

# Tests ou scores d'aide au diagnostic des méningites bactériennes :

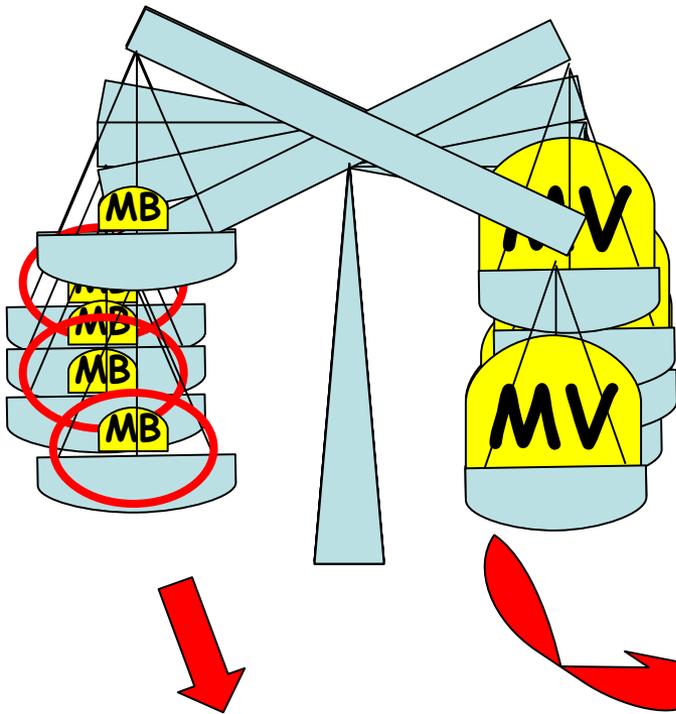
## Expérience chez l'enfant

F. Dubos<sup>1,2,3</sup>, M Chalumeau<sup>2,3</sup>, D. Gendrel<sup>2</sup>

1- Laboratoire d'Epidémiologie Clinique, Service de Pédiatrie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP et Université Paris Descartes; 2- Service des urgences pédiatriques et maladies infectieuses, CHU Lille et Université Lille-2; 3- INSERM U149

# Problématique

Prédire la MV, sans «rater» une MB



## Viral Meningitis-Associated Hospitalizations in the United States, 1988–1999

*Neuroepidemiology 2003;22:345-52*

Nino Khetsuriani<sup>a</sup> Eva S. Quiroz<sup>a,b</sup> Robert C. Holman<sup>c</sup> Larry J. Anderson<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Respiratory and Enteric Viruses Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases (DVRD), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <sup>b</sup>Epidemic Intelligence Service, Epidemiology Program Office, CDC, and <sup>c</sup>Office of the Director, DVRD, CDC, Atlanta, Ga., USA

### MB

- Prévalence = 6-10%
- Morbidité élevée
- Mortalité 5-7%

- Hospitalisations:
- Durée moyenne d'hospitalisation:
- Coût moyen/patient:
- Estimation du coût total annuel:

200,000 jours/an  
5 jours/patient  
5000 \$  
250 à 300 Million \$

- Critères cliniques ou biologiques
- Un seul critère est insuffisant [Michelow, *Ped Infect Dis J* 2000 ; Tataru, *Pediatr Int* 2000]
- Combinaison de critères.
- Règles à validées.

# Exemples de règles

## Scores

- Spanos et al, Eur JAMA 1989
- Hoen et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995
- Jaeger et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000
- Bonsu et al, Pediatr Infect Dis J 2004

$$\text{ATB si } p_{MB} = 1/(1+e^{-L}) \geq 0,1$$

## Listes d'items

- Freedman et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2001
- Nigrovic et al, Pediatrics 2002
- Boutoille et al, Presse Med 2004
- Chavanet et al, J Infect 2006

**ATB si  $\geq 1$   
critère présent**

## Tableau décisionnel : combinaison de scores

- Oostenbrink et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2002

Garçon de 3 ans



2 jours de fièvre avec :

- vomissements
- raideur de nuque
- pas de purpura
- conscience normale
- pas de convulsions

**LCR** {

- Gram = négatif,
- Protéines = 0,39 g/l,
- Glucose = 3,2 mmol/l
- GB = 300/mm<sup>3</sup>
- PNN = 225/mm<sup>3</sup>

