



**HAL**  
open science

**Prise en charge diagnostique de la fièvre chez le  
nourrisson de moins de 3 mois : étude observationnelle  
rétrospective au Centre Hospitalier de Mayotte entre  
janvier 2016 et décembre 2018**

Soumeya Haji

► **To cite this version:**

Soumeya Haji. Prise en charge diagnostique de la fièvre chez le nourrisson de moins de 3 mois : étude observationnelle rétrospective au Centre Hospitalier de Mayotte entre janvier 2016 et décembre 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03018649

**HAL Id: dumas-03018649**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03018649>**

Submitted on 23 Nov 2020

**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.



## **SOMMAIRE**

### **I. Introduction**

### **II. Généralités**

II.1 La fièvre chez le moins de 3 mois : enjeux diagnostiques

II.2 Définition des infections bactériennes sévères et invasives

II.3 Epidémiologie des infections bactériennes sévères et invasives

II.4 Evaluation diagnostique de la fièvre chez le nourrisson de moins de 3 mois

### **III. Notre étude**

III.1 Contexte

III.2 Problématique de l'étude

III.3 Population de l'étude

III.4 Hypothèse de travail

III.5 Objectifs de l'étude

III.6 Critères de jugement

### **IV. Matériels et méthode**

IV.1 Caractéristiques générales de l'étude

IV.2 Variables recueillies

IV.3 Analyse statistique

IV.4 Considérations réglementaires

### **V. Résultats**

V.1 Caractéristiques de la population

V.2. Performance des tests clinico-biologiques appliquée à notre population

V.3 Performance diagnostique des seuils de l'algorithme *Step-by-Step* appliquée à notre population

V.4 Rentabilité diagnostique de la ponction lombaire en fonction de l'âge

## **VI. Discussion**

VI.1 Principaux résultats

VI.2 Forces de l'étude

VI.3 Limites de l'étude

VI.4 Proposition d'arbre décisionnel

## **VII. Conclusion et perspectives**

## **VIII. Annexes**

ANNEXE 1 : *Yale observation scale*

ANNEXE 2 : Valeurs seuils des paramètres biologiques dans notre population

ANNEXE 3: Arbre décisionnel *Step-by-Step*, Gomez & all

ANNEXE 4 : Infections bactériennes invasives en fonction de l'âge chez les nourrissons avec fièvre nue

## **IX. Bibliographie**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ARS : Agence Régionale de Santé

BU : Bandelette urinaire

CRP : *C-reactive protein*

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

FDR : Facteurs de risque

GB : Globules blancs

HAS : Haute Autorité de Santé

IBS : Infection bactérienne sévère

IBI : Infection bactérienne invasive

IC : Intervalle de confiance

LCR : Liquide céphalo rachidien

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

LR : *Likelihood ratio*

LPV : *Leucocidine de Panton-Valentine*

PCT : Procalcitonine

PL : Ponction lombaire

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PNN : Polynucléaires neutrophiles

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

SA : Semaines d'aménorrhée

SGB : *Streptocoque du groupe B*

TRC : Temps de recoloration cutanée

UFC : Unité formant des Colonies

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

## I. INTRODUCTION

La fièvre chez le nourrisson est un motif courant de consultation aux urgences pédiatriques.

La principale difficulté réside dans la clinique frustrante, notamment chez les nourrissons de moins de 3 mois, avec souvent une fièvre isolée sans point d'appel infectieux clinique. De ce fait, une distinction entre fièvre virale habituellement bénigne et fièvre bactérienne potentiellement sévère est complexe à identifier.

Du fait d'une plus grande vulnérabilité aux infections bactériennes dans cette tranche d'âge, associé au risque délétère de retard à la prise en charge, il est essentiel pour le clinicien de ne pas méconnaître celles-ci.

Les principales infections bactériennes sévères présentées chez ces nourrissons sont les infections urinaires. Les infections bactériennes invasives redoutées sont les bactériémies et les méningites.

Sans classification aisée des nourrissons en fonction de leur risque infectieux, il était généralement admis auparavant qu'une prise en charge maximaliste systématique et invasive soit réalisée chez tous les nourrissons de moins de 3 mois se présentant avec de la fièvre dans un service d'urgence. Cela signifiait la réalisation d'examens complémentaires biologiques et bactériologiques invasifs (hémoculture, ponction lombaire pour recueil du LCR...), ainsi qu'une hospitalisation pour antibiothérapie parentérale probabiliste pour au moins 48H (jusqu'au résultat des cultures bactériologiques).

Cependant, grâce à l'élargissement de la vaccination avec l'obtention d'une « immunité de groupe » (vaccination anti *Haemophilus influenzae B* et anti pneumococcique notamment) on a pu observer un changement dans l'épidémiologie bactérienne de ces nourrissons avec une nette diminution des infections à ces germes. (1) (2) (3) De même, la prise en charge périnatale prophylactique des infections à *streptocoque groupe B* a permis une diminution de ces infections, notamment dans la période néonatale. (4) (5)

Selon des études récentes, les infections bactériennes sévères représentent 9 à 25% des épisodes de fièvre dont 2 à 4% d'infections bactériennes invasives. (6) (7) (8) (9) Les infections bactériennes sévères et invasives (IBS/IBI) sont habituellement plus fréquentes chez le moins d'un mois. (10) (11)

Les stratégies actuelles ont pour objectif de mieux reconnaître les nourrissons à faible risque d'IBS/IBI afin d'avoir, chez ceux-ci, une attitude plus attentiste. Pour cela de nombreux scores cliniques et clinico-biologiques se sont développés depuis la fin des années 80. Les plus connus historiquement sont les scores de *Rochester* (12) et de *Philadelphie*. (13) Ils ont une bonne valeur prédictive négative (VPN) pour prédire l'absence d'IBS/IBI (>90%). (14)

Depuis la création de ces scores, de nouveaux marqueurs de l'inflammation, avec un meilleur pouvoir discriminant sont apparus. Ainsi la PCT et la CRP ont maintenant toutes leur place dans les nouvelles approches séquentielles de prise en charge de la fièvre chez le moins de 3 mois. (11) (15)

Ces scores sont un outil d'aide à l'évaluation clinique des nourrissons fébriles. Ils présentent chacun des caractéristiques intéressantes permettant d'identifier les nourrissons à faible risque d'IBS/IBI.

Dans ce travail nous nous intéresserons à la prise en charge diagnostique de la fièvre chez le nourrisson de moins de 3 mois à Mayotte.

Dans un premier temps nous reviendrons sur les enjeux de la fièvre chez le nourrisson, puis nous définirons les infections bactériennes sévères et invasives ainsi que leur épidémiologie.

Nous nous intéresserons ensuite aux scores clinico-biologiques permettant d'identifier les nourrissons à faible risque d'infection bactérienne sévère.

Dans un second temps nous présenterons notre étude rétrospective réalisée au Centre Hospitalier de Mayotte, évaluant la performance des outils diagnostiques pour la détection des IBS/IBI chez le nourrisson fébrile de moins de 3 mois et décrivant l'épidémiologie de ces infections.

## **II. GENERALITES**

### **II.1 La fièvre chez le moins de 3 mois : définition et enjeux diagnostiques**

La fièvre est définie selon la Haute autorité de santé (HAS) par une élévation de la température centrale au-dessus de 38°C, en l'absence d'activité physique intense, chez un enfant normalement couvert, dans un environnement à température ambiante tempérée. (16)

Afin d'évaluer correctement un nourrisson fébrile, il faut une mesure fiable précise et reproductible de la température. La prise de température en intra rectal via un thermomètre électronique est actuellement la mesure de référence. Chez le nourrisson cependant, la prise axillaire de la température est comparable à la mesure rectale. (16)

La fièvre est un moyen de réponse de l'organisme aux infections. Elle peut ainsi être révélatrice d'une virose bénigne mais, peut aussi être le reflet d'une infection bactérienne sévère voire invasive.

Dans ce contexte il est important d'évaluer les signes clinico-biologiques accompagnant cette fièvre.

Il n'est pas rare chez le nourrisson d'avoir une fièvre isolée, sans point d'appel clinique franc. L'évaluation des paramètres biologiques, à la recherche d'un syndrome inflammatoire, et le dépistage systématique de point d'appel infectieux sont donc nécessaires afin de ne pas méconnaître une fièvre d'origine bactérienne potentiellement grave avec indication de traitement antibiotique et hospitalisation.

Cette vulnérabilité aux infections bactériennes peut s'expliquer par une relative immaturité du système immunitaire avec une perméabilité plus importante des barrières de diffusion et donc un risque augmenté d'infection bactérienne invasive dans cette classe d'âge.

D'autre part, l'exposition bactérienne périnatale ainsi que la naïveté vaccinale sont des facteurs ajoutés au risque de développer une infection bactérienne sévère ou invasive chez les plus jeunes nourrissons.

### **II.2 Définition des infections bactériennes sévères et invasives**

Selon les auteurs, la définition des infections bactériennes varie. Dans cette étude, la définition des IBS/IBI se base sur celle historiquement choisie par *Baker et Jaskiewicz* (13) (17) pour leurs recherches.



Nous séparerons les infections bactériennes invasives, méningites et bactériémies, des autres infections bactériennes sévères.

Les IBS comprennent les gastro entérites bactériennes, les pneumopathies bactériennes et les infections du tractus urinaire. Nous y avons inclus en plus les infections des tissus mous. Nous garderons ces définitions dans notre étude à chaque fois que nous évoquerons les notions d'IBS/IBI.

### II.2.1 Les méningites bactériennes

La méningite bactérienne désigne l'inflammation des enveloppes méningées par envahissement du LCR par une bactérie.

Les éléments du LCR en faveur d'une méningite bactérienne sont une hyperprotéinorachie (>0.5-1.5 g/L), une hypoglycorachie (<0.5 g/L) ainsi qu'une pléïocytose (GB>5/mm<sup>3</sup>). Le germe est souvent retrouvé à l'examen direct (coloration de GRAM) puis à la culture du LCR ou par des techniques moléculaires (PCR).

### II.2.2 Les bactériémies

La bactériémie se caractérise par la présence d'un pathogène bactérien dans le sang circulant. Elle est authentifiée par une hémoculture positive.

### II.2.3 Les infections urinaires

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme rénal et/ou de sa voie excrétrice liée à une infection bactérienne. Elle se traduit à l'examen cyto bactériologique des urines par une leucocyturie ainsi qu'une croissance d'un germe en culture.

Les seuils diagnostiques sont différents selon le mode de recueil des urines. Ainsi les seuils pour confirmer l'infection urinaire, si le recueil s'effectue sur poche ou milieu de jet, sont une leucocyturie  $\geq 10^4$ /mL et une bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/mL. Si le recueil des urines s'effectue par cathétérisme vésical, ou sondage urétral, alors le seuil significatif de bactériurie est  $\geq 10^4$  UFC/mL.

Le mode de recueil recommandé est le sondage aller-retour ou encore le prélèvement « milieu de jet », mais le recueil par poche à urine reste encore très souvent utilisé (et donc associé à au taux de contamination plus important)

#### II.2.4 Les autres infections bactériennes sévères

Les gastro entérites bactériennes sont une inflammation de la muqueuse intestinale par un germe pathogène. Son diagnostic repose sur une culture des selles (coproculture) positive.

Les pneumopathies bactériennes sont liées à une atteinte du parenchyme pulmonaire. Il est fréquent qu'on ne retrouve pas de confirmation bactériologique car son diagnostic repose sur l'examen cyto bactériologique des sécrétions obtenues par aspiration trachéale, ce qui n'est pas réalisé de manière courante chez les nourrissons en ventilation spontanée. Le diagnostic est généralement fait indirectement sur une radio de thorax qui met en évidence un foyer parenchymateux localisé et/ou un épanchement pleural. Une bactériémie au même germe peut être retrouvée.

Les infections des tissus mous sont une inflammation de la peau et/ou des tissus sous cutanés et profonds secondaires à une infection bactérienne. Leur diagnostic se fait sur une culture positive du tissu infecté, mais cette preuve bactériologique est rarement retrouvée en dehors des cas d'abcès drainés chirurgicalement.

### **II.3 Epidémiologie des infections bactériennes sévères et invasives**

L'épidémiologie des infections bactériennes du nourrisson de moins de 3 mois a évolué parallèlement à la prévention per partum des infections à *Streptocoque groupe B* ainsi qu'avec la généralisation de la vaccination contre *l'Haemophilus influenzae B* et le *Streptococcus pneumoniae*, entraînant une immunité de groupe.

Ainsi les pathogènes impliqués le plus fréquemment dans les infections bactériennes sévères et invasives sont actuellement : *Escherichia Coli*, *Streptocoque groupe B* et *Staphylocoque aureus*. (2) (3) *Listeria monocytogenes* est par ailleurs devenue très rare.

La prévalence des IBS/IBI varie selon les études : 13.5% pour l'étude de *Greenhow* (18) menée en Amérique du Nord et 18.3% pour l'étude de *Bonilla* (19) menée en Espagne.

La prévalence dépendant de la définition des infections bactériennes choisie, elle sera plus faible dans les études prenant en compte uniquement les infections

urinaires, bactériémies et méningites ou encore celles s'intéressant à la population de nourrissons présentant une fièvre nue.

L'infection urinaire est la première infection bactérienne sévère chez les nourrissons fébriles sans point d'appel. Elle représente selon les études récentes entre 17 et 18.5% de la population de nourrissons fébriles. (18) (19)

Dans l'étude de *Greenhow* menée sur une large cohorte nord-américaine de nourrissons fébriles, les bactériémies concernaient 2% de la population et les méningites 0.9%.

Les associations entre infections du tractus urinaire, bactériémie et méningites étaient relativement fréquentes (9% de leur population présentait différents sites d'infections).

Les nourrissons de moins d'un mois sont également décrits comme plus à risque d'IBS/IBI que leurs aînés. (10) (11)

## **II.4 Les scores clinico-biologiques**

Les critères cliniques orientant vers une infection bactérienne sévère sont assez bien identifiés. D'après le PAT (*Pediatric Assesment Triangle*) (20)

Mauvaise apparence clinique évaluée par le médecin à l'admission, seule ou associée à :

- Présence de trouble hémodynamique : teint gris, pâleur, cyanose, signe d'hypoperfusion périphérique (augmentation du temps de recoloration cutanée, extrémités fraîches) oligo-anurie, tachycardie, hypotension artérielle, signes de déshydratation.

- Signe de détresse respiratoire : polypnée, désaturation, apnée.

- Anomalie neurologique : trouble du comportement, trouble de la vigilance, modification du tonus, anomalie du cri, irritabilité, difficulté d'alimentation.

