

Profil de la protéine C-reactive chez les enfants febriles de 6 a 59 mois dans les zones endemiques du paludisme

François KIEMDE^{1*}, Marc Christian TAHITA¹,
Aimé Parfait YARO³, Antonia W BERE¹, Bérenger KABORE¹,
Diane Y SOME¹, Athanase M SOME¹, Daniel VALIA¹,
Toussaint ROUAMBA¹, Seydou SAWADOGO¹, Macaire NANA²,
Nadine A KONE¹, Massa dit Achille BONKO¹,
Fla KOUETA³, Halidou TINTO¹.

Résumé

Introduction : La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur inflammatoire utile pour la détection précoce des infections aiguës, mais son efficacité dans la discriminations des infections virales et bactériennes varie selon les régions. Cette étude vise à évaluer le profil et l'utilité de la CRP dans le diagnostic cliniques des infections chez les enfants de moins de 5 ans vivant en zone d'endemicité palustre.

Méthodes : Les enfants de 6 à 59 mois présentant une fièvre ou un antécédent de fièvre dans les 7 derniers jours étaient randomisés pour suivre le système de routine en place ou bénéficier en plus du TDR du paludisme, des test de diagnostic innovant dont la CRP. Les valeurs de la CRP étaient classées en quatre catégories pour évaluer le risque d'infection bactérienne.

Résultats : Sur les 394 enfants inclus, 54,3% avaient un TDR *Pf*/HRP2 positif. Parmi eux, 33,2% présentaient une CRP >80 mg/L contre 10,4% chez les enfants négatifs au TDR. Une CRP >80 mg/L était plus fréquente chez les enfants avec une température >39,4 °C. Les enfants *Pf*/HRP2 positifs avaient un taux plus élevé d'admissibilité aux antibiotiques, indépendamment des seuils de CRP.

¹ Unité de Recherche Clinique de Nanoro (URCN), Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), Centre National de Recherche Scientifique et Technologique (CNRST), Nanoro, 11 BP218 Ouaga CMS 11, Burkina Faso

² District sanitaire de Nanoro, Ministère de la Santé, Nanoro, 03 BP 7009, Building Lamizanam Ouagadougou, Burkina Faso

³ Département de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo (CHU-YO), Université Joseph Ki-Zerbo, Ouagadougou, 03 BP 7022 Ouagadougou 03, Burkina Faso

***Auteur correspondance :** François Kiemdé, Unité de Recherche Clinique de Nanoro (URCN), Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), Centre National de Recherche Scientifique et Technologique (CNRST), Nanoro, 11 BP218 Ouaga CMS 11, Burkina Faso

Conclusion : La CRP montre un potentiel dans la gestion des maladies fébriles chez les enfants de 6 à 59 mois. Cependant, une CRP élevée en cas de paludisme pourrait conduire à une surprescription d'antibiotiques si utilisée isolément.

Mots clés : Protéine C-Réactive, Paludisme, Enfants, diagnostic, *PfHRP2*

C-reactive protein profile in febrile children aged 6-59 months in malaria-endemic areas

Abstract

Introduction: C-reactive protein (CRP) is a useful inflammatory marker for the early detection of acute infections, but its effectiveness in discriminating viral and bacterial infections varies across regions. This study aims to evaluate the profile and utility of CRP in the clinical diagnosis of infections in children under 5 years of age living in malaria endemic areas.

Methods: Children aged 6 to 59 months presenting with fever or a history of fever in the past 7 days were randomized to follow the routine system in place or to benefit in addition to the malaria RDT, innovative test including CRP. CRP values were categorized into four levels to assess the risk of bacterial infection.

Results: Among 394 children included, 54.3% had positive *PfHRP2* RDT. Of these, 33.2% had a CRP >80 mg/L compared to 10.4% among the children who tested negative. A CRP >80 mg/L was more common in children with a temperature >39.4°C. *PfHRP2*-positive children had a higher rate of eligibility for antibiotics, regardless of CRP thresholds.

Conclusion: CRP shows potential in managing febrile illnesses in children aged 6 to 59 months. However, elevated CRP levels in malaria cases could lead to overprescription of antibiotics if interpreted alone.

