



Thèse

2015

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Impact du Lab-score sur la prescription d'antibiotiques chez l'enfant avec
état fébrile sans foyer

Lacroix, Laurence Elisabeth

How to cite

LACROIX, Laurence Elisabeth. Impact du Lab-score sur la prescription d'antibiotiques chez l'enfant avec état fébrile sans foyer. Doctoral Thesis, 2015. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:77930

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:77930>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:77930](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:77930)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *Médecine Clinique*
Département de l'Enfant et de l'Adolescent
Service d'Accueil et d'Urgences Pédiatriques

Thèse préparée sous la direction du Professeur Alain GERVAIX

**" IMPACT DU LAB-SCORE SUR LA PRESCRIPTION
D'ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ENFANT AVEC ETAT FEBRILE
SANS FOYER "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Laurence LACROIX-DUCARDONNOY

de

Bernex (Genève)

Thèse n° 10780

Genève

2015

Cette thèse est basée sur la publication suivante :

Impact of the Lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: a randomized controlled trial.

Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, Gervais A.

PLoS One. 2014 Dec 11; 9(12): e115061. doi: 10.1371



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Laurence LACROIX-DUCARDONNOY

originaire de Bernex (GE)

Intitulée :

Impact du Lab-score sur la prescription d'antibiotiques chez l'enfant avec état fébrile sans foyer

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 12 novembre 2015

Thèse n° **10780**

Henri Bounameaux

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des Matières

I. Résumé.....	p. 3
II. Introduction	p. 7
1. Les protéines de la phase aiguë	p. 8
a. Protéine C-Réactive (CRP)	p. 9
b. Procalcitonine (PCT)	p. 11
c. Lab-score.....	p. 14
2. Objectifs de l'étude.....	p. 15
3. Méthodes de dosage.....	p. 16
III. Article publié	p. 17
IV. Discussion	p. 33
1. Revue des différents scores et méthodes d'évaluation de l'enfant avec état fébrile sans foyer.....	p. 34
a. Signes cliniques.....	p. 34
b. Association de signes cliniques et marqueurs biologiques.....	p. 35
Critères de Rochester	p. 36
Critères de Boston.....	p. 37
Critères de Philadelphie	p. 38
Critères de Milwaukee	p. 39
Modèle de Bachur	p. 40
c. Guidelines de prise en charge	p. 40
Recommandations de Baraff.....	p. 40
Critères de Cincinnati.....	p. 42
2. Avantages et inconvénients du Lab-score	p. 43

3. Utilisation des biomarqueurs	p. 46
4. Perspectives des biomarqueurs dans l'état fébrile sans foyer et conclusion	p. 47
V. Bibliographie	p. 49

Résumé

Impact du Lab-score sur la prescription d'antibiotiques chez l'enfant avec état fébrile sans foyer

Introduction

L'état fébrile sans foyer chez l'enfant de moins de 3 ans représente un challenge diagnostique fréquent pour le pédiatre. En effet, les signes cliniques permettant de distinguer les quelques enfants souffrant d'une infection bactérienne sévère et nécessitant un traitement antibiotique immédiat parmi une majorité d'infections virales ne montrent que peu de sensibilité et de spécificité. Parmi les protéines de l'inflammation produites de façon aiguë lors d'une infection suite à la libération de cytokines, la Protéine C-Réactive (CRP), produite par le foie, et plus récemment la procalcitonine (PCT), produite par de nombreuses cellules au sein de l'organisme lors d'une infection bactérienne, se sont avérées être des biomarqueurs adéquats pour la prédiction de l'infection bactérienne sévère. Ces nouveaux marqueurs, bien que plus sensibles et plus spécifiques, montrent toutefois des caractéristiques variables en termes de validité diagnostique s'ils sont pris en compte isolément. Ce manque de précision entraîne une surconsommation fréquente d'antibiotiques, et induit donc tant un accroissement du taux de résistance bactérienne qu'un impact délétère sur les coûts de la santé.

Récemment, un nouveau score diagnostique dénommé Lab-score a été publié, déterminé rétrospectivement par les résultats combinés de CRP, PCT et du stix urinaire sur une cohorte d'enfants avec état fébrile sans foyer dans une étude de dérivation. Par la suite, une étude rétrospective de validation externe a également démontré d'excellentes capacités diagnostiques pour le Lab-score quant à la détection de l'infection bactérienne sévère sur une cohorte d'enfants souffrant d'état fébrile sans foyer. Cependant, l'impact du Lab-score sur une cohorte prospective d'enfants avec état fébrile sans foyer n'avait encore jamais été testé. Notre étude visait donc à évaluer de façon prospective si l'utilisation du Lab-score permettait une réduction du taux de prescription d'antibiotiques tout en maintenant une sécurité diagnostique adéquate chez les enfants avec état fébrile sans foyer.

Matériel et méthodes

Nous avons donc réalisé une étude randomisée contrôlée, incluant les enfants âgés de 7 jours de vie à 3 ans, consultant le Service d'Accueil et d'Urgences Pédiatriques pour un état fébrile sans foyer. L'immunodéficience, l'administration d'antibiotiques dans les 48 heures précédant la consultation ou la prolongation de l'épisode fébrile au-delà de 7 jours au moment de la consultation représentaient des critères d'exclusion. Les patients inclus ont été aléatoirement attribués à l'un des 2 groupes suivants : le groupe « Lab-score », où un Lab-score ≥ 3 représentait l'unique marqueur d'infection bactérienne sévère (formule sanguine complète

avec répartition masquée aux yeux du médecin en charge du patient), et le groupe « Contrôle », où la formule sanguine complète avec répartition et la CRP étaient les seuls marqueurs sanguins d'infections bactériennes sévères disponibles (PCT et donc Lab-score masqués). Un stix urinaire, une culture d'urine et une hémoculture étaient réalisés dans les 2 groupes. La décision de pratiquer d'éventuels examens supplémentaires adaptés à la clinique du patient était laissée au libre cours du médecin en charge. Une information écrite contenant les indications théoriques à l'administration d'antibiotiques en fonction des résultats de laboratoire était fournie au sein des 2 groupes. Néanmoins, le libre choix de traiter ou non le patient était laissé au médecin en charge. Les patients ont été ensuite suivis jusqu'à l'amendement complet de l'épisode fébrile. Les données démographiques, le diagnostic définitif, le taux de prescription d'antibiotiques, le taux d'hospitalisation, et les caractéristiques diagnostiques du Lab-score ont été analysées.

Résultats

Dans notre étude, les données de 271 enfants inclus ont été analysées, avec un taux global de 24.7% d'infection bactérienne sévères dont 91% d'infections urinaires avérées ou fortement probables selon les critères de définition de l'American Academy of Pediatrics. Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de prescription d'antibiotiques n'a pu être démontrée en comparant les 2 groupes: 41.2% des patients (54 sur 131) du groupe Lab-score et 42.1% (59 sur 140) du groupe contrôle ont été traités ($p=1.000$). Dans la sous-catégorie des enfants âgés de moins de 3 mois, de façon intéressante, l'adhérence aux recommandations de traitement est faible, tant pour les biomarqueurs standards que pour le Lab-score. Cependant, si les recommandations du Lab-score avaient été appliquées de manière stricte sur l'ensemble de la cohorte, seuls 30.6% des patients auraient bénéficié d'un traitement antibiotique. Ceci représente une réduction statistiquement significative du taux de prescription antibiotique par rapport au taux global de 41.7 % d'enfants traités observé sur l'ensemble de la cohorte ($p= 0.0095$).

Une valeur de Lab-score ≥ 3 a démontré les caractéristiques diagnostiques suivantes: sensibilité 85.1% (95% CI: 76.5-93.6%), spécificité 87.3% (95% CI: 82.7-91.8%), valeur prédictive positive 68.7% (95% CI: 58.7-78.7%), valeur prédictive négative 94.1% (95% CI: 91.5-97.9%), rapports de vraisemblance positif et négatif (LR): 6.68 and 0.17 respectivement. L'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) était la meilleure pour le Lab-score en comparaison des biomarqueurs standards (leucocytose, déviation gauche, CRP et PCT) pris en compte de manière isolée (0.911, 95% CI: 0.871-0.950).

Discussion

Différentes méthodes ont été évaluées, et parfois même combinées entre elles afin de pouvoir mieux détecter les enfants à risque d'infection bactérienne sévère.

L'association de signes cliniques comme dans le score de Mc Carthy (Yale Observation Scale), ou l'association de signes cliniques à certains marqueurs biologiques (critères de

Rochester, Boston, Milwaukee, protocole de Philadelphie, modèle de Bachur) se sont révélées insuffisantes dans la détection des infections bactériennes sévères chez l'enfant avec état fébrile sans foyer. En effet, ces critères possèdent tous une valeur prédictive négative élevée, permettant aux patients avec infection bactérienne sévère d'être correctement identifiés dans le groupe à haut risque, mais une valeur prédictive positive relativement faible, attribuable au grand nombre d'enfants considérés à tort à haut risque.

L'utilisation du Lab-score sur une cohorte prospective d'enfants âgée de 7 jours de vie à 3 mois présentant un état fébrile sans foyer n'a donc pas permis d'observer la réduction escomptée du taux de traitement antibiotique, surtout en raison d'un manque d'adhérence aux recommandations de traitement liées au Lab-score. Néanmoins, si celui-ci avait été appliqué de manière stricte, une réduction significative de 26.5% de l'ensemble des prescriptions antibiotiques aurait pu être observée. Comme lors de l'application de toute nouvelle procédure, l'éducation médicale doit être renforcée afin d'apprendre à observer avec précaution l'évolution clinique des petits patients plutôt que traiter d'emblée les enfants en bon état général à faible risque d'infection bactérienne sévère.

Impact du Lab-score sur la prescription d'antibiotiques chez l'enfant avec état fébrile sans foyer

Introduction

La fièvre est l'un des motifs de consultation les plus fréquents aux urgences pédiatriques, représentant environ 10-25 % de toutes les consultations [1, 2]. La plupart du temps, le foyer infectieux est mis en évidence. Toutefois, chez environ 20% des patients, malgré une anamnèse minutieuse et un examen clinique approfondi, aucun foyer clinique expliquant la présence de fièvre ne sera retrouvé [3]. Cette entité est connue sous le nom d'état fébrile sans foyer.

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans souffrant d'état fébrile sans foyer, il est cependant capital de distinguer ceux souffrant d'une infection bactérienne sévère (incluant sepsis, bactériémie occulte, méningite, pneumonie, pyélonéphrite, ostéomyélite, arthrite septique, ou entérite bactérienne) et nécessitant un traitement antibiotique immédiat, d'une majorité de patients souffrant d'infections bénignes (infections virales comme pharyngite, bronchite, voire infections bactériennes focales comme otite moyenne aiguë ou sinusite). Ces dernières ne requièrent en effet pas forcément une antibiothérapie, mais la plupart du temps seul un traitement symptomatique. La difficulté à effectuer cette distinction en pratique courante est responsable d'une surconsommation d'antibiotiques. Or, l'utilisation d'antibiotiques est de loin la principale source de pression de sélection favorisant l'émergence de germes résistants. L'accroissement de la résistance bactérienne ainsi induite représente un véritable problème de santé publique, tant aux Etats-Unis qu'en Europe [4-6]. Au fil de ces dernières années, il est donc devenu urgent d'optimiser la prescription d'antibiotiques et d'en limiter l'administration

inutile. Cette stratégie requiert une meilleure détection de l'infection bactérienne. Plusieurs modèles ont été analysés afin de prédire au mieux le risque d'infection bactérienne sévère chez un enfant présentant un état fébrile sans foyer. Les performances diagnostiques des signes cliniques, appréciés de manière indépendante ou combinés sous forme de scores cliniques (comme le score de Mc Carthy ou Yale Observations Scale), se sont avérées insuffisantes dans la détection de l'infection bactérienne sévère [7-9]. Différents marqueurs biologiques ont donc été étudiés, et ont démontré de bons résultats en termes de prédiction diagnostique.

1. Les protéines de la phase aiguë

Lors d'une infection, un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance jouent un rôle essentiel dans le déclenchement et l'amplification de la réponse inflammatoire (cytokines pro-inflammatoires) et dans sa régulation négative (cytokines anti-inflammatoires). La plupart d'entre elles sont produites par des cellules de la lignée monocyte/macrophage. Lorsqu'un monocyte ou un macrophage est activé au niveau tissulaire, il active la production locale de d'une première vague de cytokines pro-inflammatoires : Interleukine-1 (IL-1) alpha et bêta, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), Interleukine-6 (IL-6) et Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF). Celles-ci vont à leur tour déclencher en cascade les phénomènes inflammatoires locaux (activation d'enzymes et libération de médiateurs) mais également généraux. Les principaux effets à distance comprennent la production de protéines de l'inflammation par l'hépatocyte, la fièvre, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien, et éventuellement, dans les cas les plus sévères, le SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique).

