

# Utilisation des biomarqueurs en infectiologie pédiatrique

Dr Jérémie COHEN  
Pr Dominique GENDREL

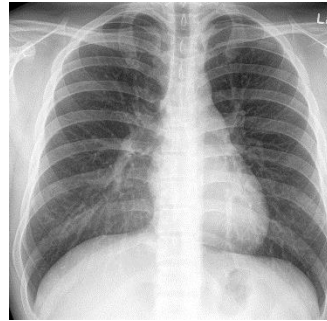
Service de pédiatrie générale et maladies infectieuses  
Hôpital Necker - Enfants malades, Paris  
Inserm U1153, Université Paris Descartes

# 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

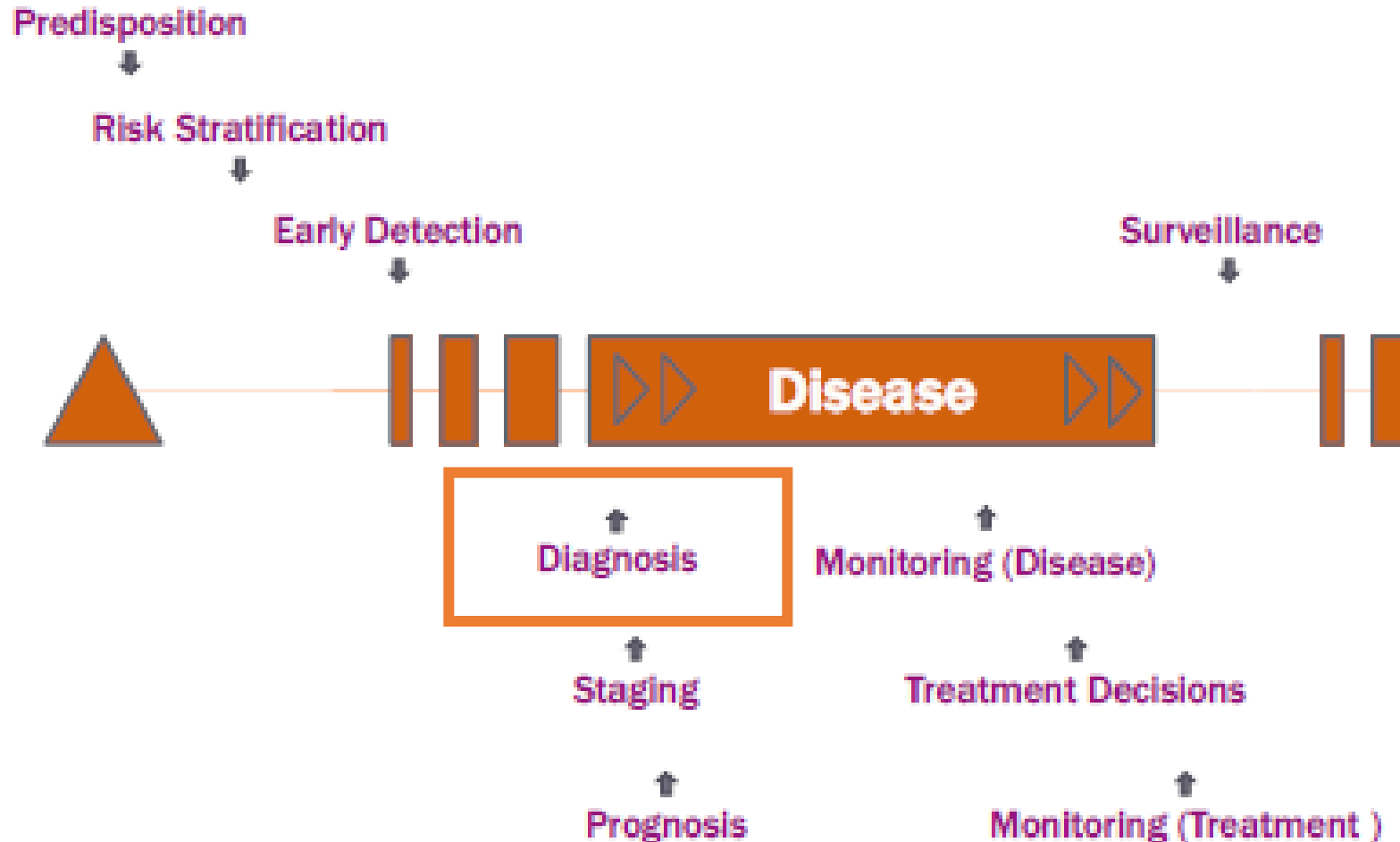
**A quoi peut servir un biomarqueur en infectiologie ?**