Keywords: C-Reactive Protein, Malaria, Children, diagnosis, *PfHRP2*

Introduction

Dans de nombreuses régions d'endémie palustre, les maladies fébriles chez les jeunes enfants demeurent un problème majeur de santé publique en raison de l'absence d'outils de diagnostic spécifique aux étiologies (1,2). Au Burkina Faso, les infections respiratoires aiguës d'origines virales sont le plus souvent considérées comme les secondes causes de ces maladies après le paludisme (3). Le Burkina Faso fait partie des pays qui utilisent les directives de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) dans le système de routine dans les centres de santé primaire communément appelé CSPS (centre de santé et de promotion social) (4). La PCIME promeut l'utilisation rationnelle des médicaments antipaludiques mais n'est pas spécifique dans le cas de l'utilisation des antibiotiques La cause de l'infection (qu'elle soit

bactérienne ou virale) ne peut pas être différenciée en se basant sur les seules directives de la PCIME. Par conséquent, ces infections sont le plus souvent traitées présomptivement sur la base des signes et symptômes avec des antibiotiques en raison du plateau technique dans les centres de premier contact (5). Les analyses microbiologiques (hémocultures) et moléculaires (PCR, c'est-à-dire polymérase chain reaction) ne sont pas disponibles dans les centres de santé primaire en raison des exigences en infrastructures, en personnel et en ressource humaine qualifiée. De plus, ces analyses nécessitent assez de temps pour l'obtention du résultat et sont le plus souvent hors de portée financièrement pour les populations en milieu rural (6,7). Il est donc impératif de disposer de marqueurs inflammatoires pouvant aider à la détection précoce des infections pour une utilisation optimale des antibiotiques. Ces marqueurs devront être rapides et à moindre coût pour être utilisés dans les pays à revenus faibles et moyens(8). Parmi les marqueurs, existe la protéine C-réactive (CRP), couramment utilisée dans la détection précoce des infections aiguës (9,10). La CRP a été utilisée pendant longtemps par les cliniciens pour prédire les infections bactériennes et guider les prescriptions d'antibiotiques (11). Cependant, les données concernant la sensibilité et la spécificité de la CRP en tant que marqueur prédictif des infections bactériennes varient considérablement en fonction des régions (12). Il est donc essentiel de comprendre la valeur potentielle de l'utilité de la CRP dans le diagnostic des infections bactériennes dans les zones à forte endémie palustre. Pour cela, la présente étude a été initiée pour évaluer le profil et l'utilité de la CRP dans le diagnostic clinique des infections chez les enfants de moins de 5 ans vivant en zone d'endémicité palustre.

I. Methodologie

I.1. Site d'étude

L'étude s'est déroulée au Centre de Santé et de Promotion Sociale (CSPS) de Bologho, dans le district sanitaire de Nanoro, au Burkina Faso, une région où la transmission du paludisme est endémique toute l'année, avec des pics entre juillet et novembre. Le CSPS a été choisi pour sa fréquentation élevée de patients fébriles de moins de 59 mois. Dans ces centres de santé primaire, les infirmier(e)s prennent en charge les infections moins compliquées, avec les tests de diagnostic rapide (TDR) pour le paludisme comme principal outil de diagnostic, suivant les directives nationales basées sur la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME).

I.2. Conception de l'étude

Type et population de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective conduite entre mars 2022 et février 2023, dans le cadre du projet e-MANIC (13). La population de l'étude était constitué d'enfant de 6-59 mois, se présentant en ambulatoire au CSPS de recrutement de l'étude avec une fièvre (temperature axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) ou histoire de fièvre au cours des 7 derniers jours. Les parents/tuteurs des potentiel participants ont été invités à participer à l'étude après la signature du consentement éclairé.

Echantillonnage et collecte des données

Tous les participants du groupe d'intervention ont bénéficié en plus du TDR du paludisme, des outiles de diagnostic innovant dont la CRP. Le TDR du paludisme était testé directement à partir du sang capillaire selon les recommandation du fabricant. Pour la CRP, un echantillon de sang capillaire était collecté dans un tube d'Acide Éthylène Diamine Tétracétique (EDTA), puis testé sur place par des agents itinérants de santé (AIS).

