate of false-positive patients and also patients with polymicrobial culture treated with antibiotics, positive urinalysis results for bag specimens require careful interpretation. A false-positive UA may prompt further laboratory tests, unnecessary antibiotic treatment and hospitalization and should lead to a second specimen being obtained by catheterization. However, this approach has a number of drawbacks of which is additional time, extending ED length of stay. (2,9,11).

Dipstick sensitivity and LR- were reliable enough for young infants with negative dipstick results to be considered at relatively low risk of UTI, even if the test was performed on a bag sample. More detailed studies of costs and morbidity are required, to determine the best screening strategy and the consequences of missing or delaying the diagnosis of UTI in patients of this age group (29-31).

Our findings are consistent with those of a large prospective study of infants aged 0 to 3 months, comparing urine collection methods for the diagnosis of UTI (32). In this study, the difference in sensitivity between methods for both LE and NI was not statistically significant and the specificity of LE was lower for UA on bag samples.

Our results for UA on bag samples are consistent with those of three recent studies analyzing UA on samples collected by catheterization (24-26). In a large retrospective cohort with urine specimens collected by catheterization (24), the sensitivity of dipsticks was slightly higher (90.8 %) and their specificity was greater (93.8 %) than reported here. For a smaller, prospective cohort, Kanegaye *et al.* reported excellent diagnostic performances for dipsticks,

with catheterized urine specimens (25). The combination of LE and NI yielded a sensitivity of 95% and a specificity of 96%. Dipstick tests on bag urine specimens are less sensitive, but they may be valid when they yield a negative result and may be useful for current practice conditions in order to avoid invasive tests.

The second main point from this work's data appears to be the difference in dipstick test performance by infant sex as already reported (10). Both dipstick test and microscopy on bag urine specimens have low specificity in female infants 7-92 days aged. Bag-urine specificity of dipstick is high in male infants of the same age and also higher than that of microscopy. Dipstick test on bag specimens may have sufficient specificity in boys to be used as a screening test for UTI. It points out that cultures from bags applied to the perineum have an unacceptably high false-positive rate in girls, in contrast to boys even uncircumcised. These results have implications for current practice given the challenge in obtaining a clean urine specimen from an infant, especially an uncircumcised boy.

Our study has several limitations. The study was non-interventional and no instructions about patient management were issued to the investigators, particularly as concerned the screening strategy to be used and UTI treatment. Practices differed between centers and total UA was not performed systematically on the same urine sample for all patients. The exclusion of patients with incomplete urine testing and various procedures of UA may have introduced bias but was unlikely to have systematically selected urine specimens with altered test performance characteristics.

Due to the exclusion of patients with no or incomplete urinalysis and the influence of clinical risk factors (age, sex) on the likelihood of clinicians ordering urine tests, our results for UA

performances by age and sex should be interpreted with caution, potentially limiting the generalizability of our findings.

The rate of UTI in our sample was higher than previously reported (24, 25, 32), possibly due to the selection of bagged urine specimens, as estimates of UTI prevalence are known to be lower for catheterized samples than for bag samples (11).

Dipstick results were interpreted with an automated colorimetric analyzer or by visual comparison with a colorimetric scale at different centers, and the results may not have been interpreted uniformly. Gram staining was not performed systematically during the microscopic examination.

Finally, although we used NICE recommended definition of UTI as $\geq 100\ 000$ CFU/mL of a single urinary pathogen for specimens obtained with noninvasive procedure (12) other definitions use different bacterial concentrations or combination of a positive UA and a positive culture to define true UTI (9, 26). Our definition may be considered as a « flawed gold standard » and the « false positive » of the gold standard as an asymptomatic bacteriuria or a contamination, that in this case leads to bias in terms of underestimation of sensitivity of the urine dipstick (26).

In summary, dipsticks are an attractive screening method with potential advantages over microscopy for samples collected in bags. In case of catheterization failure, and clinical or parental preference, bag specimens are obtained. Although the diagnosis of UTI cannot be established reliably through urinalysis and cultures of urine collected in a bag, the bag urine dipstick performances are useful in case of negative result to rule out a UTI and to avoid more invasive procedures.

The findings that pointed the male-female differences in bag urine dipstick performance, suggest that bag-urine specificity of dipstick may be unacceptably low in girl infants but may be reliable in male infants of the same age even uncircumcised.

The performance of dipstick tests on bag specimens may guide the clinician's choice of collection method and ability to interpret bag dipstick urinalysis in young febrile infants.