L'enjeu est plutôt actuellement d'identifier les nourrissons à faible risque d'IBS/IBI. Ainsi, depuis les années 80, des scores d'aide au diagnostic ont été développés. Ils ont tous été validés chez les nourrissons de moins de 3 mois.

### II.4.1 Le score de Rochester (12)

*Dagan* fut le premier, en 1985, à mener la réflexion sur le fait de catégoriser les nourrissons selon leur niveau de risque d'IBS/IBI et à tester l'efficacité de différents critères clinico-biologiques chez les nourrissons fébriles de moins de 60

jours : c'est le score de *Rochester*. Il a été validé de manière externe par la suite. (21) (22)

Un nourrisson fébrile est considéré à bas risque d'IBS/IBI s'il est né à terme sans pathologie congénitale, s'il présente une bonne apparence clinique, s'il n'y a pas de point d'appel clinique à cette fièvre et si le bilan biologique retrouve des GB entre 5000 et 15000/mm<sup>3</sup>, des PNN à 1500/mm<sup>3</sup> ou moins ainsi qu'une leucocyturie ≤10/mm<sup>3</sup>. Il ne prévoit pas de ponction lombaire chez les nourrissons classés à bas risque d'IBS/IBI. Ces nourrissons peuvent bénéficier d'une prise en charge ambulatoire sans antibiothérapie probabiliste.

L'intérêt de ce score est une haute valeur prédictive négative (VPN) égale à 98.9%.

Dans l'étude de *Aronson* (23) publiée en 2019, ce score montrait une sensibilité à détecter les infections bactériennes invasives de 92.7% (IC 95% [84.9-96.6%]) avec un risque de passer à côté d'une infection bactérienne invasive plus élevé chez les moins de 28 jours.

#### II.4.2 Le score de *Philadelphie* (13)

Le score de *Philadelphie* a été validé chez le nourrisson fébrile entre 28 et 60 jours. Pour considérer un nourrisson à bas risque d'IBS/IBI il devait répondre aux critères clinico-biologiques suivants :

- *Yale observation scale* (24) ≤10 et absence de point d'appel clinique infectieux bactérien à la fièvre. (*Voir annexe 1*)

- GB < 15 G/L dont moins de 20% de PNN, ECBU avec une leucocyturie inférieure à 10 éléments/mm<sup>3</sup> ou une absence de bactérie à l'examen direct et une PL avec une pléïocytose inférieure à 8 éléments /mm<sup>3</sup>.

Les valeurs prédictives négative et positive étaient respectivement égales à 99.7%. et 14%. Cette faible VPP classait donc beaucoup de patients dans la catégorie à haut risque d'IBS/IBI.

Ce score a par la suite été validé en externe dans d'autres populations. (22) Dans son étude prospective multicentrique, *Milcent* (11) retrouvait une sensibilité de 100% (IC 95% 94.7-100) et une VPN de 100% (IC 95% 75.3-100). La VPP était de 21.1% (IC 95% 16.7-25.9).

#### II.4 .3 Le score de *Boston* (25)

Ce score a été validé chez les nourrissons de 28 à 89 jours.

C'est aussi un score clinico-biologique. Les critères de faible risque infectieux sont une bonne apparence clinique, une absence de signe d'infection localisée (ostéo articulaire, auriculaire ou tissu mou) et une absence de signe de déshydratation. Sur le plan biologique, le seuil de GB doit être inférieur à 20 G/L, le taux de leucocyturie inférieur à 10/mm<sup>3</sup> et la PL devait retrouver moins de 10 éléments/mm<sup>3</sup>. L'étude princeps trouvait une sensibilité de 92.6% (IC 95% 76.6-100).

Avant l'étude de *Milcent*, le score de *Boston* n'avait été validé en externe que de manière rétrospective. Dans son étude, *Milcent* trouvait une sensibilité de 99.3% (IC 95% 92.7-100), une VPN de 99.3% (IC 95% 92.8-100) et une VPP de 30.3% (IC 95% 26.1-34.8)

Depuis, l'émergence de nouveaux biomarqueurs de l'inflammation ont été validés dans de nombreux algorithmes afin d'aider à la classification des nourrissons fébriles.

#### II.4.4 Lab Score (26)

C'est un outil diagnostique développé chez les enfants de 7 jours à 36 mois qui combine les résultats de la bandelette urinaire, du dosage sanguin de la CRP et de la PCT.

Ce score, validé en externe, (27) a montré une bonne spécificité pour détecter les IBS/IBI chez le nourrisson de moins de 3 mois : Spécificité 90% (IC 95%:81-95)

Cet outil permet d'avantage d'identifier les IBS/IBI que de les éliminer. Une autre étude (28) montre qu'il n'est pas performant dans les IBI seules.

La prise en charge diagnostique du nourrisson fébrile est depuis longtemps étudiée afin de trouver l'équilibre entre la nécessité de ne pas méconnaître une IBS/IBI mais aussi d'éviter une prise en charge invasive inutile et source de stress chez les parents et nourrissons présentant finalement une affection bénigne.

#### II.4.5 Step-by-Step (15)

L'algorithme développé dans l'étude prospective multicentrique européenne de *Gomez et al.*, publiée en 2016, classe les nourrissons à risque faible, modéré et élevé d'infection bactérienne en prenant en compte l'âge, la mauvaise apparence clinique, la bandelette urinaire et les marqueurs biologiques de l'inflammation : GB, CRP et PCT. Il a été validé sur une population de nourrissons fébriles sans point

d'appel de 90 jours et moins. L'objectif était d'identifier les nourrissons à bas risque qui pouvaient être pris en charge de manière ambulatoire sans nécessiter d'examen complémentaire invasif comme la ponction lombaire ni d'antibiothérapie intraveineuse probabiliste. Dans l'identification des infections bactériennes invasives la VPN du *Step-by-Step* était de 99.3% (IC 95% 98.5-99.7) et la sensibilité était de 92% (IC 95% 84.3-96).

### **III. NOTRE ETUDE**

#### **III.1- Contexte**

Reconnaître les nourrissons à risque d'IBS/IBI est l'enjeu principal dans la prise en charge de la fièvre du moins de 3 mois admis aux urgences pédiatriques.

Cet enjeu est d'autant plus important en période d'épidémies virales où il faut pouvoir différencier les nourrissons fébriles atteints d'affection virale bénigne de ceux présentant une infection bactérienne sévère, chez qui il faudra une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide et adéquate, comme explicité dans la première partie de ce document.

Comme nous l'avons décrit précédemment, plusieurs algorithmes décisionnels existent (12) (13) (15) et ceux-ci ont été bien étudiés dans l'étude française PRONOUR (11). Cependant cette étude concerne les hôpitaux de métropole.

Il n'existe pas de données facilement accessibles concernant la prévalence des IBS/IBI à Mayotte. De même, il n'existe pas de protocole de prise en charge diagnostique du nourrisson fébrile de moins de 3 mois aux urgences, récemment validé.

Notre lieu d'étude présente des caractéristiques démographiques, socio-économiques et sanitaires particulières. (29) (30)

Ainsi, outre la forte croissance démographique et les conditions de vie précaires pour de nombreux habitants de l'île, le système de santé de Mayotte a la particularité de reposer essentiellement sur le secteur public. Avec une densité médicale faible comparée à la métropole, le roulement médical et paramédical y est important.

Le Centre hospitalier de Mayotte (CHM), situé à Mamoudzou, est la seule structure hospitalière avec un service d'urgences polyvalentes qui accueille à la fois les adultes mais aussi les enfants et nourrissons.

Les équipes médicales aux urgences sont ainsi constituées d'urgentistes non spécialistes de l'enfant. Ce qui peut expliquer des différences de prise en charge, notamment dans la démarche diagnostique.

### **III.2- Problématique**

Les niveaux d'investigation de la fièvre chez le nourrisson de moins de 3 mois admis aux urgences peuvent varier selon l'expérience du praticien, notamment s'il s'agit de sa première expérience aux urgences pédiatriques.

De ce fait, il nous semblait intéressant d'étudier les caractéristiques des IBS/IBI du nourrisson de moins de 3 mois admis au CHM ainsi que la performance diagnostique des tests à notre disposition. Ceci afin de proposer, dans la mesure du possible, un arbre décisionnel pour la prise en charge de la fièvre aux urgences pédiatriques du CHM.

### **III.3-Hypothèse de travail**

Une meilleure classification des patients à faible et haut risque d'IBS/IBI à partir des outils diagnostiques disponibles, permettrait une diminution des prises en charge invasives (diminution du nombre de ponction lombaire et des antibiothérapies probabilistes notamment) et donc une meilleure prise en charge de la fièvre dans notre population.

Notre hypothèse est que les critères cliniques, ainsi que les seuils optimaux des marqueurs d'inflammation (GB < 10 G/L, CRP < 20 mg/L, PCT < 0.5 ng/mL) validés dans la littérature nous permettent de classer sans erreur les nourrissons à faible risque d'IBS/IBI.

### **III.4- Objectifs de l'étude**

#### III.5.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la performance des outils diagnostiques cliniques (apparence, signes d'IBS...) et biologiques (taux de GB, PNN, CRP et PCT) pour la détection des infections bactériennes sévères et invasives dans notre population.

#### III.5.2 Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des IBS/IBI dans notre population.

- Evaluer la performance diagnostique du score *Step-by-Step* appliquée de manière rétrospective à notre population.

### **III.5- Critères de jugement de l'étude**

#### III.6.1 Critère de jugement principal

Celui-ci comprend la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive ainsi que négative des examens biologiques (GB, PNN, CRP, PCT).

#### III.6.2 Critères de jugements secondaires :

- Description de la population à partir des caractéristiques démographiques (âge à l'inclusion, sexe), des données périnatales (âge gestationnel, présence de facteurs de risque d'infection materno-fœtale) et des données cliniques (température à l'admission, durée de la fièvre, apparence clinique).
- Comparaison de l'application rétrospective de l'algorithme *Step-by-Step* au diagnostic final du clinicien.

## **IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **IV.1. Caractéristiques générales de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique avec recueil des données rétrospectif. Cette étude a été réalisée au Centre Hospitalier de Mayotte et concerne la période entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2018.

### **IV. 2. Population de l'étude**

#### IV. 2. 1 Critères d'inclusion



Tous les patients avec une fièvre objectivée à l'arrivée au service d'urgence ou objectivée en dispensaire et transférés secondairement vers le CHM et répondant à ces critères :

- Naissance à terme (37SA révolues ou plus), sortis de maternité et réadmis au CHM pour fièvre
- Fièvre : température mesurée en intra rectal ou axillaire supérieure ou égale à 38°C
- Age au moment de l'admission  $\leq$  90 jours.

#### IV. 2. 2 Critères d'exclusion

- Âge gestationnel inférieur à 37SA révolues
- Immunodéficience connue
- Antécédent de traitement par antibiotique dans les 48H précédant l'admission.

#### IV. 2. 3 Recueil des données

Les données cliniques (antécédents périnataux, anamnèse et signes cliniques) sont extraites des carnets de santé des patients et du dossier médical du CHM.

Les données biologiques et microbiologiques sont issues des bases de données du laboratoire d'analyse du CHM.

Les bases de données du service d'accueil des urgences (SAU) et du laboratoire sont croisées.

Tous les dossiers des patients de moins de 91 jours et ayant eu, une hémoculture et/ou une ponction lombaire dans la période donnée sont passés en revue et analysés.

Finalement, tous les dossiers de patients admis dans la période et répondant aux critères d'inclusion, avec une fièvre objectivée et ayant eu au moins un bilan biologique sont retenus pour l'étude.

### **IV. 3. Définition des variables recueillies**

### IV.3.1 Variables explicatives

Le recueil des données comprend :

- Données démographiques : sexe, terme, âge.
- Antécédents périnataux : présence de facteurs de risque d'infection néonatale précoce à *Streptocoque groupe B*, présence d'une pathologie congénitale connue (hors immunodéficience).
- Données anamnestiques : température mesurée à domicile et à l'admission et durée en heures de fièvre avant l'admission. Il est indiqué si un point d'appel à la fièvre est retrouvé.
- Sur le plan clinique, il est relevé si, selon le clinicien, le nourrisson présente une apparence « bonne » ou « mauvaise » à l'admission.
- Signes cliniques faisant suspecter une infection bactérienne sévère (IBS) : il est indiqué si le nourrisson présente des signes cliniques évocateurs d'IBS/IBI.

Ces signes cliniques, déterminés à partir du *Pediatric Assessment Triangle (PAT)* (20), comprennent un changement de comportement du nourrisson (geignard, somnolent...) une modification du travail respiratoire ou des troubles circulatoires (temps de recoloration cutanée allongé...).

- Les données biologiques recueillies comprennent les résultats bruts de leucocytes, neutrophiles, CRP et PCT à l'admission et au maximum dans les 24H suivant l'admission. En cas de valeurs multiples on retient la pire valeur.
- Données microbiologiques : les résultats des hémocultures, de l'ECBU et de la ponction lombaire, s'ils ont été réalisés, sont relevés.

Ils sont ainsi classés :

1 *Escherichia Coli*

2 *Streptocoque du groupe B (SGB)*

3 *Staphylococcus Aureus*

4 Pneumocoque

5 Méningocoque

6 Autre germe

7 Contamination

9 Inconnu

Un examen microbiologique était considéré comme contaminé s'il y avait plus d'un germe en culture ou si les pathogènes étaient connus comme contaminants dans la littérature (*Staphylocoque à coagulase négative, Staphylococcus Haemoliticus, Staphylococcus Epidermidis, Corynebacterium ...*)

Il est également relevé l'initiation d'un traitement antibiotique sans préjuger de l'adaptation ou non au germe.

#### IV.3.2 Variables expliquées

Les données concernant le devenir sont recueillies :

- Durée de séjour
- Décès
- Infection bactérienne invasive (IBI) comprenant les méningites et bactériémies.
- Infection bactérienne sévère (IBS) incluant les infections urinaires, respiratoires, digestives, ostéo articulaires ou cutanées avérées.

Si un patient présente à la fois une IBS et une IBI, on retiendra le diagnostic le plus sévère, en l'occurrence IBI.

IBS et IBI représentent les principaux critères de jugement.

Les IBS et IBI sont définies par le croisement, pour chaque patient, du diagnostic final du clinicien ayant pris en charge le patient (relevé dans le dossier médical) et du diagnostic rétrospectif retenu en aveugle par un intervenant extérieur, expert clinicien ayant une expérience en néonatalogie.

En cas de discordance, une relecture en aveugle des deux classifications antérieures est effectuée par un deuxième expert, habitué des prises en charge du nourrisson fébrile de moins de 3 mois et avec une expérience en néonatalogie.