**Sang** {

- GB = 20 500/mm<sup>3</sup>,
- PNN = 18 245/mm<sup>3</sup>,
- CRP = 57 mg/l,
- Glucose = 3,5 mmol/l

règles

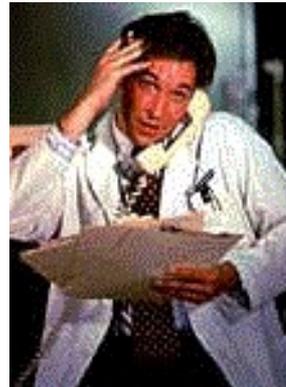


Virale? Bactérienne?

règle Jeager

$$pMB = 1/(1+e^{-L}) = 0,05$$

Pas d'ATB



règle Nigrovic

2/5 items: +

ATB

# Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis

F Dubos, B Lamotte, F Bibi-Triki, F Moulin, J Raymond, D Gendrel, G Bréart, M Chalumeau

## Reproductibilité & Comparaison de 5 Règles de Décision Clinique

### PREMEN I

Saint Vincent-de-Paul Hospital, AP-HP, Paris 5 University  
Clinical Epidemiology Unit, Department of Pediatrics, Pediatric Emergency  
Unit, Laboratory of Microbiology

INSERM U149, Epidemiological Research Unit

Paris, France

# Règles testées

## (post-vaccination contre *H. influenzae b*)

### Scores

Jaeger: score (= L) [protéinorachie, PNN-LCR, GB sériques, glycémie]

Bonsu: score (= L) [protéinorachie, PNN-LCR, âge]

ATB si  
 $p_{MB} = 1/(1+e^{-L}) \geq 0,1$

### Listes d'items

Freedman: [Âge, leucocytorachie, protéinorachie, Gram, glycorachie, ratio de glucose, PNN immatures]

Nigrovic: [Gram, PNN-LCR, convulsions, protéinorachie, PNN sériques,]

ATB si  $\geq 1$   
critère présent

### Tableau décisionnel

Oostenbrink: [Score clinique  
Score sur LCR]

CSF Score	Clinical Risk Score			
	9.5-10.4	10.5-12.9	13-19.9	$\geq 20$
-5 to -3.5				
-3 to -2.5				
-2 to 0.5				
1 to 4				

ATB

Combination of the clinical risk score with cerebrospinal fluid (CSF) score (n=227). Gray-shaded boxes indicate no indication for treatment, including 69 children without bacterial meningitis; black-shaded boxes, indication for treatment, including 59 children without and 99 with bacterial meningitis.



Application à une cohorte monocentrique d'enfants

## Analyses

- 1- Calcul des « scores » pour chaque patient; Se et Sp de chaque règle.
- 2- Comparaison des différentes règles:
  - *Chi-2 en série appariée*
  - *Critères d'applicabilité clinique*

## Sélection de la meilleure règle

- Sensibilité de 100 %
- Spécificité la meilleure à sensibilités égales de 100 %
- Facilité d'utilisation selon les critères d'applicabilité

**Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine.**

**Stiell IG, Wells GA.** *Ann Emerg Med* 1999; 33: 437-47

Division of Emergency Medicine, Departments of Medicine, Epidemiology and Community Medicine, Ottawa Hospital Loeb Health Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

# Résultats

Recueil : MV de 2000 à 2004  
MB de 1995 à 2004

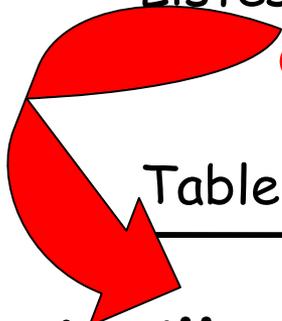
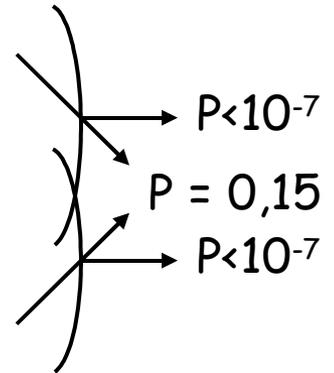
166 patients analysables [ Age médian 4,7 ans (EIQ = [1,0 - 6,8 ans])  
70 % de garçons

