

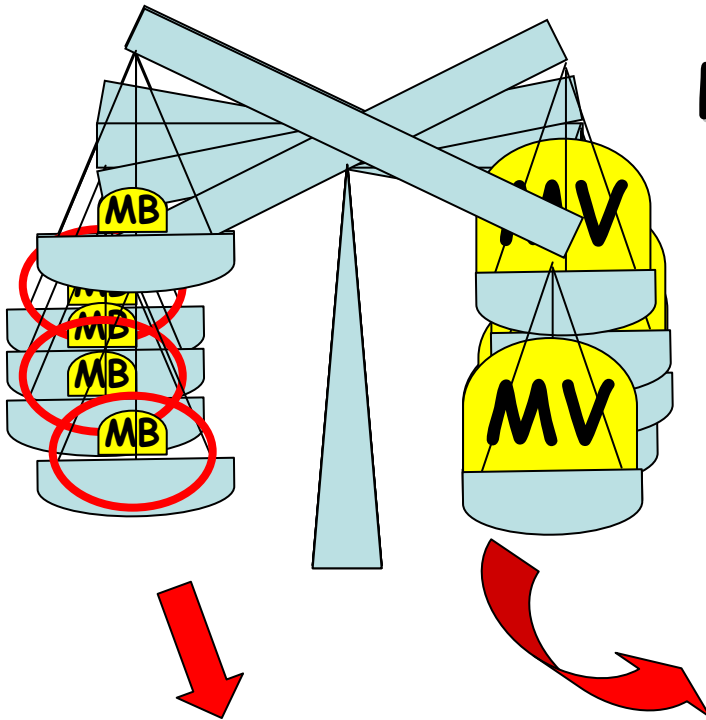
Comment distinguer les méningites virales et bactériennes de l'enfant aux urgences

F. Dubos^{1,2,3}, M Chalumeau^{2,3}, D. Gendrel²

- 1- Service des urgences pédiatriques et maladies infectieuses, Pôle de l'Urgence, CHU Lille
- 2- Laboratoire d'Epidémiologie Clinique, Service de Pédiatrie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP et Université Paris Descartes;
- 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^a Eva S. Quiroz^{a,b} Robert C. Holman^c Larry J. Anderson^a

^aRespiratory and Enteric Viruses Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases (DVRD), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ^bEpidemic Intelligence Service, Epidemiology Program Office, CDC, and ^cOffice of the Director, DVRD, CDC, Atlanta, Ga., USA

MB

- 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 \$

- 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 ≥ 1
critère présent**

Tableau décisionnel : combinaison de scores

- Oostenbrink et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2002

Garçon de 3 ans



2e jour de fièvre avec :

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

Sang

- GB = 20 500/mm³,
- PNN = 18 245/mm³,
- CRP = 57 mg/l,
- Glucose = 3,5 mmol/l

LCR

- Gram = négatif,
- Protéines = 0,39 g/l,
- Glucose = 3,2 mmol/l
- GB = 300/mm³
- PNN = 225/mm³

règles



Virale? Bactérienne?

