



**HAL**  
open science

# Développement et validation interne d'un outil de diagnostic des infections bactériennes invasives chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois

Sebastien Walser

## ► To cite this version:

Sebastien Walser. Développement et validation interne d'un outil de diagnostic des infections bactériennes invasives chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02304276

**HAL Id: dumas-02304276**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02304276>**

Submitted on 3 Oct 2019

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 243

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Développement et validation interne d'un outil de diagnostic  
des infections bactériennes invasives chez le nourrisson  
fébrile âgé de moins de trois mois

Présentée et soutenue publiquement  
le 15 octobre 2018

Par

***Sébastien WALSER***

Né le 26 février 1988 à Issy-les-Moulineaux (92)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Vincent Gajdos, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Labrune, PU-PH

M. Le Professeur Ralph Epaud, PU-PH

Mme Le Docteur Mathilde Letouzey, PH

## **Remerciements :**

A mon président de jury et directeur de thèse le **Professeur Vincent Gajdos**, pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet, puis dirigé durant mon année de master 2 et la rédaction de cette thèse.

Au **Professeur Philippe Labrune**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et de m'accorder sa confiance en m'accueillant pour mes premiers pas de jeune pédiatre dans son service.

Au **Professeur Ralph Epaud**, pour avoir accepté d'évaluer mon travail en faisant partie de ce jury.

Au **Docteur Mathilde Letouzey**, ma première chef de clinique, pour avoir accepté d'évaluer mon travail en faisant partie de ce jury, et qui s'est toujours montrée disponible dans nos travaux communs.

## Les autres remerciements :

A mes parents, un grand merci pour avoir toujours été présents, et pour m'avoir aidé durant l'ensemble de mes études. Je n'y serais jamais arrivé sans vous. Et cela ne se limite pas aux études...

Delphine, ma petite grande sœur, pour toujours être présente malgré l'éloignement, qui a toujours été pour moi un exemple, et mon beau Loulou, qui nous a fait un immense plaisir en rejoignant notre famille

Aux Bolides qui ont permis d'illuminer ces longues années d'études. On n'est peut-être pas les plus intelligents mais on s'est bien marré, des parties de bab, aux apéros sur les quais en passant par les séjours à Bayonne et le ski (on en aura gonflé des ballons), jusqu'à jouer de la vuvuzela à mon mariage (et pas que... !). La relève est assurée avec les minis bolides.

A mes témoins pour leur présence et leur écoute de mes plaintes perpétuelles.

A mes filleuls, Apolline et Eliott, et merci à leurs parents pour leur confiance.

A mes compagnons du Parc, parce que c'est un concept d'aller voir un match sous la pluie, en plein hiver, par un temps glacial. Et pourtant on en redemande !!!

A toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au décours de mes différents stages, qui m'auront aidé à me construire ma propre personnalité de pédiatre. Et à tous mes cointernes, avec qui j'aurai passé de sacrés bons moments (de ma future co-chef, et mon témoin, à la team 999, et à tous ceux que je ne cite pas mais que je n'oublie pas)

Et enfin, je remercie ma femme, Amélie, pour son aide, sa patience et son soutien indéfectible. Elle me redonne confiance et arrive à me canaliser, ce qui n'est pas chose facile.

## Table des matières

<b>I-</b>	<b>Résumé</b> .....	6
<b>II-</b>	<b>Abréviations</b> .....	7
<b>III-</b>	<b>Introduction</b> .....	8
	a. Problématique générale.....	8
	b. Définitions des infections bactériennes sévères et invasives.....	9
	c. Prise en charge des infections bactériennes chez le nourrisson âgé de moins de trois mois .....	10
	d. Outils diagnostiques disponibles.....	11
	e. Différencier une infection virale d'une infection bactérienne .....	11
	f. Nouvelles méthodes moléculaires de diagnostic de la fièvre.....	12
	g. Objectifs du travail .....	13
<b>IV-</b>	<b>Patients et méthodes</b> .....	14
	a. Etude PRONOUR.....	14
	b. Construction de l'outil diagnostique .....	15
	i. Construction d'une règle de décision clinique .....	15
	ii. Sélection des variables prédictives : régression logistique univariée .....	15
	iii. Modèles de régression logistique multivariée : probabilité d'infection .....	16
	iv. La partition récursive : règle de décision clinique (40,41) .....	19
	c. Performances du modèle .....	20
	i. Evaluation du modèle.....	20
	ii. Validation interne .....	21
	d. Objectifs secondaires .....	22
	i. Application aux IBS .....	22
	ii. Apport de l'examen clinique .....	22
	e. Logiciel utilisé .....	22
<b>V-</b>	<b>Résultats</b> .....	23
	a. Description de la population .....	23
	b. Sélection des variables .....	24
	c. Modèle logistique multivarié .....	26
	i. Choix des variables .....	26
	ii. Analyse du modèle .....	27
	d. Partition récursive .....	35
<b>VI-</b>	<b>Discussion</b> .....	37

a.	Résumé et interprétation des résultats .....	37
b.	Mode de présentation du score.....	39
c.	Conclusion générale et perspectives .....	40
<b>VII-</b>	<b>Références.....</b>	<b>41</b>
<b>VIII-</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>46</b>
a.	Scores clinico-biologiques existants.....	46
b.	Pas-à-pas : prise en charge de la fièvre du nourrisson de moins de 3 mois.....	47
c.	Exemples de modèles.....	48
i.	Patient atteint d'une IBI (tiré de la cohorte Pronour).....	48
ii.	Patient non atteint d'une IBI (tiré de la cohorte Pronour).....	49

## I- Résumé

Introduction : La prise en charge des nourrissons âgés de moins de 3 mois est hétérogène. L'objectif était de développer un outil de prédiction du risque des infections bactériennes invasives (IBI) chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, consultant aux urgences pédiatriques pour fièvre.

Matériel et méthodes : Pronour est une étude prospective observationnelle, de cohorte, multicentrique, dans 15 centres d'urgences pédiatriques français, menée entre octobre 2008 et mars 2011. L'évènement retenu est l'IBI et la population de référence est constituée des nourrissons fébriles non porteurs d'une IBI, en excluant ceux atteints d'une infection bactérienne sévère (IBS). Nous avons construit l'outil suivant deux techniques : la partition récursive et la régression logistique multivariée, avec une approche selon la zone grise, permettant de classer les nourrissons en trois groupes. Nous avons évalué les performances du modèle final grâce à son pouvoir discriminant et nous avons recherché une sensibilité de 100%. La validation interne a été évaluée par la méthode de rééchantillonnage par bootstrap.

Résultats : 2024 nourrissons ont été inclus dans l'étude Pronour ; nous avons travaillé sur 1824 nourrissons n'ayant pas d'IBS. Nous avons retenu un score par régression logistique multivariée, la partition récursive n'ayant pas montré de résultats utilisables. Les variables utilisées pour le modèle final étaient : la température mesurée aux urgences et les dosages de la PCT, de la CRP et des PNN. L'aire sous la courbe du modèle était de 0,959 (0,933-0,992), la sensibilité de 100% (93,6-100) et la valeur prédictive négative de 100% (99,9-100). Ce modèle a permis de classer les nourrissons en trois groupes : les nourrissons sans IBI (1027 soit 63,1%), les nourrissons nécessitant une surveillance ou des examens complémentaires (566 soit 34,7%) et les nourrissons avec une IBI très probable (35 soit 2,2%).

Conclusion : Nous avons pu créer un outil performant de diagnostic des IBI chez les nourrissons fébriles âgés de moins de 3 mois, permettant l'identification des nourrissons potentiellement atteints d'une IBI. Il pourrait permettre une diminution du nombre d'hospitalisations et d'antibiothérapies. Une validation externe de ce score est nécessaire.



## II- Abréviations

ARN : Acide ribonucléique

AUC : Area under curve (aire sous la courbe)

BU : Bandelette urinaire

CRP : Protéine C-Réactive

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

HAS : Haute autorité de santé

IBI : Infection bactérienne invasive

IBS : Infection bactérienne sévère

IQ : Inter-quartile

LCR : Liquide céphalo-rachidien

NFS : Numération formule sanguine

PCT : Procalcitonine

PL : Ponction lombaire

PNN : Polynucléaires neutrophiles

ROC : Receiver operating characteristic

RVP : Rapport de vraisemblance positif

RVN : Rapport de vraisemblance négatif

YIOS : Young infant observation scale

### III- Introduction

#### a. Problématique générale

La fièvre est un des motifs les plus fréquents de consultation des jeunes nourrissons. On considère qu'entre 0,5 et 1,14% des nouveau-nés consulteront aux urgences pour un épisode de fièvre avant l'âge de trois mois (1), et que cela représente environ 0,27% des consultations aux urgences pédiatriques (2) (environ 2300000 consultations en 2014 (2)). Avant l'âge de trois mois, la prévalence des IBS est élevée, évaluée selon les études entre 5 et 15%, dont 0,5 à 3% d'IBI (méningites et bactériémies) (2,3). La reconnaissance des nourrissons porteurs d'infection bactérienne est particulièrement difficile à cet âge et aucun des scores actuellement existants ne permet de discriminer de manière suffisamment fiable les infections bactériennes sévères des autres infections (4). Ces scores sont peu connus et guère utilisés au sein des services français d'urgences pédiatriques. On observe par ailleurs une diminution du suivi des recommandations avec l'expérience du praticien. Cette diminution du suivi des recommandations va dans le sens d'une diminution du nombre d'exams complémentaires et de la mise en route d'antibiothérapies probabilistes (4). Pantell (5) a également décrit une augmentation de la précision clinique des médecins avec l'expérience, avec une sensibilité diagnostique du seul examen clinique pour les IBI de 97,1% et une spécificité de 35,5%, contre une sensibilité des stratégies proposées dans les recommandations de 95,2% pour une spécificité de 35,2%.

Parmi les outils prédictifs d'infection bactérienne sévère, les marqueurs inflammatoires, en particulier la PCT, réputée pour être l'outil actuellement disponible de détection des infections bactériennes le plus spécifique et avoir une cinétique d'ascension très rapide, font l'objet de nombreuses études. Des travaux récents ont montré que les performances de la PCT étaient très bonnes, en particulier pour la prédiction des infections bactériennes invasives (méningites et bactériémies) (4,6–9). La PCT est maintenant utilisée en pratique courante dans les services de pédiatrie et est disponible facilement.

## b. Définitions des infections bactériennes sévères et invasives

Les IBS regroupent un ensemble de pathologies infectieuses dont le diagnostic devrait être fait par l'isolement d'une bactérie au sein d'un tissu biologique. On retrouve donc :

- les bactériémies : présence d'un germe pathogène dans le sang circulant, retrouvé par une hémoculture positive après mise en culture (il n'y a pas d'examen direct dans cet examen). Il est important dans une bactériémie de chercher une éventuelle porte d'entrée afin de débiter le traitement spécifique le plus précocement possible. Les principaux germes retrouvés chez le nourrisson âgé de moins de trois mois sont : *Streptococcus* du groupe B, *Escherichia Coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis* et *Listeria monocytogenes*. Le germe le plus souvent retrouvé est E.Coli (1), avec une augmentation de la résistance à l'ampicilline depuis plusieurs années (10). L'incidence de l'infection à *Streptococcus* du groupe B est en diminution, notamment grâce au dépistage et au traitement de la mère durant la grossesse. La troisième cause historique est l'infection à *Listeria*, en diminution depuis plusieurs dizaines d'années (5,11), principalement chez les nouveau-nés prématurés et dans les premières heures de vie. Actuellement, l'infection à *Listeria* est dépassée par les infections à entérocoques et à staphylocoques dorés (12). Tous ces germes correspondent aux infections retrouvées chez le nourrisson de moins de 3 mois, après le retour au domicile, et sont très majoritairement sensibles à l'antibiothérapie par une céphalosporine de troisième génération seule (89%) ou associée à de la gentamycine (96%) (13).
- les méningites bactériennes : inflammation des méninges et du LCR liée à une contamination par un germe qui s'y développe. Le diagnostic est réalisé grâce à la ponction lombaire et le germe peut être retrouvé dès l'examen direct du LCR à l'aide d'une coloration de Gram. Les germes responsables sont les mêmes que dans les bactériémies.
- les autres IBS sont : infections urinaires, pneumopathies, gastro-entérites, infections ostéo-articulaires et infections des tissus mous.

Les IBI constituent un sous-groupe des IBS regroupant les bactériémies et les méningites bactériennes, et sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques. Les risques principaux sont, à la phase aiguë, le choc septique et le décès, avec une évolution rapide

chez le nourrisson, et, à plus long terme, des troubles neurologiques comme l'épilepsie et les troubles du développement. Les difficultés de diagnostic sur le seul examen clinique expliquent les prises en charge conservatrices à cet âge.