Acknowledgments: We thank the members of the Pronour Study Group: Francis Perreaux, Muriel Beliah, Jeremie Bled, Laure Clech, Marie-Noelle Dufourg, Alix Mollet, Géraldine Poirot, Souha Siouti, Pascale Trioche Eberschweiler, Bénédicte Vrignaud, Elyse Launay, Céline Robin, Marion Boivin, Arnaud Legrand, Béatrice Pellegrino, Catherine Chotard, Didier Armangaud, Renaud de Tournemir, Elisabeth Caron, Céline Gandon, Valérie Maghraoui, Elisabeth Marc, Alain Martinot, Valérie Hue, Marie Aurel, Isabelle Pruvost, Aimée Dorkenoo, Fakhreddine Maiz, Angèle Dejean de la Batie, Alexandre Pupin, Nathalie Garrec, Julie Chognot, Annie Sfez, Xavier Durrmeyer, Delphine Delalande, Murielle Louvel, Isabelle Labedan, Ines Layouni, Barbara Azcona, Juliette Berquier, Hélène Lehors, Valérie Brémond, Michèle Portas, Emmanuelle Bosdure, Claude Somma, Marie Edith Coste, Aurélie Boutin, Feriella Louillet, Martine Grall-Lerosey, Madalina Dumitrescu, Henri Panjo.

REFERENCES

1. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS (1998) Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* Aug;102(2)
2. Bachur R, Harper MB (2001) Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Arch Pediatr Adolesc Med* Jan;155(1):60-5
3. Watt K, Waddle E, Jhaveri R (2010) Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PLoS ONE* 5(8):e12448
4. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, Schor J, Bank D, Shaw KN, Kuppermann N (2005) Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 116(3): 644–648
5. Bonadio W, Maida G (2014) Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J*.33(4):342–344
6. Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, Koa HA, Hung HY, Hsu CH, Hsieh WS, Yang DI, Huang FY (2000) Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 105(2)
7. Tullus K (2011) Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol*. Nov;26(11):1923-6
8. Etoubleau C, Reveret M, Brouet D, Badier I, Brosset P, Fourcade L, Bahans C, Garnier F, Blanc P, Guignonis V.(2009)Moving from bag to catheter for urine

- collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures. *J Pediatr Jun*;154(6):803-6
9. Roberts KB (2011) Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics Sep*;128(3):595-610.
 10. McGillivray D, Mok E, Mulrooney E, Kramer MS (2005) A head-to-head comparison: "clean-void" bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatr Oct*;147(4):451-6
 11. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS (2000) Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr Aug*;137(2):221-6
 12. NICE clinical guideline: CG54 Urinary tract infection in children. August 2007.
 13. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J.(2005)Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr Apr 5*;5(1):4
 14. Gorelick MH, Shaw KN (1999) Screening tests for urinary tract infection in children: a metaanalysis. *Pediatrics 104*(5)
 15. Coutinho K, Stensland K, Akhavan A, Jayadevan R, Stock JA (2014) Pediatrician noncompliance with the American Academy of Pediatrics guidelines for the workup of UTI in infants. *Clin Pediatr (Phila) Oct*;53(12):1139-48
 16. Baker MD, Bell LM, Avner JR (1993) Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med 329*(20):1437–1441
 17. Baraff LJ(2000) Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med 36*(6):602–614
 18. Lunn A, Holden S, Boswell T, Watson AR (2010) Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. *Arch Dis Child 95*(3):193–197
 19. Dayan PS, Bennett J, Best R, Bregstein JS, Levine D, Novick MK, Sonnett FM, Stimell-Rauch ML, Urtecho J, Wagh A, Miller SZ (2002) Test characteristics of the urine Gram stain in infants, < or = 60 days of age with fever. *Pediatr Emerg Care 18*(1):12–14
 20. Hoberman A, Wald ER, Penchansky L, Reynolds EA, Young S.(1993) Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. *Pediatrics 91*(6):1196–1199
 21. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M (1996) Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J 15*(4):304–309
 22. Shaw KN, McGowan KL, Gorelick MH, Schwartz JS.(1998) Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best ? *Pediatrics 101*(6)
 23. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M (2010) Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr 99*(4):581–584
 24. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, Schunk JE, Sheng X, Blaschke AJ, Byington CL.(2014) Dipstick screening for urinary tract infection in febrile infants. *Pediatrics May*;133(5):1121-7
 25. Kanegaye JT, Jacob JM, Malicki D (2014) Automated urinalysis and urine dipstick in the emergency evaluation of young febrile children. *Pediatrics Sep*;134(3):523-9
 26. Schroeder AR, Chang PW, Shen MW, Biondi EA, Greenhow TL (2015) Diagnostic Accuracy of the Urinalysis for Urinary Tract Infection in Infants < 3 Months of Age. *Pediatrics May 25*. DOI: 10.1542/peds.2015-0012