# Biomarqueurs en infectiologie pédiatrique

## Rappels

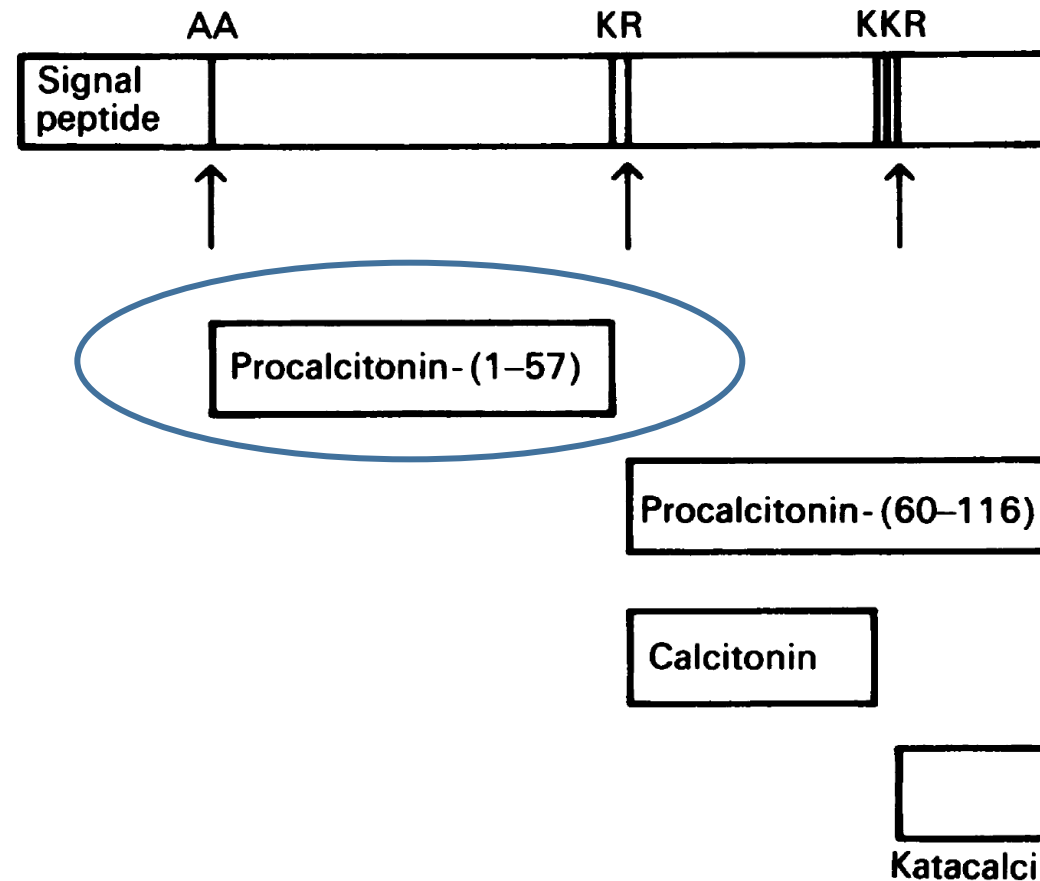
### A quoi peut servir un biomarqueur en infectiologie ?



