

Utilisation des biomarqueurs en infectiologie pédiatrique

Dr Jérémie COHEN
Pr Dominique GENDREL

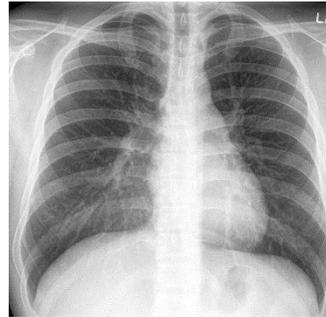
Service de pédiatrie générale et maladies infectieuses
Hôpital Necker - Enfants malades, Paris
Inserm U1153, Université Paris Descartes

RAPPELS

Biomarqueurs en infectiologie pédiatrique

Rappels

Qu'est ce qu'un biomarqueur ?



- Mesure objective
- Substance, structure, processus
- Qui amène des informations concernant l'état de santé du patient
- En pratique : Toute la clinique, la biologie et l'imagerie médicale

Biomarqueurs en infectiologie pédiatrique

Rappels

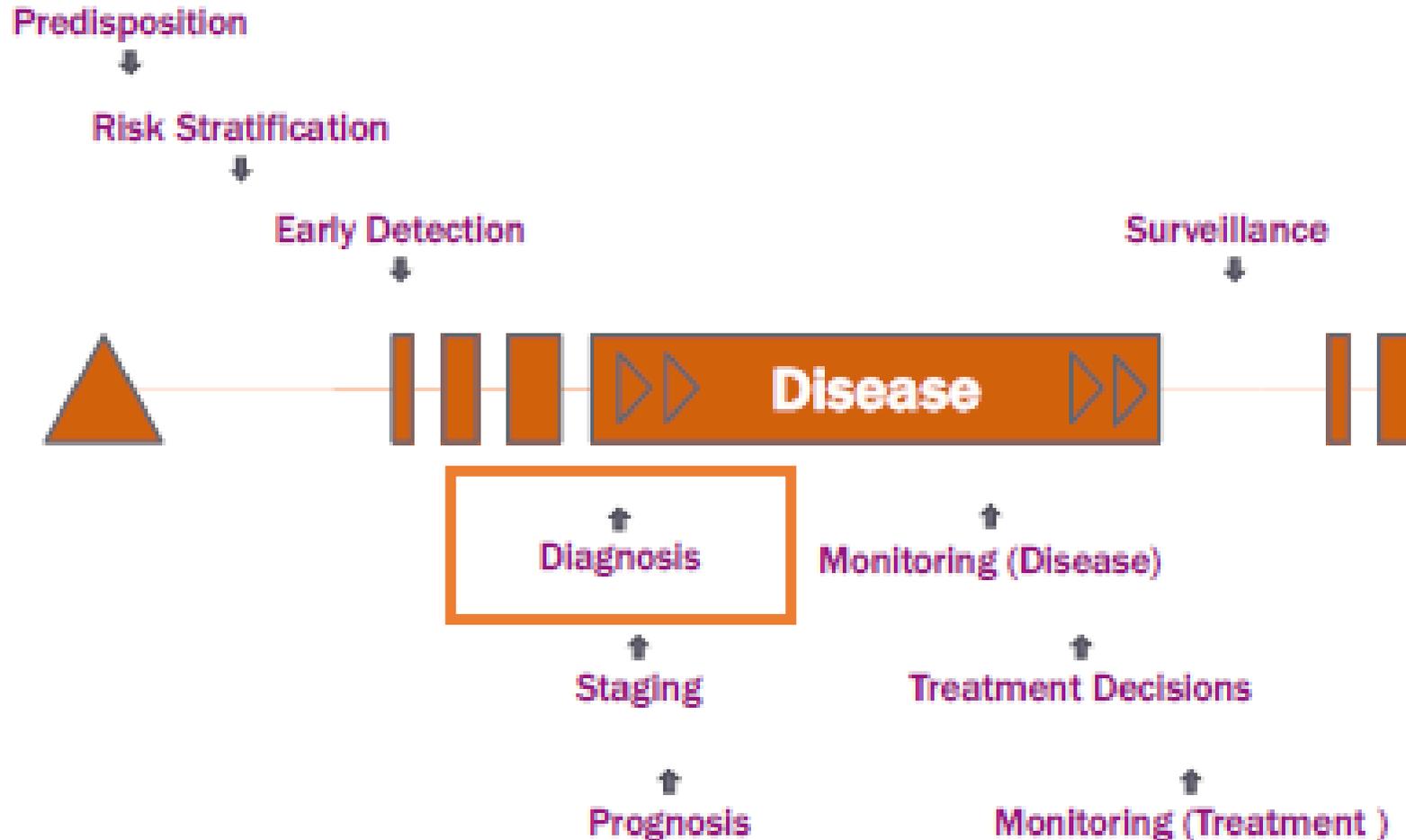
A quoi peut servir un biomarqueur en infectiologie ?



Biomarqueurs en infectiologie pédiatrique

Rappels

A quoi peut servir un biomarqueur en infectiologie ?