Ainsi en cas de désaccord, c'est la conclusion du 2<sup>ème</sup> expert qui sera retenue, car revenue 2 fois sur 3. Un coefficient *kappa* de concordance  $k > 0,81$  est considéré excellent et valide les critères de jugement. Un  $k > 0,61$  est accepté avec une relecture des cas discordants.

Ainsi à la première lecture les coefficients *kappa* sont :

$k = 0.86$  ( $p < 0.001$ ) pour IBI

$k = 0.54$  ( $p < 0.001$ ) pour IBS

Après la relecture, les coefficients *kappa* deviennent :

$k = 0.95$  ( $p < 0.001$ ) pour IBI

$k = 0.70$  ( $p < 0.001$ ) pour IBS

#### **IV.4. Analyse statistique**

Les données sont saisies dans Epidata 3.1

L'analyse statistique est réalisée avec l'aide du logiciel SPSS 24.0, (Statistical Package for the Social Sciences Inc, Chicago, IL, USA).

##### IV.4.1 Analyse descriptive

La comparaison des variables quantitatives est faite par un test *t de Student* ou un ANOVA, pour les paramètres à distribution normale et un test non paramétrique de *Mann-Whitney* pour les variables à distribution non normale. La comparaison des fréquences a utilisé un chi-deux de *Pearson* et un test exact de *Fisher*.

##### IV.4.2 Analyse inférentielle

Évaluation des paramètres de performance des tests (sensibilité, spécificité, VPP, VPN, LR...) des variables explicatives (marqueurs inflammatoires et données microbiologiques dont ponction lombaire) pour l'identification d'une infection

bactérienne sévère ou invasive après détermination des valeurs seuil pour le diagnostic, à l'aide des courbes ROC..

Dans la mesure du possible, et après exclusion des nourrissons avec infection bactérienne localisée et adaptation à l'âge, évaluation des performances diagnostiques du *Step-by-Step* dans l'identification des nourrissons à faible risque d'IBS/IBI dans notre population.

L'analyse multivariée est réalisée à l'aide d'une régression logistique. Le taux significatif est retenu à 5%.

#### **IV.5. Considérations réglementaires**

Notre étude respecte la méthodologie MR004. Nous nous engageons par déclaration sur l'honneur. La conformité pourra être aisément vérifiée dès que le centre hospitalier de Mayotte sera doté d'un délégué à la protection des données (DPO).

### **V. RESULTATS**

#### **V.1. Caractéristiques de la population**

Du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018, 594 nourrissons de moins de 3 mois pris en charge au CHM pour fièvre, ont été inclus.

L'âge médian à l'admission était de 34 jours [3-90]. Cent soixante-trois nourrissons avaient moins de 21 jours soit 27.4% de la population. Les filles représentaient 45.8% de la population. La température médiane était de 38.6°C [37.9-40.4] et la durée médiane de fièvre à domicile était de 24H [6-96] avant une première consultation médicale. Les nourrissons sans point d'appel clinique (fièvre nue) représentaient un effectif de 214 (36%). La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours [0-42].

Les caractéristiques démographiques, anamnestiques et cliniques, en fonction de l'âge et de la présence ou non d'infection bactérienne sévère ou invasive, sont décrites dans les tableaux 1 et 2.



		≤21 jours	>21 jours	
	n	n= 163 (27.4%)	n=431 (72.6%)	p
<b>Caract. cliniques</b>				
Age médiane (min-max), jours	594	<b>14 (3-21)</b>	<b>45 (22-90)</b>	<b>&lt;0.001</b>
AG médiane (min-max), SA	546	39 (37-42)	39 (37-43)	ns
Sexe masculin, n (%)	322	87 (53.4)	235 (54.5)	ns
Temp admission (min-max), °C	594	38.5 (37.9-40.3)	38.6 (38-40.4)	ns
FDR d'inf bact, n (%)	177	55 (42)	122 (36.5)	ns
Pathol congénitale, n (%)	17	<b>1 (0.6)</b>	<b>16 (3.8)</b>	<b>0.05</b>
Fièvre nue, n (%)	214	<b>79 (48.5)</b>	<b>135 (31.3)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Mauvaise app clinique, n (%)	139	36 (22.1)	103 (23.9)	ns
Signe d'IBS, n (%)	141	40 (24.5)	101 (23.4)	ns
<b>Prise en charge</b>				
Hémoculture, n (%)	587	161 (98.8)	426 (98.8)	ns
BU, n (%)	230	58 (25.2)	172 (74.8)	ns
ECBU, n (%)	392	128 (32.7)	264 (67.3)	ns
PL, n (%)	194	<b>95 (58.3)</b>	<b>99 (23.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Echec PL, n (%)	30	12 (7.4)	18 (4.2)	
ATB probabiliste, n (%)	286	<b>102 (62.6)</b>	<b>184 (42.7)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Durée séjour médiane (min-max), jours	594	<b>5 (0-27)</b>	<b>3 (0-42)</b>	<b>0.037</b>
<b>Evolution</b>				
<b>Décès, n (%)</b>	3	2 (1.2)	1 (0.2)	ns

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population en fonction de l'âge**

AG : âge gestationnel, Temp admission : Température, FDR d'inf bact : facteur de risque d'infection bactérienne, Pathol : Pathologie congénitale, mauvaise app : mauvaise apparence clinique.

		Pas d'infection	IBS	IBI	
	n	n=461 (77.6)	n=105 (17.7)	n=28 (4.7)	p
<b>Caract. cliniques</b>					
Age médiane [min-max] jours	594	<b>33 [3-90]</b>	<b>42 [5-90]</b>	<b>42.5 [8-81]</b>	<b>0.001</b>
AG médiane [min-max], SA	546	39 [37-43]	39 [37-41]	39 [37-41]	ns
Sexe masculin, n (%)	322	243 (52.7)	62 (59)	17 (60.7)	ns
Temp admission [min-max], °C		<b>38.6 (38-40.4)</b>	<b>38.8 (37.9-40.2)</b>	<b>38.9 (38.1-40.3)</b>	<b>0.004</b>
FDR d'inf bact, n (%)	177	134 (37.6)	35 (40.2)	8(36.4)	ns
Patho congénitale, n (%)	17	<b>9 (2)</b>	<b>7(6.7)</b>	<b>1 (3.7)</b>	<b>0.026</b>
Fièvre nue, n (%)	214	173 (37.5)	29 (27.6)	12 (42.9)	ns
Mauvaise app clinique, n (%)	139	<b>76 (16.5)</b>	<b>47 (44.8)</b>	<b>16 (57.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Signe d'IBS, n (%)	141	<b>79 (17.1)</b>	<b>46 (43.8)</b>	<b>16 (57.1)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Prise en charge</b>					
Hémoculture, n (%)	587	455 (98.7)	104 (99)	28 (100)	ns
BU, n (%)	230	<b>177 (77)</b>	<b>36 (15.7)</b>	<b>17 (7.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>
ECBU, n (%)	392	301 (76.8)	71 (18.1)	20 (5.1)	ns
PL, n (%)	194	130 (28.2)	47 (44.8)	17 (60.7)	<b>&lt;0.001</b>
Echec PL, n (%)	30	25 (5.4)	4 (3.8)	1 (3.6)	
ATB probabiliste, n (%)	286	<b>164 (35.6)</b>	<b>95 (90.5)</b>	<b>27 (96.4)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Durée séjour médiane [min-max], jours	594	<b>3 (0-27)</b>	<b>6 (1-42)</b>	<b>15 (2-41)</b>	<b>&lt;0.001</b>



**Evolution**

Décès, n (%)      3                      0 (0)                      0 (0)                      3 (10.7)                      <0.001

---

**Tableau 2 : Caractéristiques de la population selon IBS/IBI**

AG : âge gestationnel, Temp admission : Température, FDR d'inf bact : facteur de risque d'infection bactérienne, Pathol : Pathologie congénitale, mauvaise app : mauvaise apparence clinique

La présence de facteurs de risque d'infection bactérienne néonatale n'était pas plus importante chez les nourrissons qui développaient une IBS/IBI. Il n'y avait pas de différence de sexe entre les non infectés et les infectés.

Seize nourrissons étaient porteurs d'une pathologie congénitale (hors immunodéficiences) chez les plus de 21 jours contre 1 seul chez les nourrissons de moins de 21 jours. De même, la présence d'une pathologie congénitale était significativement plus importante dans la population avec IBS ou IBI (respectivement 6.7% et 3.7% contre 2% chez les enfants indemnes d'infection bactérienne  $p=0.026$ ).

Les jeunes nourrissons avaient plus souvent un tableau de fièvre nue à l'admission aux urgences (48.5% contre 31.3% des nourrissons de plus de 21 jours  $p<0.001$ ) mais il n'y avait pas de différence significative concernant la présence de signes évocateurs d'IBS ou de mauvaise apparence clinique en fonction de l'âge.

En revanche, une mauvaise apparence clinique était plus fréquente dans la population avec IBS ou IBI (respectivement 44.8% et 57.1% contre 16.5% dans la population non atteinte  $p<0.001$ ).

Concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique, une ponction lombaire était plus fréquemment réalisée et une antibiothérapie probabiliste plus souvent débutée chez les moins de 21 jours (respectivement 58.3% contre 23% chez les plus de 21 jours pour la réalisation d'une ponction lombaire et 62.6% contre 42.7% pour l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste  $p<0.001$ ).

La durée moyenne de séjour était significativement plus importante chez les nourrissons de moins de 21 jours (respectivement 5.5 jours (+/- 4.1) contre 4.5 jours (+/- 5.4)  $p=0.037$ ). De même la durée d'hospitalisation était prolongée de manière significative chez les nourrissons avec IBS (moyenne 7.5 jours ( $\pm 0.6$ ) dans les IBS et 16 jours ( $\pm 1.6$ ) dans les IBI contre 3.5 jours ( $\pm 0.1$ ) chez les non infectés  $p<0.001$ ).

Une antibiothérapie probabiliste était par ailleurs plus souvent débutée chez les patients avec infection bactérienne sévère ou invasive (OR 20.1 IC 95% [10.5-38.3]  $p<0.001$ ).

L'absence d'infection bactérienne invasive était associée à un risque moindre de décès : il y avait 3 décès dans notre population, tous étaient liés à des infections bactériennes invasives. (OR 0.042 IC 95% [0.029-0.062]  $p<0.001$ )

Parmi les décès, il y avait un choc septique à SGB compliqué d'empyème cérébral chez un nourrisson de 14 jours avec facteurs de risque d'infection néonatale bactérienne précoce et signe de gravité dès l'admission.

Il y avait une pleuro-pneumopathie à *Staphylocoque Aureus*, sensible à la méticilline et producteur de toxine LPV compliqué d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) avec arrêt cardio-respiratoire entraînant le décès chez un nourrisson de 81 jours.

Enfin, le 3<sup>ème</sup> décès survenait chez un nourrisson de 8 jours de vie qui présentait un choc toxi-infectieux sur une pneumopathie compliquant une bronchiolite à VRS. A noter que ce nourrisson présentait également une bactériémie à *Haemophilus influenzae B*.

La prévalence des IBS dans notre population était de 17.7% et on retrouvait 4.7% d'IBI (dont 1.34% de méningite).

Les infections bactériennes survenaient essentiellement chez les plus de 21 jours : âge moyen 44.7 jours ( $\pm 2.2$ ) pour les IBS et 43.3 jours ( $\pm 4.8$ ) pour les IBI.

Dans notre population, la fièvre était principalement d'origine virale bénigne (n= 432, 72.7%). Les IBS étaient majoritairement représentées par les infections bactériennes respiratoires (n=69, 11.6%), venait ensuite les infections du tractus urinaire (n=37, 6.2%). Cinq patients (soit 0.8% de la population) présentaient une méningite isolée. (Voir tableau 3)

**Tableau 3 : Diagnostic final dans la population**

Diagnostic final	n (%)	≤21j	>21j	<i>p</i>
Virose	432 (72.7)	130 (79.8)	302 (70.1)	
Choc septique	6 (1)	2 (1.2)	4 (0.9)	
Infection respiratoire	69 (11.6)	9 (5.5)	60 (13.9)	
Infection SNC	5 (0.8)	1 (0.6)	4 (0.9)	
Infection digestive	5 (0.8)	2 (1.2)	3 (0.7)	
Infection tractus urinaire	37 (6.2)	11 (6.7)	26 (6)	
Infection cutanée	16 (2.7)	2 (1.2)	14 (3.2)	
Autre	24 (4)	6 (3.7)	18 (4.2)	
<b>Total</b>	<b>549 (100)</b>	<b>163 (27.4)</b>	<b>431 (72.6)</b>	<b>0.126</b>

*Infection SNC : infection du système nerveux central*

Hors contamination, le premier germe des infections urinaires était *Escherichia Coli* (51.2%). L'association méningite et infection urinaire à *Escherichia Coli* n'était pas étudiée car la ponction lombaire n'était pas systématiquement réalisée en cas de pyélonéphrite aiguë.

Hors contamination, le premier germe des méningites bactériennes était *Streptocoque Groupe B* (62.5%). Il y avait dans notre population 3 cas de méningite associée à une bactériémie, le germe était dans tous les cas un *streptocoque groupe B*. Les patients étaient âgés de 18, 20 et 30 jours.

Hors contamination, le principal germe des bactériémies était *Staphylocoque aureus* (64%).

Aucun cas de *Listeria monocytogenes* n'a été décrit dans notre population d'étude.

Sur tous les prélèvements bactériologiques réalisés, les pourcentages de contamination étaient de 41.2 % (n=242) pour les hémocultures, de 57.4% (n=225) pour les ECBU et 5.1% (n=10) pour les prélèvements de LCR. (Voir tableau 4)

**Tableau 4 : Germes des infections bactériennes**

<b>Germe</b>	<b>Hémoculture</b>	<b>ECBU</b>	<b>PL</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
<b><i>Escherichia Coli</i></b>	2 (0.7)	22 (8.2)	0 (0)
<b>SGB</b>	4 (1.5)	12 (4.5)	5 (27.7)
<b><i>Staph aureus</i></b>	16 (6)	0 (0)	1 (5.6)
<b><i>Pneumocoque</i></b>	1 (0.4)	0 (0)	1 (5.6)
<b>Contamination</b>	242 (90.3)	225 (84)	10 (55.5)
<b>Autre</b>	3 (1.1)	9 (3.3)	1 (5.6)
<b>Cultures positives/ total</b>	268/587	268/392	18/194

*SGB : Streptocoque groupe B*

Les facteurs anamnestiques et cliniques associés au risque d'infection bactérienne sévère ou invasive étaient la présence d'une pathologie congénitale, une mauvaise apparence clinique ainsi que la présence de signe d'infection bactérienne sévère à l'admission.