# 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).

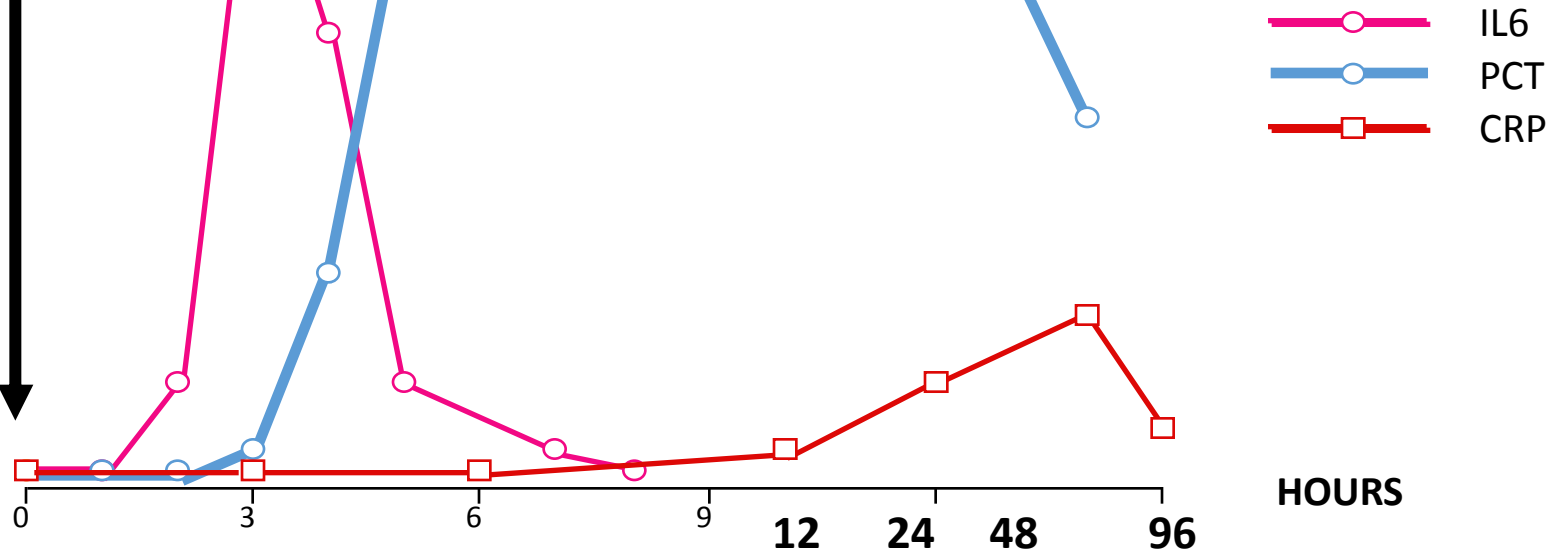


# Données pré-cliniques

## Cinétique après injection d'endotoxine

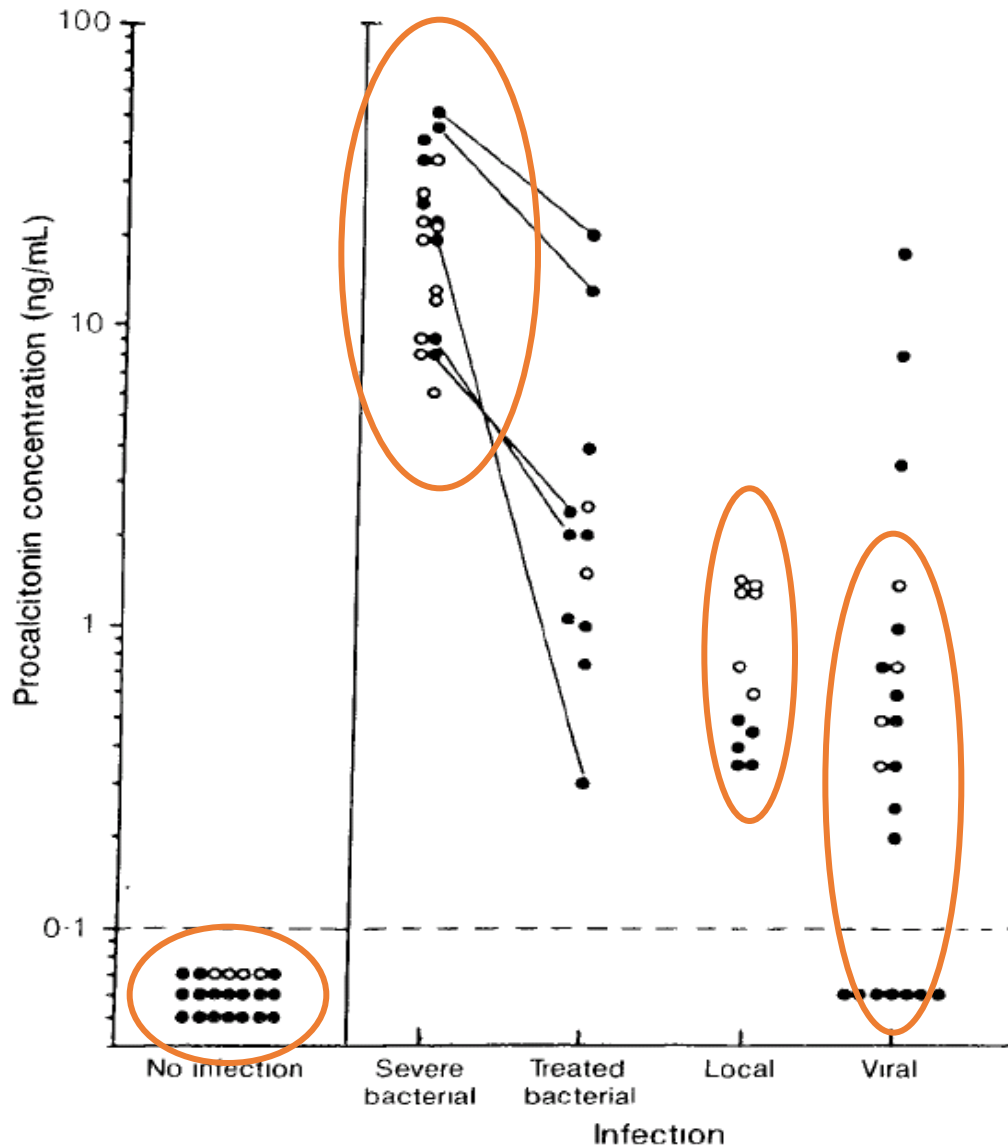
- Endotoxine d'E. coli 0113:H10:k
- Volontaires sains

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 ?

