

18^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire



Que nous a appris la *Cochrane* cette année ?

Jérémie Cohen^{1,2,3}

Martin Chalumeau^{1,2}

¹ Pédiatrie Générale, Hôpital Necker, Université Paris-Descartes

² Inserm U1153, Épidémiologie Périnatale, Obstétricale et Pédiatrique

³ Centre d'épidémiologie clinique, Amsterdam

Le problème clinique

- Fille 6 mois en vacances à Boston
- Hospitalisée pour 1^{er} épisode d'IU fébrile
- CGR : reflux vésico-urétéral grade III
- Bactrim : prophylaxie des récurrences d'IU
- Vous la revoyez à son retour dans un pays civilisé où on ne fait pas n'importe quoi avec les antibiotiques !

Que faites vous ?



- Je maintiens le Bactrim car “c’est bien connu que c’est efficace” pour prévenir les récurrences d’IUF
- J’arrête le Bactrim car “ça ne marche pas” et ça sélectionne des bactéries “multi-résistantes”
- Je fais un tour de biblio...

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 19, 2014

VOL. 370 NO. 25

Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux

The RIVUR Trial Investigators*

METHODS

In this 2-year, multisite, randomized, placebo-controlled trial involving 607 children with vesicoureteral reflux that was diagnosed after a first or second febrile or symptomatic urinary tract infection, we evaluated the efficacy of trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis in preventing recurrences (primary outcome).

RESULTS

Recurrent urinary tract infection developed in 39 of 302 children who received prophylaxis as compared with 72 of 305 children who received placebo (relative risk, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.38 to 0.78).

Among 87 children with a first recurrence caused by *Escherichia coli*, the proportion of isolates that were resistant to trimethoprim–sulfamethoxazole was 63% in the prophylaxis group and 19% in the placebo group.

Que faites vous ?



- Je maintiens le Bactrim pour réduire le risque de récurrence de 50% (je le savais que ça marche !)
- J'arrête le Bactrim en raison du risque de résistances bactériennes
- J'approfondis ma biblio

Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children With Low Grade Vesicoureteral Reflux: Results From a Prospective Randomized Study

G. Roussey-Kesler,* V. Gadjos, N. Idres, B. Horen, L. Ichay, M. D. Leclair, F. Raymond, A. Grellier, I. Hazart, L. de Parscau, R. Salomon, G. Champion, V. Leroy, V. Guignonis, D. Siret, J. B. Palcoux, S. Taque, A. Lemoigne, J. M. Nguyen and C. Guyot

Materials and Methods: Children 1 month to 3 years old with grade I to III vesicoureteral reflux were assigned randomly to receive daily cotrimoxazole or no treatment, and followed for 18 months. A urinary tract infection constituted an exit criterion. Infection-free survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method and compared using the log rank test.

Results: A total of 225 children were enrolled in the study. Distribution of gender, age at inclusion and reflux grade were similar between the 2 groups. There was no significant difference in the occurrence of urinary tract infection between the 2 groups (17% vs 26%, p = 0.2).

of THE JOURNAL
UROLOGY®

Vol. 179, 674-679, February 2008

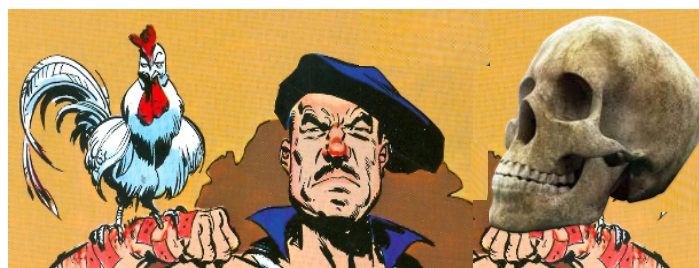
Que faites vous face à ces 2 essais contradictoires ?