Il n'y avait pas de différence significative entre les populations qui avaient une ponction lombaire réussie ou échouée. Cependant une antibiothérapie probabiliste était moins souvent débutée après échec de recueil de LCR comparativement à ceux

chez qui une PL était réalisée et réussie. (Respectivement 53.3% et 87.1%,  $p < 0.001$ ). (Voir tableau 5)

**Tableau 5 : Caractéristiques de la population en fonction de l'échec de PL**

	n (%)	PL		p
		Oui	Echec	
FDR Inf bact	79 (45.9)	68 (47.3)	11 (37.5)	ns
Pathol congénitale	5 (2.3)	5 (2.3)	0 (0)	ns
<b>ATB probabiliste</b>	<b>224 (37.7)</b>	<b>169 (87.1)</b>	<b>16 (53.3)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Décès	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (3.3)	ns
IBI	18 (8)	17 (8.8)	1 (3.3)	ns

*FDR d'inf bact : facteur de risque d'infection bactérienne, Pathol : Pathologie congénitale, ATB : antibiothérapie probabiliste, IBI : infection bactérienne invasive*

## V.2. Performance des test clinico-biologiques appliqués à notre population

L'âge inférieur à 40 jours était un facteur protecteur dans notre population d'étude (OR 0.51 [IC 95% 0.34-0.75]). En effet, en analyse univariée, il y avait une différence significative sur les IBS/IBI au seuil de 40 jours (n=73 soit 54.9% d'IBS/IBI dans la population de nourrissons de plus de 40 jours contre n=60 soit 45.1% dans la population de moins de 40 jours,  $p=0.001$ ). Cependant, en analyse multivariée, l'âge n'était pas un facteur discriminant.

La détermination des valeurs seuils des tests biologiques permettant de caractériser l'infection bactérienne sévère ou invasive est réalisée à l'aide des courbes ROC. Le point clivant est déterminé par le meilleur rapport  $Se/(1-Sp)$  en privilégiant la meilleure sensibilité. Les courbes ROC sont proposées en annexe et les valeurs seuils retrouvées sont dans le tableau 6.

Les seuils optimaux des marqueurs inflammatoires calculés étaient 12 G/L pour les globules blancs, 5 G/L pour les polynucléaires neutrophiles, 40 mg/L pour la CRP et 0.9 ng/mL pour la PCT.

Nous avons ensuite appliqué ces seuils à notre population, afin d'évaluer les performances diagnostiques de ces paramètres biologiques, pour classer les patients selon la présence d'une IBS/IBI ou non. La performance des tests biologiques est présentée dans le tableau 7.

La CRP et la PCT avaient une sensibilité plus élevée que les globules blancs et PNN pour classer les patients malades (respectivement  $Se$  73,4% et 75% contre 60,2% et 61%). Leur spécificité était aussi plus élevée (respectivement  $Sp$  89,2% et 84% contre 64,7% et 67,8%). La valeur prédictive négative était intéressante pour la CRP et la PCT avec respectivement une valeur calculée à 92.1% et 91.3%.

En analyse univariée, tous nos tests biologiques, au seuil calculé ci-dessus, étaient significativement associés aux IBS/IBI.

En analyse multivariée, seules la CRP, au seuil de 40 mg/L et la PCT, au seuil de 0.9 ng/mL étaient des facteurs prédictifs significativement associés à une IBS/IBI.

**Tableau 6 : Valeurs seuils des paramètres biologiques**

Variable	Valeur seuil	Se	1-Sp
GB (G/L)	12	0.602	0.353
PNN (G/L)	5	0.610	0.322
CRP (mg/L)	40	0.734	0.108
PCT (ng/mL)	0.9	0.75	0.16

**Tableau 7 : Performance des tests biologiques dans la détection des IBS/IBI**

	n	Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]	VPP% [IC 95%]	VPN % [IC 95%]	AUC [IC 95%]	LR+	OR [95%]	p	p*
<b>GB &gt;12G/L</b>	517	0.602	0.647	36.6	84.9	0.64[0.58-0.70]	30.1	3.2 [2.1-4.9]	<0.001	ns
<b>PNN&gt;5G/L</b>	446	0.610	0.678	33.9	85.6	0.68 [0.61-0.74]	23.1	3.0 [1.9-4.8]	<0.001	ns
<b>CRP &gt;40mg/L</b>	572	<b>0.734</b>	<b>0.892</b>	<b>66.2</b>	<b>92.1</b>	<b>0.88 [0.84-0.92]</b>	<b>188.7</b>	<b>22.8 [13.9-37.4]</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>PCT &gt;0.9ng/mL</b>	277	<b>0.750</b>	<b>0.840</b>	<b>58</b>	<b>91.3</b>	<b>0.86 [0.81-0.91]</b>	<b>73.6</b>	<b>14.5 [7.5-28.3]</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

\*analyse multivariée par régression logistique

**Tableau 8 : Performance diagnostiques des biomarqueurs du Step-by-Step appliquée à notre population d'étude**

	n	Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]	VPP% [IC 95%]	VPN % [IC 95%]	OR [95%]	LR+	p	p*
<b>GB &gt;10G/L</b>	517	0.678	0.501	30.4	84.6	2.4 [0.6-9.6]	12.03	ns	ns
<b>CRP &gt; 20mg/L</b>	572	<b>0.844</b>	<b>0.730</b>	<b>50</b>	<b>92.5</b>	<b>12.3 [2.9-52.2]</b>	<b>140.1</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

<b>PCT &gt;0.5ng/mL</b>	<b>277</b>	<b>0.797</b>	<b>0.775</b>	<b>70.6</b>	<b>96.9</b>	<b>74.4 [7.9-704.5]</b>	<b>69.2</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
-------------------------	------------	--------------	--------------	-------------	-------------	-------------------------	-------------	------------------	------------------

---

*\* analyse multivariée par régression logistique*



### **V.3. Performance diagnostique de l'algorithme *Step-by-Step* appliquée à notre population**

Les performances de l'algorithme *Step-by-Step* appliquées de façon rétrospective à notre population sont indiquées dans le tableau 8.

En analyse univariée, il y avait significativement plus d'IBS/IBI chez les nourrissons de plus de 21 jours. (Respectivement  $n=65$  soit 48.9% chez les 21-60 jours et  $n=40$  soit 30.1% chez les plus de 60 jours contre  $n=28$  soit 21.1% chez les moins de 21 jours,  $p=0.004$ )

L'âge (inférieur ou supérieur à 21 jours) n'était pas un facteur discriminant en analyse univariée comme en multivariée.

La sensibilité ainsi que la spécificité des biomarqueurs, CRP et PCT, étaient meilleurs en analyse univariée comparativement aux globules blancs dans la détection des IBS/IBI. On retrouvait ainsi une sensibilité de 84.4% et une spécificité de 73% pour la CRP et pour la PCT une sensibilité de 79.7% et spécificité de 77.5%.

En analyse multivariée seules la CRP et la PCT étaient significatives.

### **V.4. Rentabilité diagnostique de la ponction lombaire en fonction de l'âge**

En fonction de l'âge, la probabilité de développer une méningite, si la ponction lombaire était réalisée, était plus importante chez le nourrisson de plus de 21 jours ( $p=0.013$ ). Si la ponction lombaire n'était pas réalisée, alors de même, la probabilité de développer une méningite était plus important chez les nourrissons plus âgés.

En revanche, si la ponction lombaire était un échec, il y avait un risque de développer une méningite chez les moins de 21 jours ( $n=1$ ) mais cette tendance numérique n'était pas significative ( $p=0.098$ ). (*Voir tableau 9*)

**Tableau 9 : Probabilité de méningite en fonction de la réalisation de la PL et de l'âge**

		IBI		p
		OUI	NON	
		n (%)	n (%)	
<21 Jours	Non	<b>0 (0)</b>	56 (100)	0.098
	PL Oui	<b>7 (7.4)</b>	88 (92.6)	
	Échec	<b>1 (8.3)</b>	11 (91.7)	
		n (%)	n (%)	
≥21 Jours	Non	<b>10 (3.2)</b>	304 (96.8)	<b>0.013</b>
	PL Oui	<b>10 (10.1)</b>	89 (89.9)	
	Échec	<b>0 (0)</b>	18 (100)	

Le nourrisson avec échec de PL était un garçon de 14 jours à l'admission avec présence de facteurs de risque d'infection néonatale bactérienne précoce. La durée d'évolution de la fièvre au domicile était inconnue, il présentait 38.3°C de température à l'admission aux urgences. Il n'y avait pas de point d'appel clinique à cette fièvre, il présentait une mauvaise apparence clinique à l'admission avec des signes d'IBS selon le *PAT*. Concernant son bilan biologique, il y avait une leucopénie à 1.8 G/L avec des neutrophiles à 0.7 G/L, une CRP à l'admission à 72 mg/L et une PCT à 200 ng/ml. L'ECBU revenait négatif, la ponction lombaire était un échec et les hémocultures revenaient positives en culture à *Streptocoque groupe B*. Une antibiothérapie probabiliste était débutée aux urgences et la durée de séjour était de 14 jours avant décès du nourrisson pour choc septique à *streptocoque groupe B* compliqué d'empyème cérébral.

## **VI. DISCUSSION**

### **VI.1 Principaux résultats**

#### VI.1.1 Performance diagnostique des biomarqueurs

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la performance des biomarqueurs dans la détection des infections bactériennes sévères et invasives. Nous avons trouvé que la CRP et la PCT avaient de meilleures performances

diagnostiques que le taux de globules blancs et de PNN dans l'identification des IBS/IBI. Avec une sensibilité de plus de 70% et une spécificité supérieure à 80%, ils permettent de classer les nourrissons en fonction du risque d'IBS/IBI en limitant le nombre de faux positifs (examens invasifs inutiles) et le nombre de faux négatifs (passer à côté d'une méningite).

De même, leur valeur prédictive négative élevée (>90%) permet d'identifier correctement les nourrissons à faible risque d'infection bactérienne sévère ou invasive.

Ces résultats sont intéressants, notamment pour la PCT, qui est un examen récent et non encore disponible dans de nombreux centres malgré des résultats prometteurs dans la littérature.(28) (31)

La PCT et la CRP sont des marqueurs biologiques de rendu rapide qui permettent de guider la prise en charge diagnostique précocement. Ils sont devenus simples d'accès, du moins à Mayotte, et devraient donc être réalisés de manière plus systématique à l'admission d'un nourrisson fébrile. Ils sont une aide au diagnostic pour guider la suite de notre prise en charge.

On notera que dans notre étude, 277 PCT étaient réalisées à l'admission sur 594 patients, soit 46.6%.

Les dernières études sur les performances de ces biomarqueurs vont dans le sens de nos résultats.

Ainsi l'étude prospective multicentrique française PRONOUR (11) trouvait des performances de CRP et PCT similaires pour la détection des infections bactériennes sévères (CRP Se 69% Sp 78% et PCT Se 60% Sp 85%) et meilleures que les globules blancs et PNN.

L'étude espagnole rétrospective monocentrique d'*Olaciregui* (32) publiée en 2009, qui portait sur 347 nourrissons fébriles de moins de 3 mois entre 2004 et 2006, retrouvait des performances de CRP et PCT similaires à notre étude pour la détection des infections bactériennes sévères. En effet, selon les seuils, la sensibilité était de 64% et la spécificité de 84% pour un seuil de CRP à 20 mg/L. Pour la PCT au seuil de 0.5 ng/mL la sensibilité était de 63% et la spécificité de 87%. Ces performances étaient augmentées lors de l'augmentation du seuil de CRP à 30 mg/L

avec une sensibilité de 59% et une spécificité de 89%. La valeur prédictive négative des deux marqueurs était supérieure à 85%.

La revue de la littérature de *Tripella* (33) a étudié la performance de la PCT dans le diagnostic des IBS/IBI chez les enfants fébriles sans point d'appel. Les études étaient menées entre 2007 et 2017. Les résultats trouvaient une sensibilité et une spécificité pour la PCT de 55% et 85% respectivement au seuil de 0.5 ng/mL dans la détection des IBS. La performance était meilleure dans la distinction des IBI (sensibilité 82% spécificité 86%).

La méta analyse de *Ruan* (34) publiée en 2018 confirme les performances de la CRP associée à la PCT dans la détection du sepsis néonatal, même si les populations incluses étaient un peu différentes de la nôtre (patients âgés de 0 à 28 jours avec inclusion de prématurés). Ils retrouvaient ainsi une aire sous la courbe (AUC) combinée CRP+PCT à 0.96 (0.93-0.97) meilleure que les AUC des CRP et PCT prises séparément (respectivement CRP 0.85 (0.82-0.88) et PCT 0.91 (0.89-0.94)). Les seuils discriminants étaient pour la PCT entre 0.5 et 2 ng/mL et pour la CRP un seuil supérieur ou égal à 10 mg/L.

Ces études ont cependant des seuils discriminants différents de ceux retrouvés dans notre population. En effet nous avons trouvé des seuils de CRP à 40 mg/L et de PCT à 0.9 ng/mL pour classer nos malades. Ces seuils sont plus élevés que dans la littérature récemment validée avec un taux de CRP à 20 mg/l et de PCT à 0.5 ng/mL.(11) (15)

Notre population semble donc, être plus « inflammatoire » à l'admission. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cela :

Tout d'abord, le fait qu'il n'y ait qu'un seul et unique centre hospitalier avec service de pédiatrie sur tout le territoire. Notre population d'étude représente de ce fait, aussi bien les nourrissons relevant réellement d'une prise en charge hospitalière que ceux relevant habituellement d'une prise en charge ambulatoire.

En effet, il est indiqué un bilan biologique minimal chez le nourrisson fébrile de moins de 3 mois en cas d'absence de point d'appel à la fièvre. En incluant les nourrissons fébriles avec point d'appel, un biais de sélection est possible et surestime probablement nos chiffres d'inflammation biologique.

D'autre part, dans de nombreuses études, les patients consultent souvent très précocement, la plupart du temps dans les 12 premières heures du début de la fièvre voire même, dans les 6 premières heures (35). La cinétique des biomarqueurs évoluant avec l'état d'inflammation du patient, les seuils retrouvés seront donc plus élevés dans une population qui consulte plus tardivement.

L'interrogatoire avec recueil d'informations précis et formel est souvent difficile à Mayotte : la durée d'évolution de la fièvre est notamment compliquée à évaluer. De même les mesures d'évaluation de la fièvre à domicile ne sont pas toujours fiables, les familles n'utilisant pas systématiquement de thermomètre au domicile.

Les données recueillies retrouvent cependant une durée médiane d'évolution de fièvre à domicile de 24H, donc plus importante que dans les autres études (11) (15), ce qui peut expliquer des marqueurs de l'inflammation plus élevés à l'admission.