Realisation du TDR du paludisme et dosage de la C-reactive protéine

Pour la realisation du test du paludisme, le test était réalisé à l'aide du TDR à base de *PfHRP2* (*Plasmodium falciparum* histidin-riche protein 2) selon les recommandation du fabricant (SD Ag Bioline Pf; Standard Diagnostics, Hagal-Dong, Korea). Concrètement, 5 μl de sang capillaire était déposé dans l'aveole de la cassette de test, puis 4 gouttes de la solution tampon (diluant). La lecture visuelle était fait au bout de 15 à 30 minutes et le résultat rapporté « POSITIF » si les lignes de test et de contrôle étaient colorées, et « NEGATIF » si la ligne de contrôle seul était colorée.

Pour le tests de la CRP, le dosage était fait par fluorescence à l'aide de l'analyseur SD-Biosensor standard F200, selon le manuel de procédure du fabricant. Avant le demarrage de l'analyse, la cassette de dosage de la CRP est calibré afin de s'assurer de la validité de la cassette. Pour la quantification de la CRP, 5 μl de sang capillaire était mélanger à un comprimé en latex CRP et un tampon d'extraction, à l'aide d'une poire, en appuyant puis en relâchant soigneusement le caoutchou de la poire (6 à 8 fois). Le mélange obtenu est récupéré dans le tube de tampon d'extraction avec la poire et déposé dans l'alveole de la cassette du test inséré à l'analyseur, puis appuyer le bouton « TEST START »

pour lancer l'analyse. L'analyseur affiche automatiquement le resultat du test dans les 3 minutes.

I.3. Considérations éthiques

L'étude e-MANIC a été approuvée par le comité d'éthique national pour la recherche en santé (DÉLIBÉRATION N°2021-04-084) et du comité d'éthique institutionnel de la recherche en sciences de la santé de l'IRSS (N/Réf. A07-2021/CEIRES).

I.4. Analyse statistique

Les données ont été collectées à travers la plateforme électronique de prise de décision clinique développée dans le cadre du projet e-MANIC, puis extraites sous format Microsoft Excel et analysées grâce au logiciel SPSS dans sa version 25.0. Dans cette étude, les variables ont été résumées sous forme de fréquences et de pourcentages, de moyennes et de médianes, selon le cas. Les valeurs de la CRP ont été stratifiées, pour le diagnostic des infections bactériennes, par CRP < 10 mg/L (pas de risque), compris entre 10-40 mg/L (faible risque) et 40-80 mg/L (risque modéré), et > 80 mg/L (risque élevé).

II. Resultats

II.1. Caractéristiques de la population

Au total 394 enfants fébriles de 6 à 59 mois ont été enrôlés dans le bras d'algorithme décisionnel au cours de l'étude. Le sexe masculin représentait 52,1% (205/394) de la population de l'étude. L'âge moyen des participants était de 28,8 mois. La tranche d'âge de 24 à 59 mois représentait 59,1% (233/394) de la population d'étude et 51,0% (201/394) avaient une température axillaire inférieure à 37,5°C. La prévalence de l'infection palustre avec le TDR *Pf*/HRP2 était de 54,3% (214/394). En dehors du paludisme, les infections digestives étaient les plus fréquentes avec une prévalence de 51,5% (203/394), puis les infections ORL avec 40,8% (161/394) et les infections respiratoires avec 37,1% (146/394). Pour ce qui est de la distribution de la CRP, 40,1% (158/392) avaient une valeur de CRP inférieure à 10mg/L, 20,8% (82/392) entre 10-40 mg/L, 10,7% (42/392) entre 40-80mg/L et 28,4% supérieure à 80mg/L (Tableau I).

Tableau I: Caractéristiques de la population de l'étude

Caractéristique	Nombre (%)
Sexe	
Masculin	205 (52,1)
Féminin	189 (47,9)
Age (mois)	
[6 – 12[61 (15,5)
[12 – 24[100 (25,4)
[24 – 59]	233 (59,1)
Température (°C)	
<37,5	201 (51,0)
37,5 – 38,4	84 (21,3)
38,5 – 39,4	88 (22,3)
>39,4	21 (5,3)
Résultats TDR P/HRP2	
Positif	214 (54,3)
Négatif	180 (45,7)
Résultats CRP (mg/l)	
<10	158 (40,1)
[10-40]	82 (20,8)
]40-80]	42 (10,7)
>80	112 (28,4)
Groupe pathologique	
Infections ORL	161 (40,8)
Infections des voies Respiratoires	146 (37,1)
Infections Digestives	203 (51,5)
Infections Cutanées	25 (6,3)
Infections des voies urinaires	2 (0,5)
Troubles de la dentition	1 (0,2)
Infections Oculaires	9 (2,3)
Autres	1 (0,2)