L'EXEMPLE DE LA PROCALCITONINE

Données pré-cliniques

Découverte de la procalcitonine

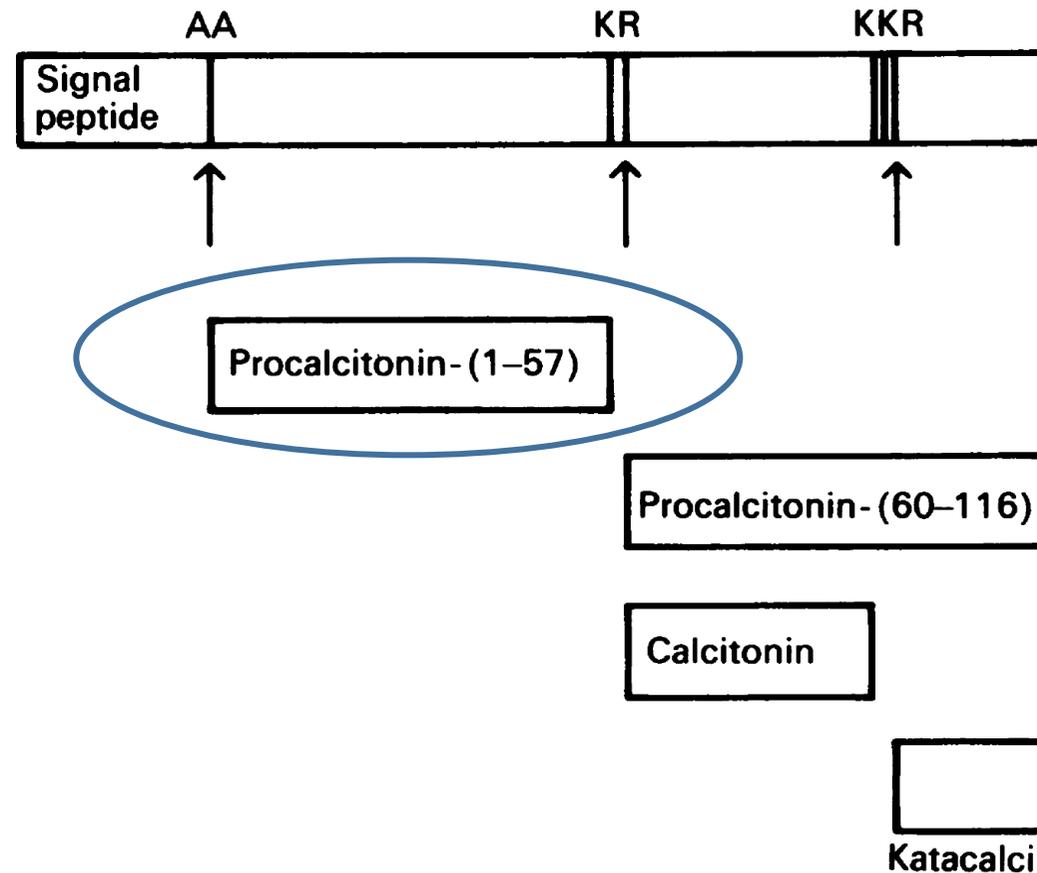


Fig. 4. Schematic representation of the products of post-translational processing of procalcitonin isolated from a human medullary thyroid carcinoma

Données pré-cliniques

Découverte de la procalcitonine

HYPERCALCITONINAEMIA IN FULMINANT MENINGOCOCCAEMIA IN CHILDREN

SIR,—Hypocalcaemia may complicate the treatment of fulminant meningococcaemia in children. This form of the disease is distinguished by extensive, rapidly necrotic purpura, cardiovascular collapse, and a severe course, and the case fatality rate remains high despite intensive care. In an attempt to elucidate the pathophysiology of the hypocalcaemia, we have measured accompanying changes in blood levels of calcitonin and parathyroid hormone (PTH), hormones which control calcium metabolism.

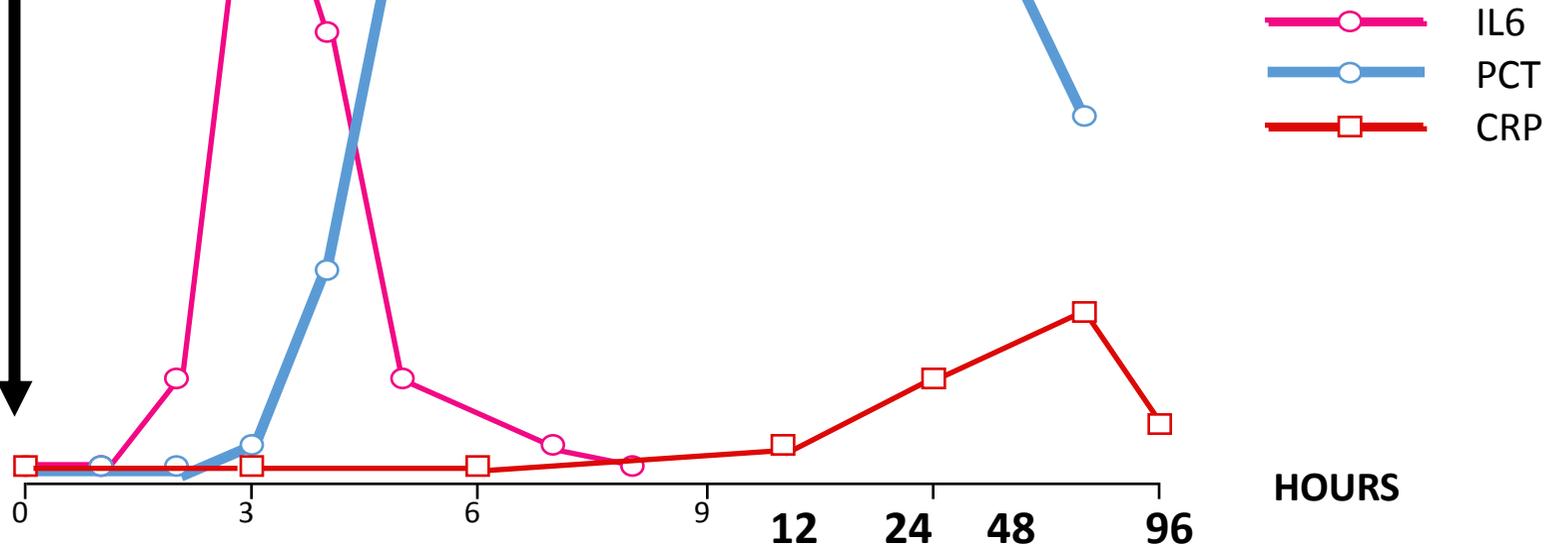
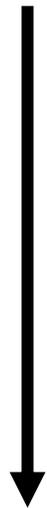
During the past 2 years, we studied ten children aged 1–11 years with fulminant meningococcaemia. PTH levels were measured by radioimmunoassay with a C-terminal-specific antiserum. Calcitonin was determined by a double antibody radioimmunoassay with BW 336–6 antiserum and human synthetic calcitonin (Ciba) as standard. Blood was sampled only once (in view of the gravity of the clinical situation). Volume repletion was with a macromolecular 'Plasmion' type solute (modified gelatin with no calcium).