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

Il n'existe pas de recommandation française spécifique récente pour la prise en charge de la fièvre du nourrisson âgé de moins de trois mois (la dernière parution date de 2002 (14)). Les mises à jour par la HAS les plus récentes (octobre 2016) traitent uniquement de la prise en charge symptomatique et n'évoquent pas cette tranche d'âge particulière (15). La dernière mise à jour du National Institute for Health and Care Experience date de 2005 (16) et préconise la réalisation d'une évaluation clinique systématique en trois points : la température, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire. Classiquement, de nombreux signes cliniques sont considérés comme des facteurs augmentant la probabilité d'IBS : les facteurs de risques d'infection néonatale précoce (rupture de la poche des eaux de plus de 12 heures, prélèvement vaginal positif à streptocoque du groupe B, fièvre maternelle pendant le travail, liquide amniotique teinté), âge inférieur à 30 jours, mauvaise apparence clinique lors de l'évaluation médicale, présence de troubles neurologiques, respiratoires ou hémodynamiques, ou de signes de déshydratation. Pour tous les nourrissons, la réalisation d'un bilan biologique comprenant la numération formule sanguine, la CRP, la PCT, une hémoculture, un examen des urines (par BU ou ECBU), la réalisation d'une radiographie de thorax en cas de signes respiratoires, ainsi qu'un examen des selles en cas de diarrhées, est recommandée. La ponction lombaire est recommandée systématiquement avant l'âge d'un mois, en cas de mauvaise apparence clinique ou si la numération de globules blancs est inférieure à 5000/mm<sup>3</sup> ou supérieure à 15000/mm<sup>3</sup>. La mise en route d'une antibiothérapie est recommandée dans les mêmes situations. L'antibiothérapie utilisée doit comprendre une céphalosporine de troisième génération associée à une molécule active contre la *Listeria*. Quand une ponction lombaire ou une antibiothérapie est indiquée, l'hospitalisation est systématique pour la surveillance de l'évolution et la mise en route de l'antibiothérapie intraveineuse. En cas de doute diagnostique (fièvre précoce de moins de 6 à 12h, bilan inflammatoire et infectieux ne permettant pas de trancher...), une hospitalisation en zone de

courte durée ou en hospitalisation conventionnelle pour une surveillance de l'évolution clinique et biologique du nourrisson est habituelle.

#### d. Outils diagnostiques disponibles

Il existe de nombreux scores afin d'aider au diagnostic qui sont décrits en annexe. Tout d'abord le score YIOS (17), validé chez le nourrisson âgé de moins de deux mois, qui prend en compte l'affect, l'état respiratoire et la perfusion périphérique, et est d'utilisation simple et rapide en pratique clinique. Chaque paramètre est coté entre 1 (normal) et 5 (atteinte sévère). Un score inférieur à 7 indique un faible risque d'infection bactérienne sévère, avec une sensibilité de 76%, une spécificité de 75% et une VPN de 96% (17).

Par ailleurs, il existe de nombreux scores clinico-biologiques (3,18–21), comme les critères de Boston ou de Philadelphie, qui prennent en compte des éléments de l'anamnèse (vaccination, antibiothérapie, hospitalisation maternelle...), de l'examen clinique (apparence clinique, état respiratoire, état hémodynamique...), et les examens complémentaires (NFS, ECBU, radiographie du thorax...). Ces scores permettent la classification des nourrissons fébriles en deux groupes de risque, faible ou élevé. Ces scores ont une VPN comprise entre 90 et 100% et une sensibilité d'environ 90% pour la détection de l'ensemble des IBS (3,4).

L'ensemble de ces scores cliniques et clinico-biologiques ont plusieurs limites. Tout d'abord, ces scores ont été développés afin de diagnostiquer les IBS, ils ont une sensibilité d'environ 90% et une VPN de 90-100% pour détecter les IBI. D'autre part, ces scores ne prennent pas en compte les nouveaux outils diagnostiques que sont les marqueurs inflammatoires (PCT et CRP) aujourd'hui largement utilisés. En pratique clinique, ces scores sont peu, voire pas, utilisés en France.

#### e. Différencier une infection virale d'une infection bactérienne

La principale problématique de la fièvre du nouveau-né est de déterminer si son origine est bactérienne ou virale et de débiter une prise en charge spécifique. Une étude a cherché à déterminer les protéines de l'inflammation permettant une meilleure discrimination, et il apparaît qu'un modèle associant la CRP, l'interféron gamma et la cytokine TRAIL aurait une

bonne sensibilité (22). Ce modèle a été validé chez les enfants entre trois mois et 18 ans, et a une sensibilité de 94% et une spécificité de 90%, soit de meilleures performances que la CRP (sensibilité 88% et spécificité 73% pour un seuil de 40 mg/L) ou la PCT seules (sensibilité 63% et spécificité 82% pour un seuil à 0,5 ng/mL) au sein de leur cohorte (23). Une autre étude a effectué une validation de ce score sur une cohorte d'enfants fébriles âgés de deux à 60 mois avec des signes cliniques d'infection respiratoire basse ou une fièvre sans point d'appel, et retrouve une sensibilité à 87% (IC<sub>95%</sub> : 75,8 – 93,1), une spécificité à 91% (IC<sub>95%</sub> : 87,9 – 93,6), une VPP à 60% (IC<sub>95%</sub> : 49,9 – 70,1) et une VPN à 98% (IC<sub>95%</sub> : 95,6 – 98,9) (24).

Ces études n'ont pas été réalisées chez le nouveau-né âgé de moins de trois mois et incluent des adultes. Elles nécessiteraient des explorations complémentaires chez le nourrisson de moins de trois mois.

#### f. Nouvelles méthodes moléculaires de diagnostic de la fièvre

De nouvelles méthodes biomoléculaires, par signature ARN, sont actuellement développées afin d'aider au diagnostic d'infection bactérienne lors d'épisodes de fièvre. Une étude publiée par Herdeberg (25) a permis de déterminer une bio-signature ARN de deux transcrits, en réalisant un score pronostic, permettant de différencier infections bactériennes et virales, chez des patients âgés de moins de 17 ans, consultant aux urgences pour fièvre et nécessitant une prise de sang. Des sensibilités de 91,7% pour les infections bactériennes et de 90% pour les infections virales, et des spécificités respectives de 96% et 95,8% ont été retrouvées. En appliquant leur score à deux bases de données déjà publiées, une AUC comprise entre 89,2% et 96,6% a été déterminée.

Mahajan et al (26) ont également recherché des bio-signatures à ARN, mais chez des nourrissons de moins de 60 jours, consultant pour fièvre aux urgences pédiatriques. Ils ont pu déterminer un panel de 66 gènes permettant la distinction infection bactérienne ou virale avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 89%, et un second panel de 10 gènes permettant la distinction de bactériémie ou non, avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 95%. La bio-signature a été comparée avec le YIOS score et permet une amélioration des capacités prédictives d'infection bactérienne, avec une augmentation de l'AUC de 0,37.

Kaforou et al (27) ont appliqué la technique de bio-signatures de deux gènes de Herdeberg à la population de l'étude de Mahajan, afin de fournir une validation supplémentaire. Pour les enfants ayant un diagnostic certain d'infection bactérienne ou virale, la sensibilité du test était de 88,8% (IC<sub>95%</sub> : 80,3 – 94,5), la spécificité de 93,7% (IC<sub>95%</sub> : 87,4 – 97,4) et l'AUC de 0,96 (IC<sub>95%</sub> : 0,93 – 0,98). En revanche, l'interprétation des résultats des patients ayant des signes inflammatoires d'infection bactérienne, avec des cultures stériles ou des prélèvements virologiques négatifs, était peu concluante, puisque l'AUC était 0,8 dans le cas de tests viraux négatifs et de 0,91 en cas de tests viraux non réalisés.

Ces tests, et notamment la signature à deux gènes, doivent être évalués dans d'autres populations, mais pourraient fournir une aide au praticien au lit du patient, rapidement disponible, afin de différencier infections virales et bactériennes.

#### g. Objectifs du travail

L'objectif de ce travail était la construction et la validation interne d'un outil d'aide à la décision clinique pour la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois, qui consultent aux urgences pédiatriques pour fièvre, à partir d'une cohorte observationnelle multicentrique. Plus précisément, il s'agissait de mettre au point un outil de prédiction des infections bactériennes invasives, d'utilisation simple dans la pratique courante, et dont les performances soient suffisantes pour sous-tendre une règle de décision clinique. Disposer d'un tel outil devrait permettre de limiter les traitements antibiotiques et les explorations invasives sans prendre le risque de ne pas prendre en charge de manière optimale une IBI. Ce travail a été réalisé sur les données de l'étude PRONOUR (clinical trial : NCT00800488).

## IV- Patients et méthodes

### a. Etude PRONOUR

Le travail de ce mémoire a été effectué sur l'analyse des données de l'étude PRONOUR, cohorte multicentrique, menée entre octobre 2008 et mars 2011, dans 15 centres d'urgences pédiatriques français. Tous les nourrissons âgés de 7 à 92 jours, consultant aux urgences pédiatriques, avec une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  mesurée au domicile ou lors de l'accueil aux urgences, étaient éligibles. Les nourrissons présentant une prise d'antibiotiques datant de moins de 48 heures ou une comorbidité majeure (un déficit immunitaire connu, une pathologie malformative ou congénitale) n'étaient pas inclus dans l'étude. Les nourrissons âgés de moins de 6 jours n'ont pas été inclus dans l'étude en raison de facteurs de risque d'infection périnatale. Une liste des nourrissons inclus mais non éligibles a été faite et les caractéristiques de ces patients ont été comparées à celles des patients inclus en terme de diagnostic.

Le recueil des données s'est fait de manière prospective, à l'aide d'un cahier de recueil individuel et anonymisé, rempli par le médecin responsable du nourrisson. Les praticiens devaient renseigner des informations sur l'anamnèse périnatale, l'histoire de la maladie, l'examen clinique, les résultats des prélèvements biologiques (biochimie, hématologie et microbiologie) et le diagnostic fait par le médecin prenant en charge le nourrisson. Pour chaque nourrisson, le devenir devait être détaillé : hospitalisation, surveillance ou retour à domicile, ainsi que le traitement mis en place. En cas de retour à domicile, une consultation téléphonique 48 heures après l'inclusion était réalisée afin de connaître l'évolution du nourrisson. Tous les éléments du dossier étaient remplis en insu du taux de PCT qui n'était pas communiqué au praticien (dosage *a posteriori*).

Le diagnostic d'IBI était défini par la présence d'une bactérie pathogène dans le sang ou dans le LCR. Nous avons pris comme population de référence les nourrissons âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques, pour lesquels la cause de la fièvre n'était pas une IBS. Les nourrissons atteints d'une IBS n'ont pas été pris en compte dans notre travail, afin d'avoir une population de référence ne nécessitant pas de prise en charge spécialisée (examens complémentaires invasifs comme la ponction lombaire, antibiothérapie ou hospitalisation).



Les modalités de la prise en charge des patients étaient à la discrétion du praticien, aucune recommandation n'était transmise. Chaque praticien pouvait appliquer les protocoles de prise en charge en vigueur au sein de son service ou les dernières recommandations, nationales ou internationales.

Un jury extérieur pluridisciplinaire, composé de deux bactériologistes et de deux pédiatres spécialisés en maladies infectieuses, ont analysé les cas d'IBI et les cas douteux, à partir du dossier de recueil, en insu du résultat de la PCT et des diagnostics finaux des praticiens.

## b. Construction de l'outil diagnostique

### i. Construction d'une règle de décision clinique

La construction d'une règle de décision clinique se fait selon trois étapes (28,29) :

- création de la règle (ou dérivation),
- validation interne (au sein de l'échantillon ayant servi à la conception) et externe (à un autre échantillon)
- étude de l'impact potentiel sur les pratiques cliniques : évaluation réelle de la règle de décision clinique, avec comparaison des paramètres utilisés lors des étapes de construction et de validation.

Notre travail a concerné les étapes de dérivation et de validation interne de la construction d'une règle de décision clinique. Les étapes suivantes devront faire l'objet d'un travail ultérieur. L'évènement d'intérêt doit être défini de manière claire, binaire et ne doit pas prêter à confusion (30).