↳ 20 Méningites bactériennes, | 9 pneumocoques  
| 9 méningocoques  
| 1 streptocoque B  
| 1 *Haemophilus influenzae*

↳ 146 Méningites virales,  
prouvées (n = 83)  
probables (n = 63)

# Sensibilité et spécificité de chaque règle

Règles	Auteurs	Se	Sp
Scores	<del>Hoehn</del>	0,94	0,92
	Bonsu	1,00	<u>0,57</u>
Listes	<del>Freedman</del>	1,00	<u>0,13</u>
	Nigrovic	1,00	<u>0,66</u>
Table	<del>Oostenbrink</del>	0,83	0,72



**Meilleure applicabilité**

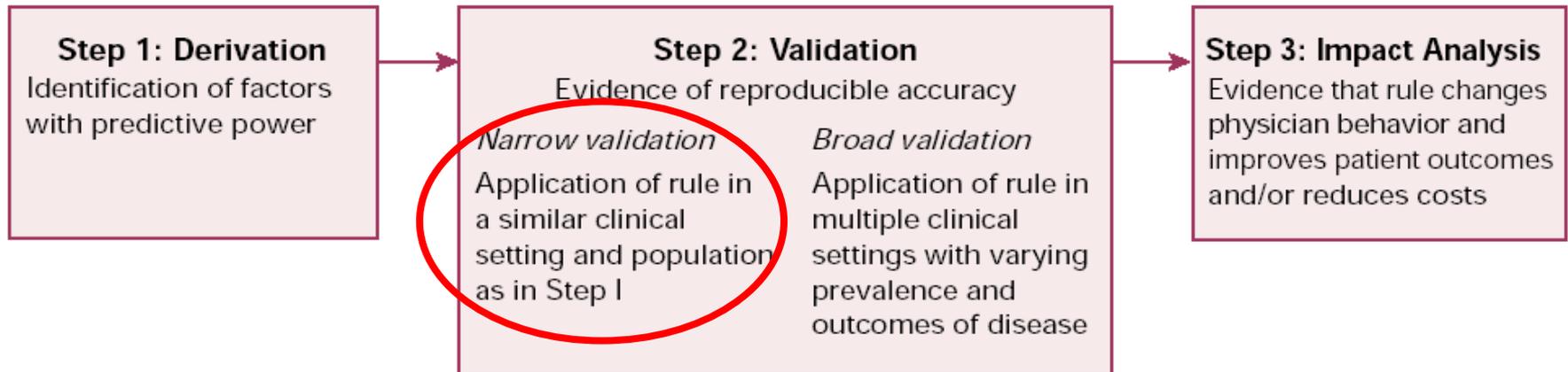
**= BMS**

(liste simple de 5 items)

Variables	Seuils
- Convulsions	Oui/Non
- Coloration de Gram sur LCR	Positif/Négatif
- Neutrophiles dans le LCR	1000/mm <sup>3</sup>
- Protéinorachie	0,8 g/l
- Neutrophiles dans le sang	10 000/mm <sup>3</sup>

# Niveau de preuve

## Development and Testing of a Clinical Prediction Rule



Level of Evidence

IV

III

II

I

# Clinical Prediction Rule for Identifying Children With Cerebrospinal Fluid Pleocytosis at Very Low Risk of Bacterial Meningitis