Données pré-cliniques

Cinétique après injection d'endotoxine

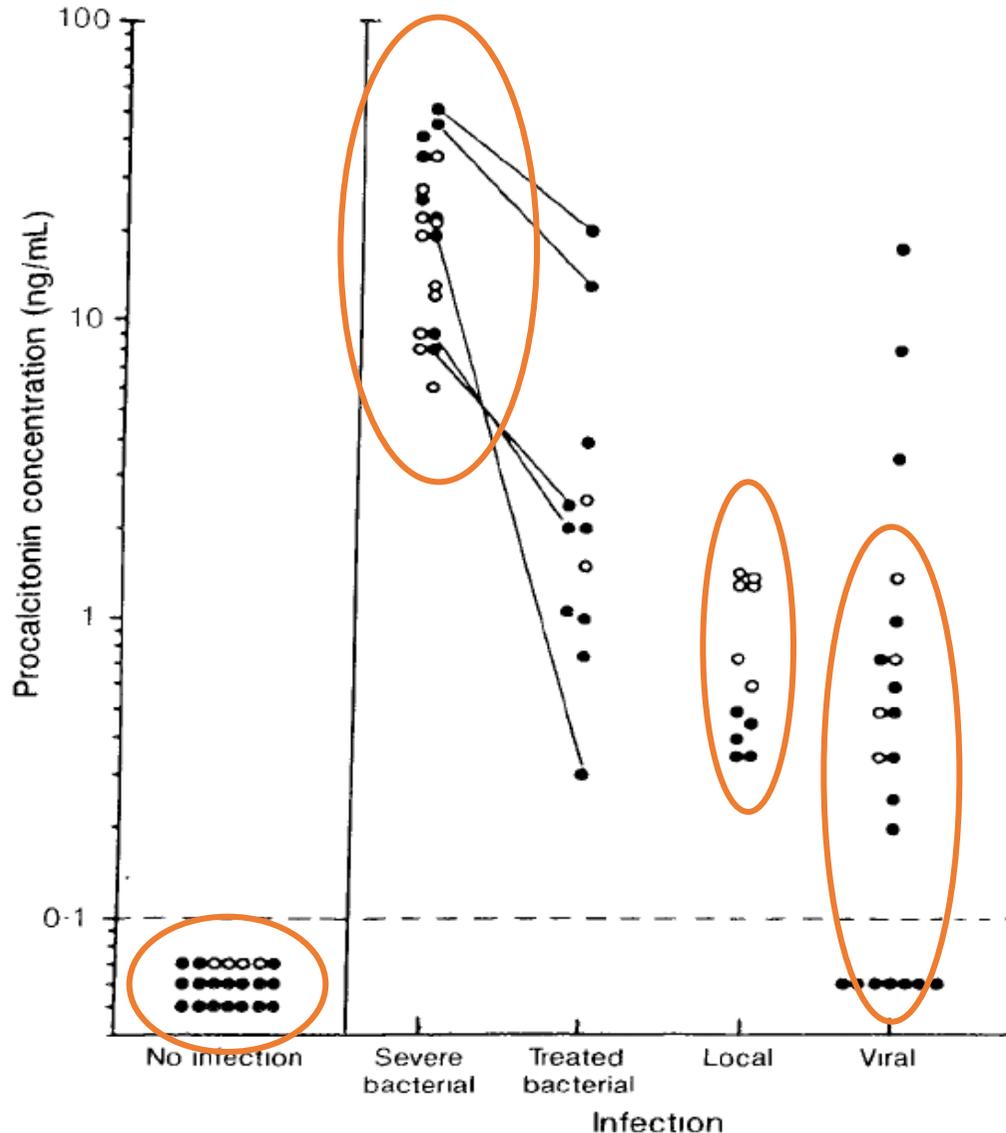
- Endotoxine d'E. coli 0113:H10:k
- Volontaires sains

INJECTION IV



Découverte des applications cliniques de la PCT

Étude cas-témoins



79 enfants (0-12 ans)

- 58 infectés
 - Infection bactérienne sévère
 - Infection bactérienne locale
 - Infection virale
- 21 témoins (sans suspicion d'infection)
- Taux de PCT
 - Infection > pas d'infection
 - Bact. sévère > bact. locale > virale
- Cinétique sous antibiotiques

PCT aux urgences pédiatriques

PCT aux urgences pédiatriques

Problématique clinique

- Fièvre aux Urgences sans point d'appel clinique : problème très fréquent chez le nourrisson
- La plupart des patients ont une infection virale
- Intérêt de la procalcitonine pour réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques inutiles ?