### ii. Sélection des variables prédictives : régression logistique univariée

La première étape de la sélection des variables consiste à étudier leur lien avec l'évènement d'intérêt IBI. Les variables d'intérêt sont sélectionnées car le lien avec la variable à expliquer est connu ou parce que l'hypothèse est faite qu'il existe. L'existence d'une association est recherchée par régression logistique univariée. La régression logistique univariée permet d'étudier la relation entre une variable qualitative d'intérêt et une variable explicative,

qualitative ou quantitative. Le seuil retenu pour considérer une variable comme statistiquement dépendante est  $p < 0,10$ . Chaque lien statistique sera ensuite confronté à l'apport clinique de celui-ci.

Les variables explicatives étudiées étaient les antécédents néonataux, les données de l'anamnèse, l'examen clinique et les résultats des examens complémentaires réalisés en première intention de manière assez consensuelle (CRP, PCT, NFS, examen des urines). L'objectif était la réalisation d'un score rapidement disponible aux urgences pédiatriques, tout en diminuant le nombre d'examens complémentaires (principalement la ponction lombaire).

### iii. Modèles de régression logistique multivariée : probabilité d'infection

#### 1. *Probabilité d'infection*

Un modèle logistique multivarié permet l'expression de la variable d'intérêt (présence d'une IBI) en fonction de plusieurs variables explicatives. Ce type de modèle permet le calcul d'une probabilité d'infection à partir de certains éléments simples et la construction d'un score permettant d'estimer une probabilité d'évènement. Durant ce travail, nous avons été limités par le nombre de cas d'IBI, et afin d'incorporer un maximum de variables, nous avons choisi, d'après Concato (31), d'incorporer 1 variable pour 5 évènements dans notre modèle.

#### 2. *Choix des variables explicatives*

Après analyse statistique, nous avons confronté les résultats obtenus avec la pertinence clinique de cette variable dans notre score. Quand le lien entre variable explicative et la variable à expliquer était connu, sa prise en compte dans le modèle multivarié a été « forcée ». Nous avons utilisé la méthode de sélection pas-à-pas pour les autres variables explicatives d'intérêt.

#### 3. *Intégration des variables continues*

L'intégration des variables quantitatives continues dans le modèle a été faite de deux manières différentes : l'intégration de la variable continue et la catégorisation de la variable,

pour obtenir la modélisation la plus précise et la plus discriminante possible. Nous avons recherché la meilleure modélisation du lien entre chaque variable continue et la variable à expliquer, en comparant les modèles linéaires avec les modèles par polynômes fractionnaires. Pour transformer une variable continue en variable catégorielle dichotomique, il fallait déterminer un seuil : celui-ci a été déterminé grâce à l'indice de Youden :  $1 - (\text{sensibilité} + \text{spécificité})$ , permettant de trouver la valeur idéale d'une méthode diagnostique (32). La catégorisation des variables a l'avantage d'être plus facilement retenue par les praticiens et permet une utilisation simple du score, alors qu'une modélisation de la variable continue permet une meilleure représentation de la population.

#### 4. Test d'adéquation

Une fois les modèles réalisés, nous avons testé l'adéquation des modèles aux données par le test d'Hosmer-Lemeshow (33). Il s'agit de comparer la distribution des données prédites par le modèle aux données de l'échantillon par un test du  $\chi^2$ . Le test permet de voir si le modèle représente bien les données de l'échantillon. Afin d'avoir des effectifs suffisamment grands, nous avons regroupé, suivant les probabilités estimées de l'évènement, les profils adjacents entre eux, en sous-groupes de déciles.

Nous avons ensuite comparé les différents modèles obtenus, en comparant leurs performances (34), afin de choisir le modèle permettant de sélectionner le plus de nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois sans IBI. Le lien entre les marqueurs inflammatoires (PCT et CRP) et la variable à expliquer étant connu et très significatif, l'introduction de ces variables dans le modèle a été décidée *a priori*.

#### 5. Interprétation du modèle : approche de la zone grise

L'utilisation du modèle permet d'obtenir un score prédictif d'avoir une IBI et ainsi de pouvoir classer les nourrissons selon des groupes de risque. Afin de déterminer des seuils qui permettent une utilisation pratique du modèle, nous avons décidé d'effectuer une approche par la méthode de la zone grise décrite par Coste et Pouchot (35,36).

Cette méthode permet le classement des patients en 3 groupes distincts (37) :

- un premier seuil permettant d'exclure le diagnostic d'IBI avec certitude, on privilégie alors la sensibilité et la VPN
- un deuxième seuil permettant de retenir le diagnostic d'IBI avec une quasi-certitude, on privilégie alors la spécificité et la VPP
- des valeurs intermédiaires correspondant à la zone grise, valeurs dont la prédiction est trop imprécise pour amener une directive claire (ici, la présence ou non d'une IBI).

Cette illustration permet une meilleure représentation de la population, une interprétation des résultats plus proche de la réalité et permet de s'affranchir de l'inadéquation des résultats entre un modèle binaire et la réalité clinique (38).

Nous avons défini la zone grise en fixant des seuils de probabilités d'IBI : le seuil supérieur correspond à une probabilité d'être malade en cas de positivité supérieure à 50% (rapport de vraisemblance positif minimal), et le seuil inférieur correspond à une probabilité nulle d'être malade en cas de négativité (rapport de vraisemblance négatif maximal). Nous avons défini des probabilités qui nous semblaient acceptables en pratique clinique, et qui permettent de répondre le plus précisément possible à la question posée, en écartant le diagnostic chez un maximum de nourrissons, sans rater de diagnostics. Cette méthode s'appuie sur le théorème de Bayes : on détermine la probabilité post-test d'un outil diagnostique à partir de la probabilité pré-test que l'on multiplie par le rapport de vraisemblance. Cela permet d'être plus représentatif de la réalité de la population des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois.

Une fois construit, nous proposerons une interprétation du score et les conséquences sur la prise en charge, que nous pourrions conseiller au praticien. Nous rechercherons également, en nous aidant d'une variable clinique simple, une proposition de gestion des nourrissons inclus au sein de la zone grise. Nous considérerons alors 2 sous-groupes au sein de cette zone : les nourrissons nécessitant une simple hospitalisation pour surveillance, et ceux nécessitant la mise en route d'une antibiothérapie.

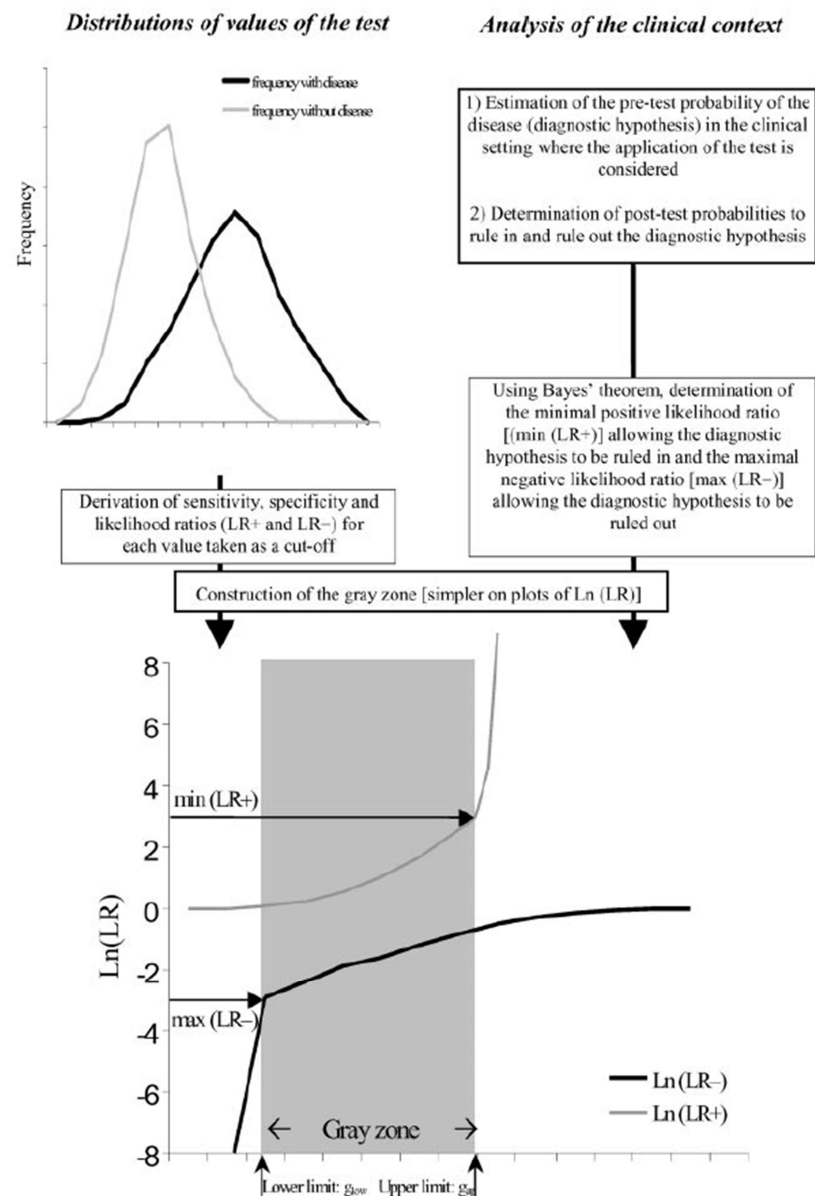


Figure 1 : Schéma explicatif de la construction de la zone grise décrite par Coste et Pouchot (39)

#### iv. La partition réursive : règle de décision clinique (40,41)

La partition réursive permet la division d'un échantillon initial en sous-population, selon les variables sélectionnées en régression logistique univariée, qualitatives ou quantitatives, en fonction d'un évènement d'intérêt. Les variables quantitatives continues sont catégorisées automatiquement par le logiciel dans le but d'obtenir la meilleure discrimination possible de la sous-population en fonction de l'évènement d'intérêt.

Cette méthode s'appuie sur le test du log-rank qui permet de comparer la survie au sein de deux sous-groupes, et ainsi de sélectionner la covariable avec le  $\chi^2$  le plus significatif. Cela permet la réalisation d'un arbre de divisions successives en 2 segments. Les différentes parties d'un arbre peuvent être décrites de la manière suivante : nœud initial ou racine (ensemble de la population), nœuds intermédiaires (sous-populations sélectionnées par les covariables) et des branches correspondant aux alternatives du test. A chaque nœud, le but est de minimiser la variance intra-classe (et donc maximiser la variance inter-classe). Si plusieurs divisions sont admissibles, la division avec la population la plus homogène est choisie. Les règles d'arrêt des divisions sont l'absence de divisions admissibles, le nombre d'observations minimales au sein d'un nœud atteint ou le nombre maximal de nœuds atteints (les seuils sont fixés par l'utilisateur). Cette technique permet la création d'un arbre de décision directement utilisable en pratique, avec une sensibilité maximale (42), mais dont on ne décide pas l'ordre d'utilisation des variables, ni les variables utilisées. On ne peut pas non plus décider d'objectif final, en termes de sensibilité, spécificité, VPN et VPP. L'arbre est construit avec les individus comportant des données pour l'ensemble des variables indiquées au logiciel, au départ du test.

### c. Performances du modèle

#### i. Evaluation du modèle

Nous avons étudié la sensibilité (proportion de sujets malades ayant un test positif) et la spécificité (proportion de sujets non malades ayant un test négatif) réputées indépendantes de la prévalence de la maladie. L'objectif principal de notre étude était d'obtenir un outil permettant de diagnostiquer l'ensemble des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois avec une IBI (soit une sensibilité de 100%), tout en diminuant au maximum le nombre de nourrissons non malades pris en charge en hospitalisation ou par antibiothérapie (soit une spécificité la plus élevée possible).

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la VPP (proportion de sujets malades parmi les tests positifs) et la VPN (proportion de sujets non malades parmi les tests négatifs), valeurs dépendantes de la prévalence de la maladie. A effectifs égaux, la VPP augmente et la VPN diminue si la prévalence de la maladie augmente.

Nous avons ensuite estimé les rapports de vraisemblance positif (test positif chez les malades par rapport aux non malades) et négatif (proportions de sujets avec un test négatif chez les sujets malades par rapport aux non malades), et nous les avons utilisés pour la construction de la zone grise.

Nous avons enfin construit la courbe ROC qui permet d'évaluer les capacités discriminantes du modèle et correspond à la relation entre la sensibilité et la spécificité (soit le taux de faux positifs). Le pouvoir discriminant d'un modèle est déterminé par le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) ROC ; un modèle est considéré comme parfait s'il est proche de 1 et une valeur à 0,5 correspond à un modèle qui ne prédit pas mieux la variable à expliquer que le hasard.

