

Cas clinique n°1

Restitution

Elise Launay

DESC séminaire 1 avril 2019

Thématique n°22

Infections urinaires de l'enfant (1)

- Infections fréquentes (8% filles et 2% garçon avant 8 ans)
 - Cystite: favorisé par vessie instable et constipation
 - PNA: 10% des enfants <5ans avec fièvre isolée (N=1070 en 2016 UP Nantes)
 - *E.coli*, BLSE<10% (observatoire ACTIV en cours)
- Choix du mode de prélèvement
 - Risque contamination au sac collecteur
 - BU sur sac collecteur puis confirmation sondage si BU +
- Pas de seuil spécifique pour interprétation ECBU
 - Littérature anglo-saxonnes 5×10^4
 - En France
 - $> 10^2$ UFC / ml si sondage ou sus-pubien
 - $> 10^3$ UFC / ml si milieu de jet et si ***E.coli***
 - $> 10^4$ UFC / ml si milieu de jet et *Proteus*, *Klebsielle*, *Entérocoques*, *S.aureus*
 - $> 10^5$ UFC / ml *Strepto B*, *Staphylocoques* à coagulase négative, *Acinetobacter*

Infections urinaires de l'enfant (2)

- Valeur de la BU chez e
 - Après 3 mois VPN>90%
 - Avant 3 mois

- Avant 1 mois: nécessité indication large ATB si f
- Entre 1 et 3 mois :

n = 6394 for infants aged 1–90 days
 n = 1745 for those aged 1–28 days
 n = 4649 for those aged 29–90 days

Mais choix du seuil de positivité
 Rétrospectif monocentrique

Performance Characteristic and Infant Age Group	Dipstick Urinalysis
Sensitivity	
1–90 days	90.8 (90.4–91.2)
1–28 days	91.7 (91.0–92.4)
29–90 days	90.4 (90.0–90.8)
Specificity	
1–90 days	93.8 (93.5–94.1)
1–28 days	90.4 (89.7–91.1)
29–90 days	95.1 (94.8–95.4)
PPV	
1–90 days	66.8 (66.2–67.4)
1–28 days	57.4 (56.2–58.6)
29–90 days	71.4 (70.7–72.1)
NPV	
1–90 days	98.7 (98.6–98.8)
1–28 days	98.7 (98.4–99.0)
29–90 days	98.7 (98.5–98.9)

Impact de la prévalence de l'IU sur la VPN et le taux de faux négatifs

Se = 82 % Spécificité = 92 % RVN = 0,20 (diapo 9)

	P pré-test (prévalence, Cf. diapo 3)	P post test si résultat - (1-VPN)	n enfants explorés pour 1 IU ratée (1 faux nég /n)
	50 %	16 %	6
♂ 1m, HT ⁰ , non circoncis	20 %	5 %	20
♀ 3-12m, HT ⁰	7 %	1,3 %	75
♂ 3m, HT ⁰ , circoncis	2 %	0,4 %	250
	0,1 %	0,02%	5000

Infections urinaires de l'enfant (3)

- Traitement oral d'emblée ?
 - >3 mois, pas de sepsis, pas d'uropathie, pas de critères d'hospitalisation, pas de FdR BLSE
- Choix tx oral d'emblée
 - Cefixime 4mg/kg/12h
 - Puis selon antibiogramme ++: cotrimoxazole
- Choix tx IV
 - Cefotaxime 50 MG/KG/8h (ceftriaxone 50 mg/kg/j) + amikacine (25 à 30mg/kg) si < 3 mois sepsis ou fdr BLSE
 - Sinon CEFOTAXIME OU AMIKACINE seule (30mg/kg)
 - Puis relai PO selon antibiogramme: cefixime, cotrimoxazole, amoxicilline
- Si entérocoque: amoxicilline