Lise E. Nigrovic, MD, MPH

Nathan Kuppermann, MD, MPH

Charles G. Macias, MD, MPH

Christopher R. Cannavino, MD

Donna M. Moro-Sutherland, MD

Robert D. Schremmer, MD

Sandra H. Schwab, MD

Dewesh Agrawal, MD

Karim M. Mansour, MD

Jonathan E. Bennett, MD

Yiannis L. Katsogridakis, MD, MPH

Michael M. Mohseni, MD

Blake Bulloch, MD

Dale W. Steele, MD

Ron L. Kaplan, MD

Martin I. Herman, MD

Subhankar Bandyopadhyay, MD

Peter Dayan, MD, MSc

Uyen T. Truong, MD

Vincent J. Wang, MD

Bema K. Bonsu, MD

Jennifer L. Chapman, MD

John T. Kanegaye, MD

Richard Malley, MD

for the Pediatric Emergency Medicine

**Context** Children with cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis are routinely admitted to the hospital and treated with parenteral antibiotics, although few have bacterial meningitis. We previously developed a clinical prediction rule, the Bacterial Meningitis Score, that classifies patients at very low risk of bacterial meningitis if they lack all of the following criteria: positive CSF Gram stain, CSF absolute neutrophil count (ANC) of at least 1000 cells/ $\mu$ L, CSF protein of at least 80 mg/dL, peripheral blood ANC of at least 10 000 cells/ $\mu$ L, and a history of seizure before or at the time of presentation.

**Objective** To validate the Bacterial Meningitis Score in the era of widespread pneumococcal conjugate vaccination.

**Design, Setting, and Patients** A multicenter, retrospective cohort study conducted in emergency departments of 20 US academic medical centers through the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. All children aged 29 days to 19 years who presented at participating emergency departments between January 1, 2001, and June 30, 2004, with CSF pleocytosis (CSF white blood cells  $\geq$ 10 cells/ $\mu$ L) and who had not received antibiotic treatment before lumbar puncture.

**Main Outcome Measure** The sensitivity and negative predictive value of the Bacterial Meningitis Score.

**Results** Among 3295 patients with CSF pleocytosis, 121 (3.7%; 95% confidence interval [CI], 3.1%-4.4%) had bacterial meningitis and 3174 (96.3%; 95% CI, 95.5%-96.9%) had aseptic meningitis. Of the 1714 patients categorized as very low risk for bacterial meningitis by the Bacterial Meningitis Score, only 2 had bacterial meningitis (sensitivity, 98.3%; 95% CI, 94.2%-99.8%; negative predictive value, 99.9%; 95% CI, 99.6%-100%), and both were younger than 2 months old. A total of 2518 patients (80%) with aseptic meningitis were hospitalized.

**Conclusions** This large multicenter study validates the Bacterial Meningitis Score prediction rule in the era of conjugate pneumococcal vaccine as an accurate decision support tool. The risk of bacterial meningitis is very low (0.1%) in patients with none of the criteria. The Bacterial Meningitis Score may be helpful to guide clinical decision making for the management of children presenting to emergency departments with CSF pleocytosis.

# Etude de validation de la sensibilité du BMS

Registre National des MB  
Janv 2001 → Fév 2005

1637  
patients

## 634 ayant un critère d'exclusion

- 257 âge < 29 jrs ou ≥ 18 ans
- 186 purpura fulminans
- 90 cellules dans le LCR < 7/mm<sup>3</sup>
- 50 immunodépression
- 36 affections neurochirurgicales
- 11 méningites chroniques
- 4 GR dans le LCR > 10,000/mm<sup>3</sup>

114 ≥ 1 critère d'inclusion manquant

889  
patients

Age moyen = 3 ans

Bactéries	No.	%
<i>Neisseria meningitidis</i>	395	44,4
serogroup B	232	26,1
serogroup C	130	14,6
serogroup A, W135 or Y	11	1,2
unknown group	22	2,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	374	42,1
<i>Streptococcus B</i>	50	5,6
Other <i>Streptococcus</i>	9	1,0
<i>Haemophilus influenzae b</i>	22	2,5
Other bacteria*	39	4,4
Total	889	100,0

\**Escherichia coli* (19),  
*Haemophilus influenzae* non-b type (13),  
*Listeria monocytogenes* (4), *Pasteurella multocida* (2),  
*Fusobacterium necrophorum* (1)