## ii. Validation interne

L'étape de validation interne permet d'analyser les capacités prédictives du modèle et notamment les risques de surestimation des capacités prédictives du modèle aux données qui ont servi à le construire. La méthode utilisée habituellement pour cette étape est la validation croisée, dans laquelle l'échantillon est divisé en deux sous-groupes : un premier (1/3 ou 50% de l'échantillon) pour dériver le modèle (construction) et un deuxième (2/3 ou 50%) pour effectuer la validation interne. En raison du faible nombre de cas de notre évènement, nous avons décidé d'utiliser la méthode du bootstrap, technique de rééchantillonnage, décrite par Bradley Efron (43), qui permet d'utiliser l'ensemble des données, et donc des cas, pour dériver et valider le modèle. La technique de validation par bootstrap est au moins aussi efficace que la validation par fractionnement de l'échantillon (44,45). Le principe est de générer des échantillons aléatoires, par tirages au sort des patients dans l'échantillon initial, avec remise du patient à chaque tirage. Chaque patient peut être contenu de 0 à N fois dans un échantillon contenant N patients. Le nombre de répliques nécessaires de l'échantillon est d'au moins 2000 fois d'après Steyersberg (45) pour obtenir une estimation fiable des valeurs. Les intervalles de confiance à 95% des capacités discriminantes du modèle ont ainsi été obtenus.

#### d. Objectifs secondaires

##### i. Application aux IBS

Nous avons appliqué l'outil diagnostique aux nourrissons avec une IBS, afin d'évaluer les performances. Dans le cadre du modèle multivarié, nous avons créé une variable utilisant les coefficients des différentes variables afin de permettre leur utilisation chez les nourrissons atteints d'une IBS. Les intervalles de confiance à 95% par bootstrap ne peuvent être construits dans ce contexte.

##### ii. Apport de l'examen clinique

L'examen clinique chez le nourrisson n'est pas nécessairement contributif dans le diagnostic des infections bactériennes. Nous avons voulu voir, avec des critères simples (l'aspect clinique pour le praticien prenant en charge l'enfant et le résultat de la bandelette urinaire), si nous pouvions éliminer rapidement un diagnostic de gravité chez des nourrissons.

Ensuite, nous avons appliqué le score YIOS afin d'évaluer ses performances discriminantes au sein de notre population, en utilisant la valeur seuil de 7 comme définie par son étude princeps, et la valeur déterminée par l'indice de Youden.

Nous avons enfin regardé les différences suivant l'évolution de la fièvre : présente ou non au domicile et découverte aux urgences. Les populations étaient comparées entre elles par le test du  $\chi^2$  de Mann-Whitney ou le test exact de Fisher selon les effectifs.

#### e. Logiciel utilisé

Toutes les analyses décrites dans le travail ont été réalisées avec le logiciel STATA version 13.1.



## V- Résultats

### a. Description de la population

Au total, durant les 30 mois de l'étude, 2981 nourrissons ont été admis aux urgences des centres participants et étaient éligibles. 708 nourrissons n'ont pas été inclus pour des raisons logistiques ou un refus parental. Après vérification des critères de non inclusion, du refus secondaire des parents et des perdus de vue, 2204 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi les nourrissons inclus, un diagnostic d'IBI a été porté chez 21 d'entre eux (1,15%), dont 9 méningites (0,4%) et 13 bactériémies (0,7%). Le diagramme de flux est présenté dans la figure 2. La description de la population est décrite dans le tableau 1. Un diagnostic d'IBS, hors IBI, a été posé chez 380 nourrissons. Les 21 cas d'IBI ont donc été comparés à 1803 nourrissons fébriles considérés non porteurs d'une infection sévère.

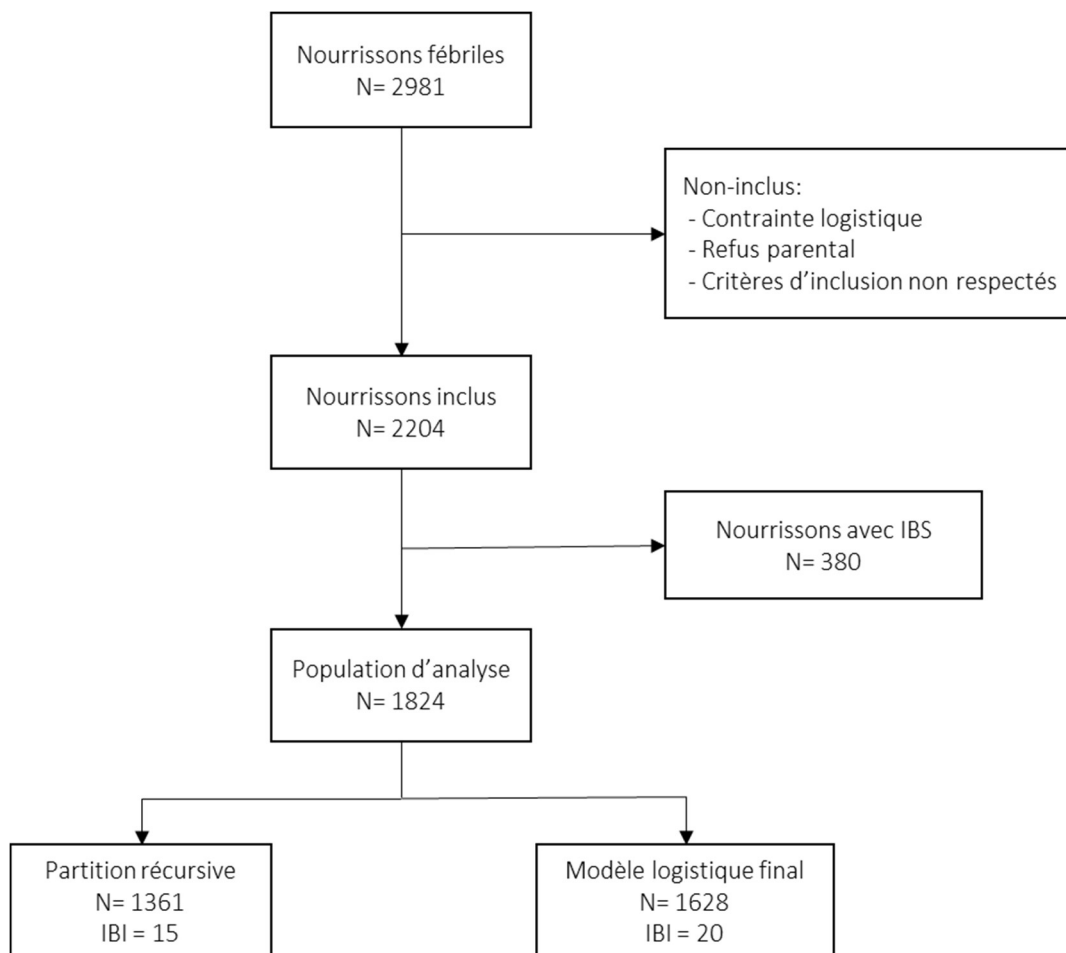


Figure 2 : Flow chart de l'analyse et répartition des nourrissons

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total (n=1824)</b>
<b>Démographiques</b>	
Age médian (jours) - IQ	53 (34 - 70)
Sexe masculin	1028 (56,3%)
<b>Anamnèse</b>	
Contexte d'infection néonatale précoce	375 (20,6%)
Température maximale médiane au domicile - IQ	38,5°C (38,3 - 38,9)
Contage familial	533 (29,2%)
<b>Examen clinique</b>	
Température médiane aux urgences - IQ	38 (37,5 - 38,4)
Durée médiane de la fièvre (heures) - IQ	7,1 (2,7 - 17,1)
Fréquence cardiaque médiane (/min) - IQ	160 (145 - 173)
<b>Examens biologiques</b>	
CRP médiane – IQ	5 (<5 - 12)
PCT médiane- IQ	0,1 (<0,1 - 0,3)
Leucocytes médiane- IQ	9200 (6700 - 12600)
PNN médiane – IQ	3200 (2200 - 5200)
<b>Diagnostics</b>	
Infection bactérienne invasive	21 (1,15%)
Méningite	8 (0,4%)
Bactériémie	13 (0,7%)
<b>Prise en charge</b>	
Hospitalisation	1291 (70,8%)
Antibiothérapie initiale	551 (30,2%)

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, de l'anamnèse, cliniques et biologiques de la population

#### b. Sélection des variables

Toutes les variables considérées comme cliniquement pertinentes ont été testées sur la population de l'étude et les résultats sont montrés dans le tableau 2.

Après analyse des variables significativement liées à la présence d'une IBI, nous n'avons pas retenu le bombement de la fontanelle (car la probabilité de méningite en cas de présence de ce signe fait qu'il n'est pas raisonnable de ne pas réaliser la ponction lombaire s'il est présent et qu'elle n'a, en revanche, pas de lien avec une éventuelle bactériémie) et la présence d'une

otite moyenne aiguë (car le diagnostic est difficile à cet âge). Les autres variables ont été conservées pour la suite du travail.

<b>Facteurs prédictifs</b>	<b>IBI (n=21)</b>	<b>Non-IBI (n=1803)</b>	<b>OR (IC a 95%)</b>	<b>p value</b>
<b>Démographiques</b>				
Age (jours)	42,5	51,8	0,98 (0,96 - 1,00)	0,055
Sexe masculin (n)	15	1013	1,95 (0,75 - 5,05)	0,169
<b>Anamnèse</b>				
Contexte d'infection néonatale précoce (n)	4	371	0,91 (0,30 - 2,72)	0,863
Température maximale médiane au domicile	38,9	38,6	2,88 (1,33 - 6,20)	0,007
Altération de l'état général selon les parents (n)	17	1102	2,63 (0,88 - 7,86)	0,083
Diminution de la prise alimentaire (n)	15	863	2,67 (1,03 - 6,91)	0,043
Contage familial (n)	2	531	0,26 (0,06 - 1,11)	0,068
<b>Examen Clinique</b>				
Température aux urgences (°C, moyenne)	38,9	38,6	2,16 (1,15 - 4,03)	0,016
Durée de la fièvre (heures, moyenne)	20,6	13,4	1,01 (1,00 - 1,02)	0,128
Apparence clinique peu malade à très malade (n)	18	1550	1,16 (0,27 - 5,02)	0,847
Rhinite (n)	4	930	0,19 (0,02 - 1,52)	0,116
Otite moyenne aiguë (n)	1	7	15,3 (1,76 - 132,77)	0 013
YIOS < 7 (n)	6	375	1,61 (0,61 - 4,21)	0,335
Fontanelle antérieure bombante (n)	2	15	4,98 (1,12 - 22,18)	0,035
Fréquence cardiaque (/min, moyenne)	171	159	1,03 (1,01 - 1,05)	0,008
<b>Examens biologiques</b>				
CRP (mg/L)	75,9	11,7	1,04 (1,03 - 1,04)	<0,001
PCT (µg/L)	20,8	0,36	1,2 (1,13 - 1,27)	<0,001
Leucocytes (/1000)	10632	10046	1,03 (0,94 - 1,13)	0,005
PNN (/1000)	6504	3955	1,22 (1,10 - 1,35)	<0,001

Tableau 2 : Régressions logistiques univariées entre différents facteurs prédictifs et l'évènement d'intérêt

c. Modèle logistique multivarié

i. Choix des variables

Après confrontation des résultats à la pertinence clinique, les variables ont été sélectionnées par la méthode pas-à-pas. Il en ressort que deux paramètres biologiques, conformément aux données de la littérature, sont liés de manière très significative aux IBI, à la concentration sérique de la CRP et de la PCT, ainsi qu'au nombre de PNN, dans une moindre mesure. Certaines variables cliniques sont liées de manière moins significative à IBI : l'absence de rhinite, l'importance de la température mesurée aux urgences et la diminution de la prise alimentaire. Nous avons décidé, au vu de ces résultats, de comparer 3 modèles comprenant chacun la PCT, la CRP, les PNN et d'y associer un paramètre clinique. En effet, les variables biologiques sont très fortement liées à la survenue d'IBI, l'ajout d'un paramètre clinique permettrait une évaluation plus globale et améliorer le pouvoir discriminant de notre modèle. S'agissant de la modélisation des variables quantitatives continues, nous avons décidé de ne pas poursuivre la catégorisation selon l'indice de Youden, en raison du faible pouvoir discriminant des modèles et de la faible spécificité pour une sensibilité de 100%. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