27. Nelder, J. A., R. W. M. Wedderburn. (1972) Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 135: 370–384
28. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantell RH (2002) Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 156(1):44–54
29. Dayan PS, Hanson E, Bennett JE, Langsam D, Miller SZ (2004) Clinical course of urinary tract infections in infants younger than 60 days of age. *Pediatr Emerg Care* 20(2):85– 88
30. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, et al; American Academy of Pediatrics Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee (2010) Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics* 126(6):1074–1083
31. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Agrawal D, Mao J, Dayan PS; American Academy of Pediatrics Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee UTI Study Group (2014) Outpatient management of young febrile infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care* Sep;30(9):591-7
32. Schroeder AR, Newman TB, Wasserman RC, Finch SA, Pantell RH (2005) Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* Oct;159(10):915-22

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of eligible infants with or without complete urinalysis (UA)

n (%)	Eligible infants	Eligible infants	p
	with complete UA n=596	without complete UA n=401	
Boys	363 (61)	250 (62)	0.65
Age < 30 days	104 (17)	96 (24)	0.01
Clinical appearance moderately or very ill	205 (36)	128 (32)	0.35
Maximal temperature $\geq 39^{\circ}\text{C}$	54 (9)	32(8)	0.54

Table 2. Dipstick test characteristics to detect urinary tract infection

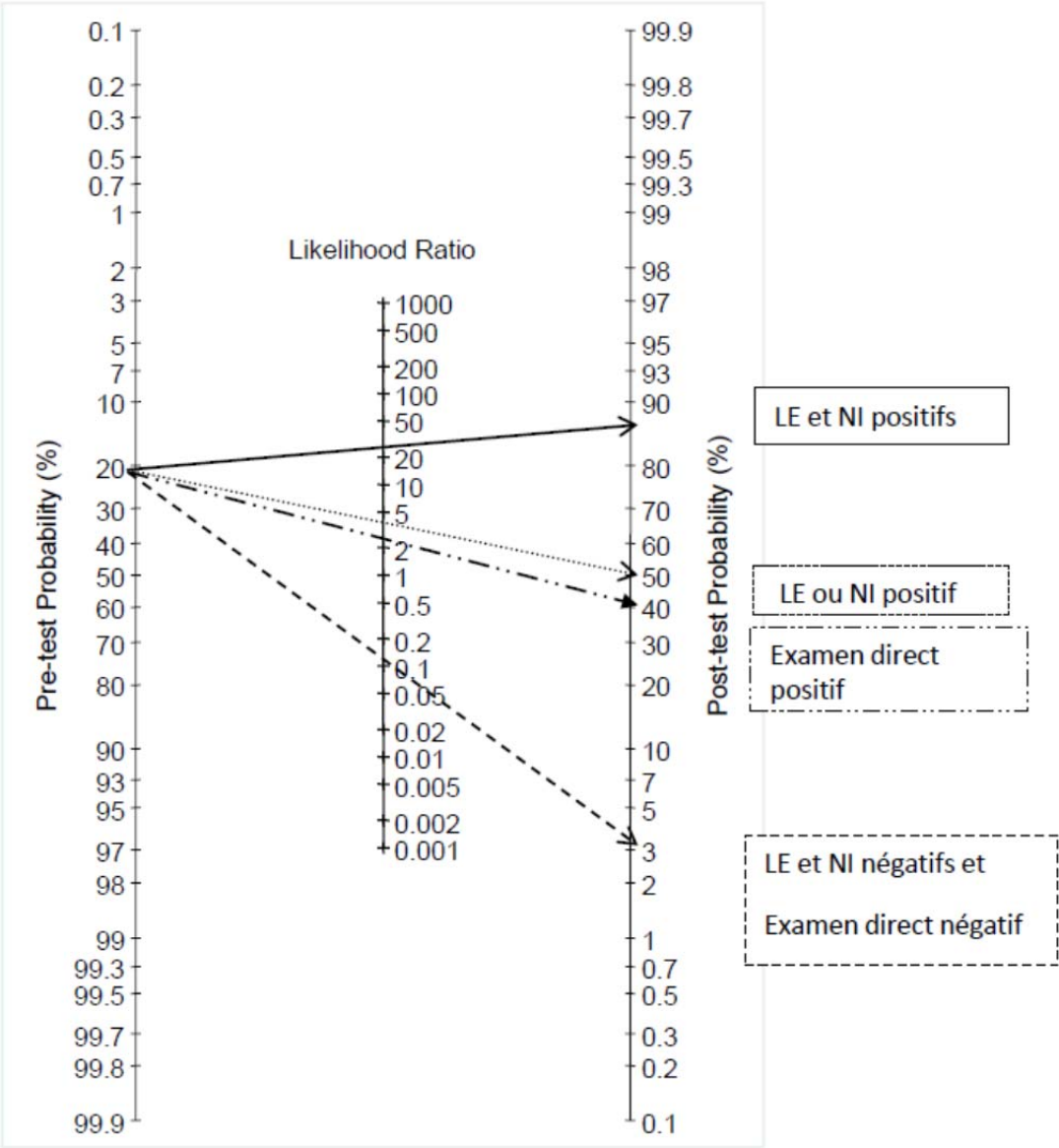
Dipstick Test	Sensibility	Specificity	LR+	LR-
UTI threshold colony count \geq 100000 CFU/mL				
\geq traces LE and/or NI	88.5 (81.1-93.7)	78.1 (74.1-81.7)	4.03 (3.37-4.83)	0.15 (0.09-0.25)
> traces LE and/or NI	82.8 (77.5-91.5)	88.6 (85.5-91.3)	7.26 (5.8-9.2)	0.15 (0.10-0.26)
\geq traces LE and NI	51.8 (42.1-61.4)	98.2 (96.6-99.2)	28.3 (14.5-55.5)	0.50 (0.40-0.59)
UTI threshold colony count \geq 50000 CFU/mL				
\geq traces LE and/or NI	88.4 (81.0-93.7)	79.2 (74.7-83.3)	4.26 (3.45-5.26)	0.15 (0.09-0.25)
> traces LE and/or NI	83.9 (75.8-90.2)	90.2 (86.6-93.0)	8.53 (6.2-11.8)	0.18 (0.12-0.28)
\geq traces LE and NI	51.4 (41.6-61.1)	99.2 (97.6-99.8)	61.8 (19.7-194)	0.49 (0.40-0.60)