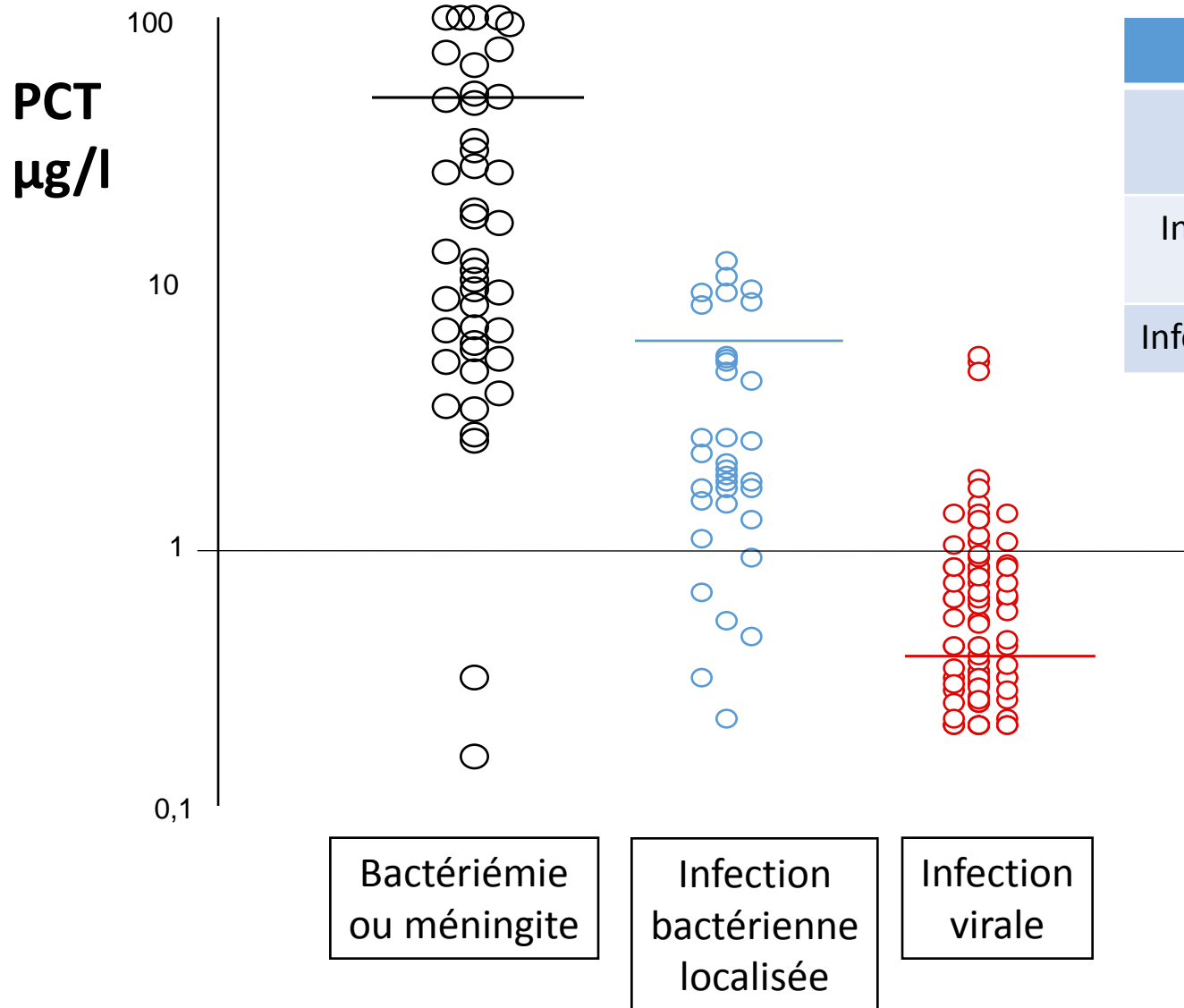
# PCT aux urgences pédiatriques

## 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) ?**

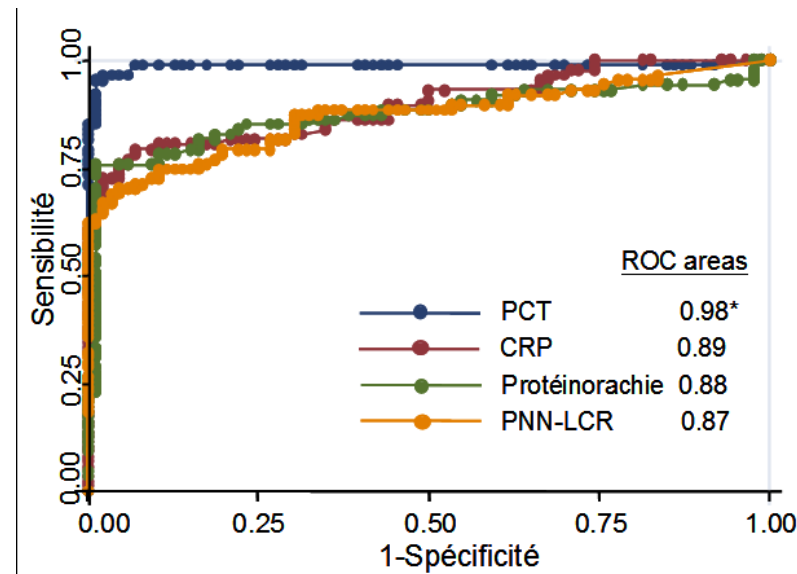
- **Prévalence = 5-10%**
- **Morbidité élevée**
- **Mortalité 5-7%**