<b>Modèle</b>	<b>Variables biologiques</b>	<b>Variables cliniques</b>	<b>AUC</b>	<b>Nourrissons avec IBI éliminée (n)</b>	<b>IBI (n)</b>
<b>1</b>		Température aux urgences	0,9593	1107	20
<b>2</b>	PCT, CRP,	Rhinite	0,9536	751	20
<b>3</b>	PNN	Diminution de la prise alimentaire	0,9571	759	20

Tableau 3 : Comparaison des modèles. Nombre de nourrissons avec élimination certaine d'IBI, en prenant un seuil optimal spécifique au modèle

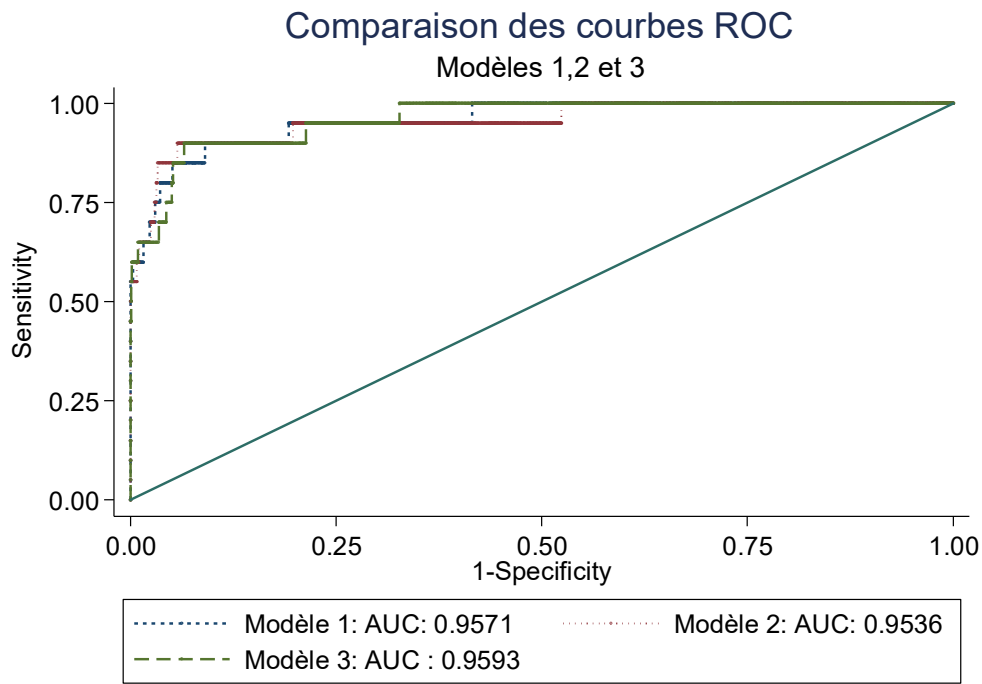


Figure 3 : Comparaison des courbes ROC de nos trois modèles

## ii. Analyse du modèle

### 1. Description

Nous avons choisi le modèle numéro 1 comprenant la PCT, la CRP, les PNN et la mesure de la température aux urgences. Pour chacune des variables continues nous avons recherché la meilleure modélisation possible, correspondant à un modèle linéaire pour la CRP, la température aux urgences et le nombre de PNN, et un polynôme fractionnaire de type 1 pour le dosage de la PCT. Le modèle est présenté dans le tableau 4.

Variable d'intérêt	OR	p	IC à 95%	Modélisation
PCT	3,06	<0,001	2,12 - 4,17	FP1
CRP	1,01	0,032	1,01 - 1,03	linéaire
Température aux urgences	1,46	0,135	0,63 - 3,32	linéaire
PNN (/1000)	1,07	0,091	0,92 - 1,24	linéaire

Tableau 4 : Modèle multivarié final. La PCT est un polynôme fractionnaire de degré 1, les

autres variables des variables linéaires.

Ces modélisations correspondent à :

- pour une modélisation du type FP1  $Logit P = constante + \alpha_{variable} * \ln\left(\frac{Variable}{100}\right)$  :
- pour une modélisation linéaire :  $Logit P = constante + \alpha_{variable} * Variable$

Avec des valeurs données par le logiciel correspondant à la meilleure représentation de la variable :

- $\alpha_{variable}$  : constante donnée par le logiciel, spécifique pour chacune des variables
- $Variable$  : valeur numérique de chaque variable, sauf pour les PNN pour lesquels la valeur est divisée par 1000 pour rendre les résultats plus facilement interprétables.

En associant ces différents résultats, nous avons pu construire l'équation suivante, correspondant à notre modèle logistique multivarié :

$$Logit P = constante + \alpha_{PCT} * \ln\left(\frac{PCT}{100}\right) + \alpha_{CRP}CRP + \alpha_{PNN}PNN + \alpha_{temp}TEMP$$

Valeurs :

- constante = -13,88785
- $\alpha_{PCT} = 1,091187$
- $\alpha_{CRP} = 0,0130994$
- $\alpha_{PNN} = 0,0000675$
- $\alpha_{TEMP} = 0,3754111$

Le test d'adéquation du modèle aux données est significatif :  $\chi^2$  de Hosmer-Lemeshow = 3,74 ( $p = 0,88$ ), montrant que le modèle prend bien en compte l'ensemble des données ayant permis de le construire.

Ce modèle a été construit avec l'ensemble des nourrissons fébriles ne possédant aucune donnée manquante pour l'une des quatre variables, soit  $n = 1624$  dont 20 IBI.

## 2. Approche par la zone grise

### a. Performances du modèle

Dans notre sous-population ayant permis la construction de ce modèle, la prévalence des IBI est de 1,2%. Le RVP minimal permettant d'avoir une probabilité post-test de 50% des nourrissons fébriles atteint d'IBI en post-test est égal à 45, pour une valeur du score égale à 0,1. Le RVN maximal permettant de ne rater aucun nourrisson fébrile atteint d'une IBI est égal à 0,07, pour une valeur du score égale à 0,002 (figure 3). Le tableau de contingence décrivant la population est décrit dans le tableau 5.

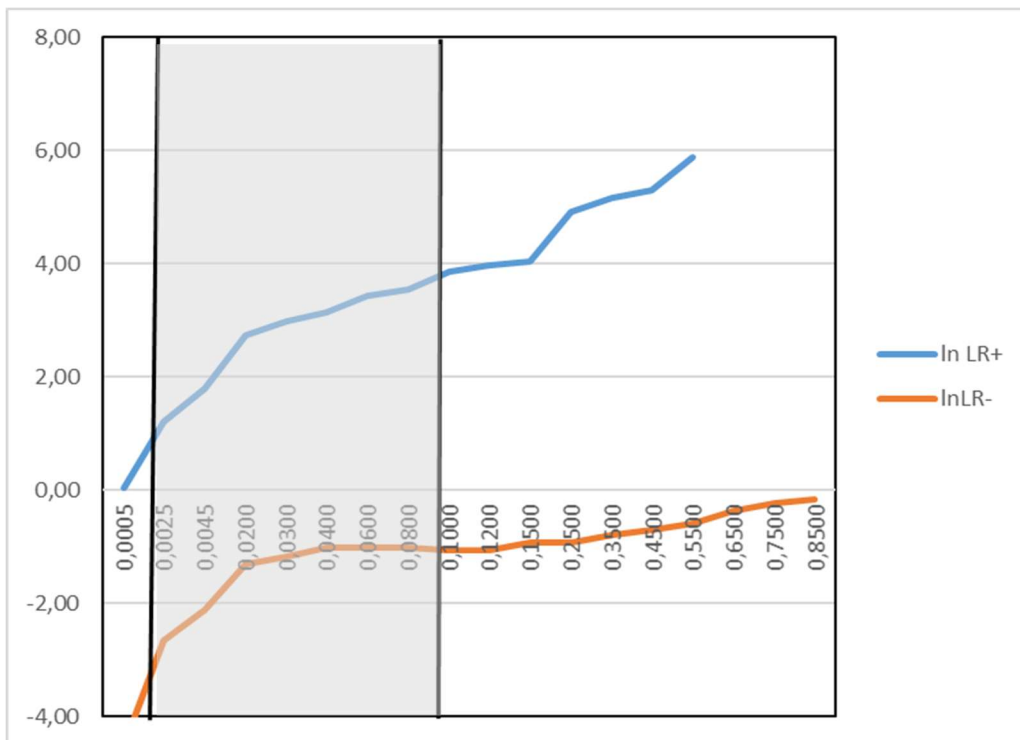


Figure 3 : Courbe des RVP et RVN avec points correspondants à nos hypothèses, permettant la construction de la zone grise.

La zone grise comprend 566 (34,7%) des nourrissons fébriles, dont 7 avec une IBI, soit 1,2% des nourrissons de la zone grise, représentant 35% du total des IBI. La zone négative permet d'éliminer le diagnostic chez 1027 nourrissons, soit 63,1% de l'échantillon, chez lesquels aucune IBI n'a été diagnostiquée (correspondant à la définition de la limite inférieure de la

zone grise). La zone positive comprend 35 (2,2%) des nourrissons fébriles, dont 13 (37%) avec une IBI, représentant 65% du total des IBI.

		Test			
		Négatif	Zone grise	Positif	Total
IBI	Oui	0	7	13	20
	Non	1027	559	22	1608
	Total	1027	566	35	1628

Tableau 5 : Tableau de contingence des nourrissons à l'issue du score, intégrant la zone grise

Nous avons calculé les performances du modèle en considérant les nourrissons faisant partie de la zone grise comme ayant un test positif, nous avons trouvé, une sensibilité de 100%, une spécificité de 63,9%, une VPN à 100% et une VPP à 3,3%.

La courbe ROC de notre modèle confirme ses bonnes capacités prédictives, avec une AUC de 0,96 (figure 4).

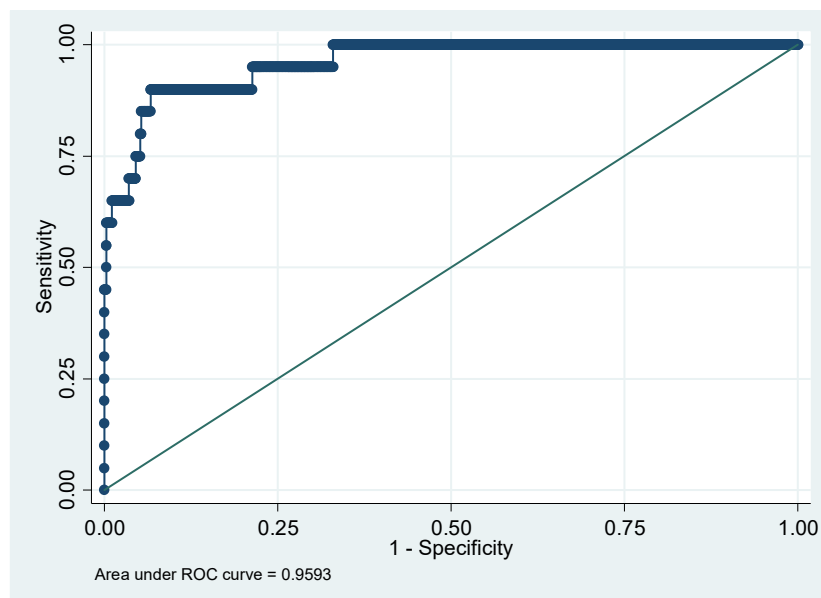


Figure 4 : Courbe ROC du modèle sélectionné



## b. Interprétation du score

A partir de ce modèle et de la construction de la zone grise, nous pouvons proposer une prise en charge au praticien, selon le résultat du score. Les nourrissons avec un score positif devraient recevoir une antibiothérapie et être hospitalisés, pour une poursuite des explorations complémentaires et une surveillance, compte tenu du risque de 40% d'être atteint d'une IBI. De même, pour les nourrissons avec un score négatif, on peut proposer une prise en charge simplifiée, sans faire de ponction lombaire ni débiter d'antibiothérapie, devant l'absence de cas d'IBI dans cette zone. Il est à la charge du clinicien de s'assurer de la bonne compréhension de la part des parents, des consignes de surveillance à faire dans les jours suivant la consultation.

La prise en charge des patients situés dans la zone grise est plus compliquée, le risque d'avoir une IBI étant similaire au risque pré-test au sein de la population de l'étude. Nous avons décidé d'utiliser un critère simple, l'apparence clinique, pour proposer une meilleure prise en charge des nourrissons compris au sein de la zone grise. En effet, sur le cahier de recueil individualisé, à la fin de l'examen clinique, il était demandé au praticien l'impression générale qu'il avait du nourrisson, « pas malade », « peu malade », « moyennement malade » ou « très malade ». Afin d'avoir un critère simple et sans ambiguïté, nous avons catégoriser cette variable en « pas malade » et « malade » à partir du moment où il était choisi par le praticien un aspect « peu malade ».