Parmi les protéines de l'inflammation produites de façon aiguë lors d'une infection, la Protéine C-Réactive (CRP) et plus récemment la procalcitonine (PCT) se sont avérées des biomarqueurs adéquats pour la prédiction de l'infection bactérienne sévère. [10-14]. Ces 2 protéines font partie du groupe des protéines de la phase aiguë tout comme le sérum amyloïde A (SAA), le fibrinogène, la ferritine, l'alpha-1-antitrypsine, l'haptoglobine, l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) ou orosomucoïde, et les protéines C3 et C4 du complément.

a. Protéine C-Réactive (CRP)

La CRP, dont le nom découle du fait qu'elle réagit avec le polysaccharide C de *Streptococcus pneumoniae*, découverte en 1930, a tout d'abord été isolée de sera de patients souffrant de pneumonies à pneumocoques. Cette molécule est une protéine pentamérique constituée de 5 sous-unités identiques. Elle est produite uniquement par le foie lors d'un état infectieux, inflammatoire, ou de dommage tissulaire, principalement en réponse à la libération de cytokines, essentiellement l'IL-6, qui agit sur son contrôle transcriptionnel. L'IL-1 et le TNF- α peuvent aussi induire une production accrue de CRP. Une fois présente au niveau tissulaire, la CRP se lie de façon calcium-dépendante à différents ligands, que ceux-ci soient d'origine autologue (lipoprotéines plasmatiques, membranes cellulaires endommagées, composés phospholipidiques, ribonucléoprotéines, et cellules en apoptose), ou extrinsèque (polysaccharides et phospholipides présents à la surface de certaines bactéries, parasites, et champignons)[15]. Les propriétés fonctionnelles de la CRP consistent donc en une activation du système du complément à travers la voie classique, ainsi que la capacité de moduler la fonction des cellules phagocytaires. Bien que la fonction in vivo exacte de la CRP soit encore

incertaine, les propriétés ci-dessus laissent supposer un rôle de cette protéine dans l'opsonisation d'organismes infectieux et lors de destruction cellulaire [15, 16].

Chez des individus sains, le taux de CRP est généralement inférieur à 10 mg/L. Chez le nouveau-né sain, après une élévation initiale dans les 12 premières heures de vie post partum, le taux de CRP reste par la suite tout à fait stable (Figure 1).

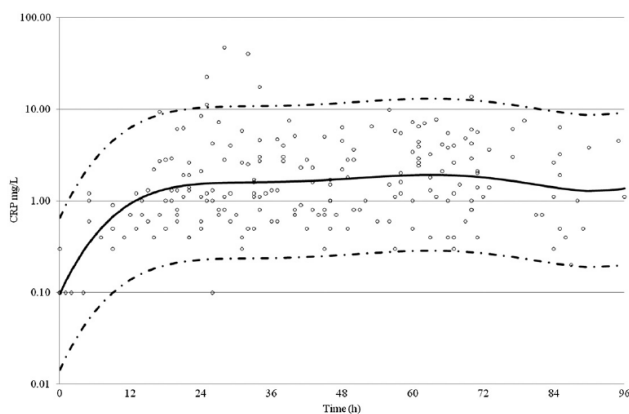


Figure 1. Intervalles de référence à 95% du taux de CRP en fonction de l'âge post natal (en heures) chez les nouveaux-nés sains de la naissance à 96 h de vie.
(adapté de Clin Chim Acta. 2011;412(11-12):1053-9)

Toutefois, chez l'adulte, le taux basal de CRP a tendance à augmenter avec l'âge, reflétant probablement l'incidence augmentée d'infections mineures, de phénomènes inflammatoires ou métaboliques. Ainsi, le dosage de CRP ultrasensible a récemment permis d'en faire un biomarqueur intéressant pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire, du syndrome métabolique et du risque d'insulino-résistance. Une inflammation légère ou une infection virale sont généralement responsables d'augmentation légère de la CRP (10-40 mg/L). Une inflammation active ou une infection bactérienne correspondant généralement à des taux situés entre 40 et 200 mg/L. Les valeurs de CRP dépassant 200 mg/L sont généralement associées aux infections bactériennes sévères ou aux brûlures étendues.

La spécificité et la sensibilité de la CRP restent cependant discutables. En effet, la CRP peut parfois rester basse en cas d'infection bactérienne et augmenter en cas d'infection virale. De plus, la concentration de la CRP ne commence à augmenter que 12 heures après le début de l'épisode fébrile, et atteint un plateau après 20-72 heures (Figure 3).

b. Procalcitonine (PCT)

La PCT est un précurseur de la calcitonine, produite en conditions normales par les cellules C de la glande thyroïde en réponse à l'hypercalcémie. Chez les individus sains, la concentration sérique de PCT se situe généralement en-dessous de 0.05 ng/mL. En revanche, ce peptide est produit par de nombreux tissus (principalement foie, poumons, reins, adipocytes et muscle) en réponse à l'infection bactérienne, sous l'influence de différentes cytokines, notamment IL-1, IL-6 et TNF- α . En 1993, Assicot et al. ont décrit pour la première fois une augmentation de la PCT lors d'infections bactériennes sévères [17]. Par la suite, de nombreuses études ont démontré son utilité dans la détection de l'infection bactérienne sévère, tout comme dans l'antibiothérapie guidée par le taux de ce biomarqueur et le follow-up des patients. Une neutralisation de cette prohormone par des anticorps dirigés a permis de réduire la mortalité dans un modèle animal de sepsis. Bien que son rôle dans la réponse immunitaire soit incertain, la PCT semble donc clairement jouer un rôle dans la réponse initiale de l'hôte lors d'une infection sévère. Chez les nouveaux-nés, le taux de PCT augmente physiologiquement dans les premières 24-48 h après la naissance, pour se normaliser après 3 jours (Figure 2)[18]. Le taux de PCT augmente également en cas de naissance prématurée, d'hypoxie néonatale, de syndrome de détresse respiratoire et d'instabilité hémodynamique. Son interprétation dans le sepsis néonatal précoce (early onset sepsis) reste donc discutable.

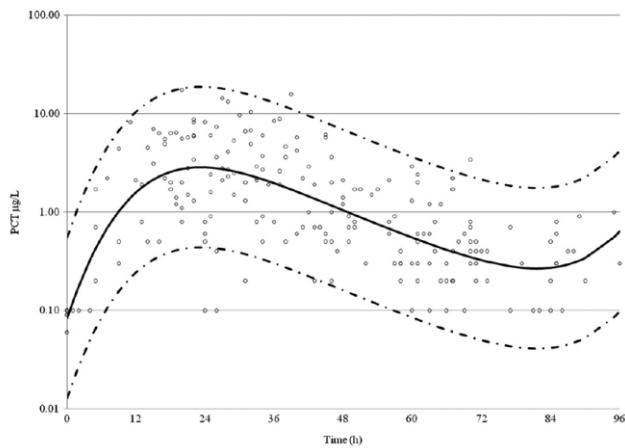


Figure 2. Intervalles de référence à 95% du taux de PCT en fonction de l'âge post natal (en heures) chez les nouveaux-nés sains de la naissance à 96 h de vie.
(adapté de Clin Chim Acta. 2011;412(11-12):1053-9)

La concentration sérique de PCT devient détectable 2 heures seulement après l'administration d'endotoxine expérimentale avec un pic de concentration maximale à 6-8 heures et un plateau atteint après environ 12 heures (Figure 3) [19-21]. Après le début de la cascade inflammatoire lors d'une infection, l'augmentation du taux de CRP est donc retardée de 4 à 6 heures de temps par rapport à celui de la PCT. La PCT démontre donc certains avantages sur la CRP et la vitesse de sédimentation en termes de rapidité d'apparition au niveau sérique lors d'infections bactériennes ou fongiques systémiques.

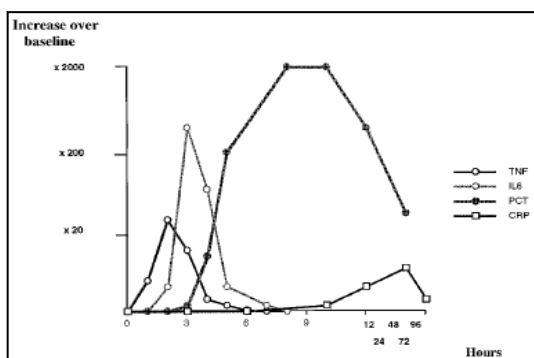


Figure 3. Cinétique des différents marqueurs infectieux après injection d'endotoxine chez des volontaires sains
(adapté de J Clin Endocrinol Metabol, 1994, 79: 1605-8).

Dans une revue systématique effectuée au sein d'une population adulte, elle a démontré une meilleure sensibilité et spécificité pour différencier les infections bactériennes des autres causes non infectieuses d'inflammation systémique [22].

Lors d'infections virales, la production de PCT est réduite, probablement sous l'influence d'un taux augmenté de production d'interféron gamma (lui-même variable selon les virus incriminés) [23, 24]. La PCT n'augmente pas non plus lors de conditions inflammatoires non infectieuses. En revanche, lors de traumatisme massif, de brûlures sévères ou de chirurgie extensive, la PCT peut augmenter de manière transitoire [25].

La CRP comme la PCT, dorénavant disponibles en test point-of-care (POCT), se sont donc révélées très intéressantes en médecine d'urgence. Toutefois, ces différentes variables biologiques, prises en compte de manière isolée les unes des autres, manquent également de sensibilité et/ou de spécificité. Ceci peut engendrer une surprescription d'antibiotiques inutiles. Une étude récente menée sur une cohorte de 15'781 enfants de moins de 5 ans avec état fébrile a démontré que 20% de patients ne souffrant d'aucune infection bactérienne sévère ni d'aucune infection diagnostiquée cliniquement se voyaient prescrire une antibiothérapie [8].

Les signes cliniques, pris isolément, associés entre eux ou à l'un des biomarqueurs de l'infection bactérienne restent donc insuffisants pour la détection de l'infection bactérienne sévère. L'idée d'associer plusieurs biomarqueurs sous forme de score a donc ensuite germé.

c. Lab-score

Le Lab-score est un outil simple d'utilisation, récemment décrit par Galetto et al. Il prend en compte les variables biologiques les plus fortement associées de manière indépendante à l'infection bactérienne sévère, pondérées différemment selon leur odds ratio respectif défini dans une analyse multivariée de régression logistique au sein de l'étude de dérivation originale [26]. La table 1 détaille les éléments contributifs du Lab-score et la valeur respective en fonction des meilleures valeurs seuils.

Examen	PCT ng/mL			CRP mg/L			Stix urinaire	
	<0.5	0.5-1.99	≥ 2	< 40	40-99	≥ 100	négatif	positif*
Valeur biologique	<0.5	0.5-1.99	≥ 2	< 40	40-99	≥ 100	négatif	positif*
Nombre de points	0	2	4	0	2	4	0	1

Table 1. Calcul du Lab-score (*leucocyturie ou nitrites positifs)

Basé sur une *détermination combinée* des valeurs de CRP, PCT et du stix urinaire, le Lab-score peut donc varier de 0 à 9. Une valeur seuil ≥ 3 a été identifiée comme la meilleure valeur prédictive d'infection bactérienne sévère dans le sous-groupe de dérivation de l'étude initiale, avec 94% de sensibilité (95% CI 74-90) et 78% de spécificité (95% CI 64-87) dans le sous-groupe de validation [26]. Une validation externe effectuée sur une importante cohorte d'enfants de la même catégorie d'âge souffrant d'état fébrile sans foyer a également démontré de très bons résultats. En effet, avec une probabilité pré-test de 22.7% représentée par la prévalence d'infection bactérienne sévère au sein de cette population, la sensibilité d'un Lab-score ≥ 3 est de 86 % (95% CI 77-92), et la spécificité de 83% (95% CI 79-87), avec un rapport de vraisemblance positif (LR+) de 5.1 (95% CI 3.9-6.6) et surtout un excellent rapport de vraisemblance négatif de 0.17 (95% CI 0.10-0.28) pour la détection de l'infection

bactérienne sévère [27]. Il est néanmoins important de mentionner que le résultat du Lab-score reflète la situation physiopathologique de l'enfant au moment où il subit l'examen permettant d'en déterminer les différentes variables. Or, le dosage de la CRP et de la PCT évoluant de façon dynamique, le résultat du Lab-score peut se trouver modifié en fonction de la durée des symptômes et de la maladie de base.

2. Objectifs de l'étude

Les études précédemment décrites se sont toutes concentrées sur les caractéristiques diagnostiques du Lab-score. Néanmoins, l'impact de l'application de ce dernier sur la prise en charge des patients pédiatriques n'avait encore jamais été évalué de manière prospective. L'utilité d'un tel outil diagnostique étant une détection plus précise de l'infection bactérienne sévère, l'application de ce score dans la pratique clinique courante devrait engendrer une réduction du nombre de traitements antibiotiques inutiles.

Le but de cette étude prospective était tout d'abord d'évaluer l'utilité du Lab-score dans la réduction du taux de prescription d'antibiotiques chez l'enfant âgé de 7 jours de vie à 3 ans avec état fébrile sans foyer. L'objectif secondaire était d'établir les caractéristiques diagnostiques du Lab-score sur une cohorte prospective d'enfants avec état fébrile sans foyer.