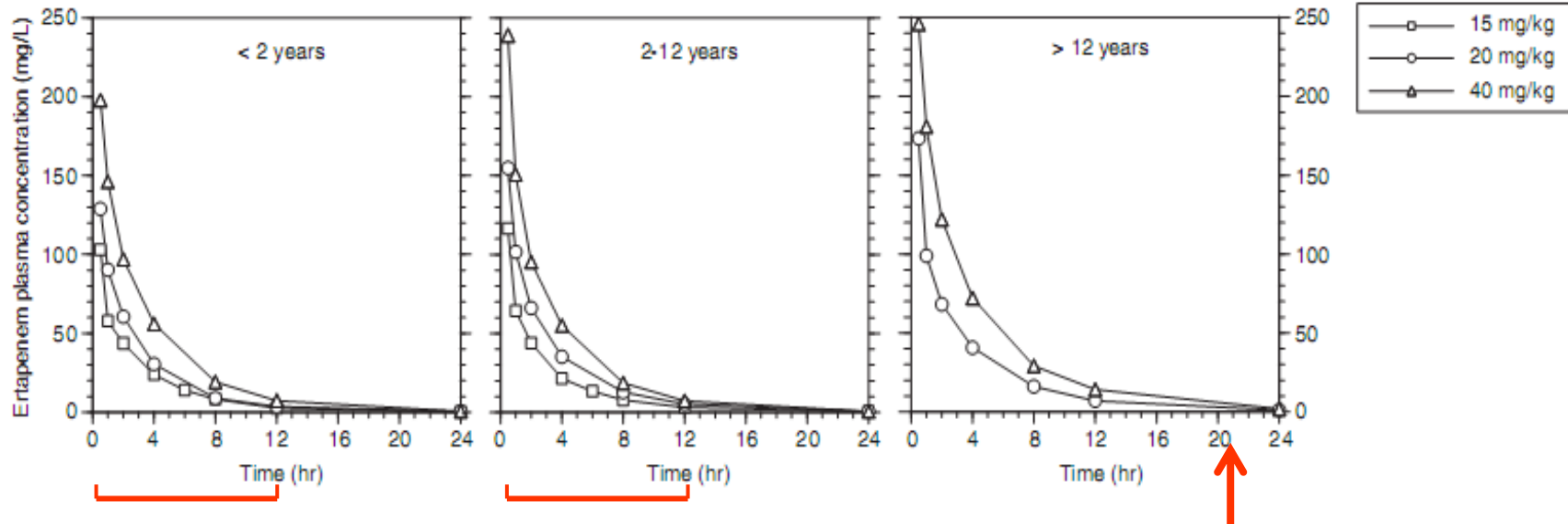
Infections urinaires de l'enfant (4)

- Explorations complémentaires ?
 - Échographie rénale + voie urinaire
 - Pas de cystographie d'emblée : intérêt PCT comme marqueur RVU
- Intérêt antibioprophylaxie si RVU ?
 - Intérêt montré pour RVU >IV
 - Risque sélection résistance si cause non traitée
 - À discuter dans cas exceptionnel dans attente chirurgie prochaine
 - Choix: cotrimoxazole , attention nitrofurantoïne au long cours et effets II graves (hépatiques et pulmonaires), pas d'étude pédiatrique pivmecillinam

Infections urinaires de l'enfant (5): BLSE

- FdR: exposition récente C3G orale
- Ertapenem: en 2 fois si < 12 ans mais possible 1 fois si $CMI < 0,5\text{mg/L}$ à 40mg/kg ($T > CMI$ 40-50%)