On demande au vrai spécialiste : le néphro-pédiatre

On cherche des recommandations françaises

On cherche des recommandations US

On regarde s'il y a une



Prise en charge des infections urinaires de l'enfant

Recommandations du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP)

de la Société Française de Pédiatrie &

de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

2014 www.infectiologie.com

L'efficacité de l'antibioprophylaxie sur la fréquence des récurrences des PNA est controversée. Si certaines études ne montrent pas de bénéfices significatifs en terme de fréquence des récurrences, d'autres, par contre retrouvent une diminution nette de la fréquence des épisodes [3,19,20]. Cependant, aucune étude ne retrouve un bénéfice en terme de survenue des cicatrices rénales et ce, indépendamment du grade du RVU [3,19,20]. En revanche, elles favorisent la sélection et la diffusion de souches résistantes.

* Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde ou une antibioprophylaxie après une première pyélonéphrite.

- Les indications d'une antibioprophylaxie sont limitées aux reflux grade 4 et 5

Il y a une aussi une Cochrane



Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children (Review)

Williams G, Craig JC

Initial search

Relevant studies were obtained from the following sources (see [Appendix 1 - Electronic search strategies](#))

1. The Cochrane Renal Group Specialised Register (January 2001).
2. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in *The Cochrane Library* Issue 1, 2001.
3. MEDLINE (1966 - January 2001).
4. EMBASE (1980 - January 2001).
5. Reference lists of relevant articles, reviews and studies.
6. Pharmaceutical industry representatives.
7. Known authors in the field.

There were no language restrictions.

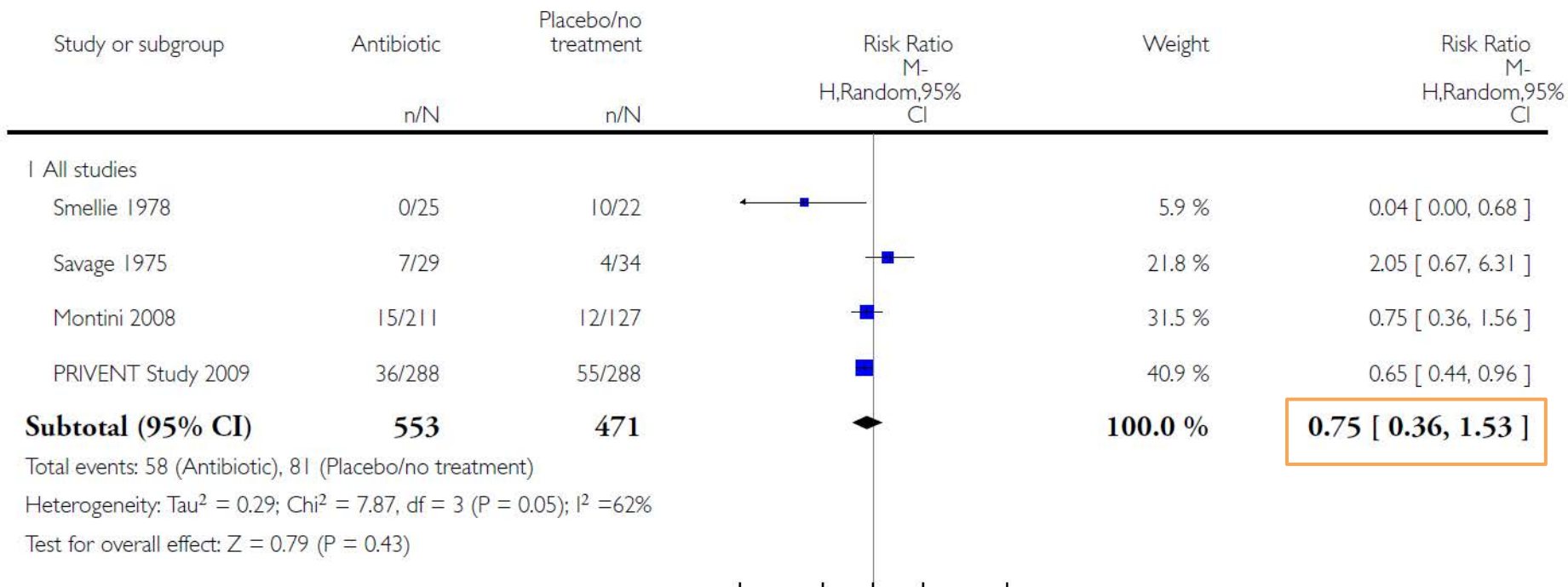
12 essais identifiés

5 essais ATB vs. placebo inclus :