II.2. Distribution de la CRP en fonction de l'âge, température et groupes pathologiques

Les valeurs de CRP > 80 mg/L étaient plus fréquentes chez les participants âgés de 24 à 59 mois, représentant 34,8 % (81/233), tandis que les valeurs de CRP < 10 mg/L étaient plus courantes chez les participants âgés de 6 à 11 mois, avec 63,9 % (39/61). Parmi les participants ayant une température axillaire > 39,4 °C, 47,6 % (10/21) présentaient une valeur de CRP > 80 mg/L, une fréquence qui diminuait en fonction de la température : 36,4 % (32/88) pour des températures entre 38,5-39,4 °C, 29,8 % (25/84) entre 37,5-38,4 °C, et 22,4 %

(45/201) pour des températures < 37,5 °C. La fréquence de CRP > 80 mg/L était de 33,2 % (71/214) chez les participants ayant un TDR *Pf*HRP2 positif, contre 10,4 % (41/180) chez ceux ayant un TDR *Pf*HRP2 négatif. Par ailleurs, 36,0 % des participants atteints d'une infection digestive avaient une valeur de CRP > 80 mg/L (Tableau II).

Tableau II: Distribution de la CRP en fonction des résultats du paludisme, des paramètres cliniques et démographiques

Caractéristiques	Résultats de la CRP (mg/l)			
	<10	[10 – 40]]40 – 80]	>80
Sexe, n (%)				
Masculin	90 (43,9)	41 (20,0)	19 (9,3)	55 (26,8)
Féminin	68 (36,0)	41 (21,7)	23 (12,2)	57 (30,1)
Age (mois), n (%)				
6 – 11	39 (63,9)	9 (14,8)	4 (6,6)	9 (14,8)
12 – 23	43 (43)	24 (24)	11 (11)	22 (22)
24 – 59	76 (32,6)	49 (21)	27 (11,6)	81 (34,8)
Température (°C), n (%)				
<37,5	93 (46,3)	43 (21,4)	20 (10)	45 (22,4)
37,5 – 38,4	32 (38,1)	16 (19)	11 (13,3)	25 (29,8)
38,5 – 39,4	30 (34,1)	18 (20,5)	8 (9,1)	32 (36,4)
>39,4	3 (14,3)	5 (23,8)	3 (14,3)	10 (47,6)
Résultats TDR <i>Pf</i>HRP2, n (%)				
Positif	74 (34,6)	47 (22)	22 (10,3)	71 (33,2)
Négatif	84 (21,3)	35 (8,9)	20 (5,1)	41 (10,4)
Groupe pathologique, n (%)				
Infections ORL	82 (50,9)	30 (18,6)	16 (9,9)	33 (20,5)
Infections des voies Respiratoires	61 (41,8)	36 (24,7)	16 (11,0)	73 (5,0)
Infections Digestives	72 (35,5)	36 (17,7)	22 (10,8)	73 (36,0)
Infections Cutanées	12 (48,0)	7 (28,0)	4 (16)	2 (8,0)
Infections des voies urinaires	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)
Troubles de la dentition	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections Oculaires	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (11,1)	2 (22,2)

II.3. Impact des différents seuils de CRP sur la prescription des antibiotiques

La proportion des participants éligibles au traitement antibiotique augmentent avec l'âge et la température, quel que soit le seuil prédéfini de la CRP. La grande majorité étant les participants ayant une infection des voies respiratoires, indépendamment du seuil : 85,6% (125/146) pour le seuil >10 mg/L, 60,9% (86/146) pour le seuil >40 mg/L et 50,0% (73/146) pour le seuil >80 mg/L. Aussi, la proportion des

participants éligibles au traitement antibiotique était plus élevée chez ceux ayant un résultat de *Pf*HRP2 positif, quel que soit le seuil prédéfini de la CRP (Tableau III).