règle Jaeger

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

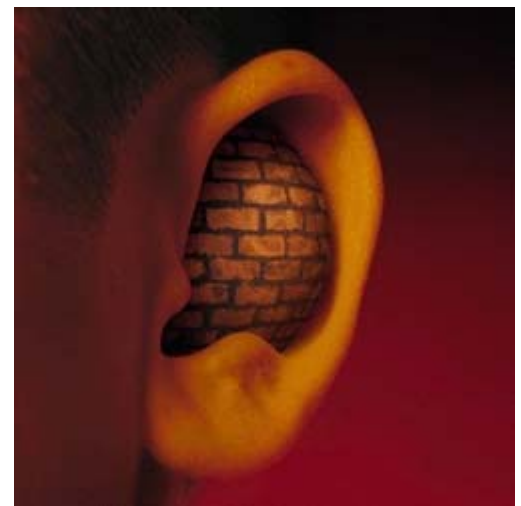
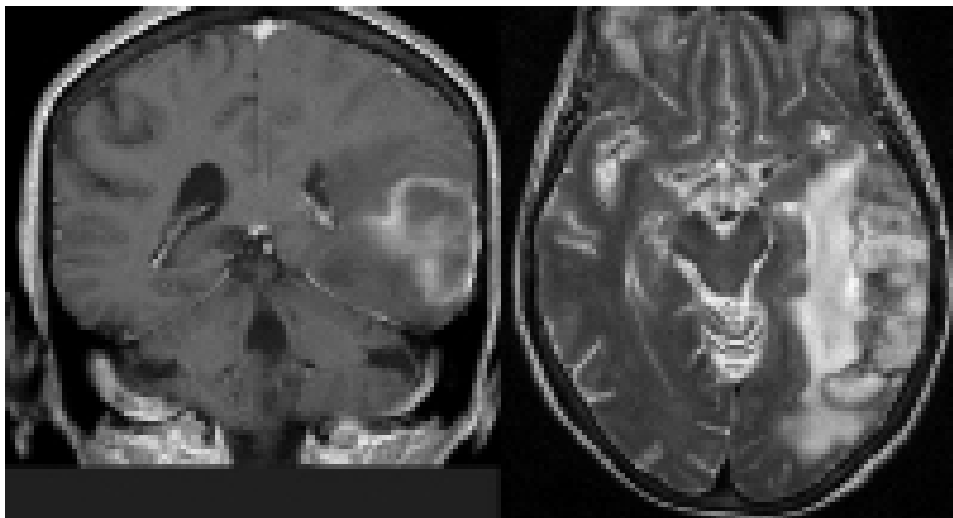
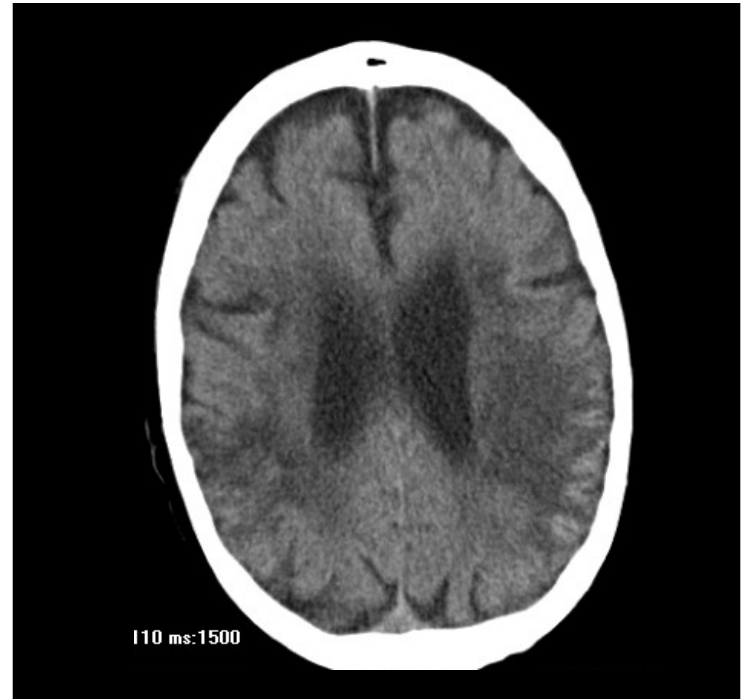
Pas d'ATB

règle Nigrovic

1/5 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 ≥ 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	≥ 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

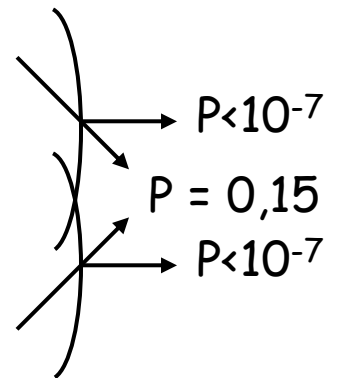
166 patients analysables [Age médian 4,7 ans (EIQ = [1,0 - 6,8 ans])
70 % de garçons