Enfin, notre population est exposée très jeune aux viroses du fait du mode de vie en communauté (pas de stratégie « cocooning » comme en métropole notamment). Ceci peut expliquer un « état inflammatoire » chez la plupart de nos patients.

Nous n'avons toutefois pas pris en compte dans notre analyse la recherche de virus par PCR, il est donc difficile de conclure sur un taux plus élevé de virose (notamment respiratoire) objectif dans notre population.

Enfin, même si nos résultats retrouvent une bonne performance diagnostique des tests biologiques dans notre population, ceux-ci doivent être interprétés avec prudence. En effet, nos résultats ont une application limitée et une validation externe avec étude prospective est nécessaire pour confirmer ces premières analyses.

#### VI.1.2 Epidémiologie des infections bactériennes du nourrisson fébrile à Mayotte

##### a. Prévalence

L'épidémiologie des IBS/IBI du nourrisson fébrile de moins de 3 mois à Mayotte n'est pas connue. Un de nos objectifs secondaires était donc de décrire ces infections. Nous avons ainsi trouvé une prévalence de 17.7%% d'IBS et de 4.7% d'IBI (dont 1.34% de méningite).

Ce résultat est intéressant car exhaustif. Le CHM étant l'unique centre hospitalier de l'île, notre population d'étude est représentative de la population de nourrisson fébriles de moins de 3 mois à Mayotte.

Dans la littérature la prévalence varie. Les différences en termes d'épidémiologies s'expliquent par la définition des infections bactériennes sévères et invasives choisies. Les études peuvent ne s'intéresser qu'aux infections urinaires, bactériémies et méningites (38) ou encore uniquement aux nourrissons avec fièvre nue.(28) (33) (39) (40)

Ainsi, l'étude prospective monocentrique madrilène de *Villalobos Pinto* (8) publiée en 2017 retrouvait un taux d'IBS/IBI de 22.64% dont un taux de méningite de 0.85% sur une population de 702 nourrissons fébriles.

L'étude de *Gomez* (36) rétrospective multicentrique (Espagne et Italie) publiée en 2012 et portant sur 1112 nourrissons fébriles tout venant retrouvait un taux d'IBS de 26% et un taux d'infection bactérienne invasive de 2.1%.

L'étude PRONOUR (11) multicentrique prospective réalisée en France métropolitaine sur 2204 patients retrouvait un taux d'IBS moindre (18.2%) et un taux de méningite bactérienne de 0.6%.

De même, la méta analyse de *Vos Kerkof* (37) publiée en 2018, qui étudiait différentes cohortes de nourrissons fébriles, dont 3 cohortes de moins de 3 mois, en France, en Espagne et aux Pays-Bas retrouvait une prévalence des IBS variant de 15.1 à 17.2%. Les critères d'inclusions étaient une fièvre isolée (avec le seuil de fièvre variant de 38°C à 38.5°C selon les pays) mais la définition des IBS était la même dans toutes les cohortes avec inclusion des méningites, bactériémies et infections urinaires mais aussi des pneumopathie, infections cutanées et ostéo-articulaires.

Nos résultats sont donc à rapporter aux études portant sur le même type de population.

## b. L'origine infectieuse

Des différences en termes d'épidémiologie se retrouvent également dans le type d'infection bactérienne prédominant. Ainsi dans notre étude, l'infection urinaire n'était pas la première cause d'infection bactérienne sévère.

Notre première source d'IBS chez le nourrisson était d'origine respiratoire. Ceci est discutable car l'origine bactériologique n'est jamais prouvée et nous n'avons notamment pas pris en compte l'aspect radiologique pour confirmer l'origine respiratoire de l'infection dans notre étude.

Cependant, notre méthodologie reste rigoureuse avec une lecture des dossiers médicaux et relevé du diagnostic final du clinicien puis validation en aveugle du diagnostic d'infection bactérienne sévère par un expert et relecture des cas discordants par un second expert. On peut donc imaginer que si le diagnostic d'infection bactérienne sévère était validé avec un point d'appel respiratoire, le diagnostic de pneumopathie bactérienne était quasiment certain.

Ces différences épidémiologiques s'expliquent ici aussi par la définition initiale de nos infections bactériennes sévères avec inclusion dans notre étude des fièvres avec et sans point d'appel clinique.

Par ailleurs, notre taux d'infection urinaire était de 6.2%. Globalement les infections du tractus urinaires représentaient 4.8% des nourrissons garçons et 7.5% des nourrissons filles sans différence significative sur le sexe. Nos résultats sont en accord avec les résultats de la littérature qui estiment le taux d'infection urinaire entre 4 et 12%. (11)

Habituellement cependant, les infections urinaires dans cette tranche d'âge surviennent plus souvent chez les garçons, et plus particulièrement chez ceux non circoncis. (41) Nous n'avons pas pris en compte le taux de circoncision dans notre population mais il est très rare que la circoncision ait lieu dans les premiers mois de vie. Nous n'avons pas non plus pris en compte les antécédents de malformation du tractus urinaire, qui est un autre facteur de risque identifié d'infection urinaire.

### c. Les germes

Concernant les germes des infections bactériennes sévères et invasives dans notre population, ils sont en accord avec ceux décrits dans la littérature. (8) (2) (1)

Ainsi, le premier germe des infections urinaires était *Escherichia Coli*, le premier germe des méningites était *Streptocoque groupe B* et le premier germe de bactériémies était *Staphylocoque aureus*. Aucune infection à *Listeria monocytogenes* n'était décrite dans notre étude.

Dans la méta-analyse de *Leazer* (1) publiée en 2016, qui colligeait les études menées aux USA entre 1998 et 2014 chez les nourrissons de moins de 90 jours avec infection bactérienne sévère, le taux de *listeria* retrouvé était de 0.03% sur plus de 20 000 hémocultures analysées. De même, la récente étude PRONOUR (11) réalisée en France métropolitaine ne retrouvait aucun cas de *listeria*.

Concernant les germes des nourrissons plus âgés (entre 1 et 3 mois), du fait de la mauvaise couverture vaccinale des enfants âgés de moins de 2 ans à Mayotte, on pouvait s'attendre à des germes différents avec notamment plus d'infections à *Haemophilus influenzae B* ou à *Pneumocoque* dans notre population.

En effet, si on considère que la vaccination des enfants plus âgés permet l'immunité de groupe et que celle-ci est connue comme défaillante à Mayotte, on pourrait imaginer que la population la plus fragile (les nourrissons de moins de 3 mois) soit plus touchée par ces germes. Finalement, seule une bactériémie à *Haemophilus influenzae B* a été décrite dans notre étude et un seul patient a présenté une méningite avec bactériémie à *Pneumocoque*.

Ce retard vaccinal, en lien avec la défaillance des services de prévention (PMI notamment), est bien décrit dans la dernière étude menée par l'ARS Océan indien en 2018 (30). Ils retrouvaient une couverture vaccinale insuffisante avec plus de 80% des enfants de moins de 2 ans avec retard vaccinal.

Cela n'a probablement pas d'impact actuellement dans l'épidémiologie des IBS/IBI du jeune nourrisson, mais l'immunité de groupe étant essentielle à l'éradication des maladies infectieuses, à plus long terme et en cas de persistance de ce retard vaccinal les germes prédominants pourraient être modifiés.



#### d. La contamination

Pour ce qui est du taux de contamination de nos prélèvements bactériologiques, s'ils peuvent sembler élevés, ils sont en accord avec les différentes données de la littérature.

Ainsi l'étude rétrospective multicentrique menée aux USA par *Leazer* (1) entre 2000 et 2013 chez les nourrissons de moins de 90 jours, retrouvait un taux de contamination du LCR de 87.1%.

Dans l'étude rétrospective monocentrique menée entre 2003 et 2009 et publiée par *Levasseur* en 2014 (42), le taux d'hémoculture contaminées était de 88% et 1 patient sur 3 avait un ECBU contaminé.

Cela ne signifie pas pour autant que nous ne devons pas rester attentif à nos modes de prélèvements des liquides normalement stériles. Concernant notamment le prélèvement des urines aux urgences, il n'a pas été pris en compte dans le recueil de données de notre étude, car trop peu souvent notifié, que ce soit dans le dossier médical ou lors du rendu bactériologique de l'examen d'urine.

Le taux de contamination, et donc le risque de faux positif, était décrit auparavant comme plus élevé lorsque le recueil des urines est réalisé sur poche collectrice comparativement aux méthodes plus invasives de recueil par sondage ou cathétérisme sus pubien. (43) (44)

Des méthodes de recueil des urines non invasives ont depuis été validées (45) (46) et l'étude de *Milcent* (11) confirme la bonne performance diagnostique de la bandelette urinaire à partir de 1 mois chez le nourrisson fébrile. Dans son étude, le recueil d'urine se fait essentiellement sur poche et, en prenant en compte le risque de contamination, elle conclue à une bonne performance de la bandelette urinaire pour écarter une infection urinaire et à son utilité diagnostique en cas de résultat négatif permettant d'éviter des procédures invasives inutiles.

Notre étude rétrospective, ne permet pas d'étudier correctement la performance de la bandelette urinaire. Il serait intéressant d'évaluer la méthode de recueil des urines aux urgences de Mayotte afin de valider ces résultats issus de la littérature dans notre population.

e. Taux d'IBS/IBI en fonction de l'âge

Concernant l'âge de susceptibilité des infections bactériennes sévères et invasives, nous retrouvons un âge médian du groupe IBS/IBI à 42 jours avec donc une tendance à plus d'infections bactériennes sévères et invasives chez les nourrissons plus âgés (>21 jours).

En analyse univariée, il n'y avait cependant pas de différence significative en termes de diagnostic final selon l'âge (moins ou plus de 21 jours)

Il est habituellement décrit un risque d'infection plus élevé chez les moins d'un mois, (6) (10) raison pour laquelle une prise en charge diagnostique et thérapeutique maximaliste reste actuellement recommandée. (11) (15)

Plusieurs études confirment des taux d'infections bactériennes sévères et notamment invasives plus importantes chez les nourrissons de moins d'un mois et à fortiori de moins de 21 jours. Les populations d'études sont toutefois hétérogènes avec des critères d'inclusions différents et donc des résultats qu'il faut interpréter avec caution.

Ainsi l'étude publiée par *Greenhow* (10) en 2016 et qui s'intéressait à la prise en charge diagnostique en fonction de l'âge sur une population multicentrique rétrospective de 1380 patients en Californie, entre 2010 et 2013, trouvait un taux d'IBS de 18.8% chez les 7-28 jours, de 13.9% chez les 29-60 jours et de 10.8% chez les 61-90 jours. Leur population d'étude intéressait les nourrissons fébriles sans point d'appel.

De même l'étude PRONOUR (11) retrouvait un taux d'IBS de 21.5% chez les 7-30 jours et de 17.3% chez les 31-92 jours ( $p=0.04$ ). Cette étude incluait tous les nourrissons fébriles avec ou sans point d'appel infectieux.

L'étude de *Martinez*, (47) prospective monocentrique, menée à Bilbao en Espagne entre 2003 et 2013, sur une population de nourrissons fébriles sans point d'appel de moins de 90 jours, retrouvait une prévalence de méningite bactérienne de 2.8% chez les moins de 21 jours contre 0.1% chez les plus de 21 jours. Cependant, il est important de remarquer que cette étude incluait une population de prématurés (plus fragiles) et surtout durant l'étude, une épidémie de listériose était survenue

dans une maternité externe avec de ce fait 2/3 des cas de méningites due à *Listeria Monocytogenes*.

L'étude rétrospective multicentrique de *Rabiner* aux Etats Unis, (48) réalisée entre 2012 et 2014 sur une population de nourrissons fébriles de moins de 56 jours retrouvait un taux d'IBS chez le moins de 28 jours de 21% et chez les 28-56 jours de 25% avec pourtant inclusion de prématurés.

Ces résultats divergents dans la littérature sont importants à constater. Les populations d'études ayant des modalités d'inclusion différentes, la prévalence des infections bactériennes sévères et invasives est modifiée, les conclusions ne sont donc pas transposables d'une étude à l'autre.

Nos résultats peuvent ainsi s'expliquer par le fait que de nombreuses études sont réalisées sur population avec fièvre nue. Notre population d'étude inclus tous les nourrissons fébriles de moins de 3 mois avec ou sans point d'appel clinique.

Afin de raisonner sur une population semblable à celles habituellement évaluées dans la littérature, nous avons retranscrit en annexe les tests statistiques correspondant au risque d'infection bactérienne invasive en fonction de l'âge uniquement sur la population de nourrissons avec fièvre nue à l'admission. (*Voir tableau S5, annexe 5*)

Notre étude incluait 214 nourrissons avec fièvre nue soit 36% de notre population avec une différence significative sur l'âge (79 soit 48.5% chez les moins de 21 jours contre 135 soit 31.3% chez les plus de 21 jours  $p < 0.001$ ).

En s'intéressant à cette population particulière, les résultats ne retrouvent pas de différence significative sur l'âge mais une tendance à plus d'IBI chez les moins de 21 jours. On voit aussi que, dans les IBI, les malades sont plus jeunes avec une moyenne à 32 jours à l'admission. C'est donc probablement notre choix de population d'étude initiale (nourrissons fébriles avec ou sans point d'appel clinique) qui donne une répartition sur l'âge différente des résultats de la littérature.

### VI.1.3 Prise en charge diagnostique

#### a. Quelles pratiques diagnostique ?

Concernant la fréquence de réalisation des différents examens complémentaires en fonction de l'âge dans notre étude :

Les nourrissons de moins de 21 jours bénéficiaient plus souvent d'une prise en charge invasive avec notamment la réalisation d'une ponction lombaire plus courante (58, 3% contre 23%,  $p < 0.001$ ), l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste plus fréquente (62.6% contre 42.7%,  $p < 0.001$ ) et une durée d'hospitalisation plus élevée comparativement aux plus de 21 jours (5 jours contre 3 jours,  $p = 0.037$ ).

Nos résultats sont en accord avec la littérature. Même en l'absence de consensus universel, les pratiques s'entendent en effet, sur une prise en charge plus invasive chez les nourrissons plus jeunes du fait d'un risque d'infection bactérienne sévère et invasive plus important.(15)

Concernant une hétérogénéité de pratique :

- On notera quand même que l'analyse d'urine (au moins une bandelette urinaire) n'était pas systématiquement réalisée dans le bilan de fièvre. Une bandelette urinaire était réalisée uniquement chez 38.7% des nourrissons fébriles et un ECBU chez 66% d'entre eux. On peut imaginer que l'examen d'urines n'était pas réalisé quand un point d'appel à la fièvre était retrouvé à l'examen clinique (signes respiratoires notamment).