Tableau III: Distribution des différents seuils de CRP en fonction des résultats du paludisme, des paramètres cliniques et démographiques

Caractéristiques	Seuil d'éligibilité à la prescription d'antibiotique (mg/L)		
	>10	>40	>80
Sexe, n (%)			
Masculin	115 (56,1)	74 (36,1)	55 (26,8)
Féminin	121 (64,0)	80 (42,3)	57 (30,1)
Age (mois), n (%)			
6 – 11	22 (36,1)	13 (21,3)	9 (14,8)
12 – 23	57 (57,0)	33 (33,0)	22 (22,0)
24 – 59	157 (67,4)	108 (46,3)	81 (34,8)
Température (°C), n (%)			
<37,5	108 (53,7)	65 (32,3)	45 (22,4)
37,5 – 38,4	52 (61,9)	36 (42,8)	25 (29,8)
38,5 – 39,4	58 (65,9)	40 (45,4)	32 (36,4)
>39,4	18 (85,7)	13 (61,6)	10 (47,6)
Résultats TDR <i>Pf</i>HRP2, n (%)			
Positif	140 (65,4)	93 (43,4)	71 (33,2)
Négatif	96 (53,3)	61 (33,9)	41 (22,7)
Groupe pathologique, n (%)			
Infections ORL	79 (49,1)	49 (30,4)	33 (20,5)
Infections des voies Respiratoires	125 (85,6)	89 (60,9)	73 (50,0)
Infections Digestives	131 (64,5)	95 (46,8)	73 (36,0)
Infections Cutanées	13 (52,0)	6 (24,0)	2 (8,0)
Infections des voies urinaires	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)
Troubles de la dentition	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections Oculaires	6 (66,6)	3 (33,3)	2 (22,2)
Autres	0 (0)	0 (0)	1 (100)

III. Discussion

Dans les pays à ressources limitées, la gestion étiologique des infections fébriles, autres que celles causées par le paludisme, demeure un défi majeur, contraignant les agents de santé à se baser sur des signes cliniques non spécifiques (14–16). Cela a pour conséquence la prescription inappropriée des antibiotiques, qui est l'une des causes profonde de la résistance au antimicrobiens en milieu communautaire (5,17,18). Dans la présente étude, la CRP comme biomarqueur a été testé afin d'aider à la prise de décision (19–25).

Les résultats de la présente étude rapportent une augmentation de la CRP avec l'âge et la température axillaire lors des infections fébriles. En effet, une étude a révélé que la CRP augmentait avec l'âge et pourrait être considérée comme un indicateur associé au vieillissement dans les populations saines (26). Cette observation pourrait expliquer les résultats de la présente étude et suggérer une interprétation du seuil d'éligibilité de la CRP au traitement antibiotique en fonction de l'âge du patient. Malgré que la température soit facilement disponible, non invasive et ne nécessite pas de moyen financier énorme, elle est souvent considérée comme un mauvais indicateur d'infection en clinique (27–30). Toutefois, dans la présente étude, elle était élevée chez les patients qui avaient une forte valeur de CRP. Il serait important d'investiguer d'avantage sur les performances diagnostic du couple CRP et température afin de mieux fixer les seuils d'éligibilité pour un traitement antibiotique.

La détermination du seuil d'éligibilité de la CRP pour la prescription d'antibiotiques dans les zones endémiques du paludisme reste une préoccupation majeure pour assurer la sécurité des patients et une utilisation rationnelle des antibiotiques. Bien que la CRP soit reconnue comme un biomarqueur fiable des infections bactériennes et largement utilisée en milieu hospitalier pour la gestion des infections fébriles, les données sur son application en ambulatoire, particulièrement dans les centres de santé primaire situés en zones endémiques du paludisme, sont encore limitées (27–29,31). Malgré certaines limites de la protéine C-réactive rapportées dans certaines études, ce marqueur biochimique peut être utilisé pour guider le diagnostic d'une infection bactérienne et ainsi réduire la prescription inappropriée d'antibiotiques dans les zones rurales avec l'absence de laboratoire (32,33). Cependant, il est essentiel d'avoir davantage d'informations sur l'impact de l'infection palustre sur les taux de CRP

