

Place de la PCT dans la Prescription ATB chez l'Enfant

Pr Christèle GRAS-LE GUEN

Réanimation et Urgences Pédiatriques
Hôpital Mère Enfant CHU NANTES

Prédire l'infection bactérienne chez l'enfant: un défi pour le clinicien !

- ▶ Fièvre: 1^{er} motif de consultation soins primaires et Urgences Pédiatriques (20%)
- ▶ Entre 3 et 6 épisodes fébriles/an jeune enfant;
 - ▶ 4 consultations/an/enfant avant 1 an
 - ▶ Hay, Fam Pract 2005, Heffeman, Emerg Inf Dis 2004 ;Alpern Pediatr emerg Care 2006
- ▶ **Difficultés pour professionnels de santé à identifier Infection Bactériennes Sévère (IBS)**
 - ▶ Van den Bruel Lancet 2010)
- ▶ Retard au Dg = conséquences graves, voire fatales
 - ▶ Identification précoce IBS associée à un meilleur pronostic
 - ▶ Simpkins PIDJ 2009; Newman-Toker JAMA 2009
 - ▶ Kumar Crit Care Med 2006
- ▶ 1^{eres} causes de décès de l'enfant; 1^{ers} motifs de plainte ...

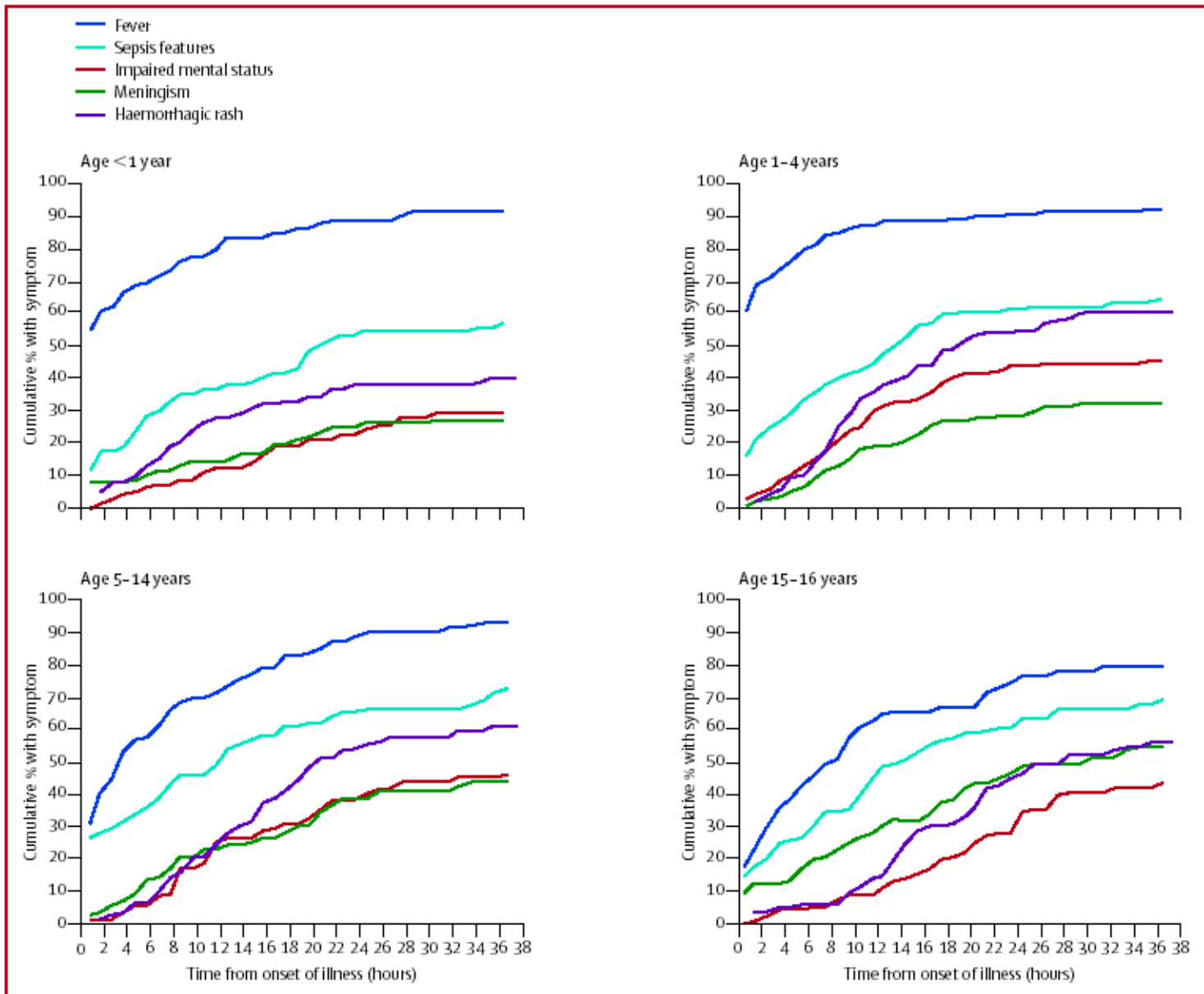


Figure: Development of clinical features over time

Sepsis features=abnormal skin colour, cold hands and feet, or leg pain; impaired mental state=unconsciousness, confusion or delirium, or seizure; meningism=neck stiffness or photophobia.

Un défi pour le clinicien !

- ▶ Infections bactériennes sévères devenues rares
- ▶ 7,2% en Australie Craig JC, BMJ 2010
 - ▶ 3,4% d'infections urinaires
 - ▶ 3,4% de pneumonies
 - ▶ 0,4% de bactériémies
 - ▶ 0,1% de méningites
- ▶ Sensibilité du clinicien: 10-50%;
- ▶ Spécificité: 90-100% !

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

Jonathan C Craig, senior staff specialist,^{1,2} Gabrielle J Williams, clinical researcher,¹ Mike Jones, senior lecturer,^{1,3} Miriam Codarini, PhD student,¹ Petra Macaskill, associate professor of biostatistics,¹ Andrew Hayen, senior lecturer in biostatistics,¹ Les Irwig, professor of epidemiology,¹ Dominic A Fitzgerald, senior staff specialist,⁴ David Isaacs, senior staff specialist,⁵ Mary McCaskill, senior staff specialist⁶