- Par ailleurs nous n'avons pas pris en compte la réalisation des test virologiques mais il est probable que ceux-ci orientent fortement la réalisation d'autres examens complémentaires. (Un nourrisson avec bronchiolite à VRS ayant moins de probabilité d'avoir une bactériémie ou une méningite bactérienne associée).

L'étude de *Milcent* (11) retrouvait aussi une hétérogénéité de prise en charge lié au statut virologique. Ainsi les pourcentages de réalisation de ponction lombaire et la prescription d'antibiotiques étaient plus faibles chez les enfants avec résultat de test virologique positif.

L'existence de co-infections virales et bactériennes, même si relativement peu fréquente, existe. Ainsi l'étude prospective monocentrique de *Nicholson* (49) au Texas publiée en 2018 retrouvait un taux de co-infection respiratoire virale et d'IBS de 9%. Les nourrissons avec un virus respiratoire systémique (adénovirus,

entérovirus) ou un test viral négatif étaient 3 fois plus susceptibles d'avoir une IBS que les nourrissons porteurs d'un virus localisé au niveau de la muqueuse respiratoire (VRS, grippe).

Concernant la réalisation des ponctions lombaires dans le bilan diagnostique initial : on retrouvait dans notre étude 30 échecs de ponction lombaire, soit 13.4%. Lorsque l'indication de ponction lombaire était posée, l'échec de celle-ci ne modifiait cependant pas le pronostic.

Néanmoins, on remarquait qu'une antibiothérapie probabiliste était moins souvent débutée au décours d'un échec de ponction lombaire. (169 soit 87.1% d'antibiothérapie probabiliste initiée après ponction lombaire réussie contre 16 soit 53.3% après échec de ponction lombaire  $p < 0.001$ ).

Mais tous les nourrissons (hormis 1) étaient hospitalisés en pédiatrie au décours pour une durée d'au moins 24H. On peut donc considérer que même s'il y avait un échec de PL et que l'antibiothérapie probabiliste n'était pas initiée, la surveillance en pédiatrie permettait de récupérer les premiers résultats bactériologiques (hémocultures et ECBU) et de retenter si nécessaire la ponction lombaire en fonction de l'évolution clinique du nourrisson.

Le nourrisson sorti directement à domicile après échec de PL aux urgences était âgé de 49 jours, sans facteur de risque d'infection à *streptocoque groupe B*, avec une fièvre à 39°C à l'admission sans information sur la durée estimée de fièvre à domicile. Il ne présentait pas de signe d'IBS, pas de signe de mauvaise apparence clinique et pas de point d'appel à la fièvre.

Le bilan biologique à l'admission retrouvait une CRP à 3 mg/L et une PCT à 0.8 ng/mL, la NFS n'était pas rendue. Un ECBU était réalisé et considéré comme contamination. Une hémoculture était réalisée et également considérée comme contamination (germe *pseudomonas stutzeri*).

Le nourrisson n'était pas admis de nouveau au décours de sa sortie des urgences (admission initiale à plus d'un mois de la fin du recueil de données).

#### b. Les raisons d'une hétérogénéité de pratiques

A notre connaissance, il n'existe pas de protocole clairement établi de prise en charge de la fièvre du nourrisson aux urgences du CHM. Avec le roulement

important des équipes médicales aux urgences, une hétérogénéité de pratique était donc attendue.

L'adhésion aux protocoles est déjà décrite comme faible dans de nombreuses études. (50) (51) (52) (53)

Les raisons évoquées sont d'origines multiples : caractéristiques individuelles liées au diplôme (urgentiste avec moindre habitude des spécificités pédiatriques versus pédiatre), à l'ancienneté (junior versus senior) mais aussi liées à la présentation clinique de l'enfant (point d'appel infectieux, apparence clinique bonne ou mauvaise).

Ainsi l'étude de *Isaacmann* (54) publiée en 2001 aux USA avait l'objectif de comparer les pratiques de prise en charge de l'enfant fébrile (3-36 mois) par des médecins urgentistes et des pédiatres.

Sur une population comparable en âge et en température, les pédiatres prescrivaient plus de bilan sanguin comparativement aux urgentistes, qui eux prescrivaient au contraire plus de radiographie thoracique et réalisaient plus de ponction lombaire. Une antibiothérapie probabiliste était plus souvent débutée chez les urgentistes avec moins d'examens biologiques et bactériologiques au préalable. Les urgentistes prescrivaient moins d'ECBU chez les garçons de moins de 6 mois et chez les filles de moins de 2 ans. Durant l'étude, le taux d'hospitalisation en pédiatrie était de 4% si l'enfant était vu par un pédiatre et aucun enfant n'était admis en hospitalisation s'il avait été vu par un urgentiste.

Ces résultats sont tout de même à nuancer car l'étude est maintenant ancienne (période d'étude 1998-1999) et la population d'étude ne concernait pas les moins de 3 mois.

Notre étude n'est représentative des pratiques que d'un seul centre, mais l'étude prospective PRONOUR menée dans 15 centres d'urgences pédiatriques en France (11) décrit bien une variation dans la prise en charge diagnostique au sein d'un même centre et à fortiori entre les centres.

Ainsi dans son étude, *Milcent* retrouvait

- Une proportion d'hémocultures réalisées parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours variant de 19 à 100% et de 11 à 100% selon les centres.

- Une proportion de ponctions lombaires réalisées parmi les 7-30 jours et les 31-92 jours variant de 33 à 98% et 16 à 88% respectivement.
- Une proportion d'antibiothérapie instaurée variant de 41 à 98% chez les 7-30 jours et de 14 à 61% chez les 31-92 jours.
- Un taux d'hospitalisation variant de 67 à 100% chez les 7-30 jours et 41 à 100% chez les 31-92 jours.

Concernant, la différence de prise en charge selon les spécialistes, l'étude de *Vanguru* (52) publiée en 2015 comparait la prise en charge des nourrissons fébriles de moins de 3 mois dans 2 départements d'urgences aux USA selon les spécialistes (urgentistes versus pédiatres). Elle ne retrouvait pas de différence significative de prise en charge concernant l'adhésion aux recommandations dans leur centre selon la spécialité (urgentiste ou pédiatre). Cependant ces résultats étaient le reflet d'un seul centre avec peu de patients inclus (n=199).

#### VI.1.4 Indication de réalisation de la ponction lombaire en fonction de l'âge

Dans plusieurs études, il reste établi que le jeune âge des nourrissons est une indication à la réalisation d'une ponction lombaire systématique en cas de fièvre (seuil de 21 jours dans l'étude de *Gomez* (15) et moins d'un mois dans le pas à pas pédiatrique de *Gras-Le Guen* (55))

Nous avons donc regardé la « rentabilité » diagnostique de la ponction lombaire en fonction de l'âge, c'est-à-dire la probabilité de diagnostiquer une méningite quand l'indication de PL était posée. Dans notre étude le taux de PL réalisé chez les moins de 21 jours était de 58.3% et de 23% chez les plus de 21 jours ( $p < 0.001$ ). Le taux d'échec était de 7.4% chez les moins de 21 jours et de 4.2% chez les plus de 21 jours ( $p < 0.001$ ).

Ainsi la probabilité d'avoir une méningite était :

- Chez les moins de 21 jours, on observait 0% d'IBI si la PL n'était pas réalisée, 7.4% d'IBI si la PL était réalisée avec succès et 8.3% d'IBI si la PL était un échec.
- Chez les plus de 21 jours ces chiffres étaient respectivement de 10.1%, 3.2% et 0% avec une différence significative ( $p = 0.013$ ).

Ainsi si la PL n'était pas réalisée chez les moins de 21 jours le risque était nul de développer une méningite.

Ce chiffre s'explique par une très bonne spécificité de la démarche diagnostique. La ponction lombaire, facilement réalisée dans cette tranche d'âge, permettait d'épargner uniquement les enfants exclus de toute suspicion d'IBI.

Dans notre étude, la probabilité de présenter une méningite était plus importante chez les sujets plus âgés. Nos résultats indiquent qu'il faut rester prudents et que la ponction lombaire doit être envisagée de façon large sans présumer de la tranche d'âge du nourrisson.

En revanche, s'il y avait un échec de PL, la probabilité de présenter une méningite était plus importante chez les moins de 21 jours. Probablement car dans cette tranche d'âge le clinicien concluait par précaution (et donc excès) au diagnostic de méningite et traitait comme telle puisqu'il n'était pas possible de faire la preuve bactériologique de cette méningite. Le nourrisson avec échec de PL dans notre population, dont les caractéristiques clinico-biologiques sont décrites plus haut, confirme ce raisonnement de prise en charge.

Selon notre étude, le jeune âge n'est pas un facteur de risque d'IBI pour un nourrisson de moins de 3 mois tout venant et admis pour fièvre. Cependant en considérant, uniquement les nourrissons avec fièvre nue, la tendance montre que l'âge devient un facteur déterminant à considérer.

Le taux de réalisation des PL chez les moins de 21 jours ainsi que le traitement empirique pour méningite dans cette population montrent bien que les recommandations de prudence de la littérature dans cette population se retrouvent bien dans les pratiques au CHM et qu'il y a une attitude à investiguer davantage la fièvre chez les moins de 21 jours, même en présence d'un foyer clinique identifié.

Cependant, en se limitant à l'analyse des données de notre centre, on pourrait conclure que, plus que l'âge du nourrisson, c'est la recherche assidue des facteurs identifiés de risque d'infection bactérienne sévère ou invasive qui permet d'identifier les nourrissons à bas risque.

La présence d'au moins un seul élément (anamnestique, clinique et/ou biologique) devra faire considérer l'enfant comme à risque d'IBS/IBI même en



présence d'un point d'appel infectieux clinique évident comme un point d'appel respiratoire.

La question de la surveillance de l'évolution clinique du nourrisson fébrile en hospitalisation de courte durée (UHCD) sans réalisation d'emblée de la ponction lombaire par exemple, peut se poser. Cependant, dans notre centre, les nourrissons ne consultent pas de façon précoce, les signes cliniques de l'évolution infectieuse « naturelle » sont donc souvent présents dès l'admission.

## **VI.2. Forces de l'étude**

Il existe de nombreuses études sur la prise en charge du nourrisson fébrile de moins de 3 mois dans la littérature mais aucun travail n'a, à notre connaissance, été réalisé à Mayotte.

La population d'étude reflète la population du département du fait de l'unique centre hospitalier avec prise en charge pédiatrique sur l'île. La principale force de notre étude est donc la réalisation sur population exhaustive ce qui permet des comparaisons avec d'autres études dans la littérature.

Ces premiers résultats, même rétrospectifs sont intéressants pour les praticiens de notre centre car plus proches de la réalité que les populations décrites dans les études princeps de Philadelphie ou Boston.

Notre étude comporte peu de risque de biais de sélection. Tous les patients admis pour fièvre avec au moins une exploration bactériologique ont en effet été inclus dans l'analyse. Si des patients avaient été omis de l'inclusion ils seraient revenus consulter dans l'unique hôpital pour aggravation clinique sur la période d'inclusion donnée (excepté les derniers jours de l'inclusion car il n'y a pas eu de suivi après la période définie préalablement pour l'étude)

L'effectif important de notre étude a permis de réaliser des analyses multivariées mettant en évidence des associations.

Le recueil de données a été effectué sur des années complètes afin de limiter les biais liés aux épidémies saisonnières.

Le diagnostic final des cliniciens a été relu en aveugle par au moins un expert et une relecture des cas discordants par un second expert a été réalisée afin de classer correctement les infections bactériennes sévères dans notre population.

### **VI.3. Limites de l'étude**

Notre étude est rétrospective avec comme caractéristique intrinsèque à ce type d'étude, une qualité des données collectées qui peut être moindre et donc une moindre robustesse des résultats. (Données manquantes, interprétation lors de la relecture des dossiers cliniques) Cependant les définitions ont été clairement établies avant la collection des données et un seul et même opérateur a réalisé le travail du recueil des données. Les biais liés à l'interprétation des données sont donc minimisés (un seul opérateur interprète toutes les données de la même manière)

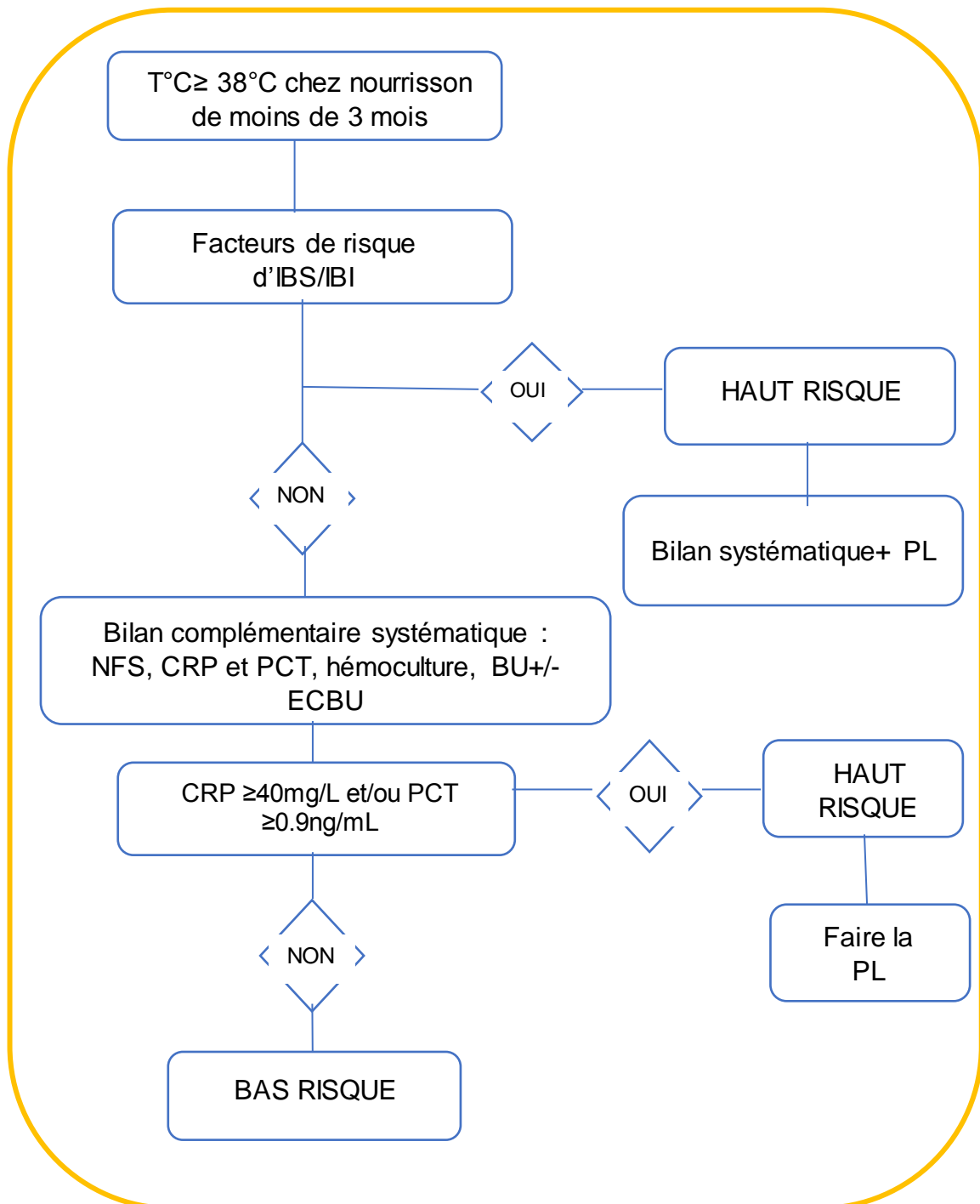
Il n'a pas été réalisé de « *follow up study* » afin de vérifier que des infections bactériennes sévères aient été méconnues sur la période. Le risque reste minime et concerne essentiellement les patients inclus et sortis en ambulatoire dans les derniers jours du recueil de données qui reviendraient après la fin du recueil pour aggravation clinique.