3. Méthodes de dosage

Le dosage de la CRP a été effectué selon le test NycoCard™ CRP (en vigueur au laboratoire MatPed des HUG). Ce système de mesure est un test immunologique en phase solide, de type «sandwich» permettant la détermination quantitative de CRP dans le sang total, le sérum et le plasma. L'insert du constructeur mentionne des variabilités intra-assay de 3.7 à 6.6% pour des valeurs de CRP de 22 à 97 mg/L. Il ne mentionne toutefois pas les coefficients de variabilité inter-assay.

Comme stipulé dans l'article, le dosage de la PCT a été effectué sur VIDAS B.R.A.H.M.S. PCT. Cette méthode de mesure combine un test immunochimique de type « sandwich » avec une détection finale par fluorescence (ELFA). Ce test comporte une variabilité intra et inter-assay de respectivement 4.6 et 7% pour des valeurs de PCT à 0.22 ng/mL, tel que mentionné par le constructeur. Par ailleurs, l'insert du constructeur mentionne également les variabilités intra- et inter-assay testées à des valeurs de PCT différentes (0.46, 1.91, 24.35, 56.69, 157.73 ng/mL). Ces résultats restent excellents, entre 1.93 et 4.51 % (variabilité intra-test) et entre 3.57 et 6.67 % (variabilité inter-test). Ces coefficients de variabilité étant inférieurs à 10%, le test est donc considéré comme bon.

RESEARCH ARTICLE

Impact of the Lab-Score on Antibiotic Prescription Rate in Children with Fever without Source: A Randomized Controlled Trial

Laurence Lacroix*, Sergio Manzano, Lynda Vandertuin, Florence Hugon, Annick Galetto-Lacour, Alain Gervais

Pediatric Emergency Medicine Department, Child and Adolescent Medicine, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

*laurence.lacroix@hcuge.ch



CrossMark
click for updates

 OPEN ACCESS

Citation: Lacroix L, Manzano S, Vandertuin L, Hugon F, Galetto-Lacour A, et al. (2014) Impact of the Lab-Score on Antibiotic Prescription Rate in Children with Fever without Source: A Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 9(12): e115061. doi:10.1371/journal.pone.0115061

Editor: Susanna Esposito, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Italy

Received: July 14, 2014

Accepted: November 11, 2014

Published: December 11, 2014

Copyright: © 2014 Lacroix et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. Data are from the Lab-score study whose authors may be contacted at laurence.lacroix@hcuge.ch

Funding: This work was financially supported by bioMérieux (<http://www.biomerieux.fr>) for data management and statistical analysis. The funder also provided technical support through the loan of the procalcitonin assay. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have thus provided an amended statement of competing interests that explicitly states that this commercial funder has no relationship relating to employment, consultancy, patents, products in development, marketed products, etc. with any of the authors. This does not alter the authors' adherence to all PLOS ONE policies on sharing data and materials, as detailed in the guide for authors (page 20, line 9-12).

Abstract

Background: The Lab-score, based on the combined determination of procalcitonin, C-reactive protein and urinary dipstick results, has been shown accurate in detecting serious bacterial infections (SBI) in children with fever without source (FWS) on retrospective cohorts. We aimed to prospectively assess the utility of the Lab-score in safely decreasing antibiotic prescriptions in children with FWS and to determine its diagnostic characteristics compared to common SBI biomarkers.

Methods: Randomized controlled trial in children 7 days to 36 months old with FWS, allocated either to the Lab-score group (Lab-score reported, blinded WBC count) or to the control group (WBC, bands and C-reactive protein determined, blinded procalcitonin and Lab-score), followed up until recovery. Demographic data, antibiotic prescription rate, admission rate and diagnostic properties of the Lab-score were analyzed.

Results: 271 children were analyzed. No statistically significant difference concerning antibiotic prescription rate was observed: 41.2% (54 of 131) in the Lab-score group and 42.1% (59 of 140) in the control group ($p=1.000$). If recommendations based on the Lab-score had been strictly applied, a hypothetical 30.6% treatment rate would have been encountered, compared to the overall 41.7% observed rate ($p=0.0095$). A Lab-score ≥ 3 showed the following characteristics: sensitivity 85.1% (95% CI: 76.5–93.6%), specificity 87.3% (95% CI: 82.7–91.8%), positive predictive value 68.7% (95% CI: 58.7–78.7%), negative predictive value 94.1% (95% CI: 91.5–97.9%), positive and negative likelihood

ratios: 6.68 and 0.17 respectively. Area under the receiver operating characteristic curve was best for the Lab-score (0.911, 95% CI: 0.871–0.950).

Discussion: No difference regarding antibiotic treatment rate was observed when using the Lab-score, due to lack of adherence to the related recommendations. However, if strictly followed, a significant 26.5% reduction of antibiotic prescriptions would have been encountered. Medical education needs to be reinforced in order to observe rather than treat low-risk well-appearing children with FWS.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov [NCT02179398](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02179398)

Introduction

Fever without a source is a frequent diagnostic challenge in children presenting to the Pediatric Emergency Department (PED), accounting for approximately 20% of all febrile patients [1], and up to 20% of visits among children in the 2- to 24-month age group across all years [2]. Among these, it is crucial to differentiate those suffering from serious bacterial infections (SBI) and necessitating immediate antibiotic treatment from those presenting with focal bacterial infections or viral infections. SBI include sepsis, occult bacteremia, bacterial meningitis, febrile urinary tract infection (UTI), pneumonia, bacterial enteritis, osteomyelitis and septic arthritis.

Isolated clinical signs, especially general appearance, raised temperature, no fluid intake in the previous 24 hours and increased capillary refill time have been shown the strongest diagnostic markers for SBI in a large prospective cohort of young children presenting with a febrile illness to an emergency department in Australia [3]. Many clinical scores compelling various symptoms and signs, such as the observation scale published by McCarthy et al. in 1982 have been described to detect patients at risk for SBI, however their diagnostic performances are poor [4,5]. Many algorithms and pathways adding laboratory data to isolated clinical signs have been described for the stratification of SBI risks in the management of febrile infants. Among them, in 1993, Baraff et al. published an algorithm based on the detection of low-risk previously healthy infants and children with FWS. Low-risk criteria for SBI were defined through a combination of clinical criteria (nontoxic clinical appearance) and laboratory criteria (white blood cell (WBC) 5–15'000/mm³, <1'500 bands/mm³, normal urinalysis and <5 WBCs/hpf in stools in case diarrhea was present) [6]. Although these recommendations have been revised over time [1,7], poor accuracy of clinical signs and WBC and/or band counts to adequately predict SBI accounted for the need to rely on additional diagnostic tools [8–10]. CRP and more recently PCT have been shown accurate markers for SBI prediction [11–15]. However, isolated biological markers as CRP or PCT also lack sensitivity and/or specificity when analyzed independently, often leading to overprescription of antibiotics. A recent study in 15'781 children less

than 5 years presenting with a febrile illness stated that 20% of patients without any SBI nor clinically diagnosed infection were prescribed antibiotics [3].

The recently described and easy-to-perform Lab-score takes into account biological variables independently associated with SBI, weighed differently according to the odds ratio in the univariate analysis in the original derivation study [16]. [Table 1](#) details the contributing elements and their corresponding value according to the best cut-off points. Based on the combined determination of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and urinary dipstick (UD) results, the Lab-score value consequently ranges from 0 to 9. A cutoff point ≥ 3 was identified as the best Lab-score value for SBI prediction in the derivation set, with 94% sensitivity (95% CI 74–90) and 78% specificity (95% CI 64–87) in the validation set in the original study including in children aged 7 days up to 36 months of age with FWS [16]. When applied to a large external cohort of children in the same age range with a 22.7% SBI prevalence (pre-test probability), a Lab-score ≥ 3 showed a good sensitivity of 86% (95% CI 77–92), a good specificity of 83% (95% CI 79–87), a positive likelihood ratio of 5.1 (95% CI 3.9–6.6) and an excellent negative likelihood ratio of 0.17 (95% CI 0.10–0.28) for SBI detection [17].

Previous studies concentrated on the diagnostic characteristics of the Lab-score. However, its impact on patient management has never been tested prospectively. The utility of such a diagnostic tool being a more accurate SBI detection, using the Lab-score should induce a reduction of inappropriate antibiotic treatments. The aim of the present study was to assess the usefulness of the Lab-score in safely decreasing unnecessary antibiotics prescription in children with FWS. The second objective of the study was to establish diagnostic characteristics of the Lab-score on a prospective cohort of children with FWS.

Materials and Methods

The protocol for this trial and supporting CONSORT checklist are available as supporting information; see [S1 Checklist](#) and [S1 Protocol](#) (English) and [S2 Protocol](#) (French).

We performed a randomized controlled trial in children 7 days to 3 years old with FWS, presenting to the PED of a tertiary care urban pediatric center with 25'000 annual visits, between August 1st, 2010 and June 30th, 2013. FWS was defined by the presence of body temperature 38.0°C (100.4°F) or more, with no identified source of infection after a careful history and a thorough physical examination. Body temperature should have been measured by the parents, caregivers or the nurse at PED presentation, using either rectal, axillary or transtympanic devices. Exclusion criteria were presence of underlying congenital or acquired immunodeficiency syndromes, previous antibiotic administration within 48 hours of presentation and fever for more than 7 days at presentation.

After parental written informed consent was obtained on the day of presentation, eligible children were recruited by residents and randomly assigned

Table 1. Lab-score calculation.

Test	PCT (ng/mL)			CRP (mg/L)			Urinary dipstick	
	<0.5	0.5–1.99	≥2	<40	40–99	≥100	negative	positive*
Points	0	2	4	0	2	4	0	1

Table adapted from Lacour, A.G., S.A. Zamora, and A. Gervais, A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(7): p. 654–6.

*positive leukocyte esterase and/or positive nitrate.

doi:10.1371/journal.pone.0115061.t001

to one of the two following groups: the Lab-score group or the control group. In the Lab-score group, a Lab-score ≥ 3 was used as the sole SBI marker. WBC count with differential were both performed but blinded to the physicians in charge of the patient. In the control group, patients were managed according to the commonly admitted biomarkers for SBI: WBC count $>15'000/\text{mm}^3$, band count $>1'500/\text{mm}^3$ and $\text{CRP} \geq 40$ mg/L. In this group, PCT and the corresponding Lab-score were both performed but remained blinded to the team in charge of the patient. Assignment to either group was achieved using sealed and chronologically numbered envelopes containing indications for one of the previously mentioned group. Randomization was achieved using an Excel-generated random numbers table.

PCT was measured quantitatively using the VIDAS B.R.A.H.M.S PCT assay (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France), a one-step automated heterogeneous sandwich immunoassay with fluorescence detection based on anti-procalcitonin antibodies [18]. Total assay time of the VIDAS method is 20 minutes with a measuring range of 0.05 to 200 $\mu\text{g/L}$ and a functional sensitivity of 0.09 $\mu\text{g/L}$. At a PCT level of 0.22 $\mu\text{g/L}$, the intra- and inter-assay variations of the VIDAS are 4.6% and 7.0%, respectively (manufacturer's package insert). CRP was determined with the Nycocard CRP system, an immunochemical assay for the quantitative determination of CRP in whole blood, serum and plasma (manufacturer's package insert).

Physicians participating in the study had not been trained to using the Lab-score before. However, they had received the same medical education concerning serious bacterial infection risks and management in infants and children. Oral and written information on the Lab-score was provided together with the information concerning the study. Moreover, indications as to whether antibiotics were recommended or not were offered to both groups according to laboratory findings, but the final decision to initiate treatment was left to the physician in charge of the patient. Even though heterogeneity in participating physicians could lessen the effect of the Lab-score on antibiotic prescription rates, this parameter was still important to be maintained in order to achieve conditions closer to reality and to avoid selection bias. Thirty different physicians participated to the study.

General data were recorded, such as age at the time of the consultation, gender, highest recorded temperature and fever duration before PED presentation. Toxic

appearance (defined as lethargy, poor peripheral perfusion, cyanosis, hypo- or hyperventilation) was also noted.

The following laboratory data were analyzed in both groups (even though partially blinded depending on the assigned group): WBC count, band count, CRP, PCT, UD results, Lab-score value, blood culture and urine culture (obtained through urethral catheterization in not already toilet-trained children or with a clean catch sample after thorough disinfection in continent children). Any other investigation aiming at better defining the precise diagnosis (lumbar puncture, chest X-ray, rapid-antigen testing, etc.) could be ordered depending on the clinical presentation of the patient, but were left to the decision of the physician in charge of the patient. The decision for immediate antibiotic prescription was recorded as the primary outcome. Hospital admission rate and the presence of SBI related to the final diagnosis were assessed as secondary outcomes. For this matter, after a 48- to 72-hours delay, a telephone follow-up was carried out by one of the study investigators to assess the evolution of the clinical condition in the affected child, focusing on symptoms or signs that could have appeared in the interval from presentation. When the final diagnosis remained uncertain or when the fever was still present at the time of the initial phone follow-up, a free medical visit was offered to parents and further follow-up calls or visits were organized until definitive resolution of the fever episode for more than 24 hours. The need for secondary antibiotic prescription after the interval period was recorded. When the fever had resolved, one of the senior investigators concluded upon the final medical diagnosis based on the combined determination of clinical, laboratory and other ancillary data, and follow-up.