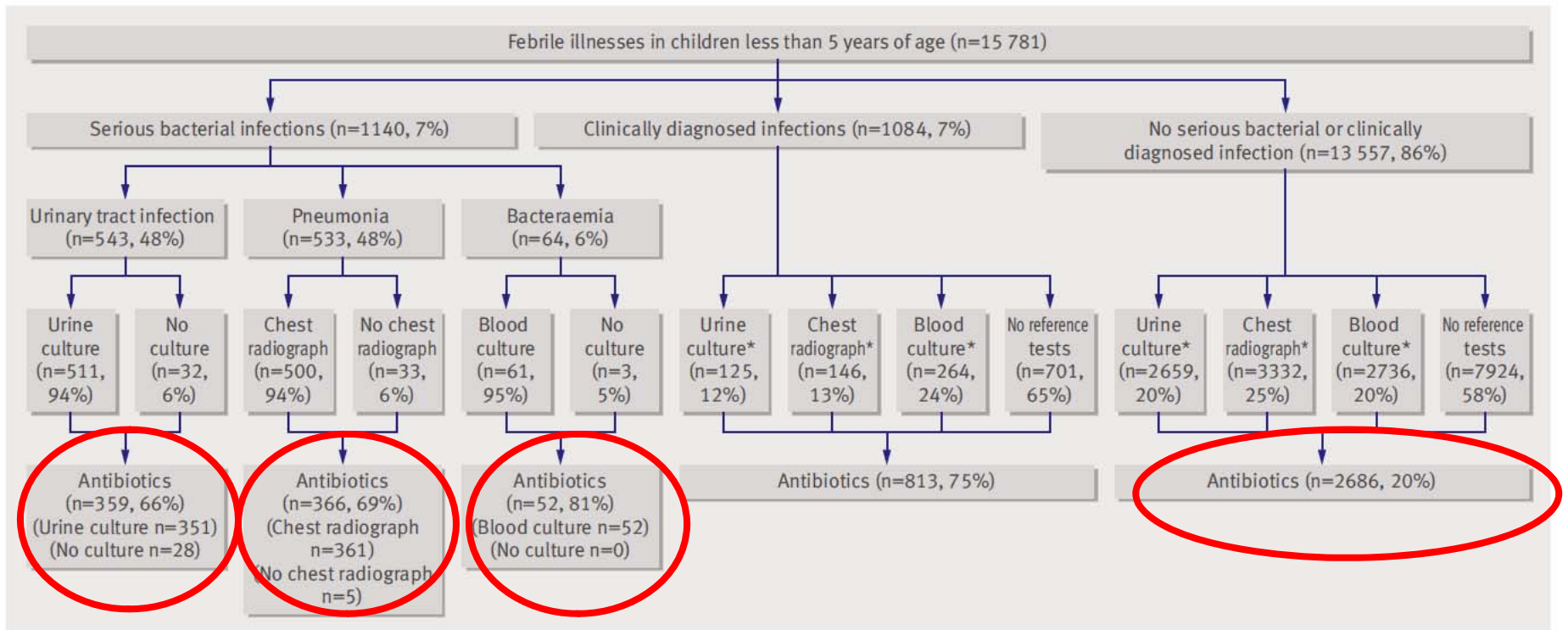
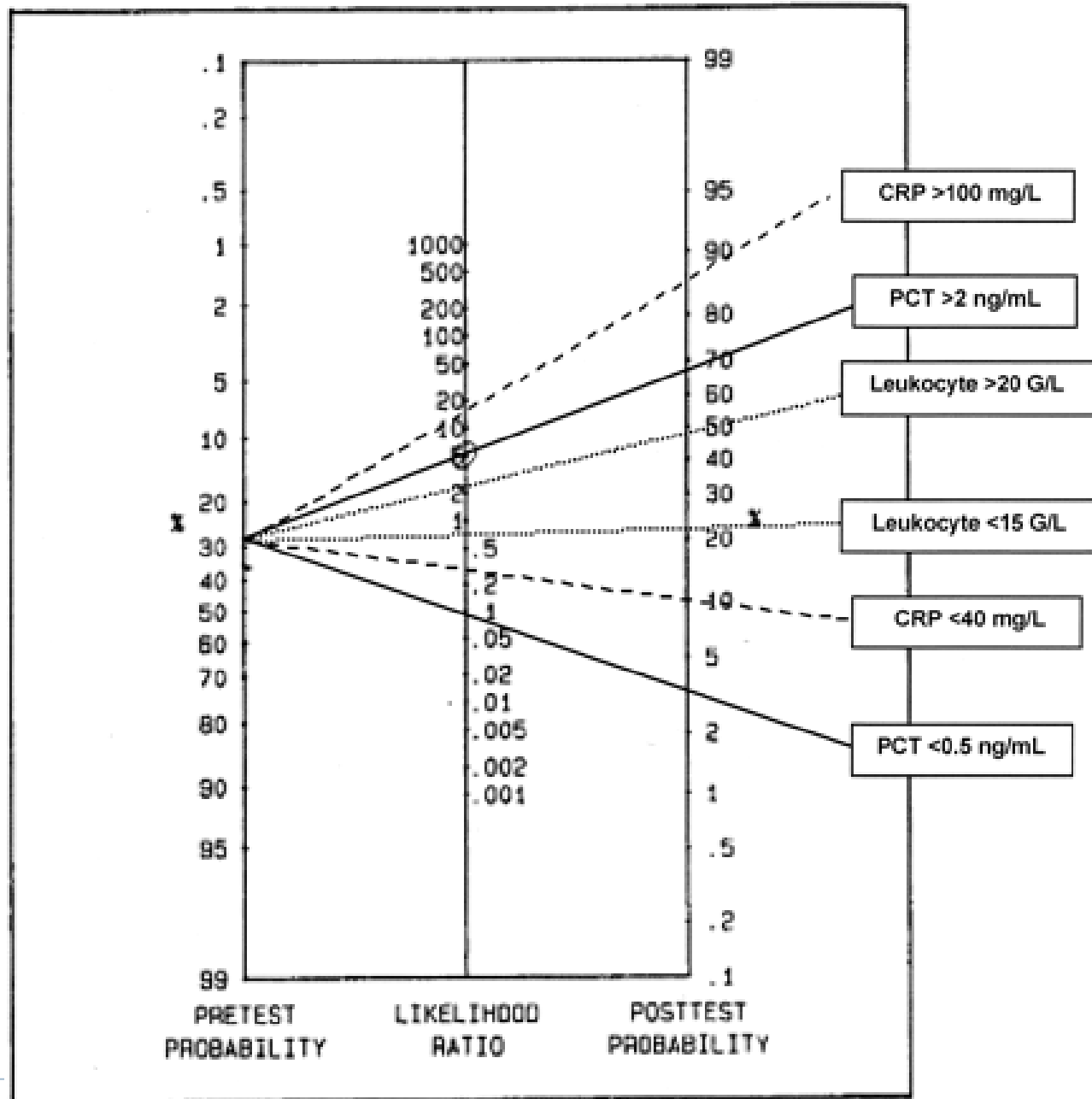
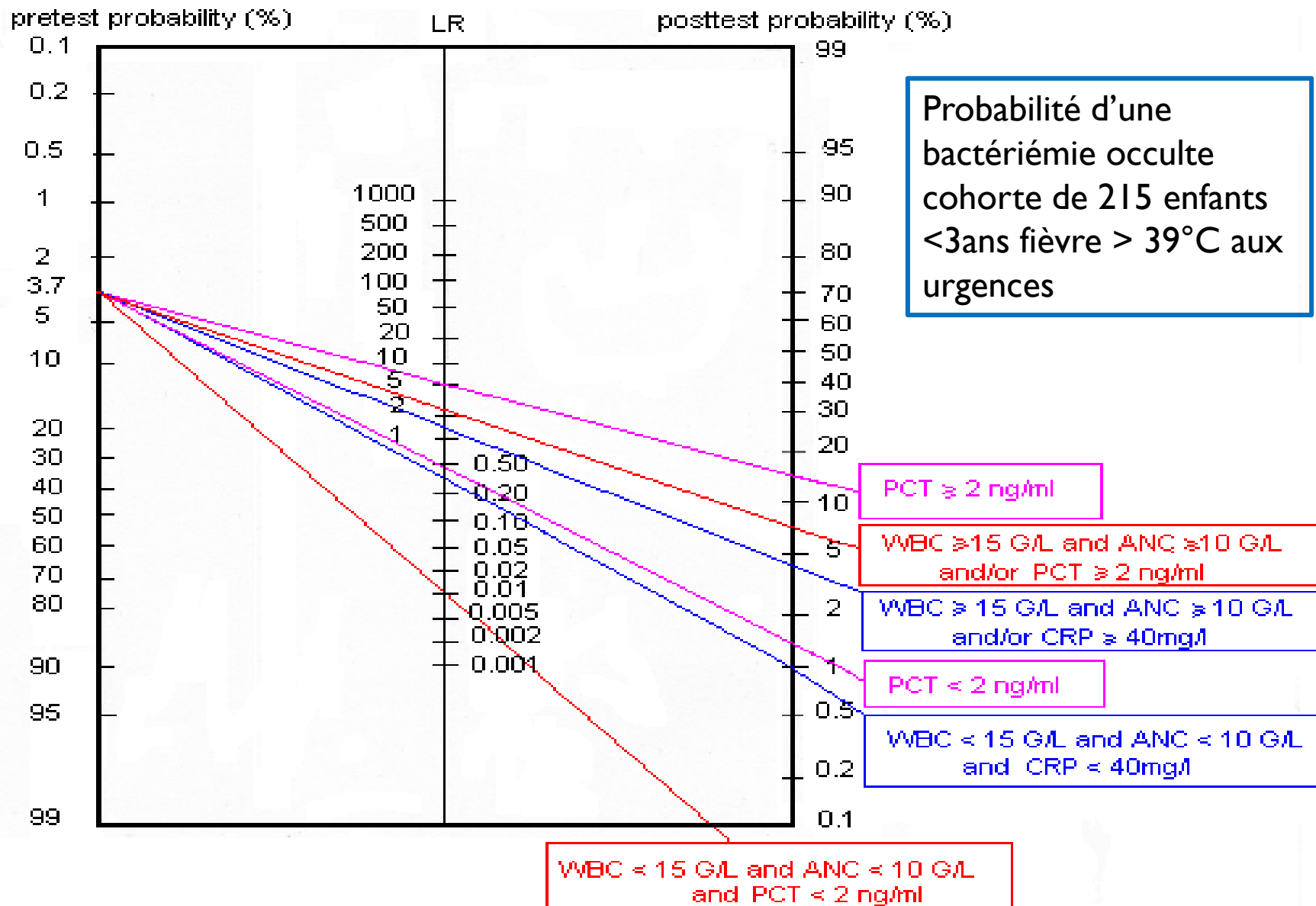


Fig 2 | Frequency of testing and antibiotic administration in the emergency department among children less than 5 years of age with febrile illness. *Children with more than one reference test are counted in each test specific box

RV des marqueurs biologiques d'infection bactérienne dans les fièvres isolées du < 3 ans

Galetto-Lacour A,
Zamora S,
Gervais A.
Pediatrics 2003;
112:1054-60







Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source

Annick Galetto-Lacour, Samuel A Zamora, Barbara Andreola, et al.

Table 1 Lab-score

Predictor	Points
PCT (ng/ml)	
<0.5	0
≥0.5	2
≥2	4
CRP (mg/l)	
<40	0
40-99	2
≥100	4
Urine dipstick*	
Negative	0
Positive	1

*Positive urine dipstick: positive leucocytes esterase or nitrite test result.
CRP, C reactive protein; PCT, procalcitonin.