On pourrait alors proposer en cas d'aspect non malade une simple surveillance en hospitalisation, et en cas d'aspect malade une poursuite des investigations et l'initiation d'une antibiothérapie. Il apparaît dans les deux cas une diminution de la prise en charge à la fois sur une hospitalisation (37% contre 70%,  $p < 0,001$ ), et sur la nécessité d'initier une antibiothérapie (9,2% contre 30,6%,  $p < 0,001$ ). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

	<b>Pronour</b>	<b>Modèle</b>	<b>P</b>
Hospitalisation (%)	1142 (70,2)	601 (37)	<0,001
Hospitalisation et antibiothérapie (%)	498 (30,6)	251 (9,2)	<0,001

Tableau 7 : Comparaison du nombre d'hospitalisation pour surveillance et antibiothérapie avec le modèle et au sein de l'étude Pronour

### 3. Validation interne

L'utilisation de la technique de rééchantillonnage par bootstrap permet la construction d'intervalles de confiance à 95%, autour des estimateurs de la performance du modèle (tableau 6).

Cette méthode nous montre la robustesse des résultats avec des intervalles de confiance à 95% réduit pour une aire sous la courbe à 0,96 (IC<sub>95%</sub> : 0,93 – 0,99), la sensibilité 100% (IC<sub>95%</sub> : 92,4 - 100), la valeur prédictive positive 3,63% (IC<sub>95%</sub> : 0 – 8,4) et la valeur prédictive négative 100% (IC<sub>95%</sub> : 99,9 - 100). En revanche, la spécificité de 66,98% présente un intervalle de confiance élargi (IC<sub>95%</sub> : 38,5- 95,4).

	<b>Valeur</b>	<b>IC à 95% construit par bootstrap</b>
AUC	0,96	0,93 - 0,99
Sensibilité (%)	100	93,3 - 100
Spécificité (%)	63,9	31,8 - 96
VPP (%)	3,3	0 - 8,4
VPN (%)	100	99,9 - 100

Tableau 6 : AUC, sensibilité, spécificité, VPP et VPN du modèle, avec intervalles de confiance à 95%, grâce à la méthode bootstrap

#### iii. Objectifs secondaires

##### 1. Application aux IBS

Nous avons également testé ce modèle sur les enfants avec un diagnostic d'IBS (tableau 5), en considérant les enfants avec un résultat compris au sein de la zone grise comme étant positif.

En utilisant le modèle chez les nourrissons atteint d'IBS (n = 1953), nous observons que notre modèle a une spécificité de 81,4%, et une VPN de 94%. Ce résultat ne prend pas en compte les résultats des examens urinaires par BU ou ECBU, ni l'évaluation des signes respiratoires (IBS les plus fréquentes), point d'appels infectieux indiquant une poursuite de la prise en charge, avec la mise en route d'une antibiothérapie. En prenant en compte la réalisation d'une

BU avec un résultat négatif (n = 1111), nous observons une spécificité de 64,7% et une VPN de 97%.

	<b>IBS seules (IC 95%)</b>	<b>IBI + IBS (IC 95%)</b>	<b>IBS à BU négative (IC 95%)</b>
Sensibilité	81,5% (77 – 85,2)	82,5% (78,2 – 86)	64% (50,1 – 75,9)
Spécificité	63,9% (61,5 – 66,2)	63,9% (61,5 – 66,2)	64,7% (61,8 – 67,6)
VPP	32,6% (29,5 - 35,7)	34,1% (31 – 37,2)	7,9% (5,3 – 10,5)
VPN	94,0% (92,6 - 95,4)	94,0% (92,6 – 95,4)	97,4% (96,2 – 98,6)

Tableau 8 : Propriétés discriminantes du modèle chez les nourrissons atteint d'IBS

## 2. Apport de l'examen clinique

En utilisant deux critères simples (l'aspect clinique déterminé par le praticien à la fin de son examen clinique et une bandelette urinaire négative), nous avons classé le nombre d'IBS et d'IBI chez les nourrissons fébriles. On constate que seulement 8,2% des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois avaient une bonne apparence clinique associée à une bandelette urinaire négative. Un seul nourrisson ayant une IBI n'aurait pas eu d'investigations complémentaires en se fiant uniquement à ces deux critères. Il s'agissait d'un nourrisson avec une bactériémie à pneumocoque, secondaire à une otite moyenne aiguë, diagnostiquée secondairement, dont le diagnostic est clinique.

Par ailleurs, on constate que 64,1% des nourrissons avaient une apparence clinique moyennement malade associée à une bandelette urinaire négative, avec également un nourrisson atteint d'IBI, et il s'agissait d'un nourrisson de 17 jours, avec une méningite à Escherichia Coli sur une pyélonéphrite, avec une bandelette urinaire négative.

Il faut par ailleurs noter, que sur les 21 nourrissons ayant un diagnostic d'IBI, 7 avaient une bandelette urinaire positive, et 10 n'avaient pas eu de bandelette urinaire. Ce tableau s'interprète donc, pour les nourrissons avec une IBI, avec 4 nourrissons.

	<b>N</b>	<b>IBS</b>	<b>IBS non-IBI</b>	<b>IBI</b>
Apparence clinique: « pas malade »	133 (8,2%)	3	2	1
Apparence clinique: « peu malade »	1039 (64,1%)	39	38	1
Apparence clinique : « très malade »	35 (2,1%)	5	3	2

Tableau 9 : Apport de l'aspect clinique associé à une bandelette urinaire négative

### 3. Application du score YIOS

L'application de l'indice de Youden au score YIOS, calculé au sein de notre population retrouve une valeur de 4, contre une valeur de 7 validée dans la littérature (chez les nourrissons atteint d'une IBS).

Le score YIOS a pu être calculé chez 1800 patients, dont 20 ayant un diagnostic d'IBI. L'utilisation du score YIOS a une sensibilité de seulement 30% (IC 95% : 14,5 – 51,9) pour une valeur > 7, et de 75% (IC 95% : 53,1 – 88,8) en utilisant une valeur > 4. Suivant le seuil utilisé, 5 enfants ou 14 enfants auraient eu un score YIOS négatif, avec une répartition suivant les groupes positifs et négatifs non significative.

	<b>N</b>	<b>IBI</b>	<b>p</b>	<b>Sensibilité (IC 95%)</b>	<b>Spécificité (IC 95%)</b>	<b>VPP (IC 95%)</b>	<b>VPN (IC 95%)</b>
YIOS > 7	1800	6	0,331	30% (14,5 – 51,9)	80% (78,2 – 81,8)	1,60% (0,3 – 2,9)	99% (89,5 – 99,5)
YIOS > 4	1800	15	0,118	75% (53,1 – 88,8%)	42,40% (40,1 – 44,7)	1,40% (0,7 – 2,1)	99,30% (98,7 – 99,9)

Tableau 10 : Risque d'IBI et performances du score clinique YIOS

#### 4. Relation entre le moment de découverte de la fièvre et le diagnostic d'IBI

Nous avons également comparé le nombre d'IBI en fonction du moment de la prise de la température, avec une fièvre mesurée au domicile, aux urgences ou aux deux moments. On constate qu'aucun nourrisson dont la fièvre a été découverte aux urgences, alors qu'il n'avait pas de fièvre au domicile, n'avait d'IBI. Il n'existe par ailleurs pas de différence statistiquement significative de répartition des IBI selon le moment de la découverte de la fièvre, aux urgences ou au domicile ( $p=0,542$ ).

Un seul nourrisson, avec un diagnostic d'IBS non-IBI, a eu une fièvre découverte lors de la consultation aux urgences. Il se présentait pour une toux associée à une gêne respiratoire, et, en plus de la fièvre, présentait aux urgences un foyer pulmonaire à l'auscultation et confirmé à la radiographie de thorax. Le diagnostic d'infection bactérienne était donc présumé lors de l'examen clinique.

Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

	<b>N</b>	<b>IBI</b>	<b>p</b>	<b>IBS non-IBI</b>
Fièvre au domicile	962	8 (0,8%)	0,7	156 (16,2%)
Fièvre aux urgences	18	0 (0%)	0,82	1 (5,6%)
Fièvre aux urgences et au domicile	1191	13 (1,1%)	0,51	236 (19,8%)

Tableau 11 : Comparaison du nombre d'IBI en fonction du moment de la prise de la température, au domicile ou aux urgences

#### d. Partition réursive

La partition réursive n'a pas permis la réalisation d'un arbre de décision clinique pertinent, à la fois d'un point de vue statistique mais également clinique. En effet, du fait de l'utilisation des patients n'ayant pas de données manquantes pour l'ensemble des variables intégrées, nous avons utilisé, dans le meilleur arbre, uniquement 1361 patients sur les 1824, et seulement 15 cas sur les 21 de l'échantillon initial. D'autre part, d'un point de vue clinique, l'arbre décisionnel le plus discriminant utilise comme critère de séparation la température

maximale mesurée au domicile, après les dosages biologiques. Cela ne correspond pas à la réalité de la pratique clinique et nous ne pouvons choisir comme méthode finale de séparation un élément de mesure aussi peu fiable que celui-ci.

Nous avons donc décidé de ne pas poursuivre cette technique au-delà de cette étape.

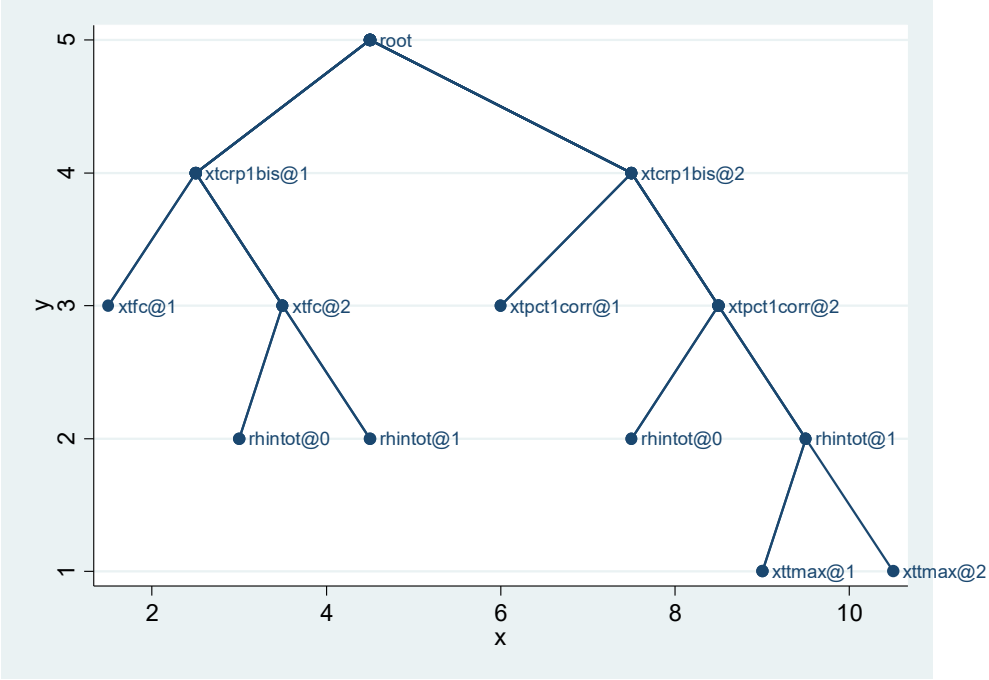


Figure 5 : Arbre de partition récursive. xtcrp1bis : CRP (seuil 5 mg/mL), xtpct1corr : PCT (seuil 0,2 ng/mL), xtfc : fréquence cardiaque (seuil : 160/min), rhintot : rhinite constatée par les parents ou aux urgences, xttmax : température maximale mesurée à la maison (seuil 38,3°C)

## VI- Discussion

### a. Résumé et interprétation des résultats

L'évaluation de la fièvre du nourrisson âgé de moins de trois mois consultant aux urgences a fait l'objet de nombreuses études, mettant en évidence l'intérêt majeur de la PCT (7,8,46) que l'on peut associer à la CRP (6) afin de prédire le risque des IBI. Ce travail a permis de construire un modèle diagnostique d'utilisation simple permettant de trouver 100% des nourrissons avec une IBI au sein de cette population. Nous avons utilisé les dosages biologiques et les différentes mesures, en comparant les différents types de modélisations possibles, et nous n'avons pas choisi de catégoriser les variables, contrairement à la majorité des études actuelles (6,8,16,47–49). Nous nous sommes appuyés sur une étude présentant l'avantage de se dérouler de manière prospective, d'être multicentrique, sans consigne de prise en charge donnée aux praticiens, ce qui a permis de prendre en compte les différences de prise en charge entre les centres.