L'hétérogénéité des prises en charges rend difficile l'exploitation des résultats mais reflète la réalité des pratiques sur le terrain.

Nos seuils de paramètres biologiques permettant de classer nos patients en fonction du risque d'infection bactérienne sévères et invasives ont été déterminés à partir de la population d'étude et appliqués ensuite à cette même population d'étude. Ceci est discutable méthodologiquement pour une validation externe des résultats retrouvés.

Notre étude étant de toute manière rétrospective il n'était pas prévu de conclure à des résultats applicables immédiatement. Pour cela une prochaine étude prospective avec application de ces seuils diagnostiques sur cette même population pourrait être envisagée afin de valider leur performance diagnostique à classer les patients selon le risque d'infection bactérienne sévère et invasive.

**V1.4. Proposition d'arbre décisionnel :**



*\*Facteurs de risques d'IBS/IBI : mauvaise apparence clinique, signes d'infection bactérienne sévère (selon le PAT), présence d'une pathologie congénitale.*

**Figure 1: Arbre décisionnel de prise en charge du nourrisson fébrile de moins de 3 mois aux urgences pédiatriques**

Notre arbre décisionnel ne prend pas en compte l'âge du nourrisson car ce facteur est non discriminant en analyse multivariée dans notre population d'étude.

## **VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

L'objectif de notre étude était d'évaluer la performance des paramètres biologiques afin de classer les nourrissons fébriles de moins de 3 mois en fonction du risque infectieux.

Notre étude rétrospective a permis de montrer des seuils diagnostiques plus élevés que ceux habituellement décrits dans la littérature. Notre population incluait tous les nourrissons fébriles de moins de 3 mois, y compris ceux avec point d'appel à la fièvre. D'autre part, notre population consultait relativement plus tardivement aux urgences comparativement aux données de la littérature.

Nos seuils diagnostiques sont donc le reflet d'une population avec un niveau d'inflammation biologique plus important.

Le critère d'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque d'évolution vers une IBS/IBI dans notre population d'étude. Ceci est très probablement en rapport avec les critères d'inclusion de l'étude.

Nous avons pu identifier des critères anamnestiques (présence d'une pathologie congénitale), cliniques (mauvaise apparence clinique à l'admission, signes d'infection bactérienne sévère selon le *PAT*) et biologiques (CRP au seuil de 40 mg/L et PCT au seuil de 0.9 ng/mL) pour classer nos malades.

L'absence de l'ensemble de ces critères permet d'identifier les patients à faible risque d'IBS/IBI et ce, indépendamment de l'âge. Une prise en charge moins invasive peut être envisagée chez ces nourrissons.

Nous attirons l'attention sur le fait que la performance de la bandelette urinaire ; examen préconisé dans la littérature ; n'a pas été évaluée dans notre étude du fait de sa réalisation aléatoire.

Notre étude incluait tous les nourrissons fébriles avec ou sans point d'appel clinique. L'analyse des nourrissons avec fièvre nue à l'admission permettait de retrouver une tendance déjà décrite dans la littérature à savoir un risque d'IBS/IBI

plus important chez les nourrissons de moins de 21 jours. Ces recommandations de prise en charge diagnostique systématique chez les jeunes nourrissons fébriles n'est donc pas démentie par notre étude.

On observe d'ailleurs que dans notre centre, les pratiques de prise en charge respectent bien la prudence recommandée chez les nourrissons fébriles de moins de 21 jours avec une antibiothérapie probabiliste débutée, même sans preuve bactériologique (échec de ponction lombaire).

Ainsi quel que soit l'âge du patient, c'est bien la présence d'un facteur de risque identifié (anamnestique, clinique ou biologique) qui devra conduire le clinicien à une investigation plus poussée, même en présence d'un point d'appel clinique infectieux.

Ces résultats restent à interpréter avec prudence et pour permettre une validation externe de ces données, une étude prospective serait intéressante.

Enfin, par ce travail nous avons pu décrire en terme épidémiologique les infections bactériennes sévères et invasives chez le nourrisson de moins de 3 mois à Mayotte, ce qui n'avait pas été réalisé auparavant. Nos résultats sont en accord avec les données épidémiologiques récentes de la littérature avec les 3 germes principaux qui sont *Streptocoque groupe B*, *Escherichia Coli* et *Staphylococcus aureus*.

## VIII. ANNEXES

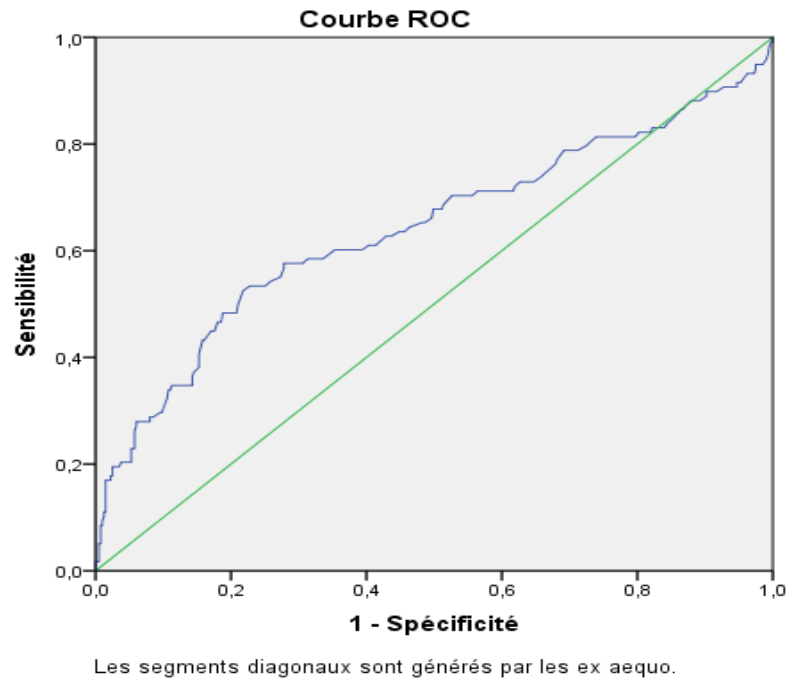
### ANNEXE 1 : *Yale observation scale*

Score de Yale : « Yale Observation Scale »

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

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

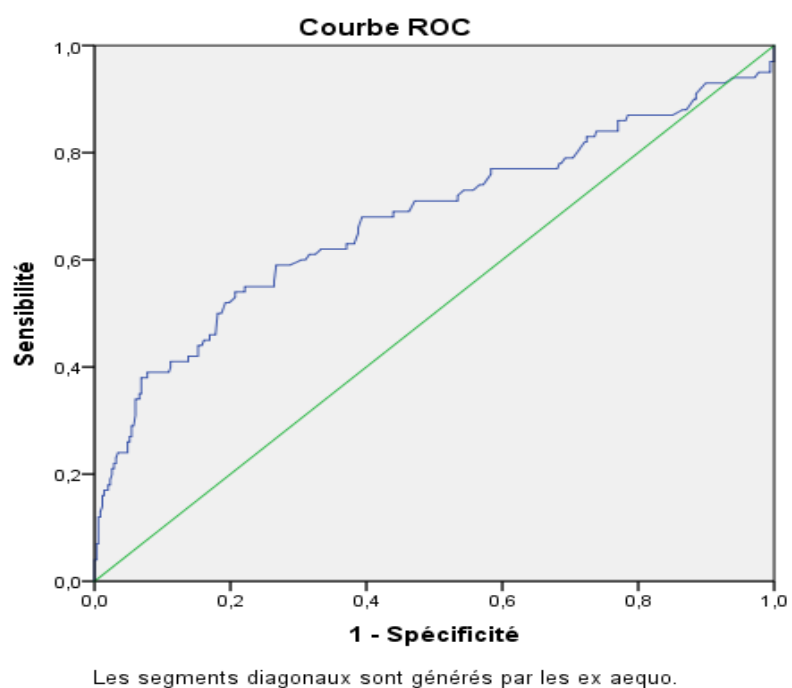
**ANNEXE 2 : Valeurs seuils des paramètres biologiques dans notre population**



*Figure S1 : Courbe ROC seuil de Globules Blancs (GB)*

<b>Positif si supérieur ou égal à</b>	<b>Se</b>	<b>1-Sp</b>
0,8	1	1
.	.	.
.	.	.
11,55	0,602	0,353
.	.	.
.	.	.
53,0	0,0	0,0

*Tableau S1 : Coordonnées des GB pour le diagnostic d'IBS/IBI*

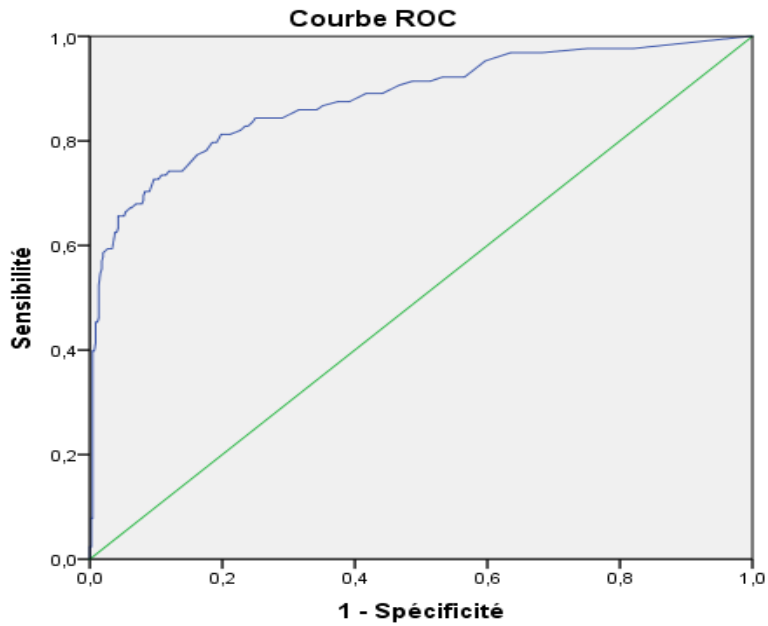


*Figure S2 : Courbe ROC seuil de PNN*

<b>Positif si supérieur ou égal à</b>	<b>Se</b>	<b>1-Sp</b>
-0,3	1	1
.	.	.
.	.	.
5,225	0,610	0,322
.	.	.
.	.	.
30,34	0,0	0,0

*Tableau S2 : Coordonnées de PNN pour le diagnostic d'IBS/IBI*

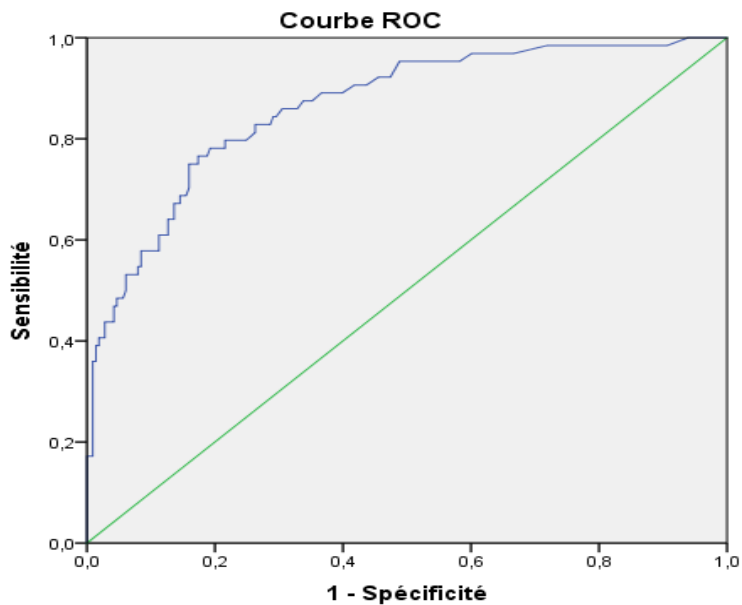




*Figure S3 : Courbe ROC seuil de CRP*

Positif si supérieur ou égal à	Se	1-Sp
-1,0	1	1
.	.	.
.	.	.
40,50	0,734	0,108
.	.	.
.	.	.
450,0	0,0	0,0