en fonction des différents niveaux d'endémicité du paludisme. Dans les régions où l'endémicité du paludisme est très élevée, il est possible que chez de nombreux patients avec des taux élevés de CRP associés au résultat positif de *PfHRP2*, qu'on ne puisse pas exclure une infection bactérienne au regard des limites de performance du TDR détectant *PfHRP2* rapporté par de nombreuses études (17,34). Dans ces situations, la valeur du test CRP serait restreinte, ce qui rendrait difficile son utilisation à l'étape actuelle, et il serait nécessaire d'envisager des approches diagnostiques pour son utilisation optimale. Concernant les seuils de la CRP, il serait judicieux de ne pas appliquer les résultats d'autres continents et d'Afrique de l'Est au reste de l'Afrique, où les valeurs normales de CRP dans la population saine pourraient différer. Il est nécessaire de conduire des études pilotes afin de confirmer les seuils utilisés dans d'autres contextes pour différencier les infections bactériennes des infections non bactériennes en Afrique de l'Ouest, ainsi que l'interaction entre l'endémicité paludique et la CRP. Les études devraient également étudier l'effet de l'infection par le paludisme à différentes saisons dans les pays à transmission saisonnière et déterminer si les algorithmes doivent être ajustés en fonction de la saison du paludisme.

Bien que présentant des données importantes guidant l'utilisation de la CRP, la présente étude comporte des limites qu'il convient de souligner. L'étude ayant été conduite uniquement que sur des enfants de moins de 5 ans, les résultats ne sauraient s'appliquer à la population générale. Aussi, seuls le TDR et la CRP ont été utilisés comme tests de confirmation.

Conclusion

Les résultats de la présente étude ont mis en évidence le potentiel de la CRP dans la prise en charge des maladies fébriles chez les enfants âgés de 6-59 mois, notamment en réduisant les prescriptions inappropriées d'antibiotiques. Toutefois, la CRP demeure élevée en cas d'infection palustre, ce qui pourrait entraîner le risque de prescriptions inappropriées si elle est utilisée isolément. Cela pourrait créer un dilemme dans la prise en charge des potentielles co-infections entre le paludisme et des infections bactériennes lorsque la valeur de la CRP est supérieure à 80mg/L.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts

Reconnaissance

Le projet a été en partie financé par l'Union Européen et l'IRSS Direction Regional du Centre-Ouest.

Consentement

Un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents/tuteurs legals de tous les participants avant l'enrollement. Touts les cas de santé ont été pris en charge gratuitement dans le cadre de l'étude.

Approbation éthique

Le protocole de l'étude a été examiné et approuvé par (i) le comité d'éthique pour la recherche en santé (CERS) (DELIBERATION N°2021-04-084) et (ii) le comité d'éthique institutionnel pour la recherche en sciences de la santé (CEIRES) ((N/Réf. A07-2021/CEIRES).

Remerciements

Nous tenons à remercier le personnel de l'étude du centre de santé et de promotion social de Bologho dans la commune rural de Siglé, dans le district sanitaire de Nanoro pour leurs précieuses contributions au travail. Nous sommes redevables aux parents et tuteurs pour la participation de leur enfant à l'étude.

Références bibliographiques

1. Nnedu ON, Rimel B, Terry C, Jalloh-Vos H, Baryon B, Bausch DG. Syndromic diagnosis of malaria in rural Sierra Leone and proposed additions to the national integrated management of childhood illness guidelines for fever. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;82(4):525–8.
2. Richardson M, Lakhanpaul M, Guideline Development Group and the Technical Team. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;334(7604):1163–4.
3. Kaboré B, Post A, Lompo P, Bognini JD, Diallo S, Kam BT, et al. Aetiology of acute febrile illness in children in a high malaria transmission area in West Africa. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4).

4. WHO IMCI. Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) Chart Booklet. Distance Learning Course. 2014;(March):1–76.
5. Bonko M dit A, Kiemde F, Tahita MC, Lompo P, Some AM, Tinto H, et al. The effect of malaria rapid diagnostic tests results on antimicrobial prescription practices of health care workers in Burkina Faso. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2019;18(5).
6. Petti CA, Polage CR, Quinn TC, Ronald AR, Sande MA. Laboratory medicine in Africa: a barrier to effective health care. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):377–82.
7. Vounba P, Loul S, Tamadea LF, Siawaya JFD. Microbiology laboratories involved in disease and antimicrobial resistance surveillance: Strengths and challenges of the central African states. Vol. 11, *African Journal of Laboratory Medicine*. 2022.
8. Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
9. Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child*. 2011;96(5).
10. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Vol. 16, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997.
11. Nijman RG, Moll HA, Smit FJ, Gervaix A, Weerkamp F, Vergouwe Y, et al. C-reactive protein, procalcitonin and the lab-score for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department: A prospective observational study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(11).
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. Vol. 39, *Clinical Infectious Diseases*. 2004.
13. Kiemde F, Compaore A, Koueta F, Some AM, Kabore B, Valia D, et al. Development and evaluation of an electronic algorithm using a combination of a two-step malaria RDT and other rapid