• 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

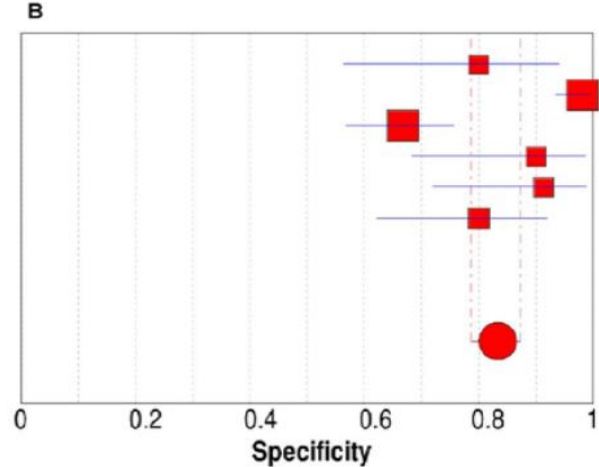
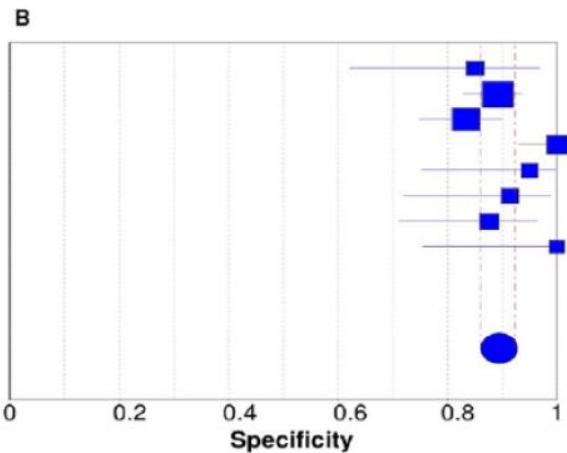
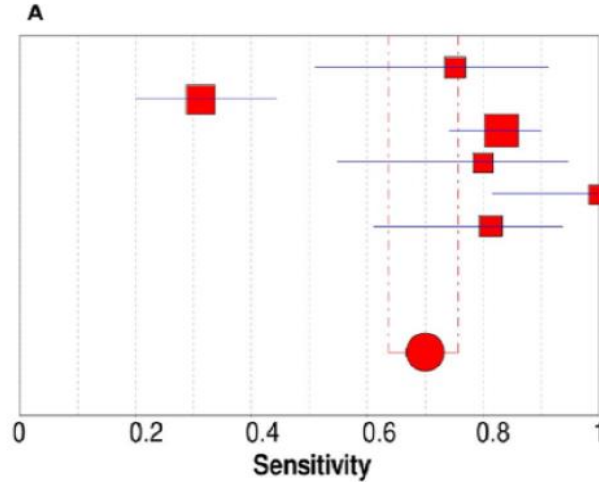
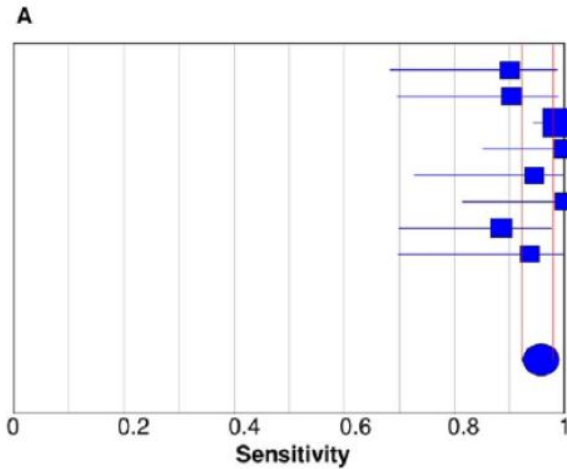
*Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008