Ce score apporterait un argument supplémentaire au praticien afin de ne pas poursuivre les investigations invasives. Les performances du score sont très satisfaisantes, puisqu'avec une sensibilité de 100%, les performances de notre score sont meilleures que celles des scores clinico-biologiques existants (16) et que celle de l'expérience seule du médecin (5,50). Par rapport à l'utilisation de la PCT seule, ce score permet de mieux détecter les nourrissons avec une IBI (20 contre 17), mais également de nombreux nourrissons sans IBI, pour un seuil de PCT à 0,8 (déterminé par l'indice de Youden). Ce score reste une aide pour le praticien, au même titre que les autres scores déjà existant, permettant de le guider dans la prise en charge complexe des nourrissons fébriles.

Pour élaborer ce modèle, nous avons travaillé sur 20 nourrissons atteints d'une IBI et nous n'avons pu utiliser un nourrisson pour lequel nous ne connaissions pas la valeur des PNN. Il s'agissait d'un nourrisson âgé de 69 jours, de sexe masculin, pris en charge pour une bactériémie et une pyélonéphrite aiguë à *Escherichia Coli*. En prenant une valeur de PNN comprise entre 0 et la valeur totale des globules blancs, valeur dont nous disposons, on retrouve un score compris entre 0,004 et 0,008. Ce nourrisson aurait donc été classé au sein de la zone grise, et, ayant une apparence clinique moyenne, nous aurions proposé l'initiation d'une antibiothérapie.

Les variables incluses dans ce score peuvent permettre, dans un futur proche, d'estimer la probabilité de survenue d'une IBI dans l'heure qui suit l'arrivée du nourrisson aux urgences. En effet, il existe déjà plusieurs méthodes de mesures de la CRP capillaire validées et utilisées en pratique courante aux urgences, dont le résultat est connu en quelques minutes. La NFS est disponible en moins d'une heure dans la plupart des centres hospitaliers français et la mesure de la température est une mesure directe. Pour le moment, il n'existe pas de méthode de mesure rapide de la PCT disponible au sein des hôpitaux. L'étude BRAHMS (51), réalisée en 2017, porte sur une méthode de mesure de la PCT à l'aide d'un prélèvement réalisé en capillaire chez des patients adultes consultant aux urgences avec une suspicion d'infection bactérienne et la compare à la méthode classique par ponction veineuse. Cette étude retrouve un coefficient de corrélation entre les deux mesures à 0,97, et une différence significative au niveau de la durée de rendu des résultats : moins de 25 minutes en capillaire, contre 144 minutes en moyenne dans les techniques classiques ( $p < 0,001$ ). D'autres méthodes semi-quantitatives sont également en cours d'évaluation, et montrent de bons résultats, comme le test Absogen® [44]. Le résultat semi-quantitatif n'est pas intéressant pour notre score qui nécessite une valeur entière de la PCT.

Notre étude s'inscrit dans un contexte où il n'existe pas de recommandation française sur la prise en charge du nourrisson fébrile âgé de moins âgé de trois mois. La Société française de pédiatrie a publié un « pas-à-pas » sur la prise en charge aux urgences (53) (voir annexe). Cet algorithme de prise en charge pourra, à l'avenir, être évalué en termes de performances discriminantes. Il permet d'avoir une base commune de prise en charge entre différents centres hospitaliers mais reste relativement conservatrice. En appliquant cet arbre de décision à notre cohorte, seulement 695 nourrissons n'auraient eu ni hospitalisation, ni antibiothérapie probabiliste, ni ponction lombaire, contre plus de 1000 avec notre modèle.

Notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, nous avons un faible nombre de cas d'IBI, conséquence de la rareté de l'évènement étudié malgré un échantillon de grande taille, ne nous permettant de construire un modèle qu'avec un nombre limité de variables (4 au maximum) et ne permettant pas une stratification sur l'âge, comme il est habituel de le faire pour la prise en charge des nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois. Malgré tout, l'âge n'est pas apparu au cours de notre travail comme un facteur prédictif majeur des IBI et n'est pas apparu, ni dans les modèles multivariés, ni dans la stratégie de partition réursive. De plus,



le modèle retenu reste peu spécifique, et bien que diminuant le nombre de prescriptions d'antibiothérapie et d'indications d'hospitalisation (pour mise en route d'un traitement ou surveillance), 37% des patients nécessitent une prise en charge, alors que seulement 1,2% des nourrissons sont atteints d'une IBI. Par ailleurs, nous n'avons pas tenu compte de la durée de la fièvre, au moment de la réalisation des examens complémentaires et la question de l'application au niveau individuel, notamment sur l'évolution des biomarqueurs, reste à valider. Nous ne disposons pas dans cette base de données de l'évolution des nourrissons et notamment de diagnostics secondaires d'IBI. Enfin, les protocoles de prise en charge de la fièvre chez le nourrisson âgé de moins de trois mois ont beaucoup évolué ces dernières années, avec une diminution du nombre de ponctions lombaires et d'introductions d'antibiothérapie, notamment pour ceux âgés de plus d'un mois. Il conviendrait, au moment de la validation externe de notre score, de comparer ces résultats avec des données plus récentes.

b. Mode de présentation du score

L'objectif principal de ce travail était de permettre la réalisation d'un score facilement disponible et utilisable, avec un résultat dans l'heure suivant le prélèvement, pour les médecins aux urgences pédiatriques. Une fois le score validé, il faudra créer une interface permettant au praticien de rentrer les données nécessaires et d'avoir une proposition de prise en charge, suivant le risque que le nourrisson soit atteint d'une IBI. Le praticien aurait toutes les informations nécessaires à sa disposition pour l'aider dans sa réflexion. Il faudra bien entendu valider la pertinence de l'utilisation d'un tel outil.

c. Conclusion générale et perspectives

Cette étude a permis l'élaboration et la validation interne d'un outil de prédiction des IBI pour les nourrissons âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques pour fièvre. L'étape suivante, lors de l'élaboration d'un outil diagnostique est la réalisation d'une validation externe, à l'aide d'une nouvelle cohorte. Cette validation peut se faire de manière prospective, lors de l'admission des patients aux urgences. Cela peut également se faire de manière rétrospective, en exploitant les dossiers informatisés de services d'urgences pédiatriques, à la recherche des informations nécessaires dans les dossiers médicaux ou à l'aide de cohorte préexistante de nourrissons fébriles. Si le modèle est validé, nous mettrons alors en place une interface. Cela pourrait permettre une diminution des antibiothérapies et des hospitalisations, chez les nourrissons à faible risque d'IBI.

## VII- Références

1. Greenhow TL, Hung Y-Y, 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.
2. La médecine d'urgence [Internet]. DREES; 2016. Available from: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche29-2.pdf>
3. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Report Technology Assess*. 2012 Mar;(205):1–297.
4. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nysten E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):701–10.
5. 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 Mar 10;291(10):1203–12.
6. 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.
7. 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.
8. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, Dubos F, Poulalhon C, Badier I, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr*. 2016 Jan;170(1):62–9.
9. Dorney K, Bachur RG. Febrile infant update. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Jun;29(3):280–5.
10. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs. *PloS One*. 2010 Aug 27;5(8):e12448.
11. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014 Sep 25;19(38).
12. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert A-A, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(1).

13. Woll C, Neuman MI, Pruitt CM, Wang ME, Shapiro ED, Shah SS, et al. Epidemiology and Etiology of Invasive Bacterial Infection in Infants ≤60 Days Old Treated in Emergency Departments. *J Pediatr*. 2018 Sep;200:210–217.e1.
14. Recommandations. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. ANAES; 2002.
15. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2016 [cited 2017 May 29]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche\\_memo\\_-\\_prise\\_en\\_charge\\_de\\_la\\_fievre\\_chez\\_lenfant.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_-_prise_en_charge_de_la_fievre_chez_lenfant.pdf)
16. NICE. Feverish illness in children. National Institute for health and care excellence; 2015.
17. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P, et al. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Feb;12(2):111–4.
18. 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.
19. Baker MD, Avner JR. Management of Fever in Young Infants: Evidence Versus Common Practice. *Pediatrics*. 2016 Dec;138(6).
20. 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.
21. 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.
22. Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein L, et al. A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120012.
23. Srugo I, Klein A, Stein M, Golan-Shany O, Kerem N, Chistyakov I, et al. Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics*. 2017 Oct;140(4).
24. van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, de Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Apr;17(4):431–40.

25. Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, Shailes H, Eleftherohorinou H, Hoggart CJ, et al. Diagnostic Test Accuracy of a 2-Transcript Host RNA Signature for Discriminating Bacterial vs Viral Infection in Febrile Children. *JAMA*. 2016 Aug 23;316(8):835–45.
26. Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, Suarez N, Chaussabel D, Casper TC, et al. Association of RNA Biosignatures With Bacterial Infections in Febrile Infants Aged 60 Days or Younger. *JAMA*. 2016 Aug 23;316(8):846–57.
27. Kaforou M, Herberg JA, Wright VJ, Coin LJM, Levin M. Diagnosis of Bacterial Infection Using a 2-Transcript Host RNA Signature in Febrile Infants 60 Days or Younger. *JAMA*. 2017 18;317(15):1577–8.
28. 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.
29. Toll DB, Janssen KJM, Vergouwe Y, Moons KGM. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol*. 2008 Nov;61(11):1085–94.
30. Barrett TW, Schriger DL. Annals of emergency medicine journal club. Clinical prediction rules answers to the November 2009 journal club. *Ann Emerg Med*. 2010 Apr;55(4):380–9.
31. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 1;118(3):201–10.
32. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):32–5.
33. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3. [expanded] ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2013. 500 p. (Wiley series in probability and statistics).
34. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol Camb Mass*. 1990 Jan;1(1):43–6.
35. Coste J, Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int J Epidemiol*. 2003 Apr;32(2):304–13.
36. Bellanné-Chantelot C, Coste J, Ciangura C, Fonfrède M, Saint-Martin C, Bouché C, et al. High-sensitivity C-reactive protein does not improve the differential diagnosis of HNF1A-MODY and familial young-onset type 2 diabetes: A grey zone analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Feb;42(1):33–7.
37. Cannesson M. The “grey zone” or how to avoid the binary constraint of decision-making. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2015 Nov;62(11):1139–42.

38. Feinstein AR. The inadequacy of binary models for the clinical reality of three-zone diagnostic decisions. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(1):109–13.
39. Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. *Clin Chem*. 2006 Dec;52(12):2229–35.
40. CIAMPI A, NAKACHE J-P, ASSELAIN B. Stratification by stepwise regression, correspondence analysis and recursive partition: a comparison of three methods of analysis for survival data with covariates. *Comput Stat Data Anal*. 1986;4:185–204.
41. Ciampi A, Lawless JF, McKinney SM, Singhal K. Regression and recursive partition strategies in the analysis of medical survival data. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(8):737–48.
42. Stiell IG, Wells GA. Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 1999 Apr;33(4):437–47.
43. Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. Nachdr. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall; 1998. 436 p. (Monographs on statistics and applied probability).
44. Brunelli A, Rocco G. Internal validation of risk models in lung resection surgery: bootstrap versus training-and-test sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jun;131(6):1243–7.
45. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):774–81.
46. Díaz MG, García RP, Gamero DB, González-Tomé MI, Romero PC, Ferrer MM, et al. Lack of Accuracy of Biomarkers and Physical Examination to Detect Bacterial Infection in Febrile Infants. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Oct;32(10):664–8.
47. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982 Nov;70(5):802–9.
48. Velasco R, Gómez B, Hernández-Bou S, Olaciregui I, de la Torre M, González A, et al. Validation of a predictive model for identifying febrile young infants with altered urinalysis at low risk of invasive bacterial infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017 Feb;36(2):281–4.
49. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):311–6.