Diagnosis of Serious Bacterial Infection

SBI was defined as isolation of a bacterial pathogen from the blood, the urine, the cerebrospinal fluid (CSF), the synovial fluid, the bone, the stools, or by presence of pneumonia defined as presence of fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ or $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$), cough, tachypnea, and a radiographic lung infiltrate. Urinary tract infection (UTI) was defined as presence of both pyuria (positive leukocyte esterase or positive nitrite test on a urinary dipstick or presence of white blood cells (WBCs) and bacteria on urine microscopic examination) and growth of at least 50'000 colony-forming units (cfu) per mL of a uropathogenic organism cultured from a urine specimen obtained through catheterization, as recommended by the AAP (Subcommittee on Urinary Tract Infection and Steering Committee on Quality Improvement and Management) [19]. Results between 10'000 and 100'000 cfu/mL were evaluated in context, such as whether the urinalysis findings support the diagnostic of UTI and whether the organism is a recognized uropathogen, as suggested by the above-mentioned guidelines. Indeed, frequent bladder emptying in children less than 3 years of age can lead to a lack of urinary nitrate or WBC detection and to a reduced number of bacteria/mL in the fresh urine sample. Therefore, possible urinary tract infection was defined in case of a strong clinical suspicion of UTI when growth of more than 50'000 cfu/mL was present with a negative UD or

when facing growth of more than 10^5 cfu/mL of a single or double uropathogen with a positive UD in an appropriately collected specimen of urine. These patients were diagnosed as possible SBI patients and therefore classified in the SBI group (worst case scenario). Positive blood and CSF cultures were defined as culture leading to the isolation of bacteria characterized as true pathogens.

The total number of patients admitted during the study period as well as the number of infants younger than 3 years of age presenting to the PED with FWS during the study period were recorded. The study was approved by the Institutional Ethics Committee (Commission Cantonale d'Ethique de la Recherche, CCER), adheres to the CONSORT 2010 Statement, and is registered on ClinicalTrials.gov (NCT02179398), where data underlying the findings in the study are freely available.

Statistical Analysis

Anonymized data were recorded using Microsoft Excel Database and then analyzed under PASW 18.0. The adequacy of randomization was tested by comparing both groups. Normally distributed data were expressed as mean \pm standard deviation (SD), non-normally distributed data as median and interquartile range (IQR) and categorical data as percentages. Normally distributed data were compared using independent-samples *t* test and non-normally distributed data using Mann–Whitney *U* test. Categorical data were compared using χ^2 test. Parameters displaying p-values <0.05 were considered statistically significant.

The diagnostic performance of the Lab-score and other laboratory markers were analyzed using a receiver operating characteristic analysis. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and likelihood ratios (LRs) for a Lab-score cutoff point ≥ 3 were calculated and reported with a 95% confidence interval (CI). In the original derivation study, observed antibiotic treatment rate was 60%. However, if the Lab-score had been strictly followed in this cohort, only 30% patients would have received antibiotics, showing an absolute difference of 30%. We thus planned to observe a slightly lower absolute difference of 20% only between the Lab-score group and the usual approach followed in the Control group. Power calculation suggested 97 patients should be enrolled in each group to give 80% power at the 5% level of significance to detect a 20% difference in antibiotic prescription rate. Taking into account the possibility for lost to follow-up patients or missing or incomplete results, we considered including 140 patients in each group. The trial ended after completion of a sufficient number of patients at the expected timing.

Results

A total of 68140 patients attended the PED during the study period (September 1st 2010- June 30th 2013) and 27147 of them were less than 3 years of age. 1190 were

diagnosed with fever without source after the PED visit, representing 4.3% of the overall visits in the focus group. 278 patients who met the inclusion criteria were included over the 35 months-study period. However, due to missing obligatory data, 271 children aged 7 days up to 36 months were finally analyzed. Of these, 117 were infants under 3 months of age with FWS. 131 children were assigned to the Lab-score group and 140 to the control group, as shown in [Fig. 1](#).

In the cohort study, 67 patients (24.7%) were diagnosed with SBI or possible SBI (25.6% in the subgroup of children less than 3 months of age), distributed as follows: 51 (76.1%) UTI, 10 (14.9%) possible UTI, 3 (4.5%) pneumonia, 1 (1.5%) *Escherichia coli* and enterovirus meningitis, 1 (1.5%) *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* occult bacteremia and 1 (1.5%) *Campylobacter jejuni* enteritis. 193 patients (70.8%) had viral or highly suspected viral infections, and 7 (2.6%) presented with focal bacterial infections on follow-up (5 otitis media, 1 pharyngotonsillitis and 1 vulvar cellulitis). Other causes for fever were observed in 3 patients (1.5%): 2 immunization reactions and 1 Kawasaki disease. In a single patient only (0.4%) did the final diagnosis remain unknown due to lack of follow-up.

[Table 2](#) summarizes demographic and baseline characteristics in both groups, showing no statistically significant difference for age, gender, fever duration, maximal measured temperature, Lab-score values, and presence of SBI.

No statistically significant difference concerning initial antibiotic prescription rate was observed between the two groups: 41.2% (54 of 131) children received antibiotics in the Lab-score group versus 42.1% (59 of 140) in the control Group ($p=1.000$). In the subgroup of patients aged less than 3 months, 52.8% (28 of 53) children received antibiotics in the Lab-score group versus 43.8% (28 of 64) in the control group, thereby showing a non significant difference ($p=0.428$). Similar findings were found with final antibiotic prescription rates at the time of follow-up.

However, if the Lab-score had been strictly followed in the Lab-score group, a reduction in antibiotic treatment rate would have been observed, although not statistically significant: only 30.5% patients (40 patients of 131) would have been prescribed antibiotics ($p=0.0938$).

The Lab-score being also available retrospectively in the control group, we analyzed the effects of strict Lab-score application on the entire cohort of eligible children with FWS (Lab-score and control groups): a very statistically significant theoretical reduction in antibiotic treatment rate would have been observed compared to the observed overall 41.7% (113 of 271) treatment rate. Indeed, only 83 of 271 children (30.6%) would have been treated ($p=0.0095$). This difference is even more striking in the subgroup of infants aged less than 3 months: although 52.8% (28 of 53) children in the Lab-score group and 43.8% (28 of 64) in the control group were prescribed antibiotics, only 28.3% (15 of 53) and 23.4% (15 of 64) would have been treated according to the Lab-score recommendations ($p=0.018$ and 0.025 respectively).

In the Lab-score group, no statistically significant difference could be raised between the observed antibiotic prescription rate and the hypothetical 44.2%

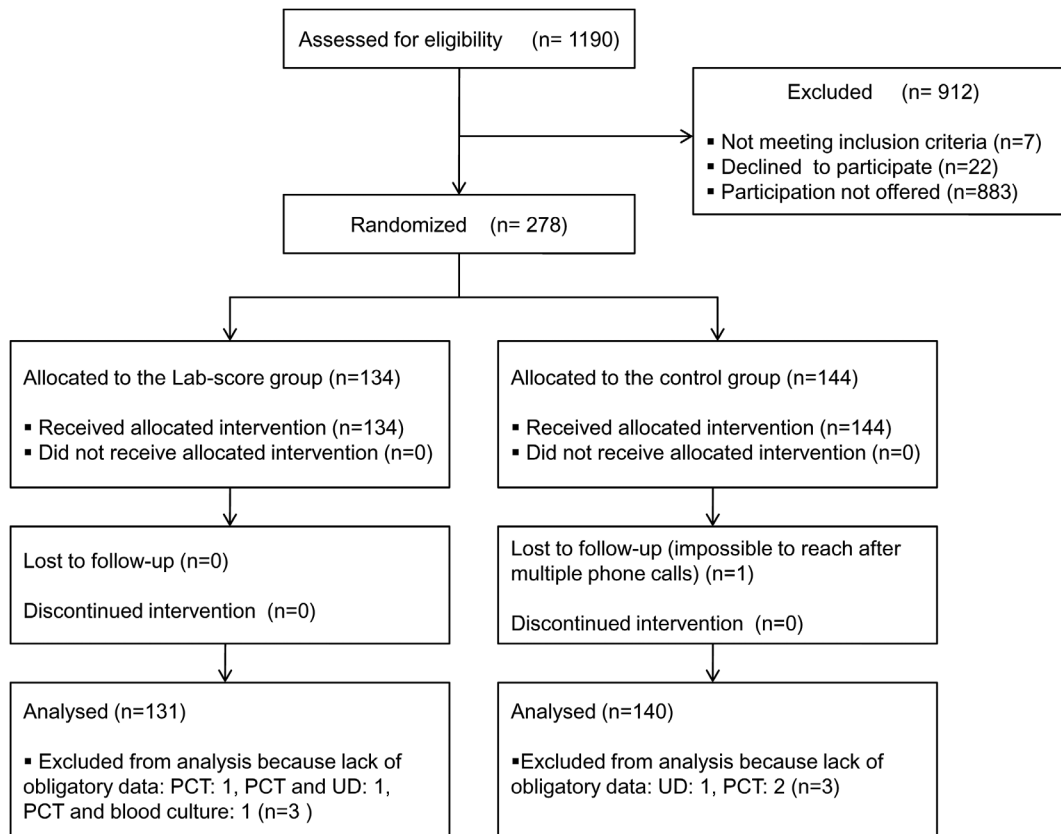


Fig. 1. Search results on CONSORT Flow Diagram (Consolidated Standards of Reporting Trials).

doi:10.1371/journal.pone.0115061.g001

treatment rate if standard recommendations based on WBC and band counts and CRP values had been strictly followed ($p=0.706$), no matter the age of the patient. If recommendations to treat all infants with FWS aged less than 28 days old had been strictly applied to the entire cohort, added the previously mentioned WBC count, band count and CRP determination criteria, hypothetical treatment rate would be as high as 54.2% (147 of 271 patients), which represents a statistically significant difference with both the observed treatment rate ($p=0.046$) and the

Table 2. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the Lab-score group and in the control group.

Variable	Lab-score group n=131	Control group n=140	P value
Age (mo)	4.8 (1.7–10.4)	3.4 (1.5–10.4)	0.993
Gender (M/F)	65/66	71/69	0.953
Fever duration <12 h 12–24 h >24 h	47 25 59	55 24 61	0.209
Maximum temperature (°C)	39.3 ± 0.8	39.3 ± 0.8	0.710
Lab-score value	2.03 ± 2.62	2.04 ± 2.86	0.971
SBI	32 (24.4%)	35 (25%)	1.000

Age data are median and interquartile range. Temperature and Lab-score values are expressed as means ± SD.

doi:10.1371/journal.pone.0115061.t002

hypothetical treatment rate derived from the strict Lab-score application ($p < 0.0001$).

If standard recommendations based on WBC, band count and CRP values had been strictly followed, no matter the age of the patient between 7 days and 3 months of age, 18 (34.0%) of them would have been treated, which represents a non statistically significant difference with the observed prescription rate ($p = 0.675$). If the recommendation to treat any infant aged less than 1 month with FWS was added to the aforementioned conditions, 33 (62.3%) would have been treated, which is a non statistically significant difference with the observed prescription rate.

On the entire cohort, analysis of the Lab-score values prospectively (for the Lab-score group) and retrospectively (for the control group) showed that 10 patients (3.7%) had a negative Lab-score (< 3) but a suspected or proved SBI, including 8 febrile urinary tract infections, 1 possible *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* occult bacteremia and 1 *Escherichia coli* and enterovirus coinfection meningitis. Among these misdiagnosed patients, 6 were aged less than 3 months, and none less than 1 month. The rate of misdiagnosis would have been the same (4.1% patients, 11 out of 271) if guidelines based on the combined determination of WBC and band counts and CRP.

Admission rate showed no difference between the two groups: 33.6% patients (44 of 131) were admitted in the Lab-score group and 35.7% (50 of 140) in the control group ($p = 0.810$). Similar findings were found in the subgroup of children aged less than 3.0 months, nevertheless with a higher admission rate: 66.0% patients (35 of 53) were admitted in the Lab-score group and 60.9% (39 of 64) in the control group ($p = 0.706$).

Our second objective was to test the Lab-score prospectively. Diagnostic characteristics for SBI detection for a Lab-score ≥ 3 , including sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and likelihood ratios are reported in [Table 3](#). Overall, the Lab-score showed a slightly better sensitivity and a much better specificity than $WBC \geq 15'000/mm^3$ or band count $\geq 1'500/mm^3$ or $CRP \geq 40$ mg/L. Areas under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for Lab-score, PCT, CRP, WBC and band counts are shown in [Fig. 2](#). In the entire cohort of children aged 7 days until 3 years old with FWS, AUC for the Lab-score (0.911, 95% CI 0.871–0.950) was higher than for any other independent single marker concerning SBI detection (CRP: AUC 0.837, 95% CI 0.774–0.899, PCT: AUC 0.816, 95% CI 0.754–0.878, WBC: AUC 0.798, 95% CI 0.735–0.861, bands: AUC 0.720, 95% CI 0.648–0.792). In the subgroup of infants aged less than 3 months old, the Lab-score shows the same superiority (AUC 0.916, 95% CI 0.852–0.981).