↳ 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	Hoehn	0,94	0,92
	Bonsu	1,00	<u>0,57</u>
Listes	Freedman	1,00	<u>0,13</u>
	Nigrovic	1,00	<u>0,66</u>
Table	Oostenbrink	0,83	0,72



Meilleure applicabilité

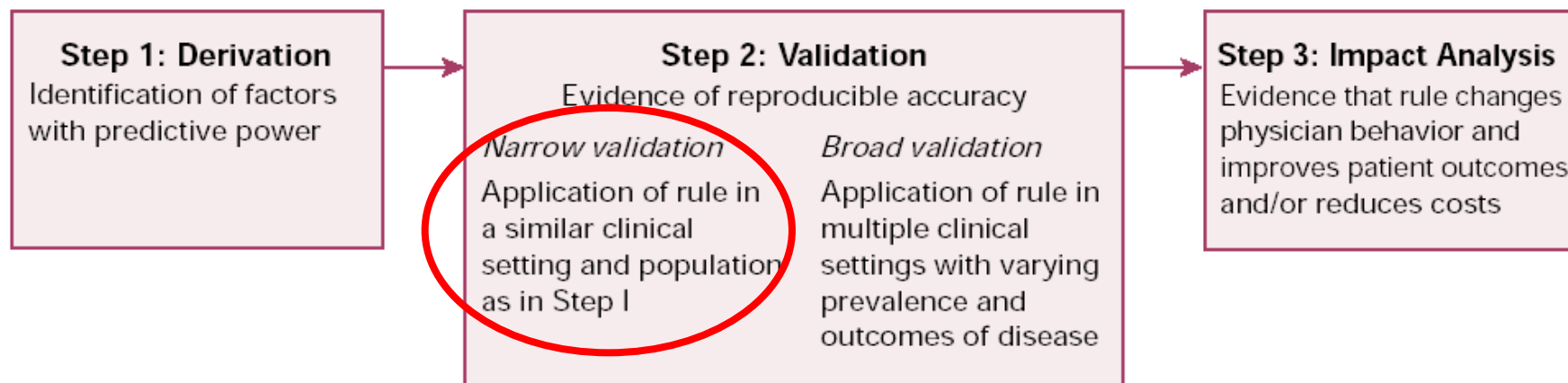
= BMS

(liste simple de 5 items)

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

Niveau de preuve

Development and Testing of a Clinical Prediction Rule



Level of Evidence

IV

III

II

I

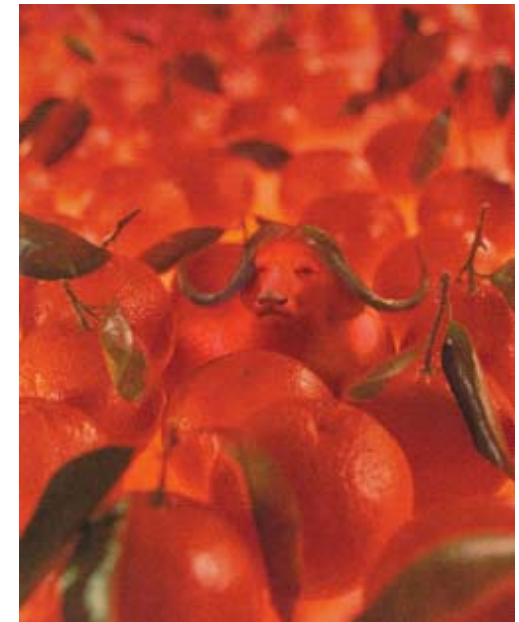
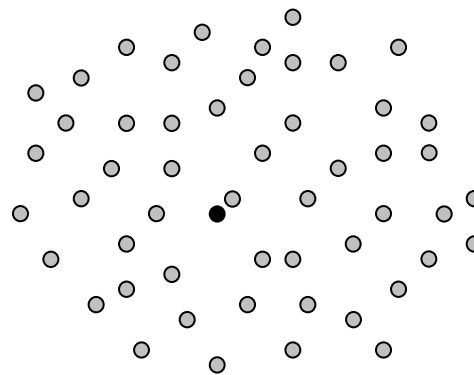
$Se = 100\% \longrightarrow IC\ 95\% = 84 - 100\%;$ reproducible ?