50. Milcent K. Outils diagnostiques pour la reconnaissance des infections bactériennes sévères chez les nourissons fébriles âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques [Internet]. Paris Sud; 2015. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01345956>
51. Kutz A, Hausfater P, Oppert M, Alan M, Grolimund E, Gast C, et al. Comparison between B·R·A·H·M·S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods - a prospective multinational trial. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Apr;54(4):577–84.
52. Kwon HJ, Lee J, Park H-I, Han K. Evaluation of a novel point-of-care test kit, ABSOGEN™ PCT, in semi-quantitative measurement of procalcitonin in whole blood. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6).
53. Gras-Le Guen C, Hubert G, Feildel C, Danjou L, Dupont M, Launay E. Fièvre avant 3 mois - Pas à pas [Internet]. *Archives de Pédiatrie*; 2017. Available from: <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/fievre-avant-3-mois>

## VIII- Annexes

### a. Scores clinico-biologiques existants

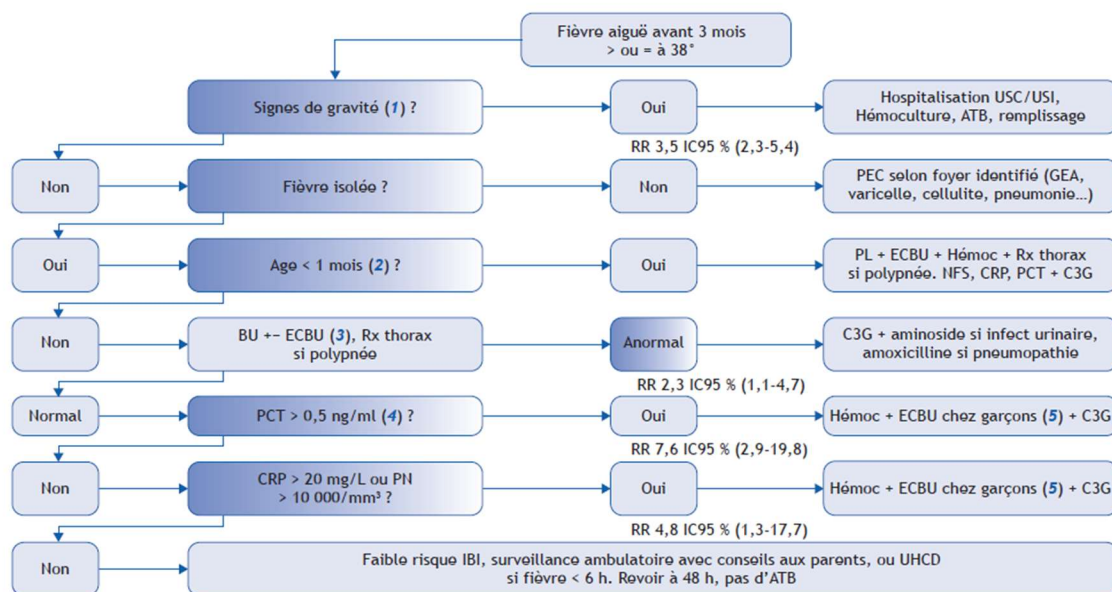
Score YIOS : « Young Infant Observation Scale »

	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, été de choc

	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, ostéo-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, ostéo-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, ostéo-articulaire)
Examens complémentaires	GB < 20000/mm <sup>3</sup> ECBU < 10 GB/mm <sup>3</sup> PL : < 10 cellules/mm <sup>2</sup> Radiographie de thorax (si faite) : pas de foyer	GB < 15000/ mm <sup>3</sup> ECBU : < 5-10 GB/mm <sup>3</sup> ou absence de bactérie à l'examen direct, ou BU négative pour LE/NI PL : < 10 cellules/mm <sup>2</sup> Radiographie de thorax (si faite) : pas de foyer	GB < 15,000/ mm <sup>3</sup> Dont < 20% de PNN ECBU < 10 GB/mm <sup>3</sup> ou absence de bactérie à l'examen direct PL : < 8 cellules/mm <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> PNN < 1500 / mm <sup>3</sup> ECBU < 10 GB/mm <sup>3</sup> 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



b. Pas-à-pas : prise en charge de la fièvre du nourrisson de moins de 3 mois



C3G = céfotaxime 100 mg/kg/j en 3 injections ILV (posologie doublée en cas d'infection méningée). L'utilisation de la ceftriaxone doit être limitée aux prises en charge ambulatoires de l'enfant âgé de plus d'un mois (50 mg/kg/j en 1 IVD) car plus de perturbation du microbiote et sélection de bactéries ATB-résistantes

**(1)** Pour mémoire, les signes de gravité chez un enfant fébrile sont neurologiques (trouble de conscience), hémodynamiques (tachycardie et hypoperfusion périphérique), respiratoires (polypnée, désaturation), cutanés (purpura > 3 mm, extensif, nécrotique ou ecchymotique). Les antécédents doivent également être pris en compte (cardiopathie ou autre malformation congénitale, maladie métabolique, hypotrophie, prématurité...).

**(2)** Le choix de l'âge (> 1 mois ici) est discuté par Gomez et al. qui ont utilisé pour leur étude un âge > 21 jours, ayant observé avant cet âge une prévalence des infections bactériennes similaire à celle des enfants âgés de 21-28 jours et plus, mais plus élevée par contre que chez les moins de 21 jours. Les auteurs incitent pourtant à la prudence avec ce choix, ce qui nous a fait proposer ici plutôt 1 mois. Il n'y a pas de spécificité propre aux infections néonatales précoces ni tardives, puisque dans tous les cas, il faut documenter l'infection par une hémoculture, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) et une ponction lombaire (PL) selon les cas, un traitement probabiliste par céphalosporine de troisième génération (C3G) étant adapté aux infections à streptocoque B comme celles à Escherichia coli. L'adaptation secondaire du traitement doit être prescrite dès réception du résultat des cultures et de l'antibiogramme.

**(3)** Les recommandations du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) sont en faveur de l'utilisation de la bandelette urinaire chez l'enfant âgé de plus de 1 mois [4].

**(4)** Compte tenu de la proportion importante d'enfants consultant pour des fièvres évoluant depuis moins de 6 heures (54 % avant 1 mois et 43 % avant 3 mois dans l'étude au CHU de Nantes), la performance diagnostique des biomarqueurs peut être diminuée, justifiant de proposer une observation hospitalière et/ou un second dosage sanguin à distance selon la situation clinique et les conditions de surveillance par la famille.

c. Exemples de modèles

i. Patient atteint d'une IBI (tiré de la cohorte Pronour)

<b>Modèle de prédiction des infections bactériennes invasives chez le nourrisson de &lt; 3 mois</b>		
<b>Variabes</b>	<b>Unité</b>	<b>Valeur</b>
<b>PCT</b>	<i>ng/mL</i>	11,70
<b>CRP</b>	<i>mg/mL</i>	60,00
<b>PNN</b>	<i>/mm<sup>3</sup></i>	3000
<b>Température aux urgences</b>	°C	38,7
<b>P</b>		0,329111379

<b>Valeurs seuils de P</b>	<i>&lt; 0,002</i>	Aucun cas d'infection bactérienne invasive
	<i>&gt; 0,1</i>	40% de nourrissons atteints d'une IBI: tous les nourrissons atteint d'IBI sont dans cette catégorie: nécessité de bilan complémentaire ou d'initiation d'une antibiothérapie
	<i>0,002 – 0,1</i>	Zone grise, 1,2% des nourrissons atteint d'une IBI (identique population générale). Nécessité pour le praticien de s'aider de la clinique et de la BU
<b>Consignes particulières</b>	Si la CRP est inférieure à 10, mettre une valeur à 5mg/mL	
	Ce modèle est une aide pour la prise en charge, il ne se substitue pas au jugement clinique du praticien	

Nourrisson de 65 jours, sexe féminin,  $p > 0,1$ , sous-catégorie de population contenant l'ensemble des nourrissons atteint d'IBI, diagnostic final : bactériémie à streptocoque du groupe B. Avec notre modèle, il aurait été proposé une prise en charge en hospitalisation, avec réalisation d'une ponction lombaire et mise en route d'une antibiothérapie.

ii. Patient non atteint d'une IBI (tiré de la cohorte Pronour)

<b>Modèle de prédiction des infections bactériennes invasives chez le nourrisson de &lt;3mois</b>		
<b>Variabes</b>	<b>Unité</b>	<b>Valeur</b>
<b>PCT</b>	<i>ng/mL</i>	0,10
<b>CRP</b>	<i>mg/mL</i>	5,00
<b>PNN</b>	<i>/mm3</i>	5600
<b>Température aux urgences</b>	°C	37,9
<b>P</b>		0,0011649

Nourrisson de 46 jours, sexe masculin,  $p < 0,002$ , aucun cas d'IBI dans cette sous-population, diagnostic final : rhinite. Il a été hospitalisé, a eu une ponction lombaire et reçu une antibiothérapie. Avec notre modèle il aurait été proposé une simple surveillance au domicile, après la réalisation de la prise de sang.

#### Titre en français

Développement et validation interne d'un outil de diagnostic des infections bactériennes invasives chez le nourrisson fébrile âgé de moins de trois mois

#### Résumé (français) :

Introduction : La prise en charge des nourrissons âgés de moins de 3 mois est hétérogène. Notre objectif était de développer un outil de prédiction du risque des infections bactériennes invasives (IBI) chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, consultant aux urgences pédiatriques pour fièvre.

Matériel et méthodes : Pronour est une étude prospective observationnelle, de cohorte multicentrique, dans 15 centres d'urgences pédiatriques français, menée entre Octobre 2008 et Mars 2011. L'évènement retenu est l'IBI, et la population de référence, les nourrissons fébriles non porteurs d'une IBI, en excluant ceux atteints d'une infection bactérienne sévère (IBS). Nous avons construit l'outil suivant deux techniques : la partition récursive et la régression logistique multivariée, avec une approche selon la zone grise, permettant de classer les nourrissons en trois groupes. Nous avons évalué les performances du modèle final grâce à son pouvoir discriminant, et nous avons recherché une sensibilité de 100%. La validation interne a été évaluée par la méthode de rééchantillonnage par bootstrap.

Résultats : 2024 nourrissons ont été inclus dans l'étude Pronour, nous avons travaillé sur 1824 nourrissons, n'ayant pas d'IBS. Nous avons retenu un score par régression logistique multivariée, la partition récursive n'a pas montré de résultats utilisables. Les variables utilisées pour le modèle final sont : la température mesurée aux urgences et les dosages de PCT, de la CRP et des PNN. L'aire sous la courbe du modèle est de 0,959 (0,933-0,992), la sensibilité de 100% (93,6-100) et la valeur prédictive négative de 100% (99,9-100). Ce modèle permet de classer les nourrissons en trois groupes : les nourrissons sans IBI (1027 soit 63,1%), les nourrissons nécessitant une surveillance ou des examens complémentaires (566 soit 34,7%) et les nourrissons avec une IBI très probable (35 soit 2,2%).

Conclusion : Nous avons pu créer un outil performant de diagnostic des IBI chez les nourrissons fébriles âgés de moins de 3 mois, permettant l'identification des nourrissons potentiellement atteints d'une IBI.

Mots clés (français) : Nourrissons, fièvre, outil diagnostique, régression logistique, bootstrap, infections bactériennes invasives, CRP, procalcitonine, polynucléaires neutrophiles, température aux urgences

Titre en anglais : Development and internal validation of an Invasive Bacterial Infection predictive model in young infants aged less than three months in a French pediatric emergency department

#### Abstract (english) :

Introduction: The management of infants younger than 3 months of age is heterogeneous. The objective was to develop a predictive model of the risk of invasive bacterial infections (IBI) in febrile infants younger than 3 months of age, consulting to pediatric emergency department.

Material and methods: Pronour is a prospective observational study, a multicentric cohort, in 15 french pediatric emergency centers, conducted between October 2008 and March 2011. The selected event is the IBI, and the reference population, febrile infants without IBI, by excluding those diagnosed with a severe bacterial infection (SBI). We built our diagnostic tool following two techniques: the recursive partition and multivariate logistic regression, with an approach based on the gray zone, to classify infants into three groups. We evaluated the final model performance thanks to its discriminatory power, and we looked for a sensitivity of 100%. Internal validation was assessed by bootstrap resampling method.

Results: 2024 infants were included in the Pronour study, we worked on 1824 infants, not having any SBI. We have retained a score by multivariate logistic regression, recursive partition did not show usable results. The variables used for the final model are: the temperature measured at emergency department and the dosages of procalcitonin, the C-Reactive protein and neutrophils account. The area under the curve of the model is 0.959 (0, 933-0, 992), the sensitivity is 100% (93, 6-100) and the negative predictive value is 100% (99, 9-100). This model allows to classify infants into three groups: infants without IBI (1027 or 63.1%), infants requiring supervision or additional tests (566 or 34.7%) and infants with a probable diagnosis of IBI (35 or 2.2%).

Conclusion: We could create a powerful tool of diagnosis of the IBI in febrile infants aged less of 3 months, allowing the identification of infants potentially reached an IBI.

Keywords (english) : young infants, fever, logistic regression, bootstrap, invasive bacterial infection, C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06