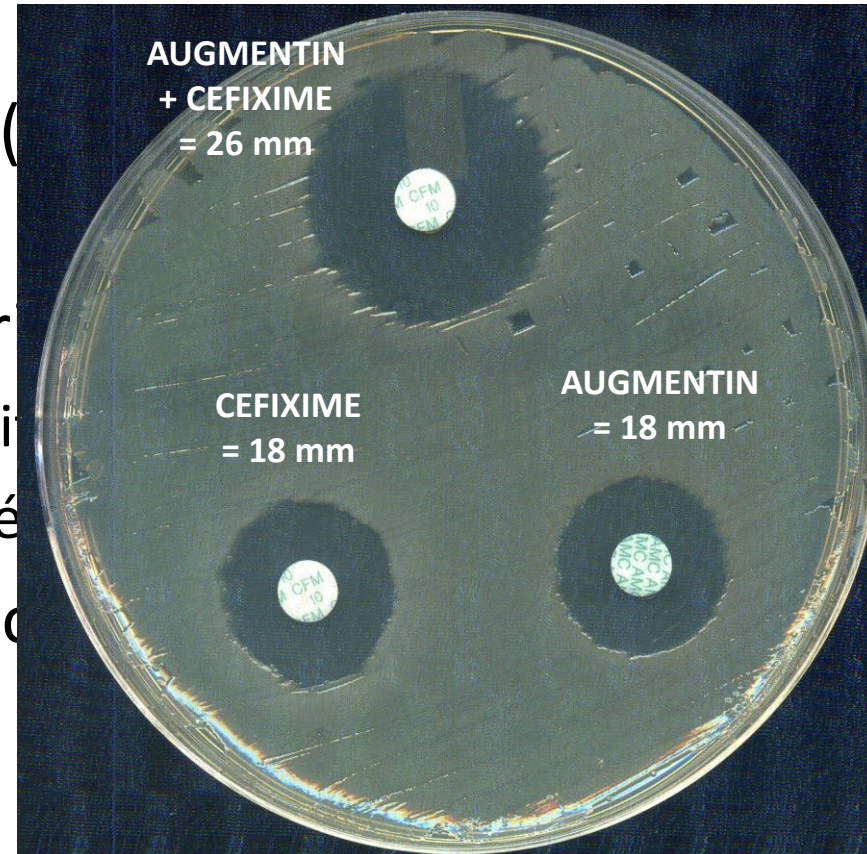
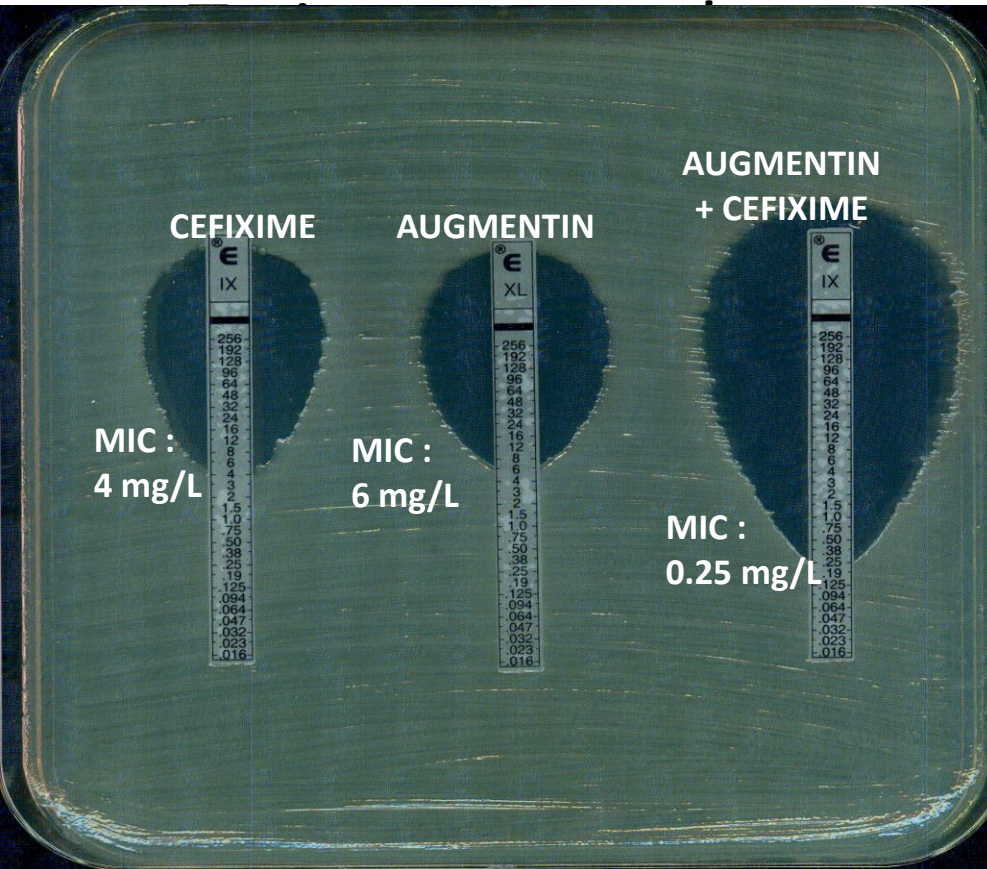
Birgy BMC inf Dis 2012



Infections urinaires de l'enfant (6): BLSE

- Amikacine:
 - actif sur 70 à 95% BLSE
 - Utilisation possible monothérapie pour IU
- Temocilline
 - AMM en pédiatrie
 - Poso usuelle : 25mg/Kg/12h: optimisation dose comme pour adultes ?
- Cefoxitine
 - 50mg/kg/6h
 - Si *E.coli* S: T>CMI 50 à 90%
 - ! Risque mutation porine

Infections urinaires de l'enfant (7): BLSE



- Nitrofurantoine et amox/ac clavulanique: paramètres PK/PD défavorable pour PNA

Infections ostéo-articulaires de l'enfant

- L'infection ostéo-articulaire est hémotogène chez l'enfant
- Les principaux germes responsables varient en fonction de l'âge
 - Streptocoque B en période néonatale
 - ***Kingella kingae*** chez le petit enfant (avant 4 ans): intérêt de la biologie moléculaire
 - **Staphylocoque doré** à tout âge
 - Streptocoque A et pneumocoque parfois
 - Salmonelle chez le drépanocytaire !