Discussion

The management of an infant or a child with FWS often remains challenging although risks for SBI have decreased seriously since the introduction of

Table 3. Diagnostic characteristics of the Lab-score and of common biomarkers for the detection of SBI in children.

Parameter	0–3 years (n=271)		0–3 months (n=117)	
	Lab-score≥3	WBC≥15'000/mm ³ or Bands≥1'500/mm ³ or CRP≥40 mg/L	Lab-score≥3	WBC≥15'000/mm ³ or Bands≥1'500/mm ³ or CRP≥40 mg/L
Sensitivity(95% CI)	85.1 (76.5–93.6)	83.6 (74.7–92.5)	80.0 (65.7–94.3)	70.0 (53.6–86.4)
Specificity(95% CI)	87.3 (82.7–91.8)	68.8 (62.4–75.2)	93.1 (87.8–98.4)	79.3 (70.8–87.8)
PPV % (95% CI)	68.7 (58.7–78.7)	47.1 (38.1–56.0)	80.0 (65.7–94.3)	53.8 (38.2–69.5)
NPV % (95% CI)	94.1 (91.5–97.9)	92.7 (88.5–96.8)	93.1 (87.8–98.4)	88.5 (81.4–95.6)
LR +	6.68	2.68	11.60	3.38
LR –	0.17	0.24	0.21	0.38

doi:10.1371/journal.pone.0115061.t003

widespread *Haemophilus* type B and pneumococcal immunization. Various approaches have been proposed regarding SBI detection so far. Among them, the Lab-score has been shown to be an interesting diagnostic tool in retrospective studies to detect children with SBI. The present study is the first to evaluate the Lab-score prospectively, regarding both its impact on antibiotic prescription rates and the diagnostic performance of the test.

Although the Lab-score showed very good diagnostic characteristics regarding SBI detection in children, its application on a prospective cohort of children with FWS could not show any reduction in antibiotic prescription rate. However, if the Lab-score had been strictly followed in the entire cohort, a statistically significant

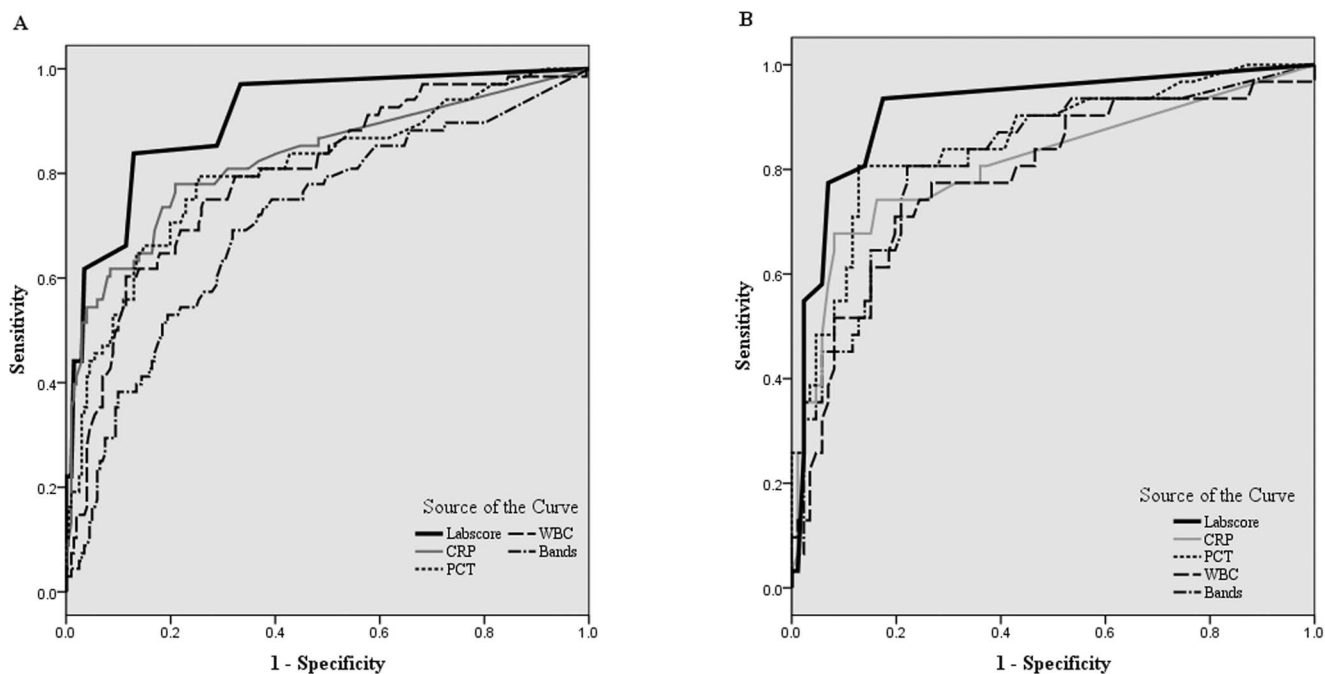


Fig. 2. Receiver operating characteristic curve for Lab-score, PCT, CRP, WBC and band counts for SBI detection in children 0-3 years (A) and children <3 months (B).

doi:10.1371/journal.pone.0115061.g002

difference would have been encountered: only 30.6% of children would have been treated, which is close to the observed 24.7% SBI or possible SBI rate in our cohort. This would represent a 26.5% reduction in the overall antibiotic prescription rate compared to the hypothetical treatment rate based on the more “classical” and commonly admitted recommendations based on $WBC \geq 15'000/\text{mm}^3$ and/or bands $\geq 1'500/\text{mm}^3$ and/or $CRP \geq 40 \text{ mg/L}$. If we consider that all febrile children less than 28 days must be treated as stated in the actual recommendations, this reduction in prescription rate would be as high as 43.5%. Moreover, using the Lab-score did not permit any statistically significant reduction in admission rate in the Lab-score group compared to the control group.

The proportion of misdiagnosed patients did not differ no matter which of the SBI detection method was used (i.e. Lab-score alone or WBC, band count and CRP). If recommendations concerning the Lab-score had been strictly followed, 3.7% (10 of 271) patients would have been misdiagnosed as probable non-SBI patients. The majority of them (8 patients) suffered from febrile urinary tract infection, but none of them underwent kidney DMSA scan to confirm or exclude the presence of true renal involvement. These patients were well appearing and showed no pathological biomarker for SBI, no matter the screening method used. In a study of infants 2 to 24 months of age, 0.7% of afebrile girls had 3 successive urine cultures with 10^5 CFUs per mL of a single uropathogen. Although difficult to distinguish, asymptomatic bacteriuria can be easily confused with true UTI in a febrile infant [19]. Moreover, studies assessing diagnosis of culture-confirmed UTIs with 99mTc-DMSA have demonstrated that as many as 30% febrile patients with UTIs do not show any renal involvement and therefore actually suffer from cystitis [20]. All patients with febrile UTIs were classified as SBIs because we considered the actual clinical diagnostic criteria for UTI. These patients could in fact represent the febrile proportion of children suffering from cystitis rather than true pyelonephritis. However, considering the pathological urine dipstick result, these children would have probably been prescribed antibiotics anyway for a suspected UTI. A Lab-score ≥ 3 was not able to detect a suspected *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* occult bacteremia in a 34 days old infant presenting with fever for 15 hours, CRP 27 mg/L, PCT 0.19 ng/mL, WBC count $28'600/\text{mm}^3$ and band count $860/\text{mm}^3$. The overall estimated annual incidence of blood stream infections in children aged 0–17 years is between 0.4/1000 (0.12/1000 in children without any comorbidity) and 0.7% in children 3 to 36 months of age [21–23]. Invasive *Staphylococcus aureus* infections are frequently encountered as nosocomial infections and are associated with selected risk factors such as age at the extreme spectrum of life, immunodeficiency, hemodialysis or peritoneal dialysis and the presence of intravenous catheters. This patient had no risk factor other than age, fever was moderate (38.4°C maximum) and except an elevated WBC count, all other SBI biomarkers remained negative. Fever regressed and did not recur after the first dose of ceftriaxone, which is not the first-line antibiotic in the treatment of MSSA. Although we concluded the diagnosis of true MSSA bacteremia for the purpose of the study, we nevertheless also considered the

possibility of a potential contamination of the blood culture specimen by a MSSA strain. Finally, the last patient showing a negative Lab-score but a confirmed SBI presented *Escherichia coli* and enterovirus coinfection meningitis. This 70 day-old infant presented with an 8 hours-fever and showed the following biomarkers: CRP <10 mg/L, PCT 0.14 ng/mL, WBC count 25'200/mm³ and band count 1'510/mm³. Although rare, concurrent viral and bacterial meningitis can occur, with an incidence rate of 1.3–2.8% in patients suffering from meningitis [24]. In conclusion, a Lab-score ≥ 3 could not detect 10 cases of SBI, but the majority of them suffered from febrile UTIs with no certainty concerning renal involvement and 2 of them represented atypical clinical SBI cases. No single marker has already been shown 100% sensitive. A clinical follow-up is therefore essential to detect misdiagnosed cases, for patients with no diagnostic marker for SBI but persistent fever.

Several reasons can be raised regarding low adherence to the Lab-score recommendations. First, low adherence to guidelines has already been described by several authors [25–27]. Not surprisingly, the clinician frequently considers increased confidence in his own clinical feeling rather than in any diagnostic tool, which raises the question of translational medicine and bench- to-bedside considerations. Not only Lab-score recommendations, but also classical guidelines concerning FWS management are poorly observed. Indeed, now that the incidence of SBI has dropped following widespread pneumococcal vaccination [28, 29], a more conservative approach of well appearing infants or young children with FWS is frequently adopted [2, 30–32]. A recent study observed a decrease in ordering a complete blood count between 2004 and 2009 [2]. This tendency should be even more striking in the post PCV-13 era, with the increase in PCV-7 vaccination coverage and hence with decline in invasive pneumococcal disease and bacteremia. Second, the management of a patient requires a thorough appreciation of benefits and risks, and because values and preferences differ, clinical decision making will vary at an individual point of view [33]. Last, although recommendations concerning the Lab-score application had previously been published, residents were not routinely trained in using it before the study. Low confidence in this new tool could have resulted in low adherence rate to the related recommendations. A targeted educational intervention may have improved adherence practices to the Lab-score. However, newer diagnostic strategies using either a more sequential approach to accurately identify children at risk for SBI (general appearance, then age and urinalysis result, and finally blood biomarkers), or the analysis of a continuous Lab-score spectrum rather than a defined cut-off are being evaluated and should be considered [34].

Our second objective was to test the accuracy of the Lab-score prospectively. The results of the diagnostic characteristics on the overall cohort showed an excellent area under the curve for the Lab-score (0.911), higher than any other single marker. The Lab-score showed both excellent positive and negative likelihood ratios (respectively 6.68 and 0.17). These results are consistent with the findings in previous retrospective studies evaluating the Lab-score as a diagnostic tool for SBI detection, both for ruling in and ruling out SBI [15, 17, 35].

Our study has limitations. First, potential recruitment bias may have occurred, since children with FWS were recruited at presentation to a tertiary care center only and do not represent the overall population of children with FWS (some of whom are primarily assessed by the primary care practitioner). Less severe infections and thus lower SBI prevalence are encountered in primary care settings, thus reducing the positive and negative predictive values of the Lab-score but having no impact on the sensitivity or specificity of the test. Second, our study as well as most of the previous ones has been conducted in a single center or a small group of tertiary care centers. Reproducibility should therefore be tested on larger multicenter studies. Another limitation to the study is that only 24.5% of children aged 7 days until 3 months of age presenting to the PED with FWS were enrolled in the study, either because inadvertent omission, lack of time to enroll patients and physician unwillingness to proceed to an extensive diagnostic testing in well-appearing patients thus inducing an inclusion bias. Indeed, the selection of a greater number of severe cases artificially raises the SBI incidence compared to the incidence found in the overall population of febrile children.

Another potential limitation to the study is the method used for fever measurement. Although the most reliable and precise method is rectal thermometry, the need for less invasive methods for temperature assessment made us define fever as presence of central body temperature equal to or greater than 38.0°C (100.4°F), measured either by rectal, axillary or transtympanic thermometers, either by parents or caregivers or by the nurse in charge of the patient at the time of presentation. These alternative methods could lack sensitivity or specificity concerning fever detection. Moreover, although nurses are well trained in using these devices, parents may lack experience and false temperature values may therefore be reported.

Conclusions

Although the Lab-score showed identical sensitivity but better specificity than the combination of WBC count, band count and CRP regarding SBI detection, no difference regarding both antibiotic treatment rate and admission rate was observed when using the Lab-score compared to WBC and band counts and CRP determination, mostly because of lack of adherence to the Lab-score guidelines. Adherence to the commonly admitted recommendations based on WBC and band counts and CRP was also low. However, if the Lab-score had been strictly followed, a safe reduction of 26.5% antibiotic treatments would have been encountered. Medical education needs to be reinforced in order to observe rather than treat low-risk well-appearing children with FWS. New consensus guidelines focusing on FWS management need to be developed, in the light of the new epidemiology of SBI. Finally, the impact of the Lab-score on the antibiotic prescription and hospital referral rates should also be evaluated in primary care settings.