*Tableau S3 : Coordonnées de CRP pour le diagnostic d'IBS/IBI*



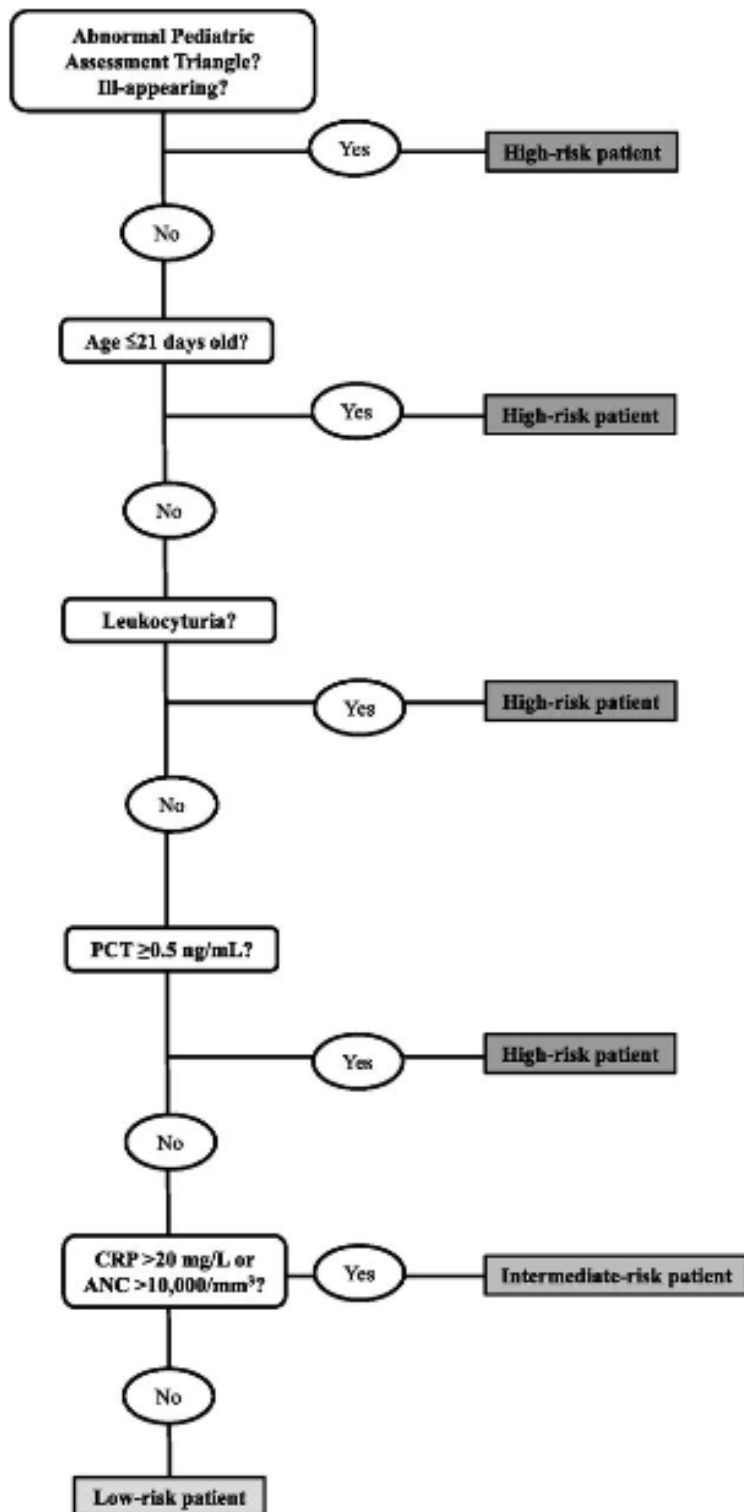
Les segments diagonaux sont générés par les ex aequo.

Figure S4 : Courbe ROC seuil de PCT

Positif si supérieur ou égal à	Se	1-Sp
-0,95	1	1
.	.	.
.	.	.
0,895	0,750	0,160
.	.	.
.	.	.
201,0	0,0	0,0

Tableau S4 : Coordonnées de PCT pour le diagnostic d'IBS/IBI

ANNEXE 3: Arbre décisionnel *Step-by-Step*, Gomez & al (15)



**ANNEXE 4 : Infections bactériennes invasives en fonction de l'âge chez les nourrissons avec fièvre nue**

**Tableau S5 : Prévalence des IBI en fonction de l'âge chez les nourrissons avec fièvre nue**

		<21 Jours	>21 jours	<i>p</i>
IBI	n (%)	6 (7.6)	6 (4.4)	0.366
Pas d'IBI	n (%)	73 (92.4)	129 (95.6)	
Total n		79	135	214

## IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Leazer R, Erickson N, Paulson J, Zipkin R, Schroeder AR, Bendel-Stenzel M, et al. Epidemiology of Cerebrospinal Fluid Cultures and Time to Detection in Term Infants. 2017;139(5):10.
2. Mah V, Vanderkooi OG, Johnson DW. Epidemiology of Serious Bacterial Infections in Infants Less Than 90 Days of Age, Presenting to a Tertiary Care Emergency Department, 2010 to 2016: *Pediatr Infect Dis J.* juill 2019;38(7):e161-3.
3. Ramchandrar N, Gierhart S, Creppage KE, Chukwuma U, Gerber JS, Arnold J, et al. Epidemiology of Serious Bacterial Infections in Infants Less Than 90 Days in a Military Health System Cohort: *Pediatr Infect Dis J.* août 2019;38(8):849-53.
4. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* févr 2012;379(9815):547-56.
5. Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(3):212-217
6. Blaschke et al. - 2018 - Rhinovirus in Febrile Infants and Risk of Bacteria.pdf.
7. Méndez Espinola BM, Herrera Labarca P. Lactantes menores de 3 meses hospitalizados por síndrome febril agudo. Experiencia clínica de 5 años. *Rev Chil Pediatría.* juill 2015;86(4):270-8.
8. Villalobos Pinto E, Sánchez-Bayle M. Creación de un modelo probabilístico de diagnóstico de infección bacteriana grave en lactantes febriles de 0 a 3 meses de vida. *An Pediatría.* déc 2017;87(6):330-6.
9. 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.* oct 2016;32(10):664-8.
10. Greenhow TL, Hung Y-Y, Pantell RH. Management and Outcomes of Previously Healthy, Full-Term, Febrile Infants Ages 7 to 90 Days. *PEDIATRICS.* 1 déc 2016;138(6):e20160270- e20160270.
11. Milcent K. Outils diagnostiques pour la reconnaissance des infections bactériennes sévères chez les nourrissons fébriles âgés de moins de trois mois consultant aux urgences pédiatriques. :225.

12. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr.* déc 1985;107(6):855 - 60.
13. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med.* 11 nov 1993;329(20):1437 - 41.
14. 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.* mars 2012;(205):1 - 297.
15. Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervaix A, Lacroix L, et al. Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics.* août 2016;138(2):e20154381.
16. rapport\_delaboration\_-\_prise\_en\_charge\_de\_la\_fievre\_chez\_lenfant.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport\\_delaboration\\_-\\_prise\\_en\\_charge\\_de\\_la\\_fievre\\_chez\\_lenfant.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/rapport_delaboration_-_prise_en_charge_de_la_fievre_chez_lenfant.pdf)
17. 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.* sept 1994;94(3):390 - 6.
18. 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.* juin 2014;33(6):595 - 9.
19. Bonilla L, Gomez B, Pintos C, Benito J, Mintegi S. Prevalence of Bacterial Infection in Febrile Infant 61–90 Days Old Compared With Younger Infants: *Pediatr Infect Dis J.* déc 2019;38(12):1163 - 7.
20. Horeczko T, Enriquez B, McGrath NE, Gausche-Hill M, Lewis RJ. The Pediatric Assessment Triangle: Accuracy of Its Application by Nurses in the Triage of Children. *J Emerg Nurs.* mars 2013;39(2):182 - 9.
21. Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR, et al. Serious Bacterial Infections in Febrile Infants 1 to 90 Days Old With and Without Viral Infections. *PEDIATRICS.* 1 juin 2004;113(6):1662 - 6.
22. Garra G. Reappraisal of Criteria Used to Predict Serious Bacterial Illness in Febrile Infants Less than 8 Weeks of Age. *Acad Emerg Med.* 1 oct 2005;12(10):921 - 5.

23. Aronson PL, McCulloh RJ, Tieder JS, Nigrovic LE, Leazer RC, Alpern ER, et al. Application of the Rochester Criteria to Identify Febrile Infants With Bacteremia and Meningitis: *Pediatr Emerg Care*. janv 2019;35(1):22- 7.
24. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. nov 1982;70(5):802- 9.
25. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. janv 1992;120(1):22- 7.
26. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A Score Identifying Serious Bacterial Infections in Children With Fever Without Source. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2008;27(7):654-656.
27. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, Da Dalt L, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 1 déc 2010;95(12):968- 73.
28. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic Performance of the Lab-score in Predicting Severe and Invasive Bacterial Infections in Well-appearing Young Febrile Infants: *Pediatr Infect Dis J*. déc 2012;31(12):1239- 44.
29. <https://www.insee.fr/fr/information/2018177>
30. Subiros M, Barbail A, Larsen C. Rapport d'évaluation épidémiologique de la campagne de rattrapage vaccinal chez les enfants de moins de 6 ans à Mayotte, mai-juin 2018. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 72 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)
31. 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*. 1 janv 2016;170(1):62.
32. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz 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*. 1 juill 2009;94(7):501 - 5.
33. Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2 nov 2017;15(11):1041 - 57.

34. Ruan L, Chen G-Y, Liu Z, Zhao Y, Xu G-Y, Li S-F, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. déc 2018;22(1):316.
35. Mintegi S, Gomez B, Martinez-Virumbrales L, Morientes O, Benito J. Outpatient management of selected young febrile infants without antibiotics. *Arch Dis Child*. mars 2017;102(3):244-9.
36. 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*. 1 nov 2012;130(5):815-22.
37. Vos-Kerkhof E de, Gomez B, Milcent K, Steyerberg EW, Nijman RG, Smit FJ, et al. Clinical prediction models for young febrile infants at the emergency department: an international validation study. *Arch Dis Child*. 24 mai 2018;archdischild-2017-314011.
38. Bachur RG, Harper MB. Predictive Model for Serious Bacterial Infections Among Infants Younger Than 3 Months of Age. *PEDIATRICS*. 1 août 2001;108(2):311-6.
39. Olaciregui I, Hernandez U, Munoz 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 Child*. :6.
40. Esposito S, Rinaldi VE, Argentiero A, Farinelli E, Cofini M, D'Alonzo R, et al. Approach to Neonates and Young Infants with Fever without a Source Who Are at Risk for Severe Bacterial Infection. *Mediators Inflamm*. 26 nov 2018;2018:1-11.
41. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood: A Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. avr 2008;27(4):302-8.
42. Levasseur KA, Stankovic C, Duffy E, Du W, Mahajan P. Prevalence of Serious Bacterial Infections in Return Visits to the Emergency Department Among Infants Aged 90 Days or Younger. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(10):5.
43. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr*. août 2000;137(2):221-6.
44. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health*. août 2002;38(4):377-81.



45. Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, Sánchez A, Cañete A, Gili P. Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age. *Paediatr Child Health*. sept 2015;20(6):e30-32.
46. Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, Sánchez A, Cañete A, Gili P. Performing a urine dipstick test with a clean-catch urine sample is an accurate screening method for urinary tract infections in young infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2018;107(1):145- 50.
47. Martinez E, Mintegi S, Vilar B, Martinez MJ, Lopez A, Catediano E, et al. Prevalence and Predictors of Bacterial Meningitis in Young Infants With Fever Without a Source: *Pediatr Infect Dis J*. mai 2015;34(5):494- 8.
48. Rabiner JE, Capua M, Golfeiz D, Shoag J, Avner JR. Validation of Risk Stratification Criteria to Identify Febrile Neonates at Low Risk of Serious Bacterial Infection. *Glob Pediatr Health*. janv 2019;6:2333794X1984507.
49. Nicholson EG, Avadhanula V, Ferlic-Stark L, Patel K, Gincoo KE, Piedra PA. The Risk of Serious Bacterial Infection in Febrile Infants 0–90 Days of Life With a Respiratory Viral Infection: *Pediatr Infect Dis J*. avr 2019;38(4):355- 61.
50. Bergman DA. Does Clinical Presentation Explain Practice Variability in the Treatment of Febrile Infants? *PEDIATRICS*. 1 mars 2006;117(3):787- 95.
51. Zerr DM, Del Beccaro MA, Cummings P. Predictors of physician compliance with a published guideline on management of febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. mars 1999;18(3):232- 8.
52. Vanguru L, Redfern RE, Wanjiku S, Sunallah R, Mukundan D, Vemuru L. Comparison of pediatric and general emergency medicine practice patterns in infants with fever. *Clin Pediatr (Phila)*. mars 2015;54(3):257- 63.
53. Seow V-K, Lin AC-M, Lin I-Y, Chen C-C, Chen K-C, Wang T-L, et al. Comparing different patterns for managing febrile children in the ED between emergency and pediatric physicians: impact on patient outcome. *Am J Emerg Med*. nov 2007;25(9):1004- 8.
54. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD. Comparative Practice Patterns of Emergency Medicine Physicians and Pediatric Emergency Medicine Physicians Managing Fever in Young Children. :7.
55. Fièvre avant 3 mois | Pas à Pas en Pédiatrie. <https://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/fievre-avant-3-mois>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*

**Prise en charge diagnostique de la fièvre chez le nourrisson de moins de 3 mois : étude observationnelle rétrospective au Centre Hospitalier de Mayotte**

**Résumé**

Introduction : La fièvre du nourrisson de moins de 3 mois peut révéler une infection bactérienne sévère ou invasive (IBS/IBI). La distinction entre fièvre virale bénigne et fièvre bactérienne potentiellement grave est complexe à identifier. L'objectif de notre étude était d'évaluer la performance des biomarqueurs dans la détection des IBS/IBI et de décrire l'épidémiologie de ces infections à Mayotte. Méthodes : 594 nourrissons fébriles de moins de 3 mois ont été inclus entre janvier 2016 et décembre 2018. Résultats : Les seuils optimaux des biomarqueurs étaient de 12 G/L pour les globules blancs (GB), 5 G/L pour les polynucléaires neutrophiles (PNN), 40 mg/L pour la CRP et 0.9 ng/mL pour la PCT. La CRP et la PCT avaient une meilleure sensibilité (Se) et spécificité (Sp) pour classer les patients malades comparativement aux GB et PNN (respectivement Se 73.4% et 75% et Sp 89.2% et 84%). La valeur prédictive négative était pour la CRP de 92.1% et pour la PCT de 91.3%. En analyse multivariée seules la CRP et la PCT étaient des facteurs prédictifs significativement associés à une IBS. La prévalence des IBS/IBI dans notre population était de 22.4% avec 1.34% de méningite. Notre première source d'IBS était respiratoire (11.6%), venait ensuite les infections du tractus urinaire (ITU) (6.2%). Hors contamination, les principaux germes étaient *Escherichia Coli* pour les ITU (51.2%), *Streptocoque Groupe B* pour les méningites (62.5%) et *Staphylocoque aureus* pour les bactériémies (64%). Conclusion : Notre étude rétrospective a permis de montrer des seuils diagnostiques de CRP à 40 mg/L et de PCT à 0.9 ng/mL pour détecter les IBS/IBI. Une évaluation clinique de ces résultats dans une étude prospective est nécessaire.

**Discipline : Médecine spécialité clinique- Pédiatrie**

**Mots clefs** : infections bactériennes sévères et invasives- Mayotte- CRP-PCT- fièvre du nourrisson de moins de 3 mois