Infections ostéo-articulaires de l'enfant (2)

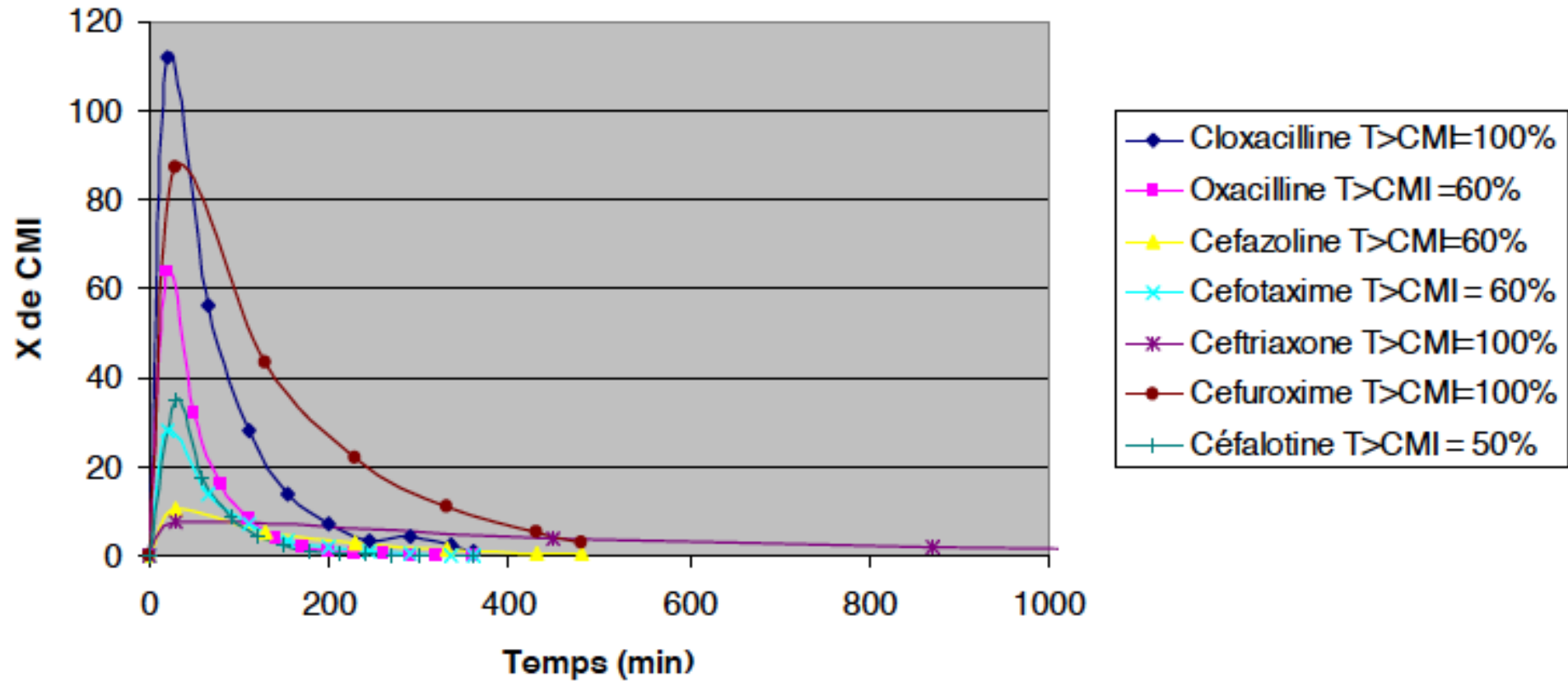
- Os en pleine croissance donc vascularisé donc données diffusion osseuse de l'adulte non extrapolable à l'enfant
- Choix molécule d'après PK/PD sérique

Tableau 2
Pourcentage du T_{1/2} > CMI
(bactériostase ou bactéricidie)

Tableau 3
ASC/CMI nécessaire pour les autres familles d'antibiotiques,
en fonction de la bactérie cible dans l'objectif d'obtenir une
bactériostase.