Supporting Information

S1 Checklist. CONSORT 2010 Checklist.

[doi:10.1371/journal.pone.0115061.s001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115061.s001) (DOC)

S1 Protocol. Full trial protocol (English).

[doi:10.1371/journal.pone.0115061.s002](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115061.s002) (DOC)

S2 Protocol. Full trial protocol (French).

[doi:10.1371/journal.pone.0115061.s003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115061.s003) (DOC)

Acknowledgments

We are thankful for the funding we obtained from bioMérieux and the technical support they offered through the loan of the miniVIDAS PCT assay.

We acknowledge our emergency physician colleagues for the recruitment, Dr Wim Houdijk for his precious statistical input in the scientific discussion, and the MatPed Laboratory of Geneva University Hospitals for the technical assistance.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LL AG. Performed the experiments: LL LV. Analyzed the data: LL AG AGL SM. Wrote the paper: LL AG AGL SM LV FH.

References

1. **Baraff LJ** (2000) Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 36: 602–614.
2. **Simon AE, Lukacs SL, Mendola P** (2013) National trends in emergency department use of urinalysis, complete blood count, and blood culture for fever without a source among children aged 2 to 24 months in the pneumococcal conjugate vaccine 7 era. *Pediatr Emerg Care* 29: 560–567.
3. **Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, et al.** (2010) The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 340: c1594.
4. **McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, et al.** (1982) Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 70: 802–809.
5. **McCarthy PL, Lembo RM, Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV** (1985) Predictive value of abnormal physical examination findings in ill-appearing and well-appearing febrile children. *Pediatrics* 76: 167–171.
6. **Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, et al.** (1993) Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 22: 1198–1210.
7. **Baraff LJ** (2008) Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann* 37: 673–679.
8. **Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, et al.** Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 96: 440–446.
9. **Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, et al.** (2007) Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 26: 672–677.

10. **Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, et al.** (2001) Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 160: 95–100.
11. **Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, et al.** Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med* 28: 647–653.
12. **Irwin AD, Carrol ED** (2011) Procalcitonin. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 96: 228–233.
13. **Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, et al.** (2008) Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 122: 701–710.
14. **Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, et al.** (2014) Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med* 21: 171–179.
15. **Galetto-Lacour A, Gervais A.** Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti Infect Ther* 8: 1231–1237.
16. **Lacour AG, Zamora SA, Gervais A** (2008) A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 27: 654–656.
17. **Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreola B, Bressan S, Lacroix L, et al.** (2010) Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 95: 968–973.
18. **Lacroix L, Manzano S, Galetto A, Gervais A** (2012) Procalcitonin measurement for detection of serious bacterial infection in febrile children: comparison between two automated immunoassays. *Clin Biochem* 45: 593–595.
19. **Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB** (2011) Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 128: 595–610.
20. **Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, et al.** (1998) Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 102: 1422–1425.
21. **Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M** (2013) Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children. *Acta Paediatr* 102: 182–186.
22. **Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, et al.** (2006) Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 25: 293–300.
23. **Sard B, Bailey MC, Vinci R** (2006) An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* 22: 295–300.
24. **Basmaci R, Mariani P, Delacroix G, Azib S, Faye A, et al.** (2011) Enteroviral meningitis does not exclude concurrent bacterial meningitis. *J Clin Microbiol* 49: 3442–3443.
25. **Massin MM, Montesanti J, Lepage P** (2006) Management of fever without source in young children presenting to an emergency room. *Acta Paediatr* 95: 1446–1450.
26. **Holstiege J, Garbe E** (2013) Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr* 172: 787–795.
27. **Belfer RA, Gittelman MA, Muniz AE** (2001) Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency medicine: comparison with practice guidelines. *Pediatr Emerg Care* 17: 83–87.
28. **Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, et al.** (2012) Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr* 101: 271–277.
29. **Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, et al.** (2009) Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 360: 244–256.
30. **Chiappini E, Galli L, Bonsignori F, Venturini E, Principi N, et al.** (2009) Self-reported pediatricians' management of the well-appearing young child with fever without a source: first survey in an European country in the anti-pneumococcal vaccine era. *BMC Public Health* 9: 300.

31. **Gabriel ME, Aiuto L, Kohn N, Barone SR** (2004) Management of febrile children in the conjugate pneumococcal vaccine era. *Clin Pediatr (Phila)* 43: 75–82.
32. **Arora R, Mahajan P** (2013) Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am* 60: 1049–1062.
33. **Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, et al.** (2000) Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 284: 1290–1296.
34. **Mintegi S, Bressan S, Gomez B, Da Dalt L, Blazquez D, et al.** (2013) Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J.*
35. **Bressan S, Gomez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, et al.** (2012) Diagnostic performance of the lab-score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 31: 1239–1244.

Discussion

L'état fébrile sans foyer représente un challenge diagnostique fréquent en pédiatrie. Il est en effet souvent difficile de distinguer sur la base des symptômes et signes clinique seuls les infections bactériennes sévères requérant un traitement antibiotique immédiat parmi la majorité d'infections virales ne nécessitant la plupart du temps qu'un traitement symptomatique. Cette distinction est néanmoins essentielle afin de ne pas mettre en danger le pronostic vital de l'enfant concerné, tout en réduisant la prescription d'antibiotiques empirique inutile et le taux d'hospitalisation.

Avant 1985, il était communément admis par la plupart des centres hospitaliers formateurs que tout nourrisson fébrile âgé de moins de 2 mois (< 60 jours de vie) devait être hospitalisé et traité par antibiothérapie parentérale jusqu'à ce qu'un sepsis bactérien puisse être formellement exclu par les différents examens de laboratoire prélevés au moment de son admission.

Dans le but d'affiner la détection des enfants à risque d'infections bactériennes sévères, et donc de mieux cibler les patients nécessitant un traitement antibiotique immédiat, différentes méthodes ont été évaluées, et parfois même combinées entre elles.

1. Revue des différents scores et méthodes d'évaluation de l'enfant avec l'état fébrile sans foyer

a. Signes cliniques

En premier lieu, McCarthy et al publient en 1980 un score clinique dénommé Yale Observation Scale (tableau 1) [7, 28]. Ce score pouvant varier de 6 à 30 points associe 6 items cliniques, pondérés de manière différente en fonction de la qualité de la réponse de l'enfant, quant à la qualité de ses pleurs, sa réaction à la stimulation parentale, son état d'éveil, sa coloration, son état d'hydratation, et la qualité de son contact social en réponse à son environnement.

Points	1	3	5
Observation	Enfant normal	Atteinte modérée	Atteinte sévère
Qualité des pleurs	Forte, de tonalité normale ou content sans pleurer	Gémissements ou sanglots	Faibles, plaintifs ou de tonalité aiguë
Réaction à la stimulation parentale	Content, ne pleure pas ou pleure brièvement puis stoppe	Pleurs intermittents	Pleurs incessants ou non calmables
Etat d'éveil	Si éveillé, reste éveillé Si endormi et stimulé, se réveille rapidement	Ferme les yeux brièvement puis s'éveille ou éveillable après stimulation prolongée	S'endort ou non réveillable
Couleur	Rose	Extrémités pâles ou acrocyanose	Pâle ou cyanosé ou marbré ou grisâtre
Etat d'hydratation	Peaux et yeux sans particularité et muqueuses humides	Peaux et yeux sans particularité et muqueuses légèrement sèches	Signe du pli et muqueuses sèches et/ou yeux enfoncés
Contact social	Sourit ou alerte (≤ 2 mois)	Sourire bref ou alerte peu de temps (≤ 2 mois)	Aucun sourire, visage Anxieux, sans expression ou non réactif (≤ 2 mois)

Table 2. Score de Mc Carthy
(adapté de Pediatrics, 1982. 70(5): p. 802-9)

Une large étude de validation du score de Mc Carthy a été menée sur 6611 enfants âgés de 3 à 36 mois, sans signe de toxicité, présentant un état fébrile sans foyer avec une température $> 39.0^{\circ}\text{C}$ [29]. Le score YOS médian des patients avec ($n=192$) et sans bactériémie ($n=6419$) était de 6. La moyenne du score YOS des patients bactériémiques était plus élevée de façon

statistiquement significative. Cependant, malgré d'excellentes spécificité (96.7%) et valeur prédictive négative (97.1%), les caractéristiques diagnostiques du score YOS, étaient insuffisantes en terme de sensibilité de (5.2%) et valeur prédictive positive (4.5%). Ces résultats seront confirmés plus tard par différents auteurs [30, 31].

Plus récemment, en 2010, Craig et al. définissent les signes cliniques suivants comme les meilleurs marqueurs diagnostiques d'infection bactérienne sur une importante cohorte d'enfants fébriles âgés de moins de 5 ans (n=15'781) consultant un service d'urgences pédiatriques australien : apparence générale (portant notamment sur la toxicité apparente du patient, c'est-à-dire la présence de léthargie, d'une mauvaise perfusion, d'une cyanose, et de troubles respiratoires avec hypo- ou hyperventilation), température élevée, absence d'apports hydriques dans les dernières 24 heures, et prolongation du temps de recoloration capillaire [8]. Là aussi, comme pour le score YOS ci-dessus, les performances diagnostiques de ces signes cliniques restent insuffisantes [7-9].

b. Association de signes cliniques et marqueurs biologiques

Afin de palier au manque de sensibilité décrit ci-dessus en termes de reconnaissance des enfants à risque d'infection bactérienne sévère, différents algorithmes et règles de prédiction ont ensuite associé certains critères de laboratoire aux signes cliniques afin de mieux pouvoir stratifier les enfants à risque d'infection bactérienne sévère. Parmi les plus connus, citons les critères de Rochester [32, 33], de Boston [31], de Milwaukee [34], le protocole de Philadelphie [30] et le modèle de Bachur. Chacun d'eux a sa propre définition des enfants à haut et à faible risque d'infection bactérienne sévère, basée sur une combinaison de facteurs

anamnestiques, de signes cliniques et d'examens de laboratoire. Alors que les stratégies de Rochester et de Philadelphie visent à sélectionner les patients à faible risque d'infection bactérienne sévère afin de les suivre de façon ambulatoire sans traitement antibiotique, les stratégies de Milwaukee et de Boston traitent tous les patients avec une antibiothérapie empirique mais visent à sélectionner les patients à risque élevé d'infection bactérienne sévère afin de les hospitaliser. Le modèle de Bachur vise lui à sélectionner selon un algorithme séquentiel une sous-population d'enfant à haut risque d'infection bactérienne sévère, mais ne comporte pas d'option de traitement.

Critères de Rochester (≤ 60 jours de vie)

En 1985, Dagan et al. (Université de Rochester) remettent en question l'administration systématique d'antibiotiques à tout enfant fébrile âgé de moins de 2 mois. A cet effet, ils réalisent une étude, menée prospectivement sur 233 nourrissons considérés comme auparavant sains (nés à terme, sans complication périnatale, sans maladie sous-jacente ni antécédent de maladie chronique, n'ayant pas reçu de traitement antibiotique préalable) chez lesquels un sepsis devait être exclu au moyen d'examens complémentaires. Les enfants présentant les caractéristiques suivantes étaient ainsi considérés comme à faible risque d'infection bactérienne sévère sous-jacente (critères dits « de Rochester ») et donc observés de façon ambulatoire sans nécessité de traitement antibiotique empirique [32, 33]:

1. Nouveau-né à terme sain sans complication néonatale ni n'ayant reçu d'antibiotique au préalable
2. Examen physique normal (absence d'infection bactérienne focale)
3. Leucocytes sanguins 5'000–15'000 cellules/mm³
4. Neutrophiles non segmentés <1'500 cellules /mm³
5. Sédiment urinaire montrant < 10 leucocytes/ champ

Ainsi, 89 patients (38%) de la cohorte de l'étude avaient un ou plusieurs critères manquants et ont donc été classés à haut risque d'infection bactérienne sévère. Parmi eux, 22 (soit 25% des 89 patients à haut risque) et un seul (0.7%) des patients à faible risque présentait une infection bactérienne sévère. Malgré une meilleure précision dans la détection de l'infection bactérienne sévère avec une sensibilité de 96% et une valeur prédictive négative 99%, la spécificité et la valeur prédictive positive de ces critères restent très faibles (respectivement 68 et 25%).

Critères de Boston (28–89 jours de vie)

En 1992, Baskin et al. (Children's Hospital de Boston) introduisent le traitement antibiotique empirique ambulatoire par ceftriaxone pour les nourrissons âgés d'au moins 28 jours de vie mais de moins de 3 mois avec état fébrile sans foyer $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ [31]. Selon eux, les enfants en bon état général, sans signe de toxicité, ne présentant aucun critère d'hospitalisation autre que l'administration d'antibiotiques et aucun critère d'infection bactérienne sur les examens laboratoire (y compris ponction lombaire) peuvent en bénéficier. Les critères de risque faible (critères dits « de Boston ») comprennent :

1. Compte leucocytaire normal dans le LCR (< 10 cellules/ mm^3)
2. Sédiment urinaire montrant < 10 leucocytes/ champ ou absence de leucocytes sur la bandelette urinaire (prélèvement par cathétérisme urétral ou ponction sus-pubienne)
3. Absence d'infiltrat sur la radiographie du thorax
4. Leucocytes sanguins $< 20'000$ cellules/ mm^3

Parmi les 503 enfants inclus dans cette étude, tous en bon état général et ne présentant pas de signe de toxicité ni critère de laboratoire parlant en faveur d'une infection bactérienne sévère

selon les critères ci-dessus, 27 patients (5.4%) présentaient néanmoins lors du follow-up une infection bactérienne sévère (9 bactériémies, 8 infections urinaires et 10 gastro-entérites bactériennes).