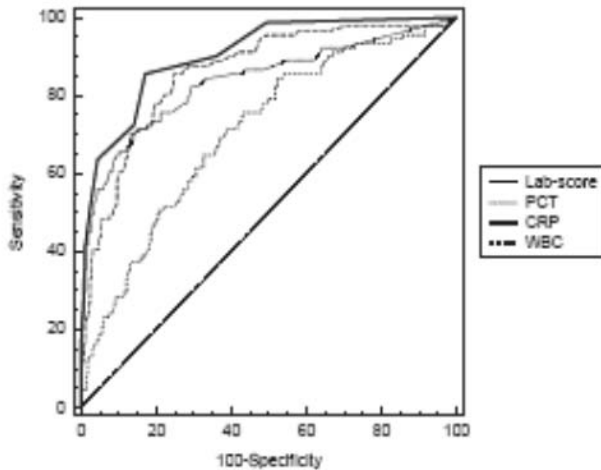
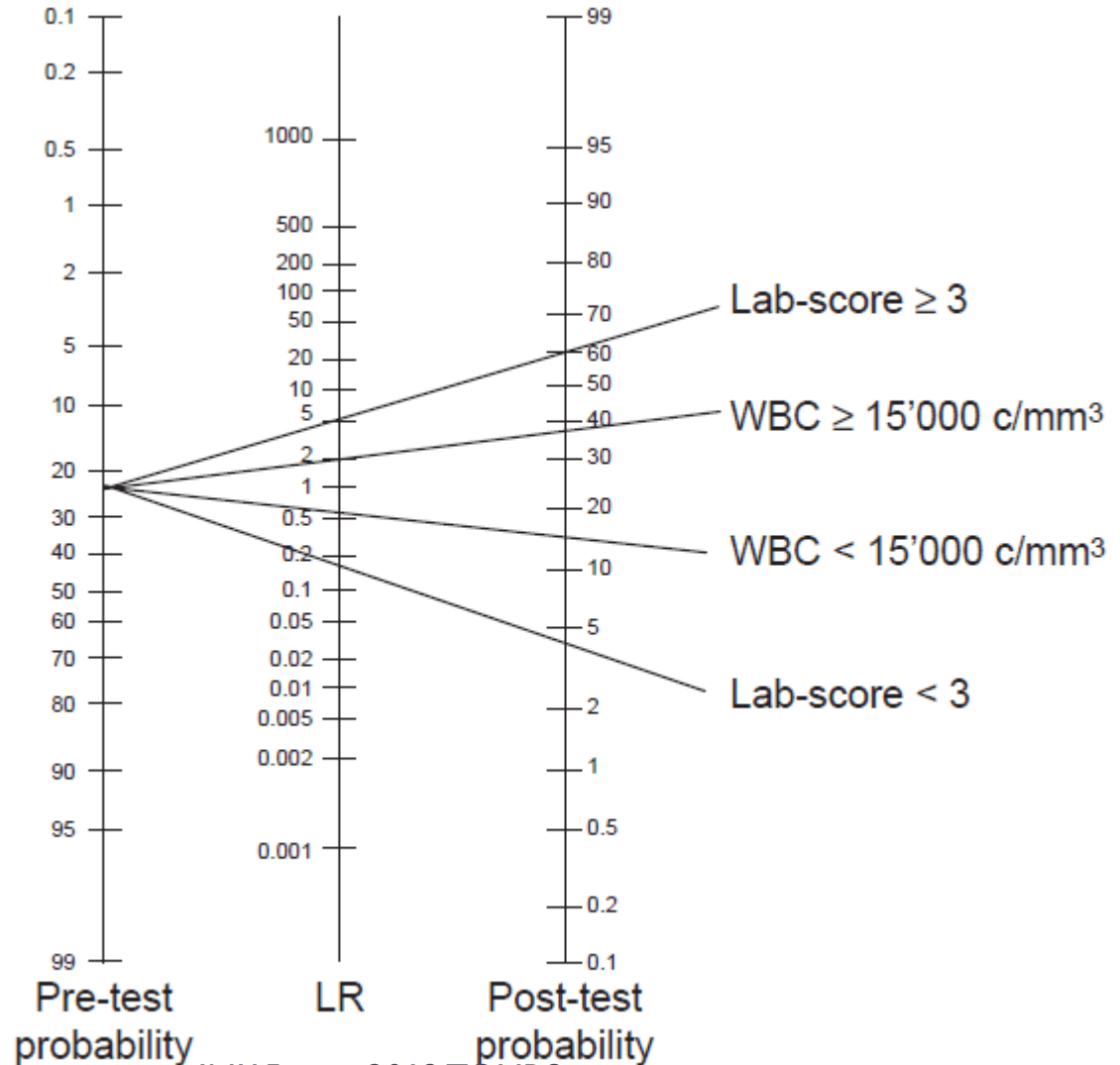


Figure 1 Receiver operating characteristic analysis for Lab-score, procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) for prediction of severe bacterial infection.



JN115 juin 2012 TOURS

L'infection urinaire fébrile chez l'enfant



- Fréquente : 2-7% avant 6 ans
- Reflux vésico-urétéral (RVU) :
 - 20-40% après une 1^{ère} infection
 - récurrences infectieuses, cicatrices rénales, HTA et insuffisance rénale chronique
 - traitement (antibioprophylaxie, chirurgie)

⇒ *Cystographie systématique*

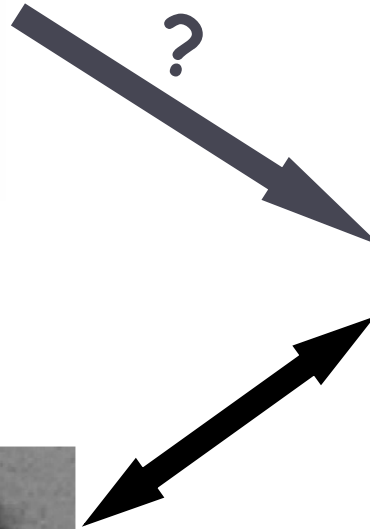
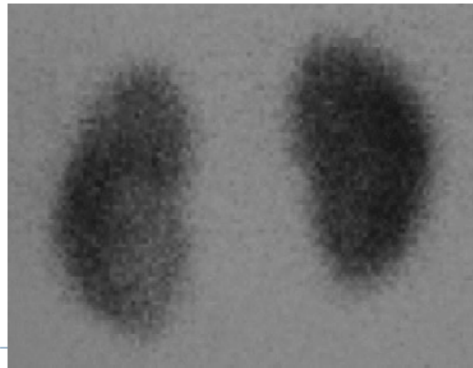
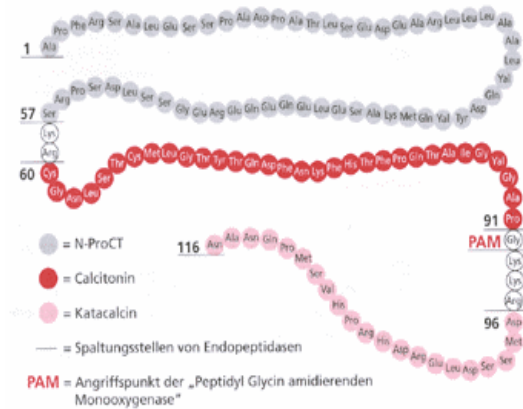
Société française de Pédiatrie, *Arch Pediatr*, 1998
Société Suisse de Pédiatrie, *Paediatrica*, 2002
Académie Royale de Suède, *Acta Paediatr*, 1999
American Academy of Pediatrics, *Pediatrics*, 1999

ETUDE GENEVE-PARIS

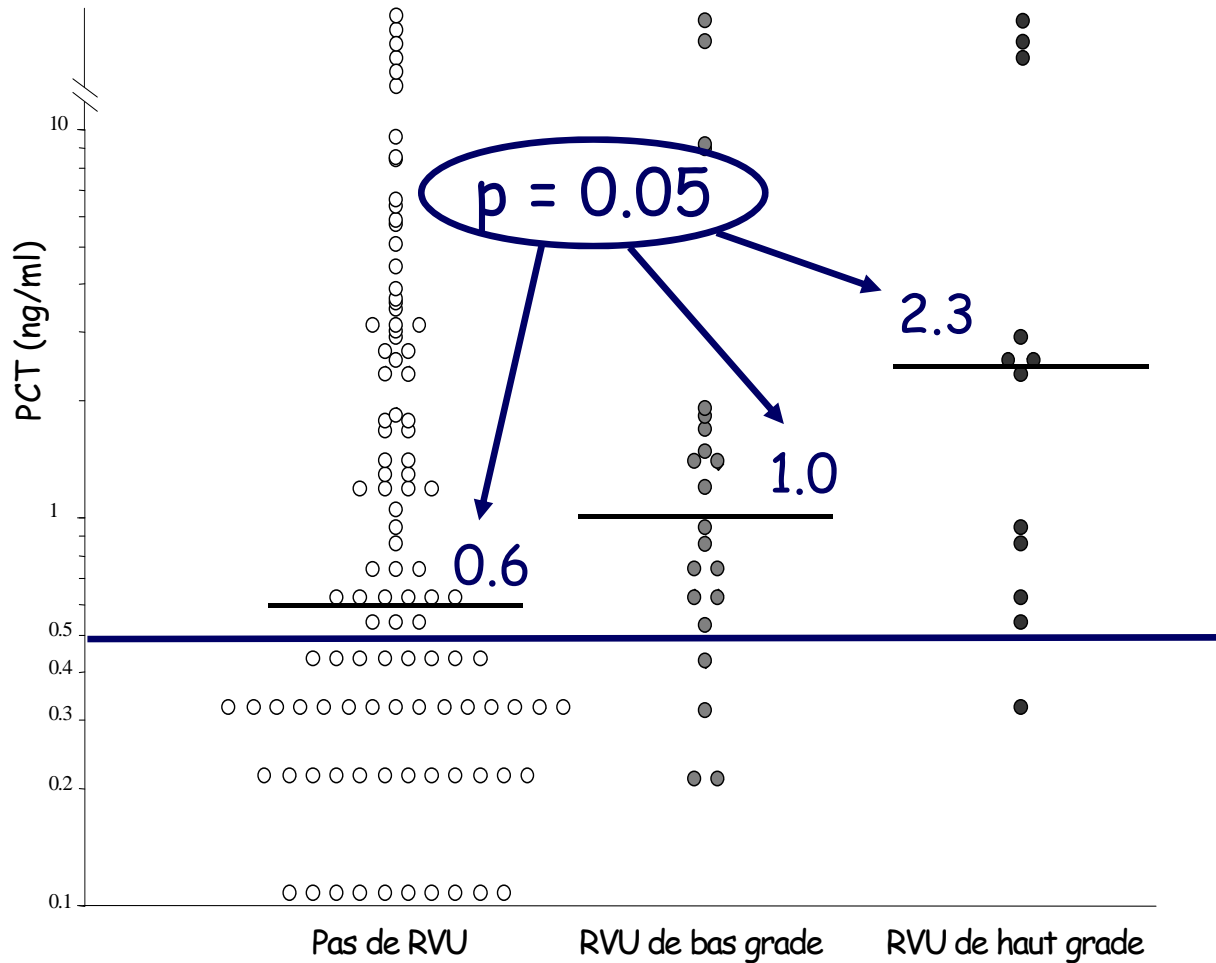
(Benador, Siegrist, Gendrel et al, Pediatrics, Dec 1998)

- 80 enfants 1 an - 15 ans porteurs Infection urinaire fébrile
- Scintigraphie DMSA
 - 37 ont des lésions en rapport avec l'infection
- Cicatrices rénales dues à la pyélonéphrite
 - non corrélées à IL6, IL8, TNF, CRP
 - corrélation très positive avec PROCALCITONINE

PCT : prédiction du reflux ?