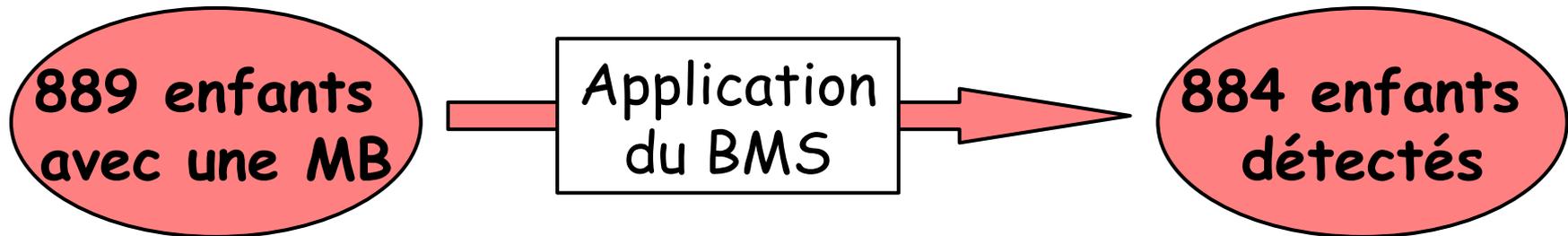
# SENSITIVITY OF THE BACTERIAL MENINGITIS SCORE ON 889 CHILDREN

## WITH BACTERIAL MENINGITIS

FRANÇOIS DUBOS, MD; FRANCE DE LA ROCQUE, MD; CORINNE LEVY, MD; EDOUARD BINGEN, MD; YANNICK AUWARD, MD; ROBERT COHEN, MD; GÉRARD BRÉART, MD; THE BACTERIAL MENINGITIS STUDY GROUP, DOMINIQUE GENDREL, MD; MARTIN CHALUMEAU, MD, PHD

*J Pediatr, en révision*

### PREMEN II

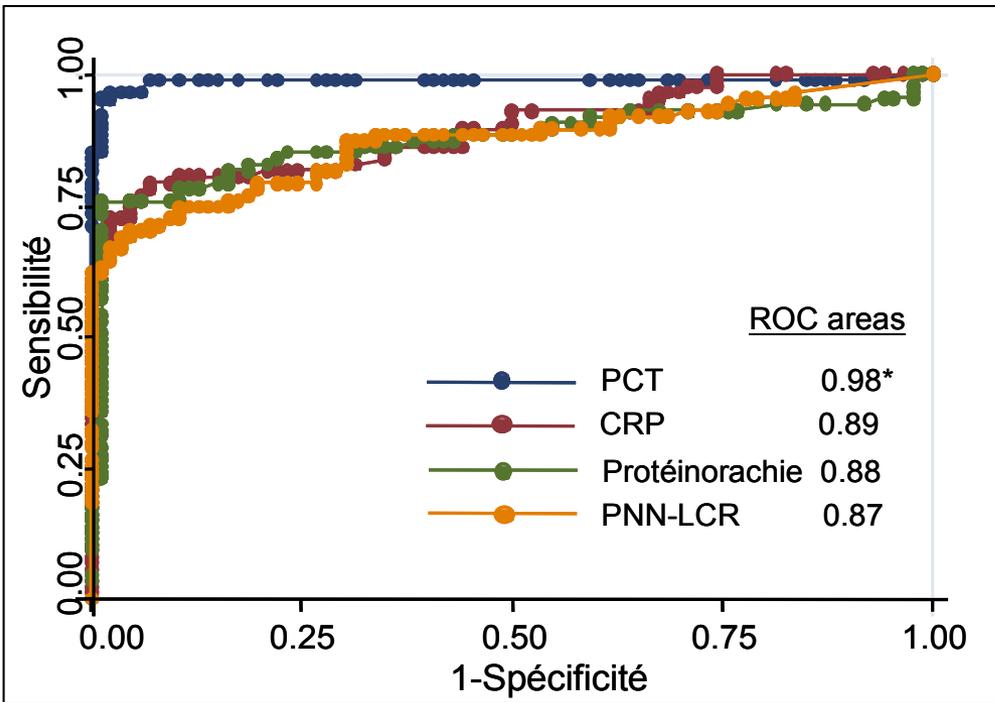


- Sensibilité du BMS = 99,3% (IC 95% = 98,8-99,9)
- 5 patients non identifiés;  
4/5 avaient une méningite à méningocoque
- Affinement possible pour détecter les faux négatifs