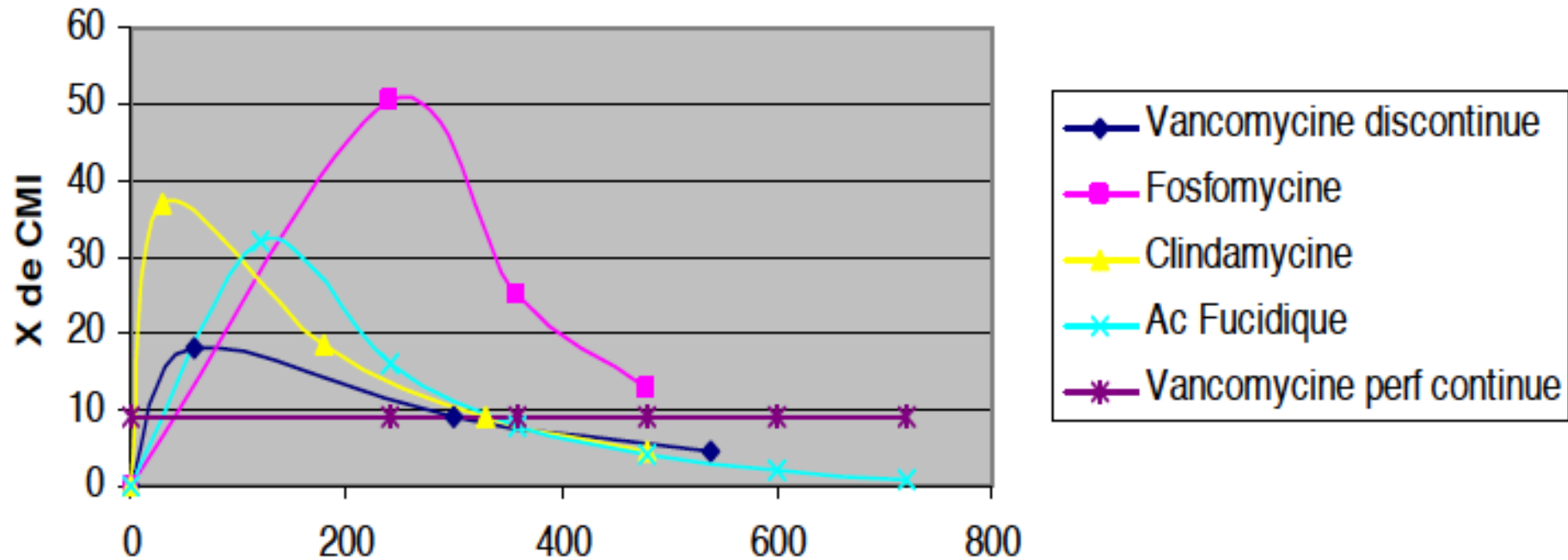
	Famille d'antibiotiques	Espèce bactérienne	Bacteriostase	Bactéricidie % T > CMI
Céphalosporines				80
	Macrolides	Pneumocoque	20-35	50
Pénicillines	Clindamycine	Pneumocoque	20-35	70
		Staphylocoque	60-90	50
Pénèmes	Linezolidés	Staphylocoque	80-90	50
	Fluoroquinolones	Pneumocoque	25-35	40
Staphylocoque		30-100	50	
GNB		80-100		