# 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

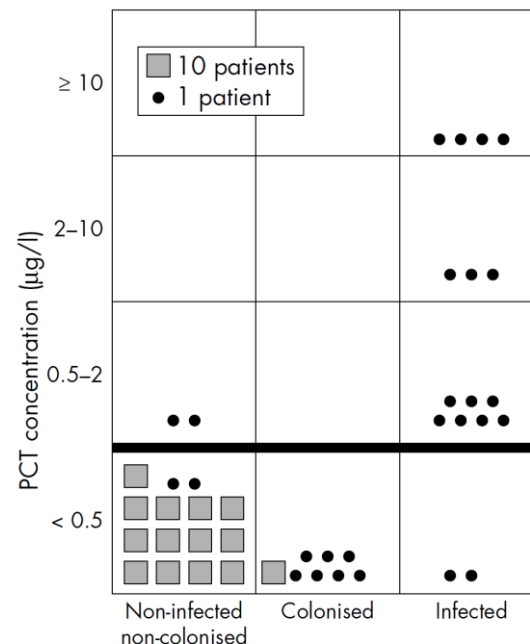
- Rare (0,4‰ des nouveau-nés)
- Grave (10% de décès)
- Diagnostic par excès, pression antibiotique
  - Intérêt des marqueurs de l'infection ?