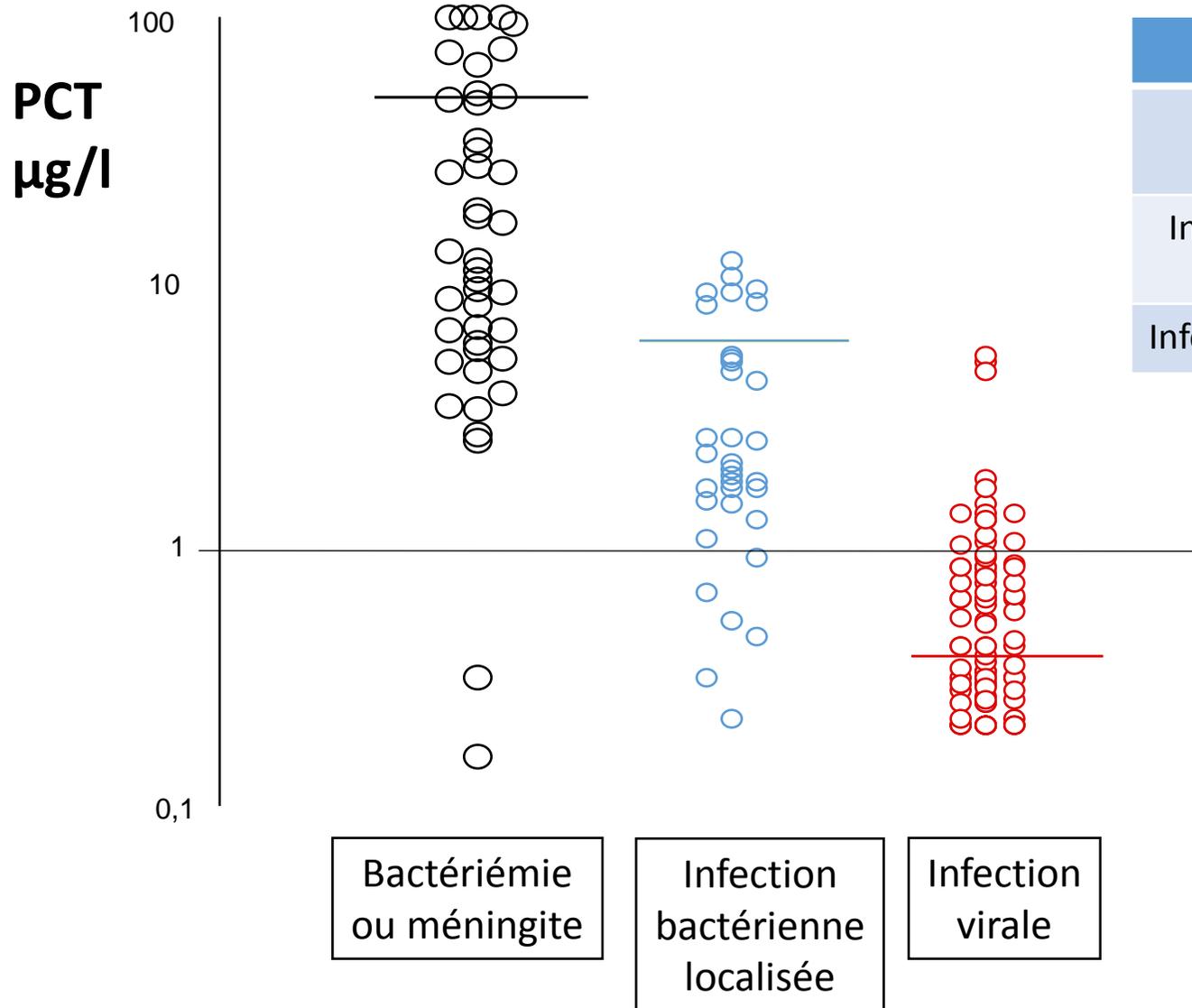
PCT aux urgences pédiatriques

Premières études

- Objectif : Identifier des marqueurs pour différencier aux Urgences les infections virales et bactériennes et réduire l'antibiothérapie probabiliste
- Étude monocentrique
- **360 enfants** fébriles prélevés à l'admission :
 - 46 enfants avec bactériémie ou méningite bactérienne
 - 78 enfants avec infection bactérienne localisée
 - 236 enfants avec infection virale

PCT aux urgences pédiatriques

Premières études



	PCT > 1 µg/l
Bactériémie ou méningite	44/46 (96%)
Infection bactérienne localisée	59/78 (76%)
Infection virale	16/236 (7%)

PCT aux urgences pédiatriques

Données récentes

Étude prospective PRONOUR

- **2047 nourrissons** <3 mois
- 15 SAU pédiatriques
- Severe bacterial infection (n=139): UTI, bacterial gastroenteritis, bacterial meningitis, bacteremia (not pneumonia)
- Invasive bacterial infection (n=21): bacterial meningitis, bacteremia
- AUC ROC for the detection of **SBI**
 - PCT : 0.81 (0.75-0.86)
 - CRP : 0.80 (0.75-0.85)
- AUC ROC for the detection of **IBI**
 - PCT : 0.91 (0.83-0.99)
 - CRP : 0.77 (0.65-0.89)

} P = 0.70

} P = 0.002

PCT dans les méningites

PCT dans les méningites

Problématique clinique

Méningite bactérienne (ou virale) ?

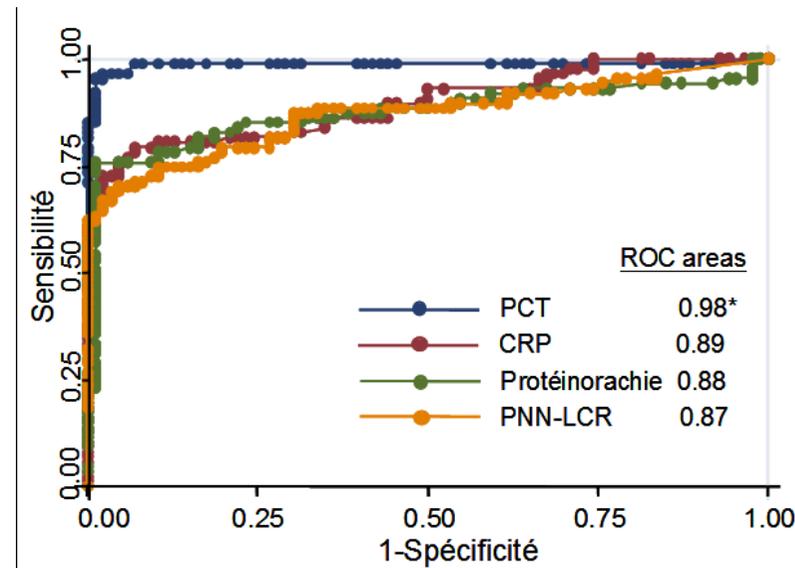
- **Prévalence = 5-10%**
- **Morbidité élevée**
- **Mortalité 5-7%**