PK/PD Bêta-lactamines injectables

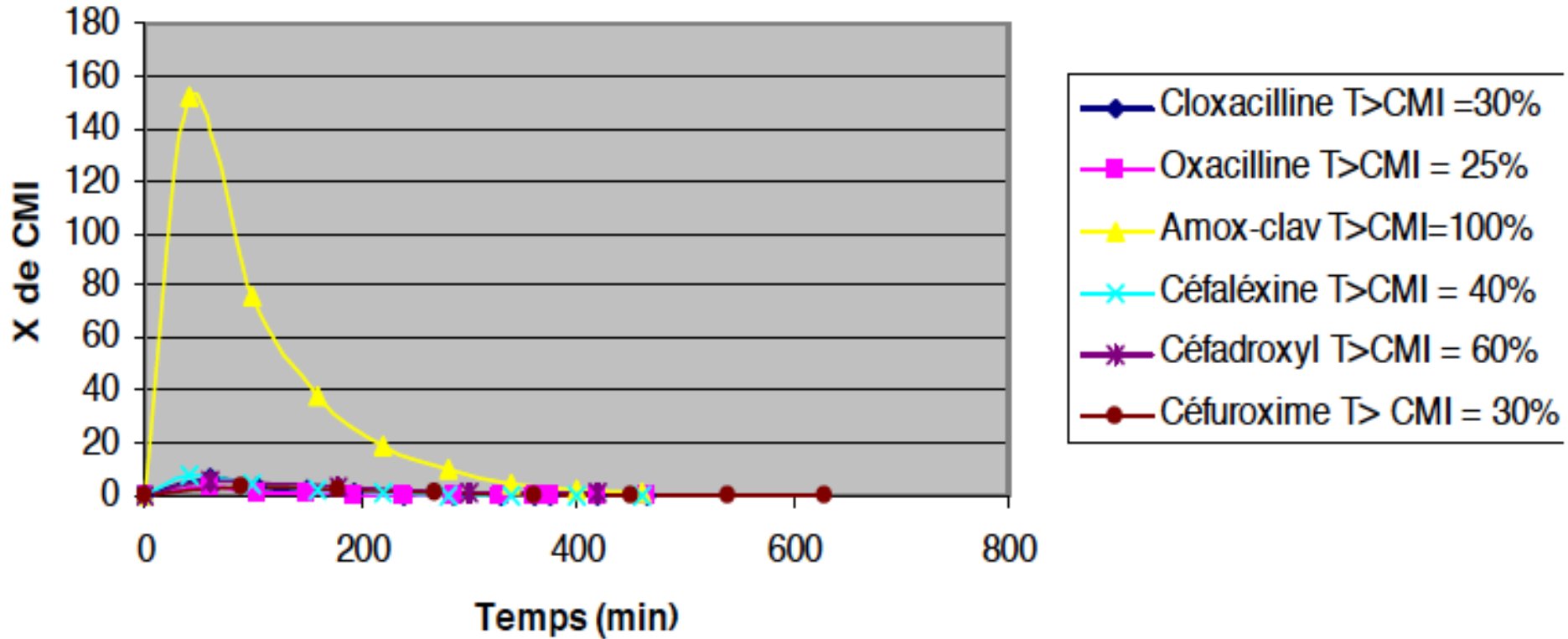


Staph aureus méti-S

PK/PD Antibiotiques injectables (non Bêta-lactamines)



PK/PD Bêta-lactamines orales



Infections ostéo-articulaires de l'enfant (2)

- Os en pleine croissance donc vascularisé donc données diffusion osseuse de l'adulte non extrapolable à l'enfant
- L'antibiothérapie initiale est IV et adaptée à l'épidémiologie et à doses ELEVÉES
 - Amoxicilline/acide clavulanique
 - Cloxacilline
 - Céphalosporine de 2^{ème} génération
- Le relai PO est
 - Adapté à la documentation bactérienne
 - SA: céphalosporine de 1^{ère} génération (C1G), amox-ac clav
 - Kingella, SGA et pneumocoque: amoxicilline
 - Empirique si pas de documentation
 - Amox-ac clav (pour moins de 2 ans: Staph, kingella, pneumocoque)
 - C1G (pour les plus grands: staphylocoque surtout)
 - A doses élevées

Infections ostéo-articulaires de l'enfant (3)

- Vers un raccourcissement du traitement IV et totale du traitement
 - 3 à 7 jours IV puis relai PO selon la documentation ou l'épidémiologie
 - Durée totale
 - 3 semaines pour une arthrite (2 semaines après relai PO)
 - 4 semaines pour une ostéomyélite (3 semaines après relai PO)

Infections néonatales secondaires (1)

- Pathogénie du staphylocoque coagulase négative chez le nouveau-né prématuré

ORIGINAL ARTICLE

BACTERIOLOGY

Wide geographical dissemination of the multiresistant *Staphylococcus capitis* NRCS-A clone in neonatal intensive-care units

M. Butin^{1,2}, J.-P. Rasigade^{1,2,3,4}, P. Martins-Simões^{1,2,3}, H. Meugnier^{2,3}, H. Lemriss⁵, R. V. Goering⁶, A. Kearns⁷, M. A. Deighton⁸, O. Denis⁹, A. Ibrahimi⁵, O. Claris^{4,10}, F. Vandenesch^{2,3,4}, J.-C. Picaud^{4,11} and F. Laurent^{1,2,3,4}

Infections néonatales secondaires (2)

- Diagnostic difficile...
- Etat clinique précaire
- Peu de volume pour hémoculture:
 - moindre sensibilité
 - Souvent 1 seule hémoculture : infection ou conta ?
- Dépendance au cathéter ++
 - Mais risque infection non contrôlée...