PCT et première infection urinaire : Cystographie

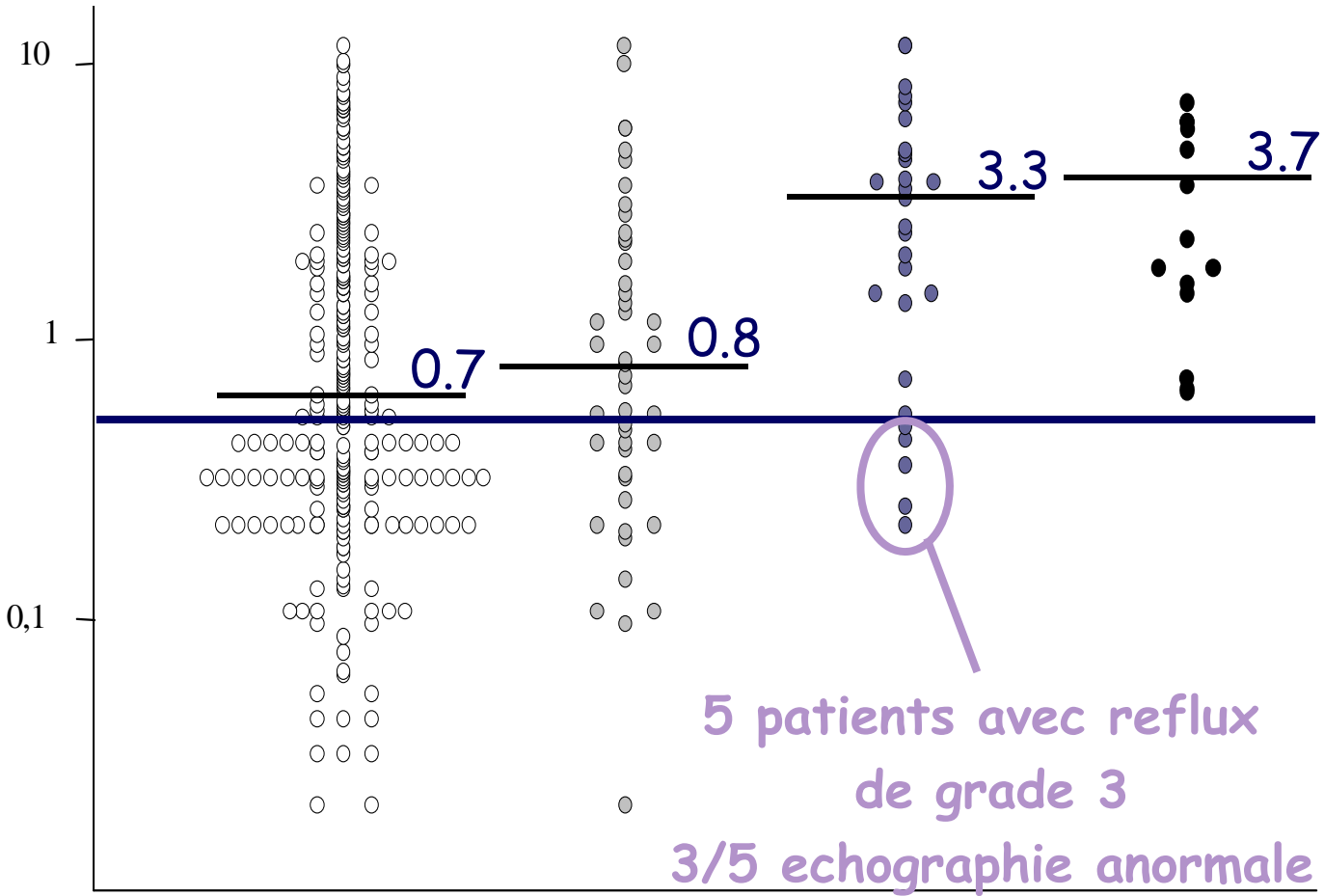


- 1/3 à 1/2 de cystographies *a posteriori* inutiles évitées
- Si PCT < 0,5 : pas de cicatrice rénale

Procalcitonin to Reduce the Number of Unnecessary Cystographies in Children with a Urinary Tract Infection: A European Validation Study

Leroy, J Pediatr 2007

SANDRINE LEROY, MD, CARLA ROMANELLO, MD, ANNICK GALETTO-LACOUR, MD, VLADISLAV SMOLKIN, MD,
BARTOSZ KORCZOWSKI, MD, CARLOS RODRIGO, MD, DAVID TUERLINCKX, MD, VINCENT GAJDOS, MD, FLORENCE MOULIN, MD,
MARZIA CONTARDO, MD, ALAIN GERVAIX, MD, RAPHAËL HALEVY, MD, BARBARA DUHL, MD, CRISTINA PRAT, MD,
THIERRY VANDER BORGH, MD, PHD, LAURENCE FOIX-L'HÉLIAS, MD, FRANÇOIS DUBOS, MD, DOMINIQUE GENDREL, MD,
GÉRARD BRÉART, MD, AND MARTIN CHALUMEAU, MD, PHD



Règle de décision clinique proposée :

PCT/RVU

40% des cystographies évitées

Réserver les indications de Cystographie si:

PCT > 0.5 ng/ml

Ou

Dilatation urétérale l'échographie

J Ped 2011, J of Urology, 2011 Plos One 2012

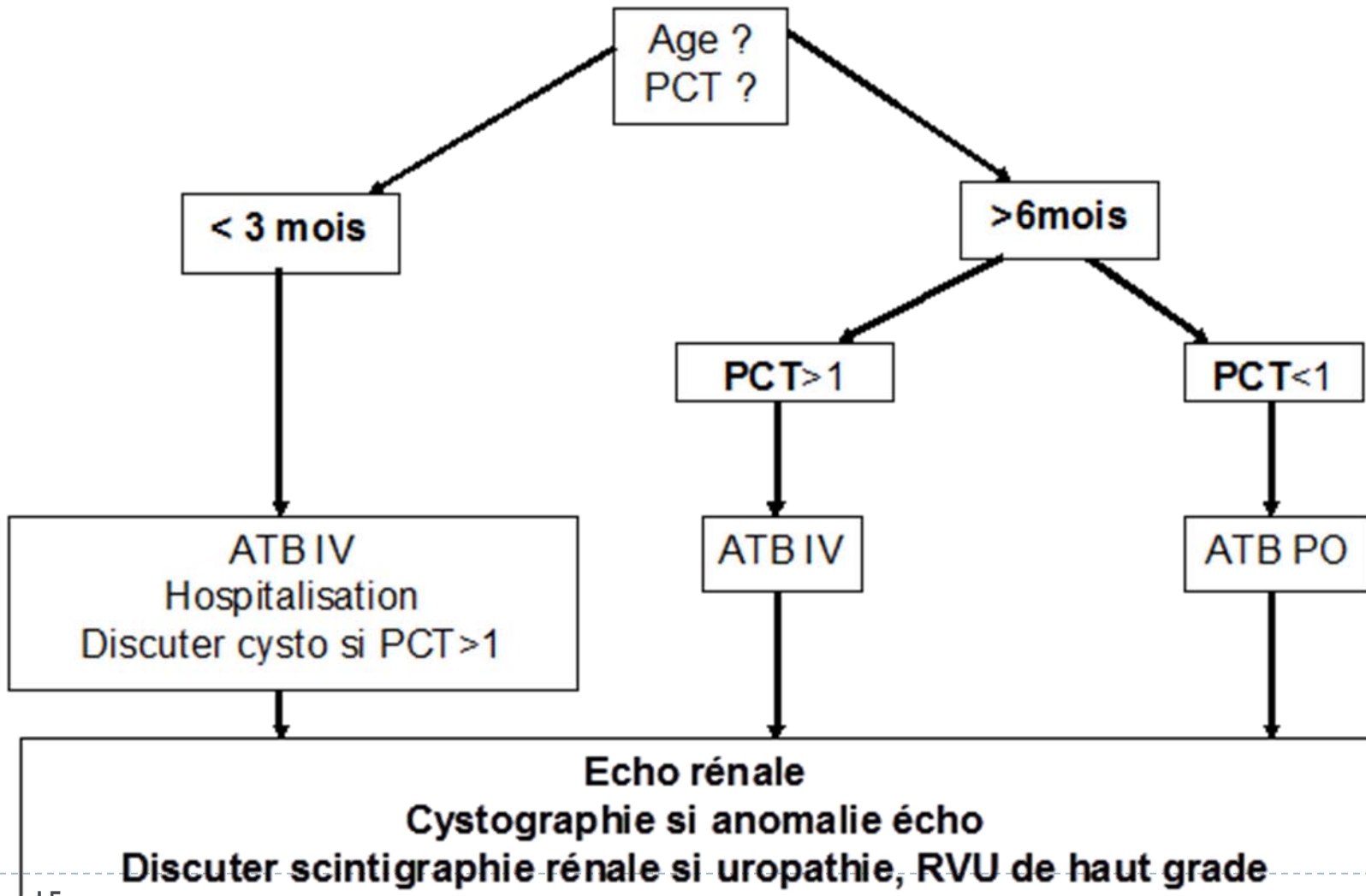
S Leroy, M Chalumeau

JN115 juin 2012 TOURS

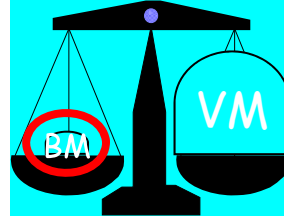


Infection urinaire fébrile

AVANT LA PROPRETE



Méningites : toujours des antibiotiques ?