Sensitivity and specificity are presented as % and 95% CIs. LRs are presented with 95% CIs.

Table 3. Diagnostic characteristics and comparisons of dipstick tests (\geq traces LE and/or NI) with microscopic urinalysis of bag specimens, for the total population and by subgroups to detect UTI (colony count $\geq 100\,000$ CFU/mL)

Test performances and subgroups	Test performances (95% CI)				<i>p</i>
	Dipstick		Microscopy		
Sensitivity (%)					
Total (n=596)	88.5	(81.1-93.7)	90.1	(83.2 - 95.0)	0.68
Boys (n=363)	87.8	(78.7-94.0)	89.0	(80.2 - 94.9)	1.00
Girls (n=233)	90.3	(74.2-98.0)	93.5	(78.6 - 99.2)	1.00
≤ 30 days (n=104)	92.6	(75.7-99.1)	92.6	(75.7 - 99.1)	1.00
> 30 days (n=492)	87.2	(78.3-93.4)	89.5	(81.1 - 95.1)	0.69
Specificity (%)					
Total	78.1	(74.1-81.7)	66.5	(62.1 - 70.7)	< 0.001
Boys	90.7	(86.7-93.9)	71.9	(66.2 - 77.1)	< 0.001
Girls	60.4	(53.3-67.2)	58.9	(51.8 - 65.8)	0.71
≤ 30 days	84.4	(74.4-91.7)	67.5	(55.9 - 77.8)	0.006
> 30 days	76.8	(72.4-80.9)	66.3	(61.4 - 70.8)	< 0.001
LR+					
Total	4.03	(3.37-4.83)	2.69	(2.34 - 3.09)	< 0.001
Boys	9.49	(6.52-13.8)	3.17	(2.59 - 3.87)	< 0.001
Girls	2.28	(1.86-2.80)	2.28	(1.88 - 2.75)	0.42
≤ 30 days	5.94	(3.49-10.1)	2.85	(2.03 - 4.00)	0.002
> 30 days	3.77	(3.10-4.58)	2.65	(2.27 - 3.10)	< 0.001
LR-					
Total	0.15	(0.09-0.25)	0.15	(0.08 - 0.26)	0.87
Boys	0.13	(0.08-0.24)	0.15	(0.08 - 0.28)	0.46
Girls	0.16	(0.05-0.47)	0.11	(0.02 - 0.42)	0.42
≤ 30 days	0.09	(0.02-0.33)	0.11	(0.03 - 0.42)	0.10
> 30 days	0.17	(0.10-0.29)	0.16	(0.08 - 0.30)	0.96

Figure 2: Fagan’s nomogram for urine dipsticks and microscopic urinalysis for detecting urinary tract infection



Microscopic UA was defined as positive if the WBC count was ≥ 10 per HPF, and/or at least 1 bacterium was detected on Gram-staining and negative if the WBC count was < 10 per HPF and no bacterium on Gram-staining if performed.