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

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.



Etude de validation de la sensibilité du BMS

J Pediatr 2008;152:378-82

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/mm³
- 50 immunodépression
- 36 affections neurochirurgicales
- 11 méningites chroniques
- 4 GR dans le LCR > 10,000/mm³

114 ≥ 1 critère d'inclusion manquant

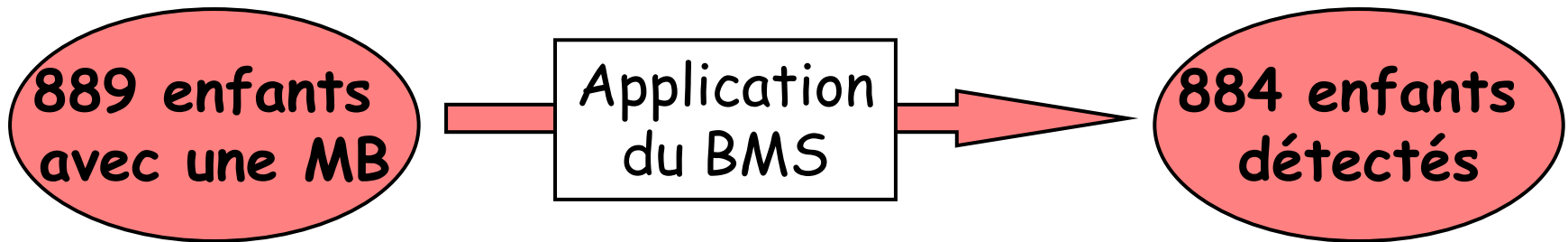
889
patients

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</i> B	50	5,6
Other <i>Streptococcus</i>	9	1,0
<i>Haemophilus influenzae</i> b	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)