Maximiser

Douleurs

Effets
secondaires

Infections
nosocomiales

Induction des
résistances

COÛT



Minimiser

Desastres
cliniques

Suites judiciaires

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 Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics

Coloration GRAM, Cellularité LCR et sang, proteinorachie et convulsions

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.

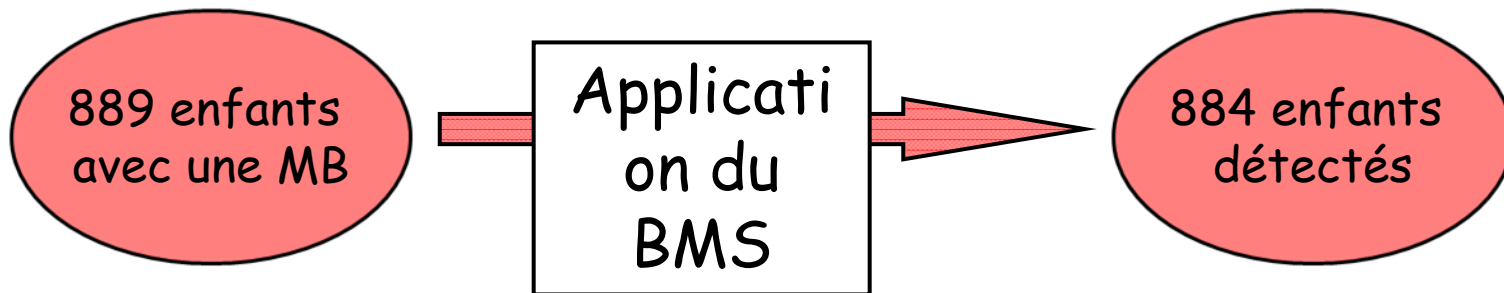
Bacterial Meningitis Score

Sensibilité du BMS

Sensitivity of the Bacterial Meningitis Score in 889 Children with Bacterial Meningitis

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

(J Pediatr 2008;152:378-82)

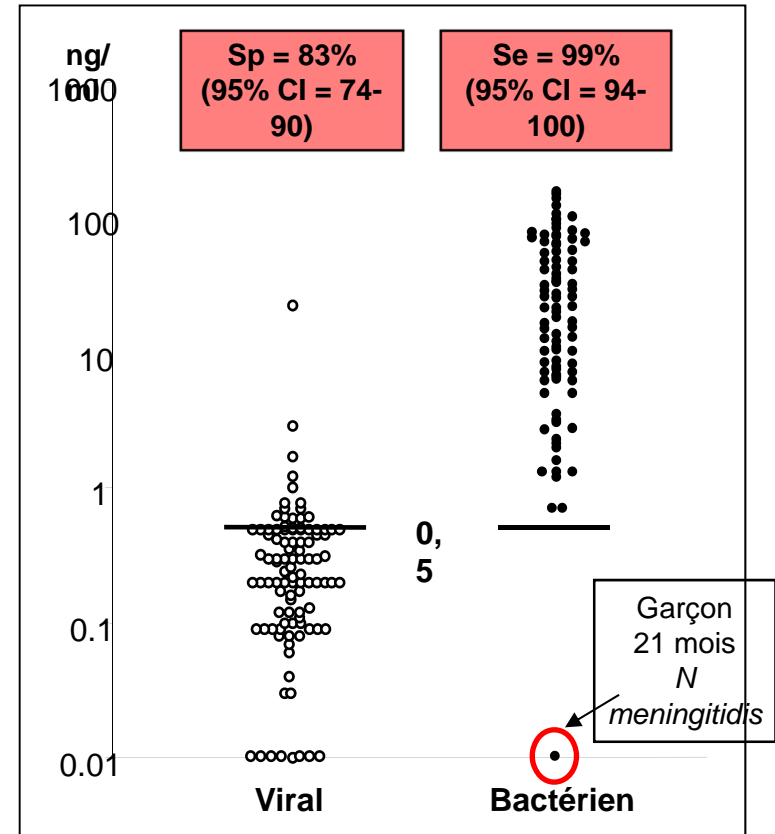
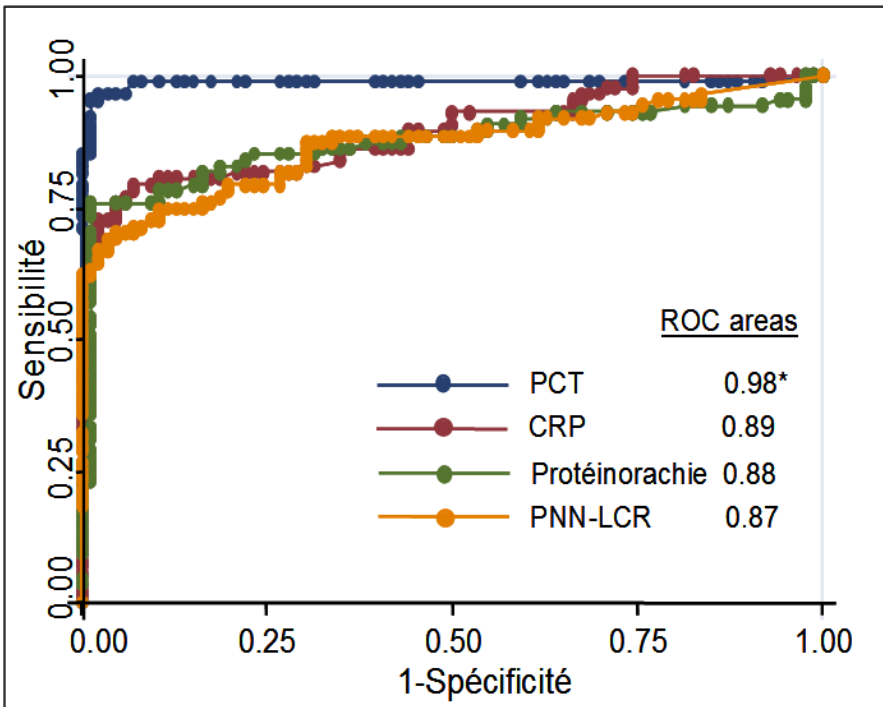


- Sensibilité du BMS = 99,3% (IC 95% = 98,8-99,9)
- 5 patients non identifiés;
 - ↳ 4/5 avaient une méningite à méningocoque
- Affinement possible pour détecter les faux négatifs

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)



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

F Dubos et al, *ESPID, Basel 2006*



= affinement du BMS

Distinction entre les méningites bactériennes et virales chez l'enfant :
affinement d'une règle de décision clinique ☆

Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children:
refinement of a clinical decision rule

F. Dubos^{a,b,c}, F. Moulin^d, J. Raymond^e, D. Gendrel^a, G. Bréart^f, M. Chalumeau^{a,f,*}

Méningite aiguë (≥ 7 cells/mm³)

Pas de critères d'exclusion *

Population Construction, n = 111 (14 MB)

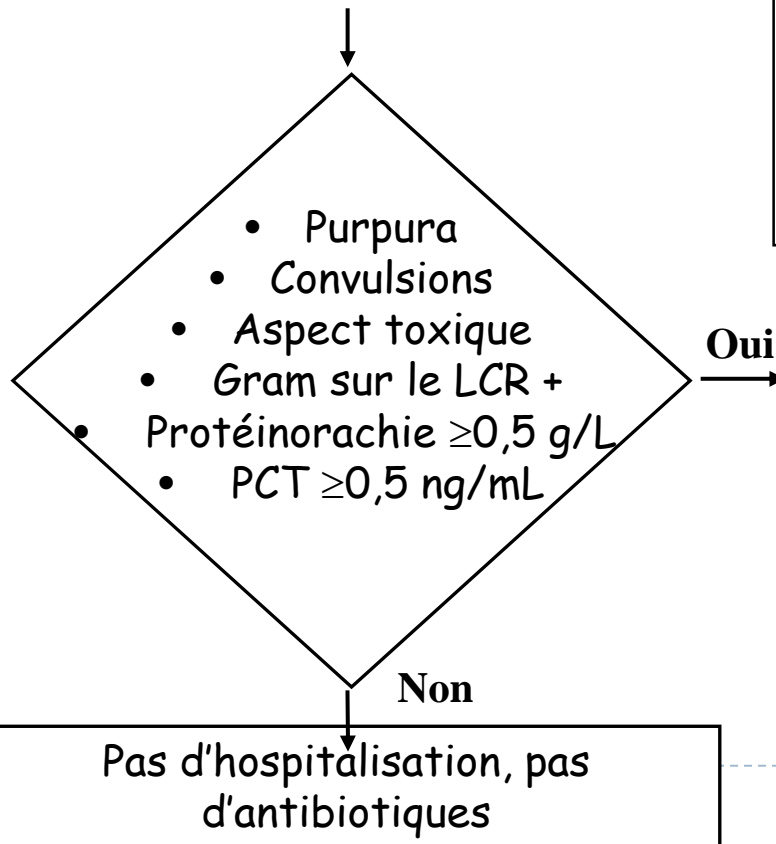
Se = 100% [78-100]

Sp = 62% [52-71]

Population Validation, n = 56 (7 MB)