• Hospitalisations:	200,000 jours/an
• Durée moyenne d'hospitalisation:	5 jours/patient
• Coût moyen/patient:	5000 \$
• Estimation du coût total annuel:	250 à 300 Million \$

➤ Prédire la méningite virale, sans «rater» une méningite bactérienne

SERUM PROCALCITONIN AND OTHER BIOLOGIC MARKERS TO DISTINGUISH BETWEEN BACTERIAL AND ASEPTIC MENINGITIS

FRANCOIS DUBOS, MD, FLORENCE MOULIN, MD, VINCENT GAJDOS, MD, NATHALIE DE SUREMAIN, MD, SANDRA BISCARDI, MD, PIERRE LEBON, MD, JOSETTE RAYMOND, MD, PhD, GERARD BREART, MD, DOMINIQUE GENDREL, MD, AND MARTIN CHALUMEAU, MD, PhD



J Pediatrics, 2006

Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children

A European Multicenter Case Cohort Study

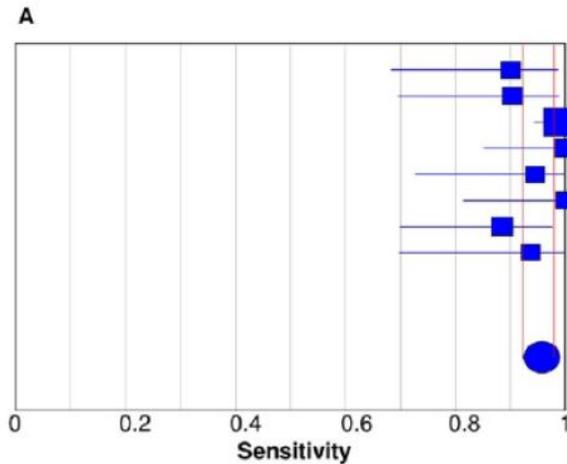
François Dubos, MD; Bartosz Korczowski, MD; Denizmen A. Aygun, MD; Alain Martinot, MD; Cristina Prat, MD, PhD; Annick Galetto-Lacour, MD; Juan Casado-Flores, MD; Erdal Taskin, MD; Francis Leclerc, MD; Carlos Rodrigo, MD, PhD; Alain Gervais, MD; Sandrine Leroy, MD, PhD; Dominique Gendrel, MD; Gérard Bréart, MD; Martin Chalumeau, MD, PhD

Arch Pediatr Adolesc Med. 2008

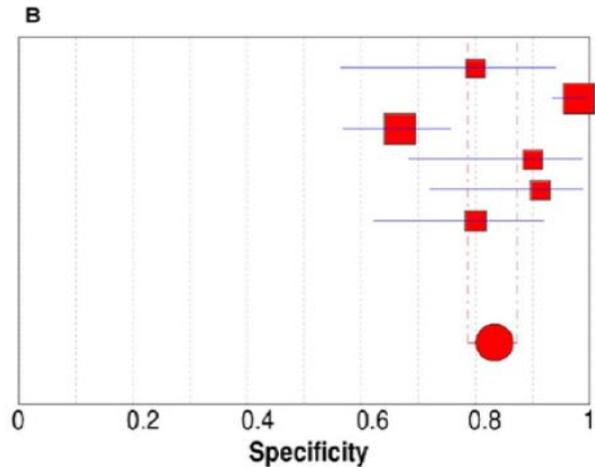
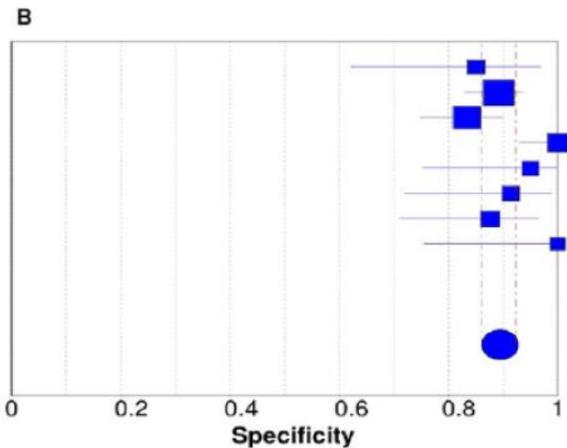
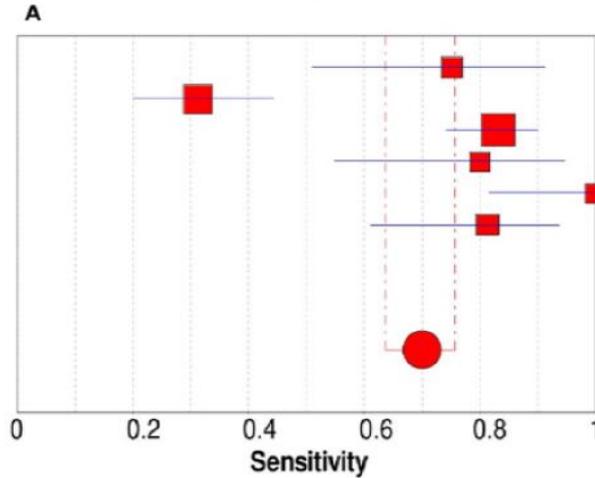
PCT dans les méningites

Revue systématique

PCT



CRP



“Our meta-analysis demonstrates that serum PCT assay is a highly accurate and powerful test for rapidly differentiating between bacterial and viral meningitis in children.”