- diagnostic tools for the management of febrile illness in children under 5 attending outpatient facilities in Burkina Faso. *Trials*. 2022;23(1).
14. Geneva: World Health Organization. World Malaria Report 2021. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. 2021.
 15. O’Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases*. 2010. p. 545–55.
 16. World Health Organization. WHO Informal Consultation on Fever Management in Peripheral Health Care Settings: A Global Review of evidence and Practice. WHO. 2013;
 17. Kiemde F, Bonko M dit A, Tahita MC, Lompo P, Rouamba T, Tinto H, et al. Accuracy of a Plasmodium falciparum specific histidine-rich protein 2 rapid diagnostic test in the context of the presence of non-malaria fevers, prior anti-malarial use and seasonal malaria transmission. *Malar J*. 2017;16(1):294.
 18. Ardillon A, Ramblière L, Kermorvant-Duchemin E, Sok T, Zo AZ, Diouf JB, et al. Inappropriate antibiotic prescribing and its determinants among outpatient children in 3 low- and middle-income countries: A multicentric community-based cohort study. *PLoS Med*. 2023;20(6 June).
 19. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 2013;56(1).
 20. Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, Tanganuchitcharnchai A, Althaus T, Watthanaworawit W, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1).
 21. Althaus T, Greer RC, Swe MMM, Cohen J, Tun NN, Heaton J, et al. Effect of point-of-care C-reactive protein testing on antibiotic prescription in febrile patients attending primary care in Thailand and Myanmar: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1).
 22. Díez-Padrisa N, Bassat Q, Morais L, O’Callaghan-Gordo C, Machevo S, Nhampossa T, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among

- hospitalised children with severe pneumonia in Mozambique. *Tropical Medicine and International Health*. 2012;17(9).
23. Joshi A, Perin DP, Gehle A, Nsiah-Kumi PA. Feasibility of using C-reactive protein for point-of-care testing. *Technology and Health Care*. 2013;21(3).
 24. Keng SC. What's new in emergencies trauma and shock c-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: More questions than answers. Vol. 5, *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2012.
 25. Segal I, Ehrlichman M, Urbach J, Bar-Meir M. Use of time from fever onset improves the diagnostic accuracy of C-reactive protein in identifying bacterial infections. *Arch Dis Child*. 2014;99(11).
 26. Tang Y, Liang P, Chen J, Fu S, Liu B, Feng M, et al. The baseline levels and risk factors for high-sensitive C-reactive protein in Chinese healthy population. *Immunity and Ageing*. 2018;15(1).
 27. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. Vol. 26, *Critical care medicine*. 1998.
 28. Adnet F, Borron SW, Vicaut E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, et al. Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest*. 1997;112(2).
 29. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24(10).
 30. Póvoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. Vol. 28, *Intensive Care Medicine*. 2002.
 31. Junker R, Schlebusch H, Luppä PB. Point-of-Care Testing in Hospitals and Primary Care. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;
 32. Kiemde F, Valia D, Kabore B, Rouamba T, Kone AN, Sawadogo S, et al. A Randomized Trial to Assess the Impact of a Package of Diagnostic Tools and Diagnostic Algorithm on Antibiotic

- Prescriptions for the Management of Febrile Illnesses Among Children and Adolescents in Primary Health Facilities in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jul 25;77(Supplement_2):S134–44.
33. Kiemde F, Koueta F, Some AM, Valia D, Kabore B, Rouamba T, et al. PA-55 Two-step malaria RDT detection PfHRP2/pLDH and point-of-care tests for bacterial infections for the management of febrile diseases in children under-5 years in Burkina Faso. In: Abstracts of Poster and e-Poster Presentations. BMJ Publishing Group Ltd; 2023. p. A30.1-A30.
 34. Kiemde F, Tahita MC, Bonko M dit A, Mens PF, Tinto H, Hensbroek MB van, et al. Implementation of a malaria rapid diagnostic test in a rural setting of Nanoro, Burkina Faso: from expectation to reality. *Malar J*. 2018;17(1):316.