Se = 100% [68-100]

Sp = 51% [37-64]



Oui

**Hospitalisation
et
antibiotiques**

Non

**Pas d'hospitalisation, pas
d'antibiotiques**

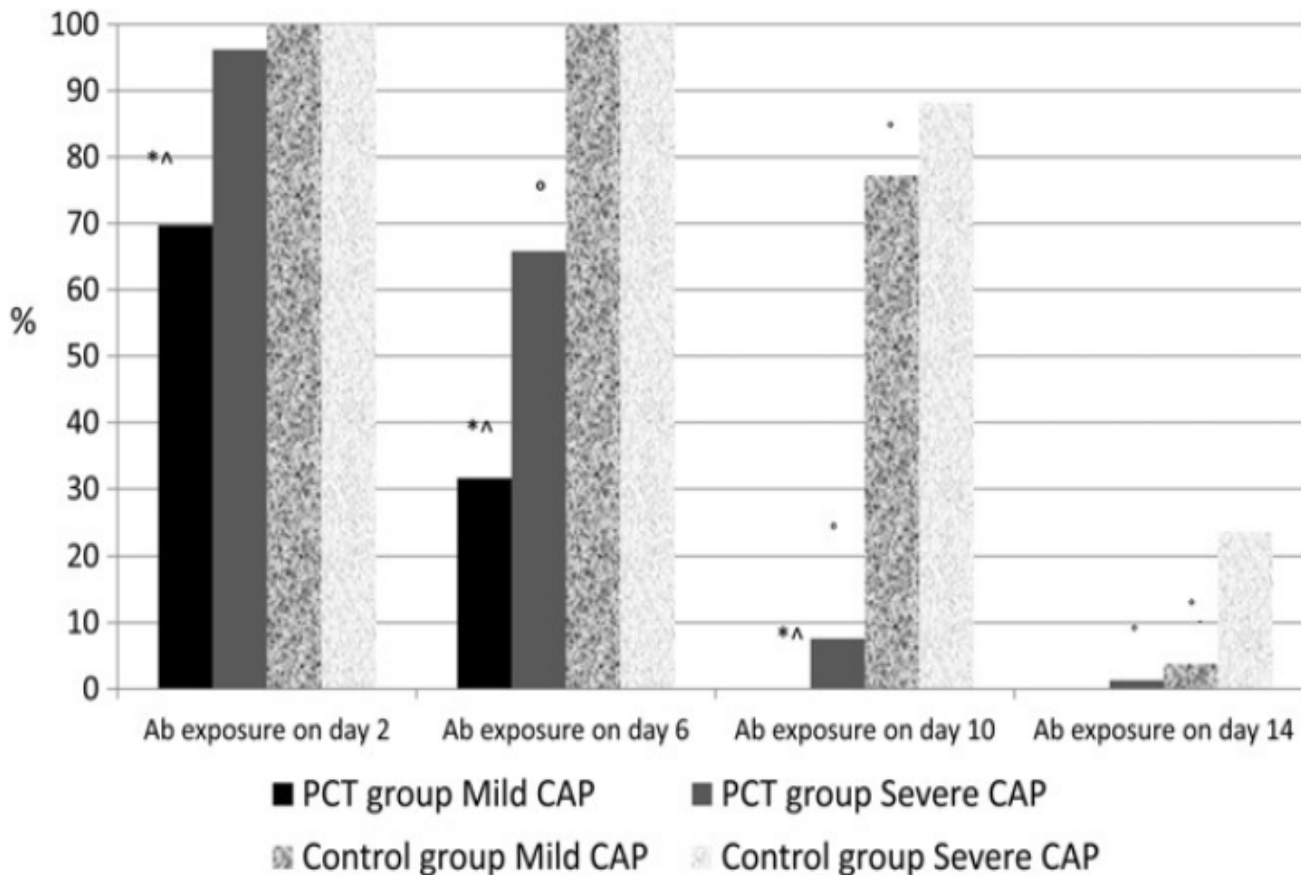
*Affection neurochirurgicale
connue

Immunodépression connue
>10 000 GRs/mm³ dans le LCR
Traitement antibiotique < 48h

Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia

Susanna Esposito, Claudia Tagliabue, Irene Picciolli, Margherita Semino, Caterina Sabatini, Silvia Consolo, Samantha Bosis, Raffaella Pinzani, Nicola Principi*

Seuil PCT 0.25 ng/ml



*p<0.05 vs PCT group Severe CAP; ^p<0.05 vs Control group Mild CAP; °p<0.05 vs Control group Severe CAP

Infection Materno-Fœtale

Un problème quotidien dans nos maternités

- ▶ Problème de santé publique :

- ▶ **Fréquent** : 25% des femmes enceintes colonisées à Streptocoque B,
- ▶ **Grave** : Décès 1‰,

Grande prématurité 1.5%

Expertise collective de l'INSERM

« tout nouveau né symptomatique est infecté jusqu'à preuve du contraire » ! ANAES 2002

- Bilans biologiques répétés et pression antibiotique importante
 - 82% des nouveau-nés suspects d'IMF exposés aux ATB
 - *Stocker M., et al., Neonatology, 2010.*
- Etude Nantaise 2011 cohorte 2780 NNés :
 - 45,3% des nouveau-nés font l'objet d'une analyse du liquide gastrique
 - 13.1% IC95%[11,3-15,1] d'entre eux sont traités par antibiothérapie
 - 22% d'antibiothérapie per partum

Effets de l'antibiothérapie sur la bactérie pathogène / sur l'hôte??

- ▶ **Efficacité antibactérienne mais aussi effets délétères**
 - ▶ Ecologiques: sélection de résistance
 - ▶ Modifications lors de l'implantation du microbiote: conséquences au long terme ??
 - ▶ Association épidémiologiques de plus en plus nombreuses
 - ▶ Allergie,
 - ▶ Maladies inflammatoires ,
 - ▶ Obésité
 - ▶ Programmation pathologies CV ?
 - ▶ « Réparer » la flore ou réduire l'exposition aux ATB ??



Performance diagnostique des examens complémentaires

Table 3. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of some laboratory tests used in the diagnosis of infection in the newborn (Ref. 4)

Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Blood culture	11–38	68–100	90–100	72–100
WBC <5000 >30,000	17–90	31–100	50–86	60–89
I/T ratio >0.02	81	45	23	92
CRP >10 mg/L	37	95	63	87
IL-8 >70 pg/mL	77	76	42	94
I/T ratio >0.02 + CRP > 10 mg/L	89	41	24	94
IL-8 > 70 pg/mL + CRP >10 mg/L	91	74	43	98
16 S PCR ^a	96.0	99.4	88.9	99.8

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; WBC, white blood cell count; I/T, immature/total neutrophil ratio; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; PCR, polymerase chain reaction.