Critères de Philadelphie (29-56 jours de vie)

En 1993, Baker et al. publient des critères alternatifs (critères dits « de Philadelphie ») en screenant 747 nourrissons âgés de 29 à 56 jours de vie avec état fébrile de plus de 38.2°C[30].

Les critères de faible risque d'infection bactérienne sévère incluent :

1. Patient démontrant un score YOS ≤ 10
2. Leucocytes sanguins $< 15'000$ cellules/mm³
3. Sédiment urinaire < 10 leucocytes / champ et peu ou pas de bactéries visibles
4. LCR < 8 leucocytes/ mm³ et absence de germe au Gram
5. Absence d'infiltrat sur la radiographie du thorax

Parmi les enfants screenés, 460 patients (61.6%) présentaient des critères cliniques et /ou de laboratoire suggestifs d'une infection bactérienne sévère et ont été hospitalisés et traités par antibiothérapie. 148 patients (19.8%) ont été assignés à une hospitalisation pour observation seule et 139 (18.6%) ont pu rentrer à domicile avec un suivi ambulatoire. L'application des critères met en évidence une sensibilité de 92% avec une valeur prédictive négative de 99.7% pour la détection de l'infection bactérienne sévère. En revanche, la valeur prédictive positive est très faible (14%) et la spécificité seulement de 42%.

Critères de Milwaukee

Parallèlement en 1993, sont définis sur la base de la littérature pré-existante les critères de Milwaukee [34]. Ceux-ci comprennent :

1. un examen physique normal, sans signe d'infection bactérienne focale
2. des examens de laboratoire normaux (LCR : <10 leucocytes / champ, sang : < 15'000 leucocytes/mm³, sédiment urinaire : ≤ 5-10 leucocytes / champ, stix urinaire : leucocyte estérase et nitrites négatifs, selles : absence de bactérie à la microscopie, pas d'infiltrat sur la radiographie du thorax)
3. parents fiables possédant un accès téléphonique et un moyen de transport
4. absence d'allergie aux beta-lactamines
5. pédiatre de l'enfant contacté, acceptant la prise en charge ambulatoire.

Chez les patients remplissant les critères ci-dessus, un traitement par ceftriaxone ambulatoire est recommandé, avec un suivi ambulatoire à 24 heures. Les autres patients ne correspondant pas aux critères définis doivent être hospitalisés et monitorés sous antibiothérapie parentérale. L'efficacité de ce protocole pour la sélection de patients à faible risque d'infection bactérienne sévère pouvant bénéficier d'une prise en charge ambulatoire a été testé sur une cohorte de 534 enfants fébriles âgés de 4 à 8 semaines, subissant des examens complémentaires pour une suspicion de sepsis. Le protocole de Milwaukee a ainsi démontré une sensibilité de 96% et une valeur prédictive négative de 99% pour la détection des cas d'infection bactérienne sévère. Cependant, la spécificité (28%) et la valeur prédictive positive (6%) de cette méthode sont également faibles, permettant mal d'identifier un groupe à faible risque étant donné le nombre important de résultats faussement positifs. Là encore, l'information donnée par les critères de Milwaukee est valable si les critères sont absents mais difficile à interpréter si ceux-là sont positifs.

Modèle de Bachur

En 2001, Bachur établit un modèle d'arbre décisionnel en étudiant 5279 enfants de moins de 3 mois avec état fébrile sans foyer. Pour la première fois il décrit un modèle séquentiel portant sur 4 paramètres pour la définition de patients à haut risque : sédiment urinaire positif, taux de globules blancs $>20\,000/\text{mm}^3$ ou $<4100/\text{mm}^3$, température $>39.6^\circ\text{C}$, et âge <13 jours. Avec ce modèle simple, la valeur prédictive négative est de 98.3% pour la détection de l'infection bactérienne sévère et de 99.6% pour la bactériémie ou la méningite. La sensibilité de son modèle pour l'infection bactérienne sévère est de 82% (95% CI: 78%–86%) et la valeur prédictive négative de 98.3% (95% CI: 97.8%–98.7%), avec un risque relatif de 12.1 entre le groupe à haut risque et le groupe à faible risque (95% CI: 9.3–15.6).

En conclusion, ces différents protocoles de prise en charge de l'enfant avec état fébrile sont tous frappants par leur valeur prédictive négative élevée, permettant aux patients avec infection bactérienne sévère d'être correctement identifiés dans le groupe des patients à haut risque, mais possèdent tous une valeur prédictive positive relativement faible, attribuable au grand nombre d'enfants considérés à tort à haut risque.

c. Guidelines de prise en charge

Recommandations de Baraff

Les premiers guidelines de prise en charge des enfants de 0 à 36 mois avec état fébrile sans foyer ont été publiés en 1993 par Baraff, sur la base d'un consensus d'experts et de l'évidence alors disponible[35]. Ces recommandations stipulent que tout nouveau-né fébrile âgé de moins de 28 jours de vie et tout nourrisson ou enfant d'apparence toxique devrait être

hospitalisé pour une antibiothérapie parentérale. Par contre, les enfants fébriles âgés de 28 jours à 90 jours de vie à faible risque d'infection selon des critères spécifiques cliniques et biologiques pourraient être pris en charge de façon ambulatoire, en veillant toutefois à assurer un suivi rapproché. Les critères de risque faible sont définis par une combinaison de critères cliniques (apparence non toxique) et de laboratoire (globules blancs 5-15'000/mm³, neutrophiles non segmentés <1'500 /mm³, sédiment urinaire normal et < 5 leucocytes/champ sur une analyse microscopique d'échantillon de selles en cas de diarrhée). Au-delà de 90 jours, les enfants avec état fébrile sans foyer inférieur à 39.0°C ne nécessiteraient ni investigation supplémentaire ni antibiothérapie empirique. Cependant, ceux dont la température centrale est supérieure ou égale à 39.0°C et démontrant une leucocytose supérieure ou égale à 15'000/mm³ devraient être investigués au moyen d'une hémoculture et traités par antibiotiques en fonction des résultats de culture. Une culture d'urine devrait être effectuée pour tout garçon de moins de 6 mois et toute fillette de moins de 2 ans devant recevoir des antibiotiques.

Si cette proposition de prise en charge est généralement bien suivie pour les nourrissons de moins de 3 mois, elle a souvent été remise en cause pour les enfants de 3 à 36 mois, induisant en effet un nombre important d'examen de laboratoire inutiles et de prescriptions antibiotiques empiriques [36]. Ces guidelines ont ensuite été révisés en 2000 puis en 2008 par le même auteur [3, 37]. Toutefois, bien que ces recommandations ont évolué avec le temps, notamment avec l'avènement de la vaccination systématique contre *Haemophilus Influenzae* de type b et plus récemment contre le pneumocoque [3, 37], la prise en compte des valeurs de leucocytes et de neutrophiles non segmentés sanguins parallèlement aux signes cliniques reste encore trop imprécise pour la détection des infections bactériennes sévères. Des paramètres diagnostiques additionnels se sont alors avérés nécessaires [38-40].

Critères de Cincinnati

En 2003, le Children's Hospital Medical Center de Cincinnati établit des guidelines evidence-based de prise en charge de l'état fébrile sans foyer chez les enfants âgés de 2 à 36 mois[41]. Ceux-ci recommandent de ne tester pour une éventuelle bactériémie occulte que les enfants n'ayant pas reçu une immunisation anti-pneumococcique complète pour leur âge (vaccin conjugué heptavalent PCV7), ayant une apparence toxique, un état fébrile d'au minimum 40°C ou en contact avec une personne porteur ou atteinte d'une infection à méningocoques. En 2010, une révision de ces guidelines de prise en charge est publiée sur le site (www.cincinnatichildrens.org) et établit que tous les patients de 29 à 60 jours de vie devraient être investigués au moyen d'une formule sanguine complète avec répartition, d'une hémoculture, d'un sédiment urinaire et d'une culture d'urine (analyse de selles et culture de selles seulement en cas de diarrhée). En cas de faible risque d'infection bactérienne sévère tant sur le plan clinique que celui des examens de laboratoire, la ponction lombaire peut être suspendue. Le risque faible s'applique aux patients en bon état général, auparavant sains, sans source focale d'infection définie, ayant un sédiment urinaire montrant < 10 leucocytes/champ, avec absence de bactérie au Gram, une formule sanguine montrant des leucocytes entre 5'000 et 15'000/mm³ et moins de 1'500 neutrophiles non segmentés/mm³, pas d'évidence d'infiltrat sur la RX thorax et en cas de diarrhée, absence de sang dans les selles et de ≤ 5 leucocytes/champ.

En résumé, tant les règles de prédiction précédemment décrites que les recommandations de prises en charge ci-dessus démontrent toutes une bonne valeur prédictive négative mais une faible valeur prédictive positive pour le diagnostic de l'infection bactérienne sévère [42].

2. Avantages et inconvénients du Lab-score

Comme mentionné dans l'introduction, la CRP, puis la PCT analysées isolément ont démontré d'excellentes caractéristiques diagnostiques dans la détection de l'infection bactérienne sévère aux urgences pédiatriques. Ces 2 biomarqueurs possèdent en effet une capacité discriminatoire supérieure à celle du nombre absolu de leucocytes ou de neutrophiles [39, 43].

Notre étude portait sur l'impact du Lab-score, basé sur une détermination combinée et intégrée des valeurs de CRP, PCT et du stix urinaire, dans la prise en charge des patients pédiatriques de moins de 3 ans souffrant d'état fébrile sans foyer, ce qui n'avait encore jamais été évalué de manière prospective.

Malgré d'excellentes caractéristiques diagnostiques en termes de détection d'infection bactérienne sévère (AUC 0.911), supérieure aux autres biomarqueurs et rapports de vraisemblance positifs et négatifs excellents (respectivement 6.68 et 0.17), la mise à disposition du Lab-score en pratique clinique n'a pas permis de montrer de différence en termes de prescription antibiotique ni de taux d'hospitalisation dans notre étude. La raison principale est un manque d'adhérence aux recommandations de traitement liées au Lab-score. Une analyse secondaire effectuée sur la cohorte de patients de l'étude démontre d'ailleurs également un manque d'adhérence aux guidelines standards tels ceux publiés par Baraff précédemment décrits (basés sur le taux de leucocytes, de neutrophiles non segmentés et de CRP). Ce phénomène est d'autant plus marqué à l'ère de la vaccination anti-haemophilus puis anti-pneumococcique avec l'avènement du PCV-7 puis PCV-13.

Les raisons pour lesquelles les cliniciens n'ont pas suivi les recommandations liées au Lab-score n'ont pas été répertoriées dans le recueil des données de l'étude. Il est toutefois possible d'invoquer plusieurs raisons. En premier lieu, le manque d'adhérence aux guidelines a déjà été décrit par plusieurs auteurs [44-46], avec une tendance certaine à faire davantage confiance à son propre sens clinique qu'aux différents outils diagnostiques à disposition. Ensuite, il faut mentionner la variabilité individuelle de l'appréciation du risque et des bénéfices pour le patient liés au traitement [47]. Enfin, bien que les recommandations concernant le Lab-score aient déjà été publiées auparavant, les médecins participant à l'étude n'étaient que peu entraînés à son application en tant qu'outil diagnostique avant le début de celle-ci. Une éducation du personnel médical à l'emploi du Lab-score en pratique courante aurait peut-être été bénéfique.