PCT dans les méningites

Recommandations

La PCT est performante pour distinguer précocement les méningites bactériennes des méningites virales. Une méta-analyse regroupant 13 articles avec un total de 1 774 enfants admis pour sepsis ou méningite rapporte une sensibilité de 83 à 100 % pour le diagnostic des méningites bactériennes et une spécificité de 70 à 100 %, globalement meilleures que celles de la CRP [21]. La PCT au seuil de 0,5 ng/ml semble un bon marqueur biologique, indépendant, pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 99 % (IC 95 % = 97-100) et une spécificité de 83 % (IC 95 % = 76-90).

Le jury recommande de réaliser un dosage de procalcitonine sérique pour aider au diagnostic de méningite bactérienne.

PCT dans les infections materno-foetales

PCT dans les infections materno-foetales

Problématique clinique

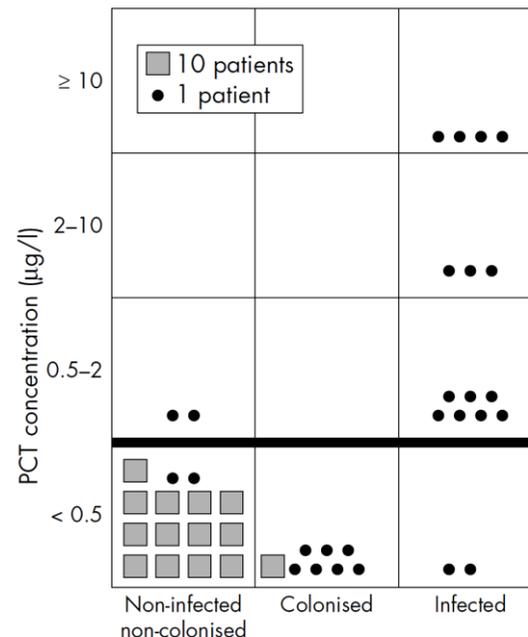
- Rare (0,4‰ des nouveau-nés)
- Grave (10% de décès)
- Diagnostic par excès, pression antibiotique
 - Intérêt des marqueurs de l'infection ?

CDC, 2010

Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection

N Joram, C Boscher, S Denizot, V Loubersac, N Winer, J C Roze, C Gras-Le Guen

- PCT mesurée dans le sang de cordon comme marqueur d'IMF précoce
- Étude monocentrique prospective, design cas-témoins
- Trois groupes : IMF / colonisation / pas d'infection ni colonisation
- **167** nouveau-nés suspects d'IMF + 30 témoins



Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study

- PCT mesurée dans le sang de cordon comme marqueur d'IMF précoce
- Étude monocentrique
- Trois groupes : IMF certaine / probable / exclue
- 12485 nouveau-nés dont **2151** avec PCT
- 26 IMF (certaine, n= 3 ; probable, n = 23) donc probabilité pré-test 1,2%
- Meilleur seuil de PCT 0.6 ng/ml :
 - AUC ROC 0.96 (CI 95% 0.95-0.98).
 - Sensibilité 0.92 (0.75-0.98)
 - Spécificité 0.97 (0.96-0.98),
 - Probabilité post-test si PCT+ : 28%
 - Probabilité post-test si PCT - : 0.001%

Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIInS)

- Essai randomisé multicentrique
- Quatre groupes : IMF prouvée/ probable / possible / exclue
- **1710** nouveau-nés suspects d'IMF, 866 groupe PCT, 844 groupe standard
- Primary outcome : durée d'ATB
- Intervention (seulement si IMF possible ou exclue):
 - groupe PCT (n=866) : arrêt ATB si 2 valeurs PCT négatives
 - Groupe contrôle : IMF possible 5-7 jours, IMF exclue 36-72h
- IMF certaine, n= 27; probable, n = 161; possible, n = 788; exclue, n = 710

“For the procalcitonin group, the duration of antibiotic therapy was reduced (intention to treat: 55,1 vs 65,0 h, $p < 0,0001$; per protocol: 51,8 vs 64,0 h; $p < 0,0001$).”

PCT dans les pneumonies

PCT dans les pneumonies

Problématique clinique

Origine bactérienne ou virale ?

Prédiction des bactériémies ?

Prédiction de la réponse aux bêta-lactamines ?

PCT pour réduire la durée de l'antibiothérapie ?

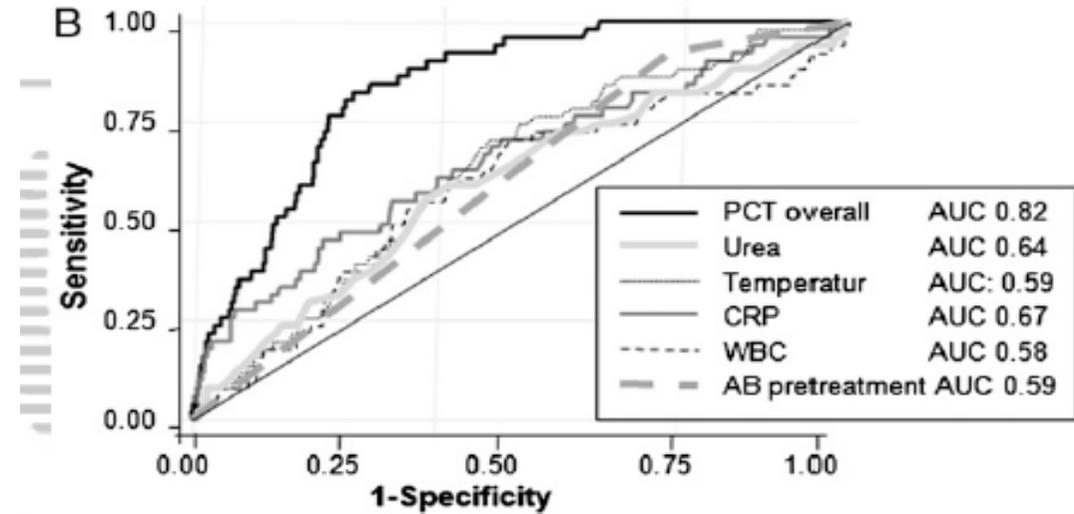
PCT dans les pneumonies

Prédiction des bactériémies

Procalcitonin Levels Predict Bacteremia in Patients With Community-Acquired Pneumonia