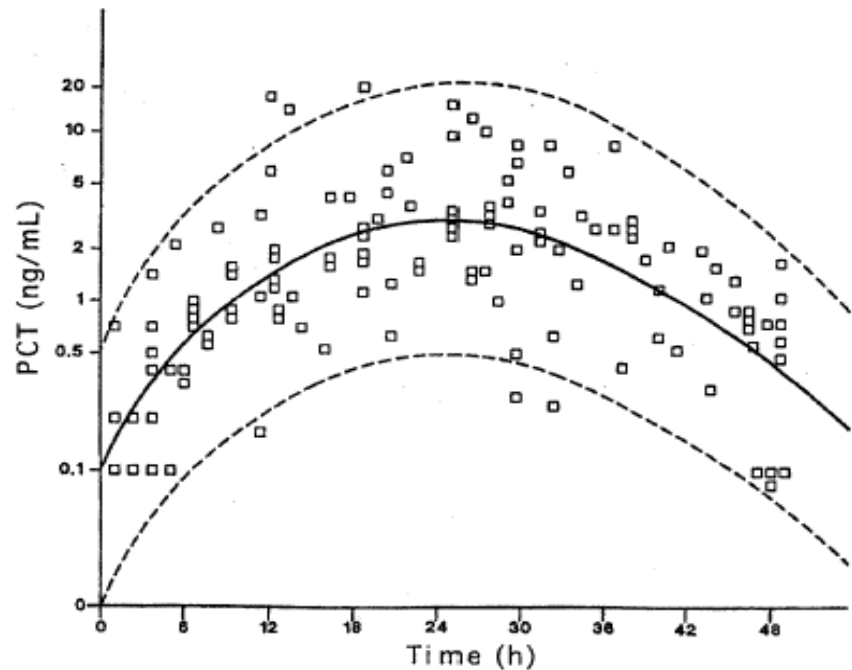
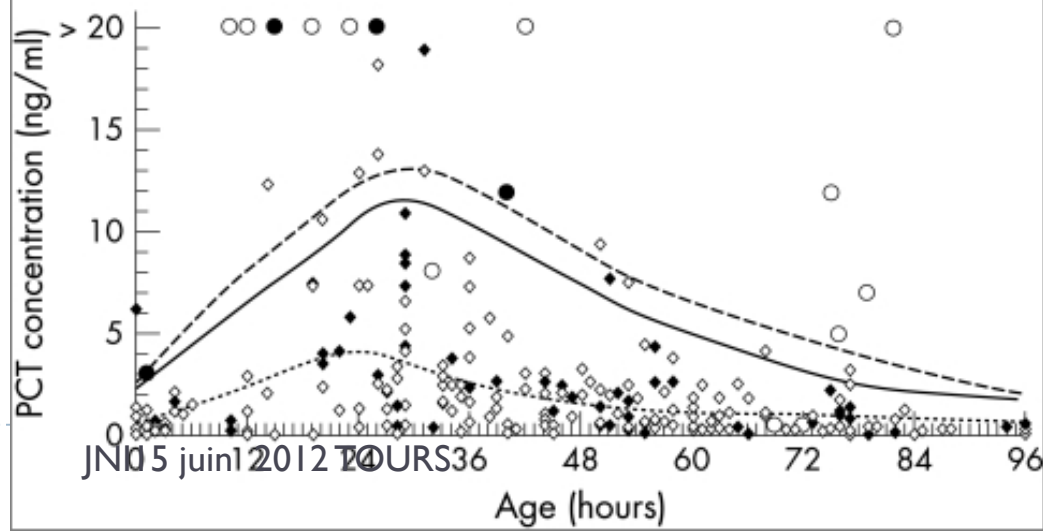
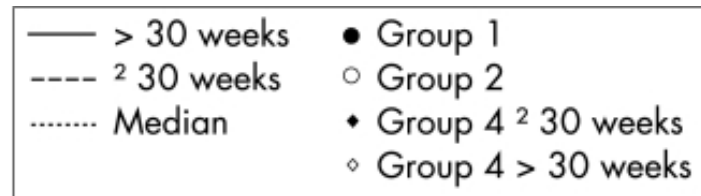
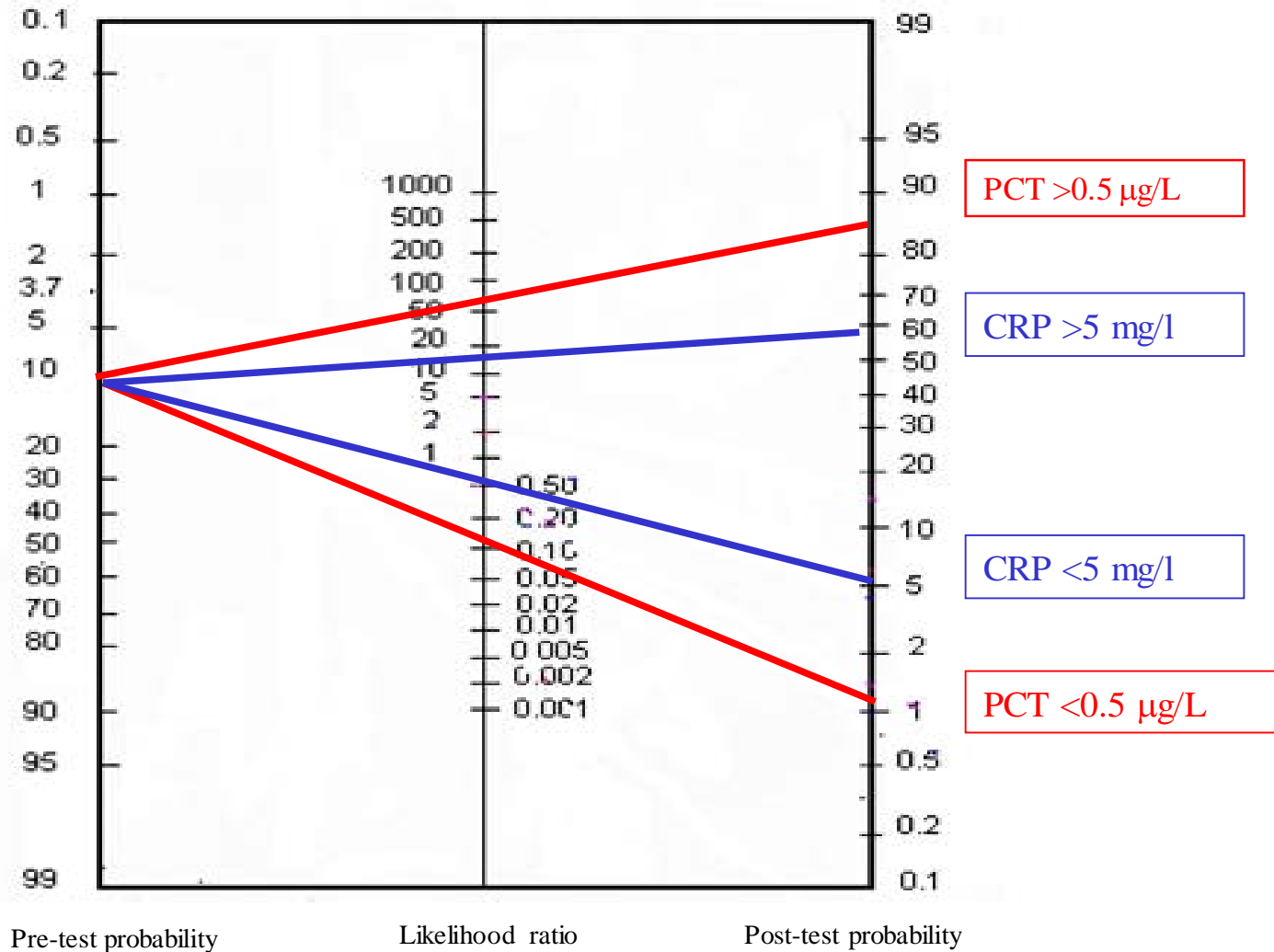


Figure 1. Age-specific 95% reference range for procalcitonin (PCT) in healthy neonates (group 0; see text) from birth to 48 hours of life. The squares represent single values; the dotted lines represent lower and upper limits; the bold line represents the geometric mean.



PCT dosée au cordon



Probabilité d'être infecté si PCT + 85%; si PCT- 1%

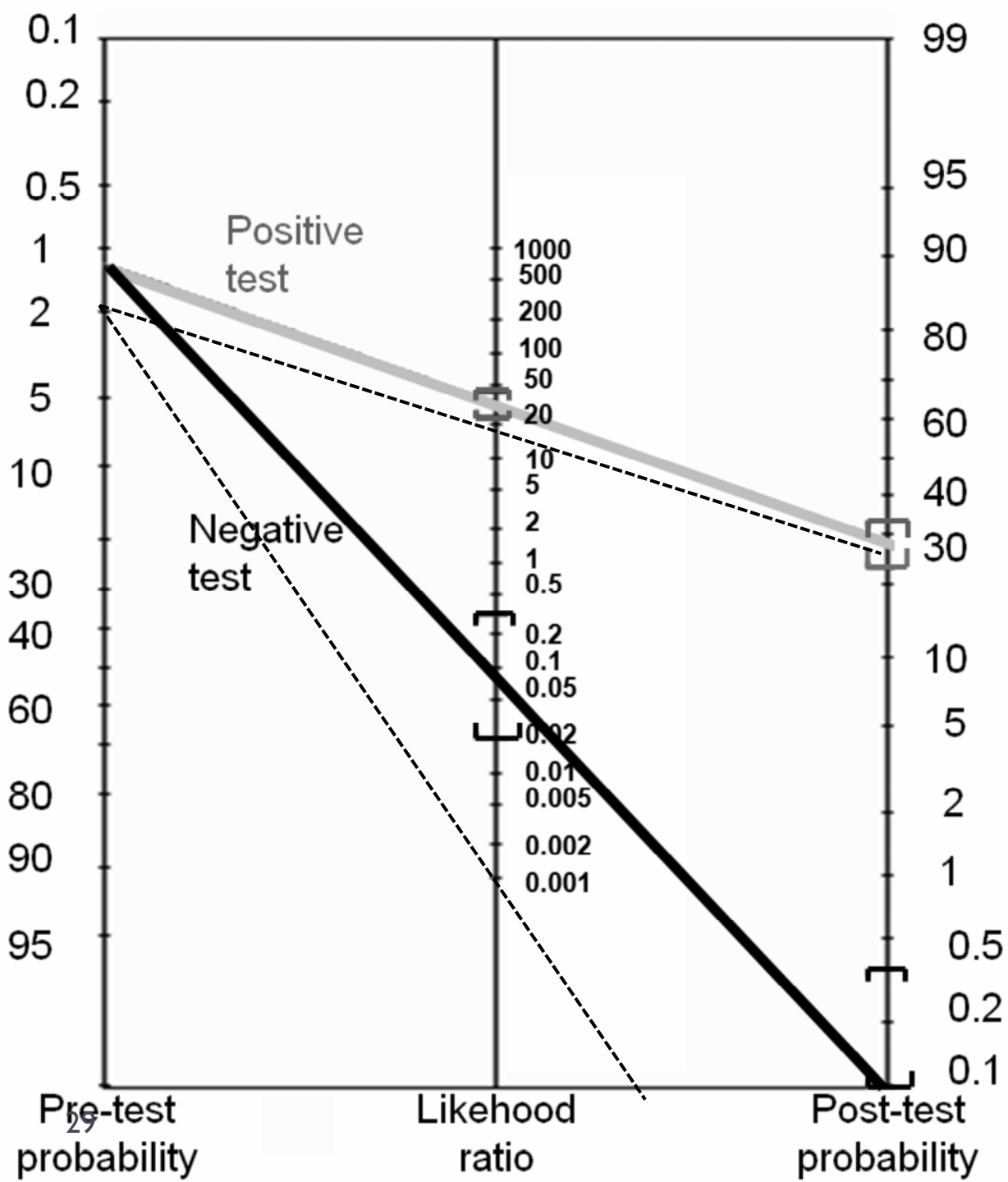
Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study

N. Joram • J.-B. Muller • S. Denizot • J.-L. Orsonneau •
J. Caillon • J.-C. Rozé • C. Gras-Le Guen

Table 2. Diagnosis values of PCT in all, preterm and term newborns. (26 enfants infectés)