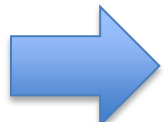
Particularités PK néonatales

- Absorption
 - pH gastrique, vidange gastrique, type alimentation
- Distribution
 - ↗ eau (extra-cellulaire)
 - ↘ fixation protéique
- Métabolisme
 - Immaturité cytochromes
 - Immaturité autres enzymes
 - Flux hépatique
- Excrétion
 - Immaturité rénale

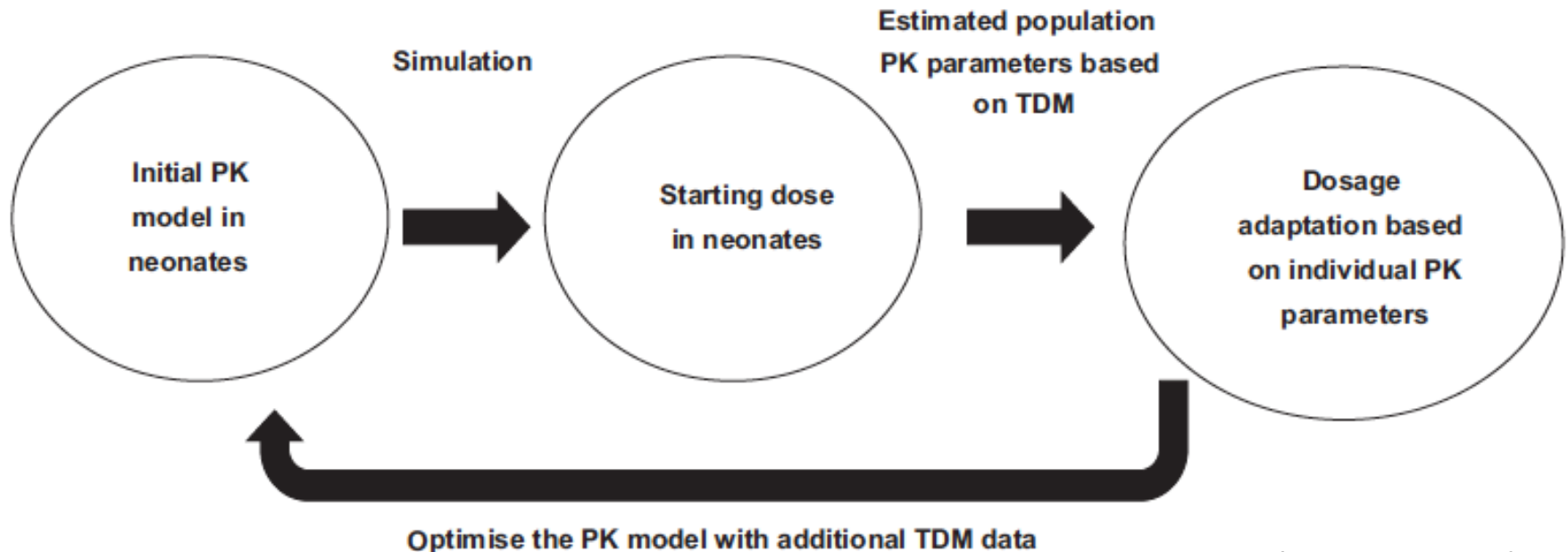
Enzyme	Becomes active at	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP 1A2	1–3 months	Caffeine Paracetamol	Ciprofloxacin	Tobacco Insulin Omeprazole
CYP 2D6	Hours, days	Amphetamines Codeine Flecainide Lignocaine Metoclopramide	Cocaine Methadone Ranitidine	Phenobarbitone Phenytoin
CYP 2C9	First weeks	Ibuprofen Phenytoin	Fluconazole Sulfamethoxazole	Rifampicin
CYP 2C19	First weeks	Omeprazole Phenytoin Indomethacin	Omeprazole Indomethacin	Carbamazepine Prednisone
CYP 3A4	First weeks	Steroids Clarithromycin Midazolam	Fluconazole Grapefruit Juice	Phenobarbitone Phenytoin
CYP 2E1	Hours	Ethanol Paracetamol	disulfiram	Ethanol Isoniazid

Particularités PK néonatales

- Difficultés
 - Variabilité augmentée par sepsis, ECMO, ibuprofène, ictère...
 - Peu d'étude de pharmacocinétique de population



Intérêt des dosages



Vanco mode d'administration IVL ou IVC?