La proportion de diagnostics erronés est identique selon que l'on applique le Lab-score seul ou la combinaison des 3 variables usuelles que sont le compte leucocytaire, le compte de neutrophiles non segmentés, et la CRP. Si les recommandations concernant le Lab-score avaient été suivies de manière stricte sur l'ensemble de la cohorte de l'étude, 3.7% des patients (10/271) n'auraient pas été traités alors qu'il s'agissait de diagnostics faussement négatifs. Or, dans les faits, ces 10 patients ont été traités par antibiotique d'emblée sur la base de critères biologiques parlant en faveur d'une infection urinaire ou sur la base de critères cliniques. Parmi les patients, la majorité d'entre eux (8 patients) présentait une infection urinaire fébrile, classée selon les critères diagnostiques cliniques comme pyélonéphrite aiguë en l'absence du gold standard que représente la scintigraphie rénale au DMSA qui seule permet de confirmer ou d'infirmer une véritable atteinte rénale. Chez les 8 patients, aucune altération de l'état général, ni argument biologique parlant en faveur d'une infection bactérienne sévère n'a pu être notée, peu importe la méthode de détection utilisée. Ces

cultures d'urines positives peuvent correspondre aux bactériuries asymptomatiques (retrouvées notamment chez 0.7% des fillettes âgées de 2 à 24 mois) alors que les patients souffraient en réalité d'une infection virale fébrile sous-jacente [48], ou encore aux 30% de patients présentant une infection urinaire fébrile souffrant de simples cystites [49]. Le diagnostic final des 2 autres patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie malgré un Lab-score négatif était pour l'un une suspicion de bactériémie occulte à MSSA (*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) et pour l'autre une méningite à entérovirus et *Escherichia coli*. Chez le premier, étant donné l'absence de facteur de risque clinique pour une bactériémie, un état fébrile très modéré, une absence de mouvement biologique secondaire des biomarqueurs hormis une leucocytose initiale et une absence de récurrence de l'état fébrile après la première dose de ceftriaxone, qui de surcroît n'était pas l'antibiotique de choix pour ce germe, le diagnostic différentiel d'une contamination potentielle de l'hémoculture par une souche de MSSA doit être évoquée. Chez le 2ème patient, le diagnostic final retenu était une méningite virale et bactérienne concomitante (*Escherichia coli* et entérovirus), ce qui peut rarement être le cas (1.3-2.8% des cas de méningite)[50]. En conclusion, parmi les 10 patients traités par antibiotiques alors que le Lab-score ne le justifiait pas, la majorité présentait une infection urinaire fébrile sans certitude quant à une éventuelle atteinte rénale associée, et 2 cas présentaient des infections bactériennes atypiques.

En conclusion, pour les patients dont les marqueurs biologiques sont négatifs mais chez lesquels l'état fébrile persiste, assurer un suivi clinique est essentiel afin de détecter les cas d'infection bactérienne sévère sous-jacente.

3. Utilisation des biomarqueurs

Les biomarqueurs sont définis comme des caractéristiques biologiques mesurées de façon objective et évaluées ponctuellement en tant qu'indicateur soit d'un processus biologique normal ou pathologique, soit d'une réponse pharmacologique résultant d'une intervention thérapeutique. Ils correspondent à des molécules ou protéines qui s'expriment de manière anormale, soit par une surexpressivité, soit par une absence ou un taux anormalement bas.

Il existe différents biomarqueurs correspondant à différents systèmes (digestif, cardiovasculaire, endocrinien, infectieux, etc.). Ces molécules sont peu à peu devenues des outils diagnostiques incontournables en médecine d'urgence pédiatrique. Plusieurs phénomènes ont concouru à cette explosion de biomarqueurs : le virage de la médecine hospitalière vers la médecine ambulatoire avec la nécessité de diagnostics rapides et précis, l'augmentation de la performance des techniques disponibles et la baisse des coûts facilitant les recherches et offrant de nombreuses perspectives d'utilisation en routine, notamment avec l'avènement de POCT (Point of Care Testing).

Le biomarqueur idéal est un test de laboratoire facile à obtenir, peu cher, disponible rapidement, facilement dosable dans le sang ou dans un autre liquide biologique, reflétant de manière dynamique et en temps réel (c'est-à-dire sans délai) l'activité d'une maladie, et enfin permettant un diagnostic rigoureux, notamment grâce à un cut-off précis permettant une distinction fiable entre patients malades et patients sains.

Finalement, outre les biomarqueurs dosés à partir des prélèvements (sanguins, biopsie) et par des analyses protéomiques ou génomiques, mentionnons ceux utilisés en imagerie (paramètres

anatomiques, physiologiques ou moléculaires détectables avec une ou plusieurs modalités d'imagerie) qui représentent également une voie de développement importante.

4. Perspectives des biomarqueurs dans l'état fébrile sans foyer et conclusion

L'épidémiologie de l'état fébrile sans foyer a passablement évolué au cours de ces 20 dernières années, notamment avec l'avènement des vaccins Hib et PCV-7 puis 13. Bien que divers algorithmes et règles de prédiction aient été décrits dans la littérature, aucun n'a pu démontrer de supériorité nette sur les autres. De plus, chacun est à mettre dans le contexte de la population à laquelle il s'applique. Cependant, la tendance actuelle est une réduction du nombre d'exams inutiles ou insuffisamment discriminants pour la prédiction de l'infection bactérienne sévère.

En premier lieu, il est utile de mentionner que l'avènement de tests rapides utilisables en pédiatrie d'urgence, permettant non seulement de tester différents antigènes viraux, mais également différents biomarqueurs, a montré un avantage certain quant à la prédiction de l'infection bactérienne chez les enfants souffrant d'état fébrile sans foyer. La CRP et encore davantage la PCT s'inscrivent toutes deux dans une lignée de biomarqueurs permettant un diagnostic relativement fiable de l'infection bactérienne sévère, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il existe néanmoins de nouvelles molécules, plus spécifiques de l'infection virale actuellement à l'étude. Le Lab-score a montré d'excellentes capacités diagnostiques permettant de repérer les patients à risque élevé d'infection bactérienne sévère. Dans sa détermination initiale comme dans notre étude prospective, le Lab-score a été défini sous forme dichotomique, c'est-à-dire en termes de risque absent ou risque présent en fonction du

résultat du score, avec un point cut-off déterminé à 3 (meilleure valeur permettant de distinguer les infections bactériennes sévères). L'évaluation d'un Lab-score sous forme de risque continu pourrait améliorer les caractéristiques diagnostiques du test notamment en termes de spécificité. Par ailleurs, l'adjonction au Lab-score précédemment décrit de nouveaux marqueurs, plus spécifiques de l'infection virale, pourrait représenter un avantage non négligeable.

Ensuite, de nouvelles stratégies diagnostiques appliquant une approche plus séquentielle pour détecter les enfants à risque d'infection bactérienne sévère (apparence clinique, puis âge et stix urinaire, et finalement analyse des biomarqueurs sanguins) pourrait aussi être évoquée.

Enfin, les infections urinaires fébriles représentent sans conteste la principale cause d'état fébrile sans foyer d'origine bactérienne. Affiner la mise en évidence de cette affection tout en évitant le risque de faux-positifs permettrait de réduire le taux d'antibiothérapies inutiles.

En conclusion, jusqu'à présent, la littérature scientifique s'est centrée sur l'exclusion de l'infection bactérienne sévère. L'impact négatif corollaire aux nombreux examens de laboratoire et l'application en pratique des différentes stratégies a peu été évalué. Notre étude n'a pas permis de démontrer de réduction dans le taux de traitement antibiotique chez les patients chez lesquels le Lab-score avait été appliqué. L'éducation médicale pourrait être renforcée afin d'apprendre à traiter et/ou hospitaliser les enfants souffrant d'état fébrile sans foyer en conservant un esprit critique quant aux bilans extensifs et aux recommandations de traitement systématiques.

Bibliographie

1. Arora, R. and P. Mahajan, *Evaluation of child with fever without source: review of literature and update*. *Pediatr Clin North Am*, 2013. **60**(5): p. 1049-62.
2. Nijman, R.G., et al., *Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f1706.
3. Baraff, L.J., *Management of fever without source in infants and children*. *Ann Emerg Med*, 2000. **36**(6): p. 602-14.
4. Lee, G.C., et al., *Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010*. *BMC Med*, 2014. **12**: p. 96.
5. Lipsitch, M. and M.H. Samore, *Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective*. *Emerg Infect Dis*, 2002. **8**(4): p. 347-54.
6. Bronzwaer, S.L., et al., *A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance*. *Emerg Infect Dis*, 2002. **8**(3): p. 278-82.
7. McCarthy, P.L., et al., *Observation scales to identify serious illness in febrile children*. *Pediatrics*, 1982. **70**(5): p. 802-9.
8. Craig, J.C., et al., *The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses*. *BMJ*, 2010. **340**: p. c1594.
9. McCarthy, P.L., et al., *Predictive value of abnormal physical examination findings in ill-appearing and well-appearing febrile children*. *Pediatrics*, 1985. **76**(2): p. 167-71.
10. Manzano, S., et al., *Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial*. *Am J Emerg Med*. **28**(6): p. 647-53.
11. Irwin, A.D. and E.D. Carrol, *Procalcitonin*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2011. **96**(6): p. 228-33.
12. Maniaci, V., et al., *Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections*. *Pediatrics*, 2008. **122**(4): p. 701-10.
13. Mahajan, P., et al., *Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old*. *Acad Emerg Med*, 2014. **21**(2): p. 171-9.
14. Galetto-Lacour, A. and A. Gervaix, *Identifying severe bacterial infection in children with fever without source*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. **8**(11): p. 1231-7.
15. Ballou, S.P. and I. Kushner, *C-reactive protein and the acute phase response*. *Adv Intern Med*, 1992. **37**: p. 313-36.
16. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update*. *J Clin Invest*, 2003. **111**(12): p. 1805-12.
17. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. *Lancet*, 1993. **341**(8844): p. 515-8.
18. Monneret, G., et al., *Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates*. *Clin Infect Dis*, 1998. **27**(6): p. 1559-61.
19. Brunkhorst, F.M., U. Heinz, and Z.F. Forycki, *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis*. *Intensive Care Med*, 1998. **24**(8): p. 888-9.
20. Dandona, P., et al., *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. **79**(6): p. 1605-8.

21. Pulliam, P.N., M.W. Attia, and K.M. Cronan, *C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection*. Pediatrics, 2001. **108**(6): p. 1275-9.
22. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 206-17.
23. Gilbert, D.N., *Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection*. Clin Infect Dis, 2011. **52 Suppl 4**: p. S346-50.
24. Christ-Crain, M. and B. Muller, *Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?* Swiss Med Wkly, 2005. **135**(31-32): p. 451-60.
25. Markanday, A., *Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians*. Open Forum Infect Dis, 2015. **2**(3): p. ofv098.
26. Lacour, A.G., S.A. Zamora, and A. Gervaix, *A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(7): p. 654-6.
27. Galetto-Lacour, A., et al., *Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source*. Arch Dis Child, 2010. **95**(12): p. 968-73.
28. McCarthy, P.L., et al., *History and observation variables in assessing febrile children*. Pediatrics, 1980. **65**(6): p. 1090-5.
29. Teach, S.J. and G.R. Fleisher, *Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients*. Occult Bacteremia Study Group. J Pediatr, 1995. **126**(6): p. 877-81.
30. Baker, M.D., L.M. Bell, and J.R. Avner, *Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants*. N Engl J Med, 1993. **329**(20): p. 1437-41.
31. Baskin, M.N., E.J. O'Rourke, and G.R. Fleisher, *Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone*. J Pediatr, 1992. **120**(1): p. 22-7.
32. Dagan, R., et al., *Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis*. J Pediatr, 1985. **107**(6): p. 855-60.
33. Jaskiewicz, J.A., et al., *Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management*. Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics, 1994. **94**(3): p. 390-6.
34. Bonadio, W.A., et al., *Efficacy of a protocol to distinguish risk of serious bacterial infection in the outpatient evaluation of febrile young infants*. Clin Pediatr (Phila), 1993. **32**(7): p. 401-4.
35. Baraff, L.J., et al., *Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source*. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med, 1993. **22**(7): p. 1198-210.
36. Kramer, M.S. and E.D. Shapiro, *Management of the young febrile child: a commentary on recent practice guidelines*. Pediatrics, 1997. **100**(1): p. 128-34.
37. Baraff, L.J., *Management of infants and young children with fever without source*. Pediatr Ann, 2008. **37**(10): p. 673-9.
38. Manzano, S., et al., *Markers for bacterial infection in children with fever without source*. Arch Dis Child. **96**(5): p. 440-6.
39. Andreola, B., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(8): p. 672-7.

40. Lacour, A.G., et al., *Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs*. Eur J Pediatr, 2001. **160**(2): p. 95-100.
41. FUS Team, C.C.s.H.M.C., *Evidence-based clinical care guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less*, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/default.htm>, *Guideline 02*. p. pages 1-14.
42. Hui, C., et al., *Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months)*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2012(205): p. 1-297.
43. Gendrel, D., et al., *Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections*. Pediatr Infect Dis J, 1999. **18**(10): p. 875-81.
44. Massin, M.M., J. Montesanti, and P. Lepage, *Management of fever without source in young children presenting to an emergency room*. Acta Paediatr, 2006. **95**(11): p. 1446-50.
45. Holstiege, J. and E. Garbe, *Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study*. Eur J Pediatr, 2013. **172**(6): p. 787-95.
46. Belfer, R.A., M.A. Gittelman, and A.E. Muniz, *Management of febrile infants and children by pediatric emergency medicine and emergency medicine: comparison with practice guidelines*. Pediatr Emerg Care, 2001. **17**(2): p. 83-7.
47. Guyatt, G.H., et al., *Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group*. JAMA, 2000. **284**(10): p. 1290-6.
48. Subcommittee on Urinary Tract Infection, S.C.o.Q.I., Management, and K.B. Roberts, *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. Pediatrics, 2011. **128**(3): p. 595-610.
49. Benador, N., et al., *Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis*. Pediatrics, 1998. **102**(6): p. 1422-5.
50. Basmaci, R., et al., *Enteroviral meningitis does not exclude concurrent bacterial meningitis*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(9): p. 3442-3.