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 ?**

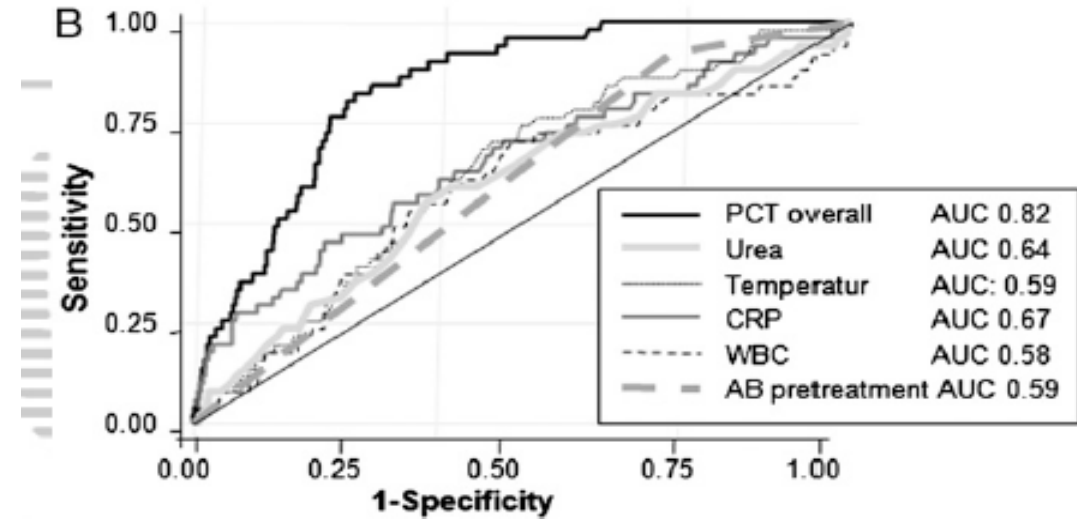
# PCT dans les pneumonies

## 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

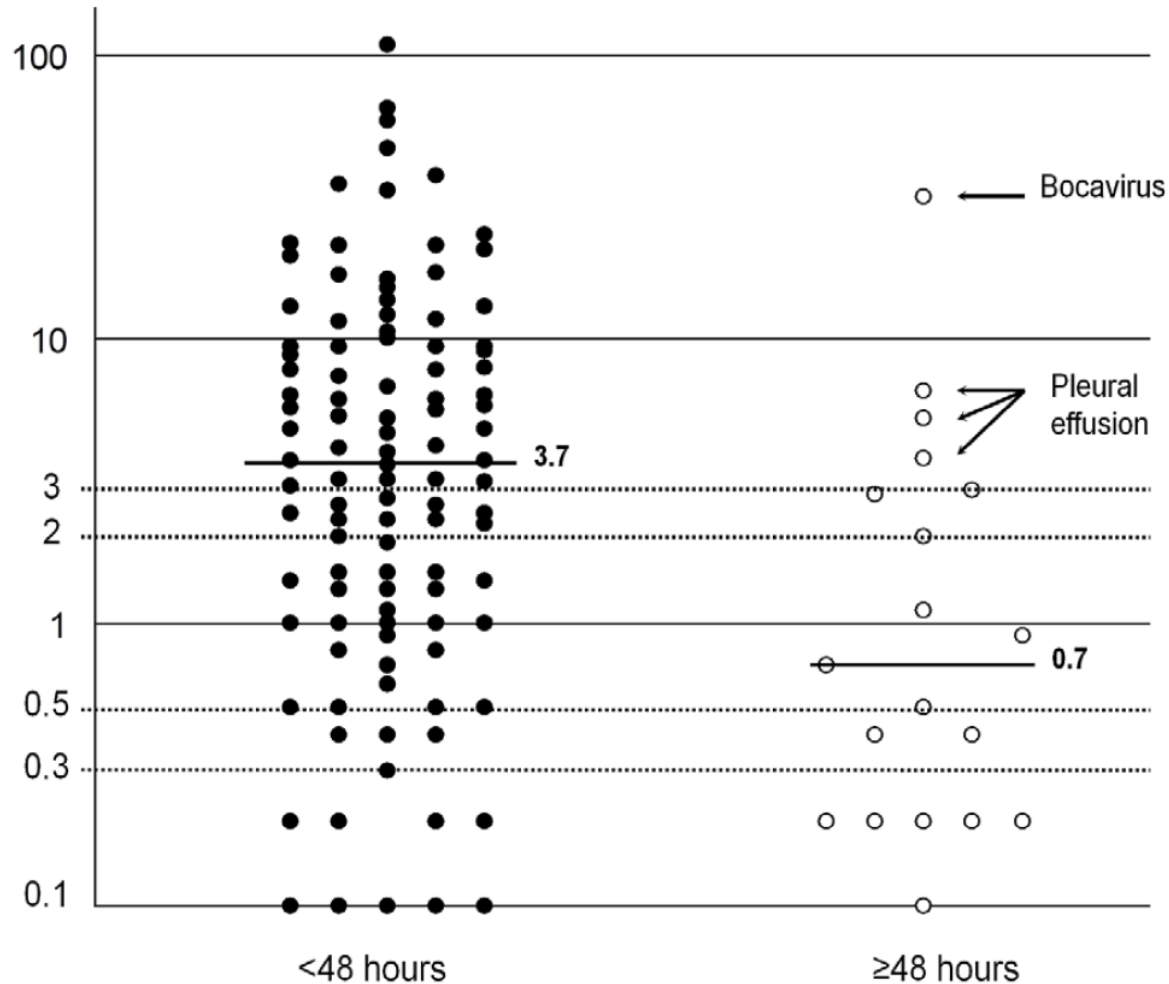
### Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia

CRISTIANA M. NASCIMENTO-CARVALHO<sup>1</sup>, MARIA-REGINA A. CARDOSO<sup>2</sup>, ALDINA BARRAL<sup>3</sup>, CÉSAR A. ARAÚJO-NETO<sup>4</sup>, SYLVIE GUERIN<sup>5</sup>, ANNIKA SAUKKORIPI<sup>6</sup>, MIKA PALDANIUS<sup>6</sup>, RAIJA VAINIONPÄÄ<sup>7</sup>, PIERRE LEBON<sup>5</sup>, MAIJA LEINONEN<sup>6</sup>, OLLI RUUSKANEN<sup>8</sup> & DOMINIQUE GENDREL<sup>5</sup>

Nascimento-Carvalho, *SJID*, 2010

# PCT dans les pneumonies

## Réponse aux bêta-lactamines



### Pneumonies communautaires

- 125 enfants
- Monocentrique
- Rétrospectif
- Obtention de l'apyrexie sous  $\beta$ -lactamine