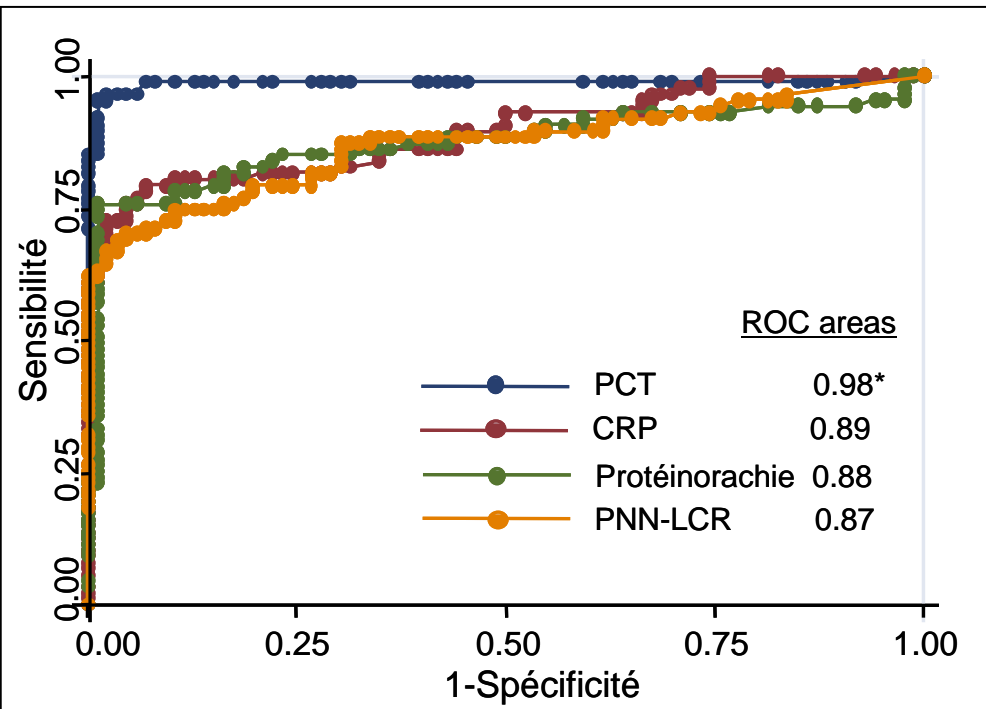
PREMEN II



- 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

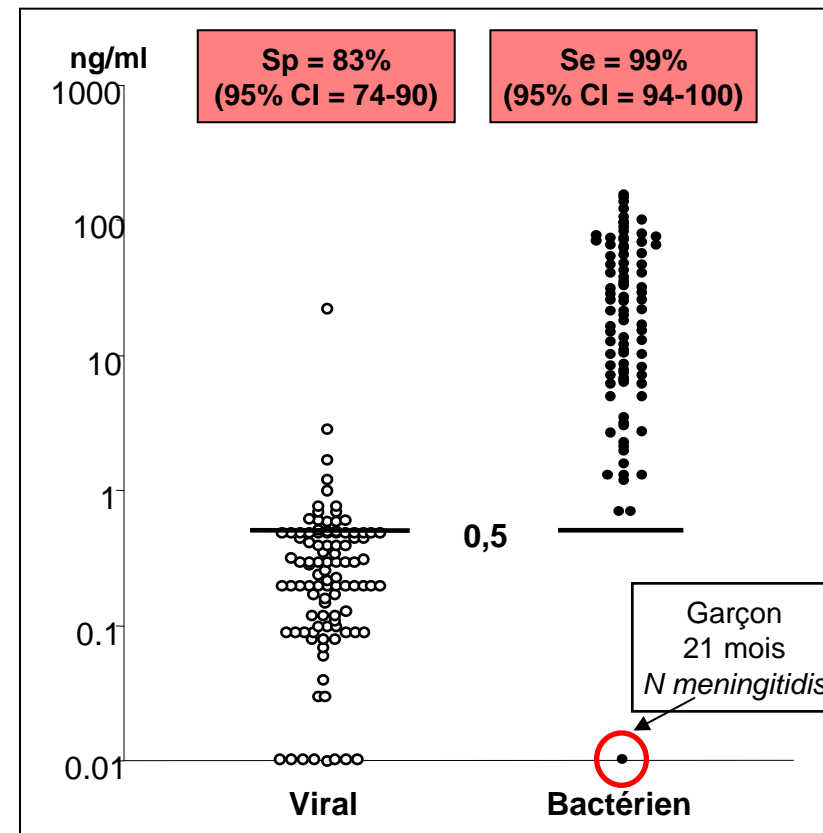
(*J Pediatr* 2006;149:72-6)