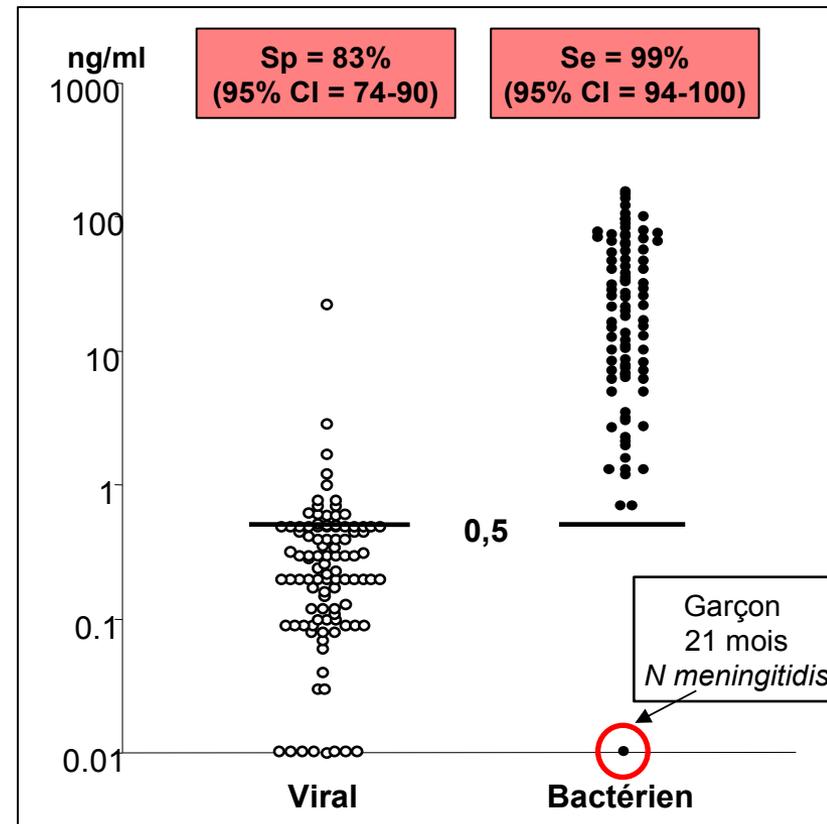
# SERUM PROCALCITONIN AND OTHER BIOLOGIC MARKERS TO DISTINGUISH BETWEEN BACTERIAL AND ASEPTIC MENINGITIS

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 Pediatr* 2006;149:72-6)