# PCT dans les pneumonies

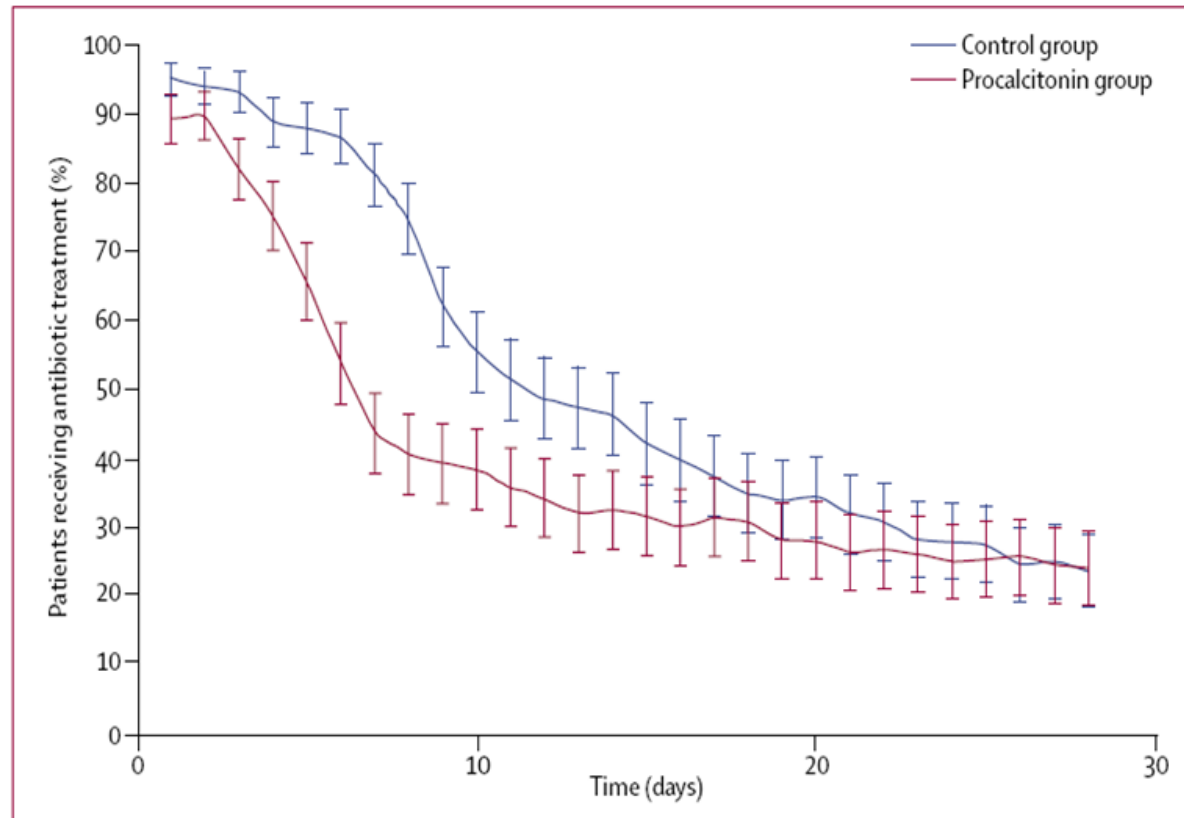
## Pour guider l'antibiothérapie

- 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

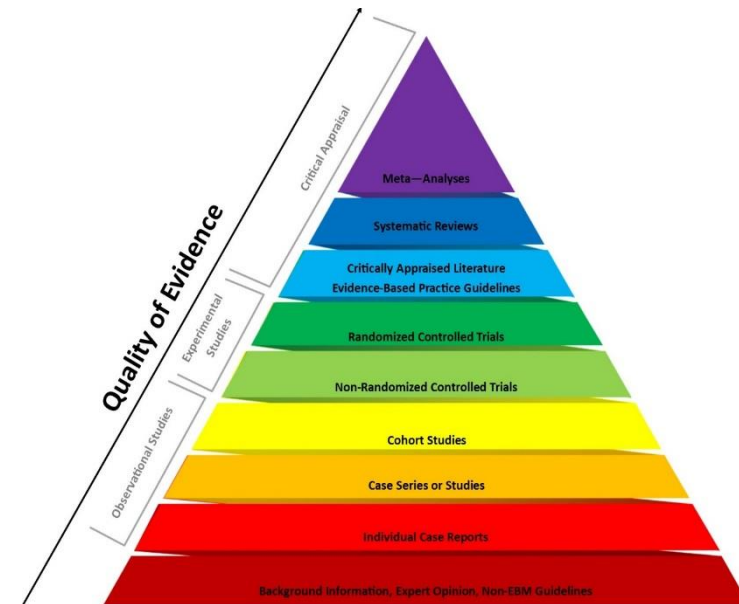
Études interventionnelles

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

Études observationnelles :

- Cohortes
- Études cas – témoins

Données pré-cliniques  
et expérimentales



*temps*