A Prospective Cohort Trial

Fabian Müller, MD; Mirjam Christ-Crain, MD; Thomas Bregenzer, MD; Martin Krause, MD; Werner Zimmerli, MD; Beat Mueller, MD; and Philipp Schuetz, MD; for the ProHOSP Study Group*



Muller, *Chest*, 2010

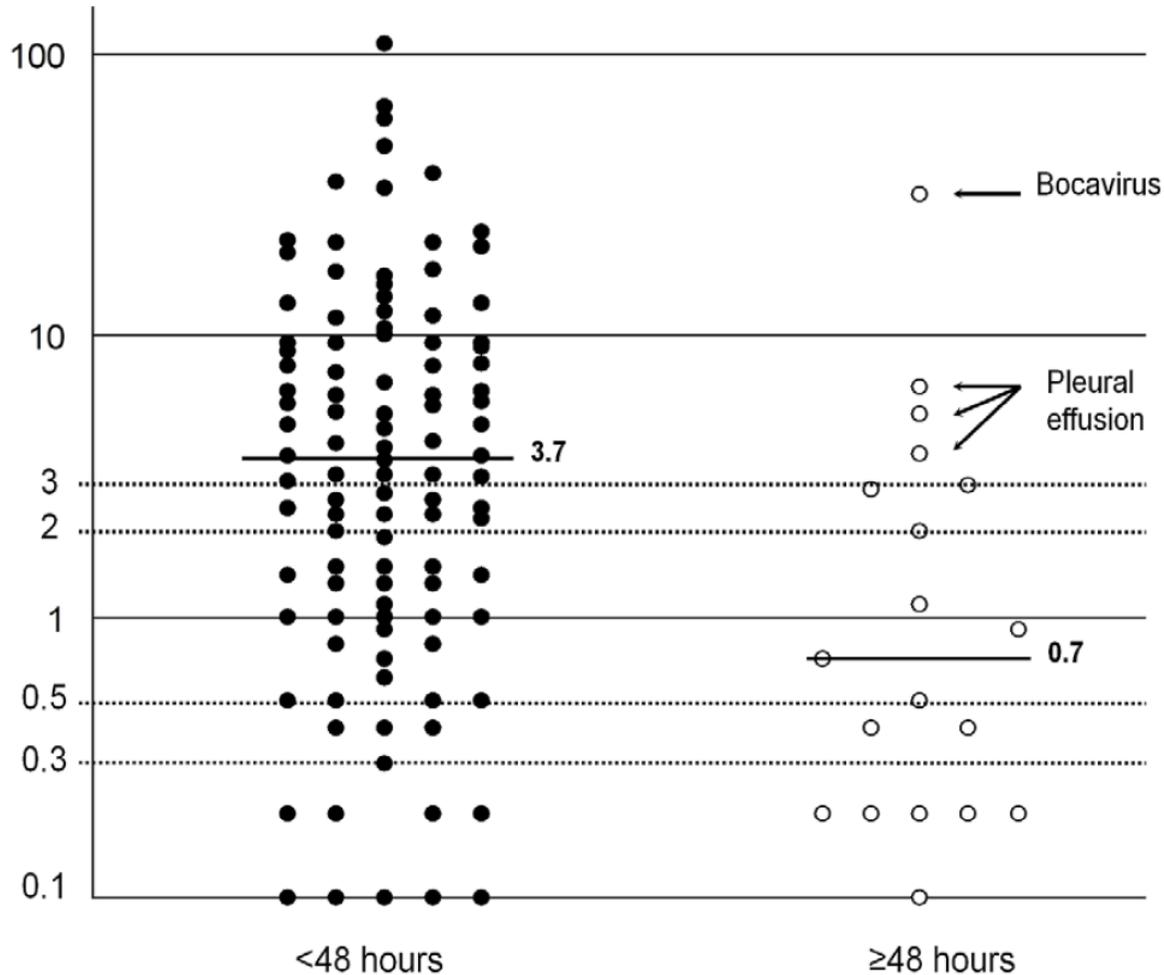
Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia

CRISTIANA M. NASCIMENTO-CARVALHO¹, MARIA-REGINA A. CARDOSO², ALDINA BARRAL³, CÉSAR A. ARAÚJO-NETO⁴, SYLVIE GUERIN⁵, ANNIKA SAUKKORIPI⁶, MIKA PALDANIUS⁶, RAIJA VAINIONPÄÄ⁷, PIERRE LEBON⁵, MAIJA LEINONEN⁶, OLLI RUUSKANEN⁸ & DOMINIQUE GENDREL⁵

Nascimento-Carvalho, *SJID*, 2010

PCT dans les pneumonies

Réponse aux bêta-lactamines



Pneumonies communautaires

- 125 enfants
- Monocentrique
- Rétrospectif
- Obtention de l'apyrexie sous β -lactamine