- Littérature plus souvent IVL et pourtant...
- ATB temps dépendant donc
 - $T > CMI$ +++
 - Facilité dosage
 - Toxicité néphrologique moindre ? (adultes)
- Intérêt de IVC : 3 études chez le prématuré
 - Thérapeutique 10 fois CMI ? (AUC_{0-24}/MIC ratio >400)
 - 10 à 30 mg/L
 - Toxicité si > 30 mg/L ?
(pas de données préma, 40 mg/L chez enfant)
 - Inefficace voire délétère (sélection R) : < 10 mg/L

Pawlotsky Br J Clin Pharmacol 1998
Plon Arch Dis Child Fetal Neonat ed 2008
Oudin Arch Dis Child Fetal Neonat ed 2011
Jacq-Aigrain. Sem Fetal Neonat Med 2013

- En cas d'insuffisance rénale..
 - Pas de données...
 - Le bon sens...
 - Diminution de la dose IVC
 - Monitoring dosage +++
 - Passage doses discontinues ?
 - Risque accumulation avec IVC ?
 - Plus de données disponibles dans la littérature
- En cas de surdosage
 - Arrêt vs diminution dose
 - Dépend du niveau du surdosage
 - Si arrêt reprise quand concentration <10 ? < 15 ?
 - Dépend gravité infection, CMI

Des alternatives à la vanco ?

- En cas de souche avec CMI > 2 voire = 2 mg/L
- En cas d'échec microbiologique
- En cas de toxicité de la vancomycine (rein)
- Aucune alternative avec AMM mais....

Linezolid

- Bactériostatique
- Toxicité notamment chez extrême prématuré
 - Acidose lactique
 - Anémie, thrombopénie (surtout pour tx long)
- Intérêt tx PO en relai tx IV (retrait KT)
- 30 mg/kg/j IVC (mais volume ++) ou 10mg/kg/8h PO
- Et le Tedizolide ? Nécessité phosphatases, activité chez prématuré ?

Daptomycine

- Bactéricide
- concentration dépendant
- Toxicité : CPK
- Quelques cas reportés en néonatalogie
 - Posologie : 6mg/kg/12h pour nouveau-né (10 à 12 mg/kg/24h chez l'enfant < 12 ans)
- MAIS interférence avec surfactant donc pas si alvéolite
- Attention toxicité neurologique < 1 an (modèle animal)

Ceftaroline

- Famille beta-lactamine largement utilisée en néonatalogie
- Ceftaroline AMM en pédiatrie, données à partir 2 mois
- Case report avec Ceftaroline : 8,5mg/kg/8h chez préma 24SA avec Insuffisance rénale
- Donc
 - En « sauvetage », faire tester antibiogramme
 - Monitoring pharmaco ++
 - Information des parents
 - Surveiller NFS

- Nantes étude rétrospective 1/1/2014-30/06/2015, 565 enfants de moins de 3 mois

Diagnosis performance and children groups	Performance (Confidence Intervalle 95%)		
	10³ CFU/ml	10⁴ CFU/ml	10⁵ CFU/ml
Sensibility	56.0% (46.5%-65.2%)	65.2% (54.6%-74.9%)	90.7% (79.7%-96.9%)
Specificity	97.2% (94.9%-98.6%)	97.2% (94.9%-98.6%)	97.2% (94.9%-98.6%)
PLR	20.1 (10.7-37.7)	23.3 (12.5-43.8)	32.5 (17.5-60.2)
NLR	0.45 (0.37-0.56)	0.36 (0.27-0.47)	0.10 (0.04-0.22)

Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants

Mélanie Sicard • Elise Launay • Jocelyne Caillon •
Cédric Jacqueline • Arnaud Legrand •
Guillaume Deslandes • Dominique Navas •
Jean-Christophe Rozé • Christèle Gras-Le Guen

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:611–615

- 16 nouveaux-nés
- Linezolid en seconde ligne de traitement (après vanco)
- Posologie : 30mg/kg/j en IVC ou 10mg/kg/8h PO

Characteristics	All newborns (<i>n</i> = 16)	
Male sex	<i>n</i> = 8	50 %
Female sex	<i>n</i> = 8	50 %
Mean gestational age (SD) (weeks)	28	±3.5
<28	<i>n</i> = 12	75 %
28–32	<i>n</i> = 3	18.8 %
32–36	<i>n</i> = 1	6.2 %
Mean birth weight (SD) (g)	1050	±515.8
<1000	<i>n</i> = 11	68.8 %
1001–1500	<i>n</i> = 4	25 %
1501–2500	<i>n</i> = 1	6.2 %

- Evaluation clinique
 - Résolution infection 13/16
 - 2 cas de décès
 - 1 cas avec infection secondaire Pseudomonas
- Documentation 14/16
 - 75% SCN
 - 1 cas SA
 - Éradication 9/12 des cas évaluables
- Effets secondaires
 - 3 thrombopénies, 3 neutropénies
 - 1 acidose lactique (24SA)