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

F Dubos et al, *ESPID, Basel 2006*

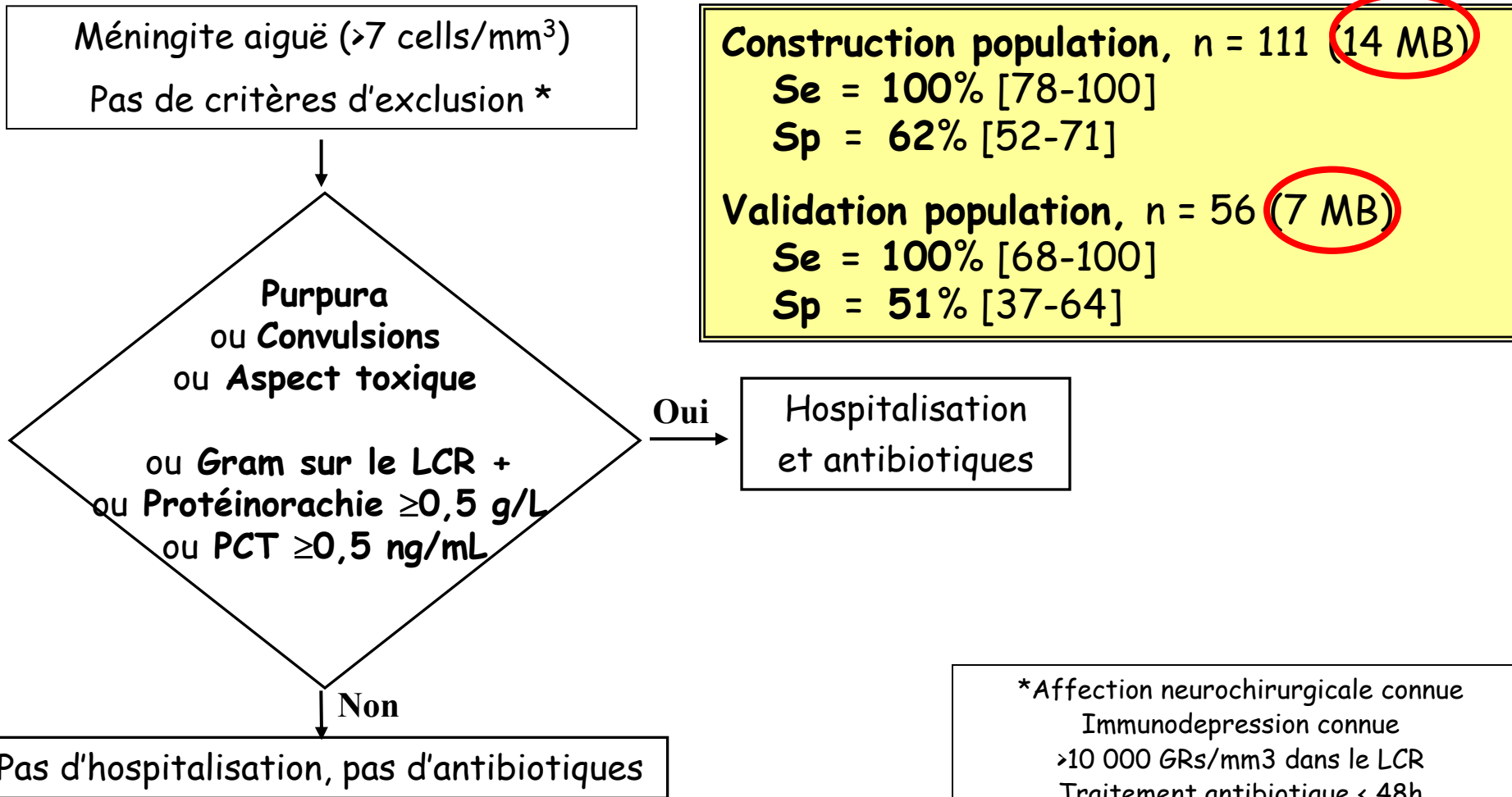
PREMEN III & IV



Le Meningitest®

= un affinement du BMS

(Dubos F et al. Arch Pediatr 2007)



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 (2007) 54, 328–336

Pascal Chavanet ^{a,*}, Céline Schaller ^a, Corine Levy ^b, Juan Flores-Cordero ^c,
Max Arens ^d, Lionel Piroth ^a, Edouard Bingen ^b, Henri Portier ^a

Variables	Seuils
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% (Ic 95% = 89-94%)

soit 37 MB non détectées

Conclusion (1)

Quand prescrire des antibiotiques

- Toujours = recommandations actuelles
- MAIS : Abstention antibiotique sur des critères implicites (Nigrovic, JAMA 2007) (Dommergues, Arch Pediatr 2007)
- Prescription sélective, basé sur les preuves :
⇒ quand les règles de décision performantes auront subi 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