PCT dans les pneumonies

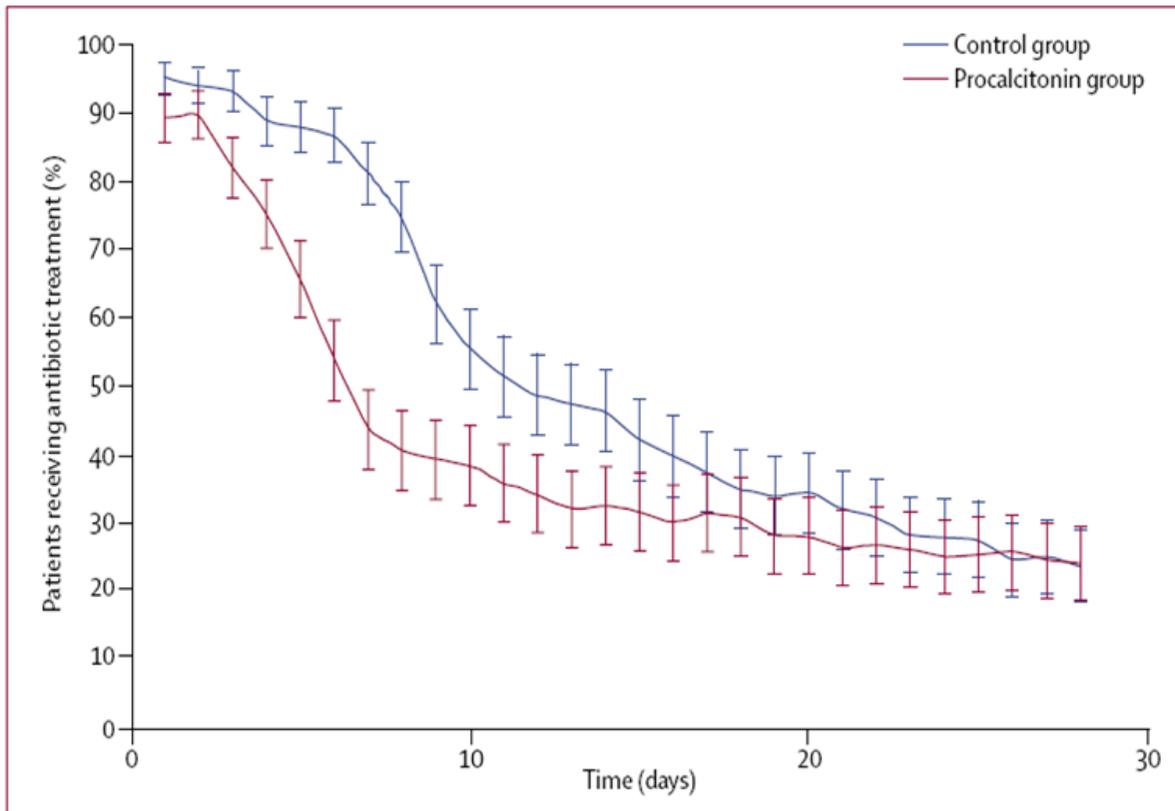
Pour guider l'antibiothérapie

- Multicenter, noninferiority, randomized controlled trial
- Emergency departments of 6 tertiary care hospitals in Switzerland
- 1359 patients
- **The mean duration of antibiotics exposure in the PCT vs control groups was lower in all patients**
(5.7 vs 8.7 days; relative change, -34.8%)

PCT dans les pneumonies

Pour guider l'antibiothérapie

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial



PCT dans les pneumonies

Pour guider l'antibiothérapie

Adultes

Christ-Crain et al. Am J Respir Crit Care Med 2006

Briel et al. Arch Intern Med 2008

Nobre et al. Am J Respir Crit Care Med 2008

Schuetz et al. JAMA 2009

Hochreiter et al. Crit Care 2009

Stolz et al. Eur Respir J 2009

Burkhardt et al. Eur Respir J 2010

Bouadma et al. Lancet 2010

...

- **“We studied 6708 participants from 26 trials in 12 countries.**
- **Procalcitonin guidance was associated with a 2.4-day reduction in antibiotic exposure (5.7 versus 8.1 days, 95% CI -2.71 to -2.15, P < 0.001)”**

Enfants

Esposito et al. Respir Med 2011

Baer et al. Plos One 2013

- **La PCT est actuellement le meilleur biomarqueur d'infection bactérienne chez l'enfant**
- **Chez l'enfant, intérêt clinique démontré dans :**
 - Fièvre sans point d'appel chez le nourrisson
 - Méningites
 - Infections urinaires
 - Infections materno-fœtales
 - Pneumonies

Vue d'ensemble

Histoire d'un biomarqueur

Recommandations

Revue systématique et
méta-analyses

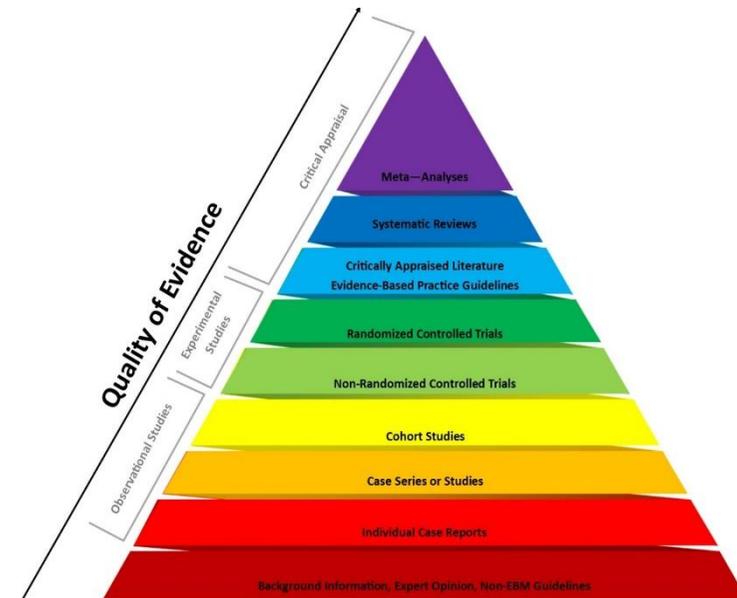
Études interventionnelles

- Essais randomisés
- Essais non-randomisés (avant-après)

Études observationnelles :

- Cohortes
- Études cas – témoins

Données pré-cliniques
et expérimentales



temps