## PREMEN III & IV

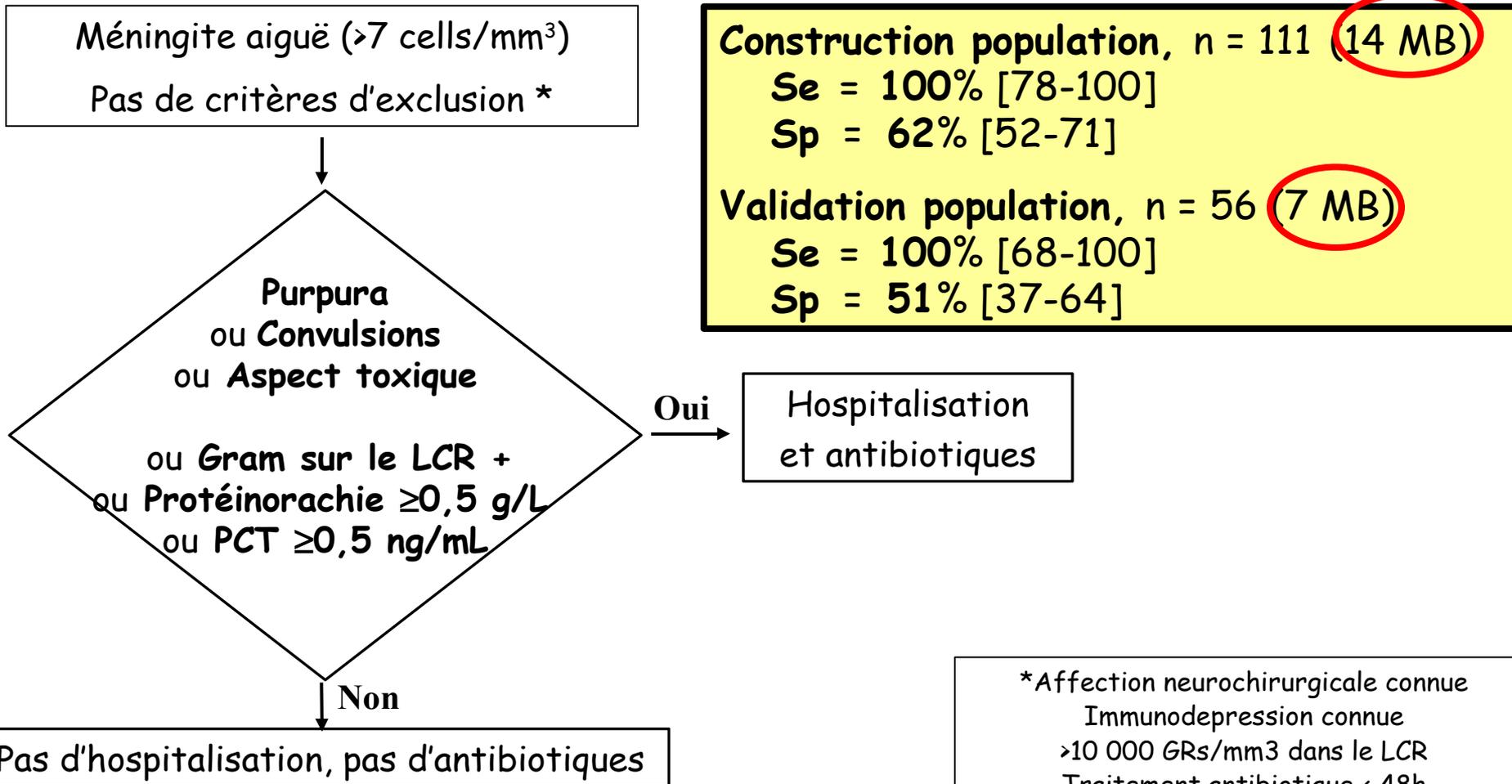


**Procalcitonin to Distinguish between Bacterial and Aseptic Meningitis: a European Multicenter Validation Study**

F Dubos et al, *ESPID*, Basel 2006

# Le Meningitest®

= un affinement du BMS



# Validation de la sensibilité du Méningitest®

Analyse secondaire de cohortes, publiées ou non :

6 centres de 5 pays Européens, n = 198 (96 MB)

(B Korczowski, Rzeszów-Pologne, AD Aygun, E Taskin, Firat-Turquie, F Leclerc, A Martinot, Lille-France, C Prat, C Rodrigo, J Casado-Flores, Badalone et Madrid-Espagne, A Galetto-Lacour, A Gervaix, Genève-Suisse)



## Performance du Méningitest®

Se = 100% [96-100]

Sp = 37% [28-47]

## Performance du BMS

Se = 100% [96-100]

Sp = 62% [54-72]

# Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis

Journal of Infection (2006) xx, 1–9

Pascal Chavanet <sup>a,\*</sup>, Céline Schaller <sup>a</sup>, Corine Levy <sup>b</sup>, Juan Flores-Cordero <sup>c</sup>,  
Max Arens <sup>d</sup>, Lionel Piroth <sup>a</sup>, Edouard Bingen <sup>b</sup>, Henri Portier <sup>a</sup>

<u>Variables</u>	<u>Seuils</u>
GB dans le LCR	> 1800/ml
PNN dans le LCR	> 80%
Protéines dans le LCR	> 1,2g/l
Glucose ratio (LCR/sang)	< 0,3

Performance en monocentrique (125 enfants, MB = 19) :

⇒ Se = 100%, Sp = 85%

Etude de validation de la sensibilité (MB = 457) :

⇒ Se = 92% (soit 37 MB non détectées)

# Conclusion (1)

## Quand prescrire des antibiotiques

---

- Toujours = recommandations actuelles
- MAIS : Abstention antibiotique sur des critères implicites (Nigrovic, JAMA 2007)
- Prescription sélective, basé sur les preuves :
  - ⇒ quand les règles de décision performantes auront subit leur processus complet de validation

# Conclusion (2)

- Le BMS a atteint un niveau de preuve élevé (niveau II)
  - $Se > 99\%$
  - $Sp > 60\%$
- Quelques rares patients ayant une MB non détectés
- Le Méningitest® a également un haut niveau de preuve.  
 $Sp \text{ Méningitest}^{\circledR} < Sp \text{ BMS}$  sur les études de validation
- Des études d'impact sont maintenant nécessaires