	All newborns n=2154		Preterm newborns n=812		Term newborns n=1342	
Sensitivity	0.923	(0.734-0.986)	1.000	(0.771-1.00)	0.778	(0.402 - 961)
Specificity	0.971	(0.963-0.977)	0.951	(0.933-0.964)	0.983	(0.974 - 0.989)
Negative predicting value	0.999	(0.996-1.000)	1.000	(0.994-1.000)	0.998	(0.994 - 1.000)
Positive predictive value	0.279	(0.190-0.388)	0.304	(0.192-0.443)	0.233	(0.106 - 0.427)
Positive likelihood ratio	31.7	(24.2-41.7)	20.4	(15.0-28.7)	45.1	(26.4 - 76.9)
Negative likelihood ratio	0.08	(0.02-0.30)	0.00	(0.00 - NA)	22.6	(0.07 - 0.77)

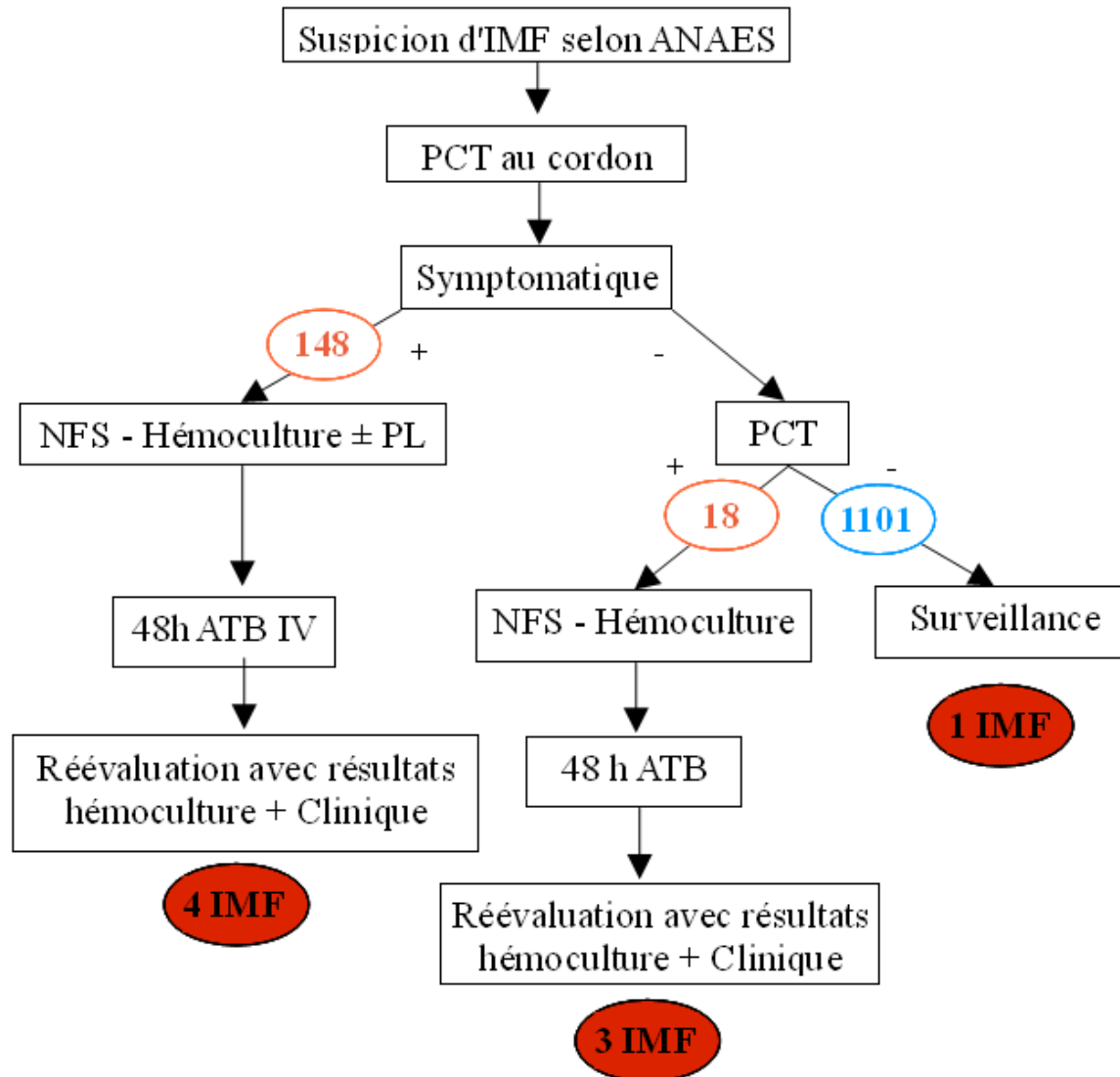
MONOGRAMME DE BAYES



----- Prématurés

————— Pop
Générale

Proposition d'un nouvel algorithme

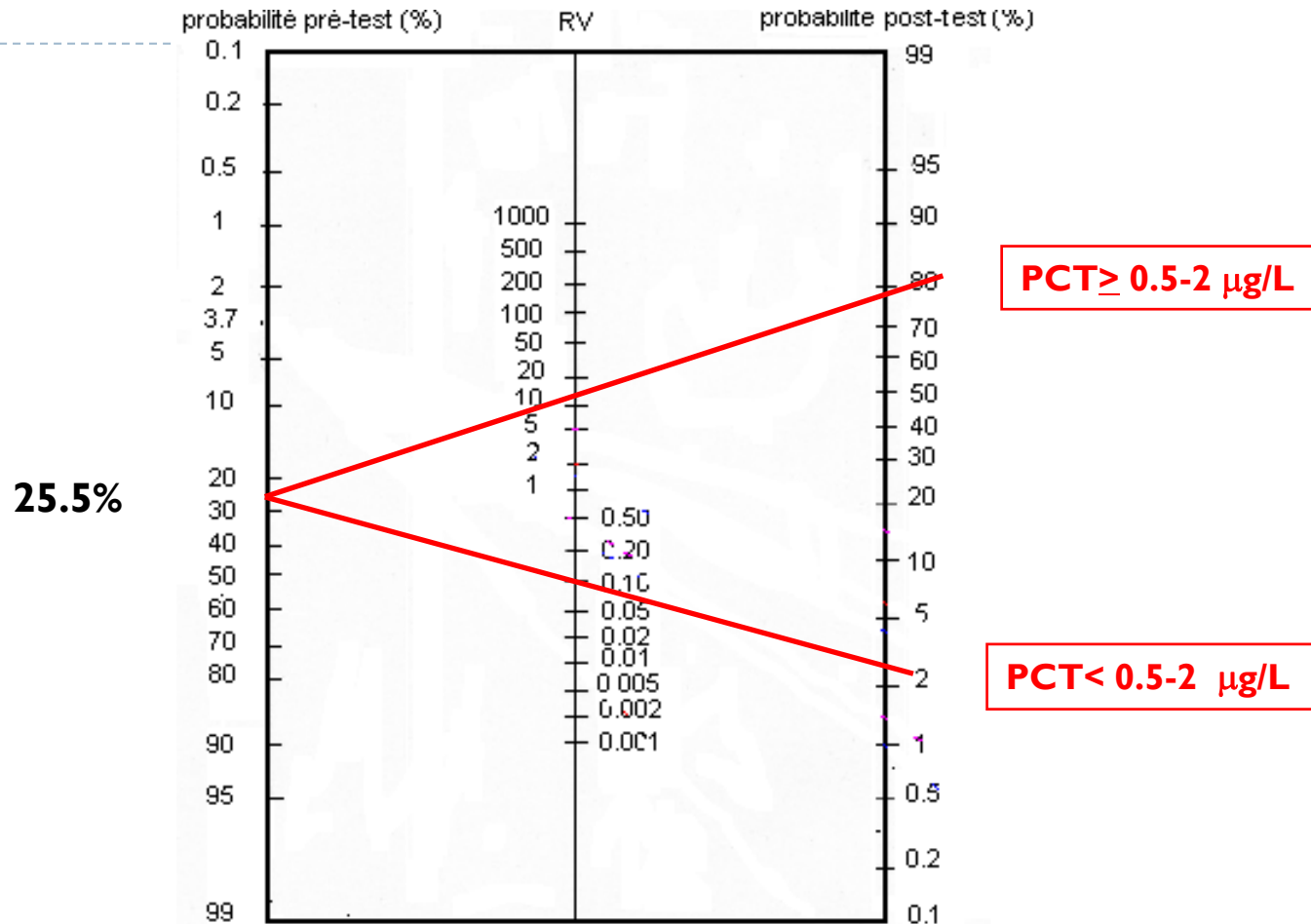


RESULTATS



- **Significativement moins de bilans infectieux**
 - 13.1% IC95%[11,3-15,1] vs 64.6% IC95%[61,9-67,3]
 - 5 X moins de bilans (P<0.0001)
- **Significativement moins d'exposition aux ATB**
 - 13,1% [11,3-15,1] vs 16,7%[14,7-18,9] (P=0.02)
- **Impact économique important**
 - 19 686 euros versus 52 830 euros (↓73.1%)

Infection néonatale tardive en néonatalogie



Lorsque PCT +, le risque d'être infecté est de 80%

Lorsque PCT -, le risque d'être infecté est de 2.2%

Quelle aide de la PCT dans la prescription ATB chez l'enfant ?

- ▶ **Aux urgences**, pour identifier les enfants avec forte probabilité d'Infection Bactérienne Sévère:
 - ▶ Méningite Bactérienne vs virale
 - ▶ Fièvre isolée et Bactériémie occulte
 - ▶ Pyélonéphrite et prédiction RVU
 - ▶ Infections respiratoires
- ▶ **En maternité** (au cordon) **et en Néonatalogie** pour limiter les examens complémentaires et l'exposition aux antibiotiques
- ▶ Intégration dans des scores et des règles de décision cliniques

 **UN MARQUEUR BIOLOGIQUE N'EST QU'UNE AIDE A LA CLINIQUE !!**