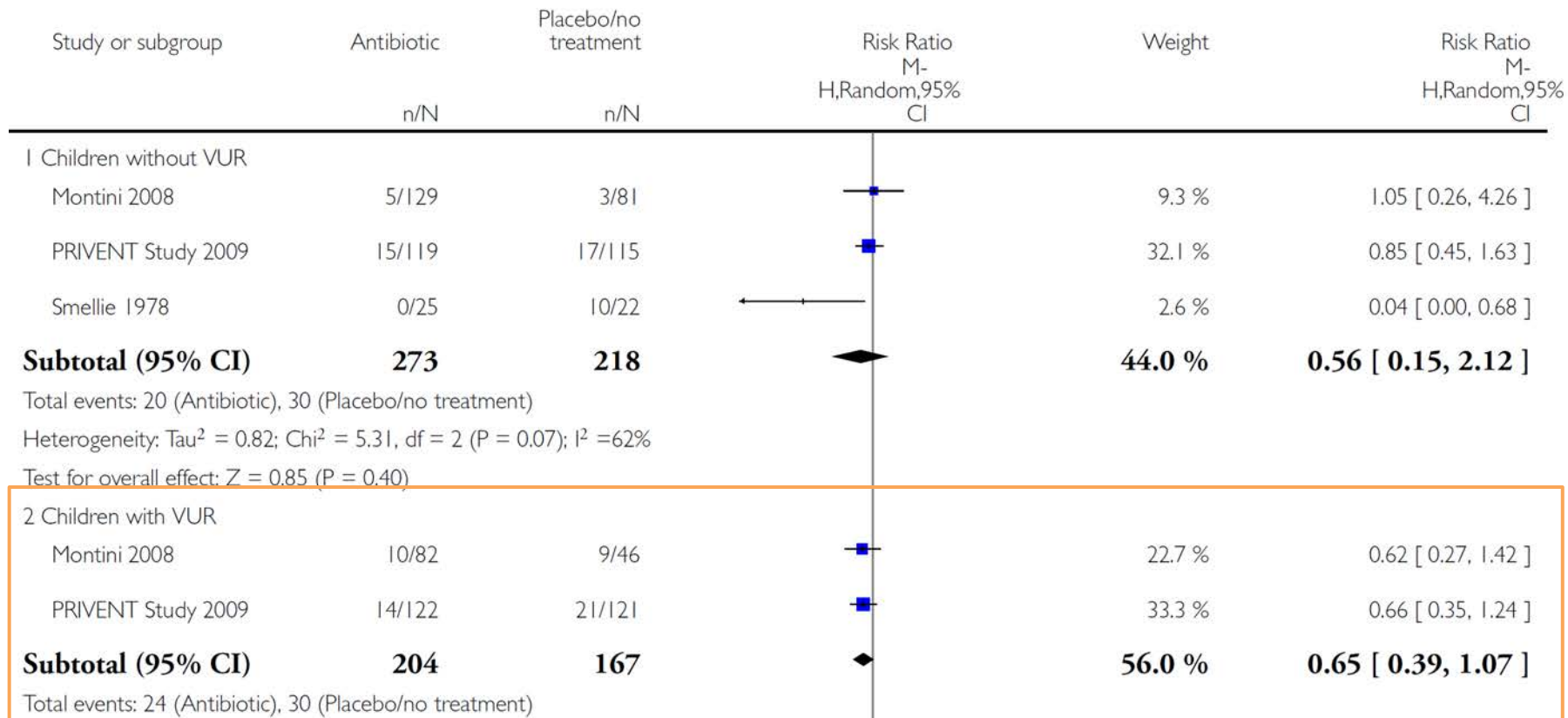
- Montini 2008
- Craig 2009 (PRIVENT)
- Savage 1975
- Stansfeld 1975
- Smellie 1978

La méta-analyse

Outcome: | Recurrence of symptomatic UTI



Et en fonction du RVU ?



Quand pensez-vous ?

(là c'est le moment)

- Diminution “cliniquement” franche mais non statistiquement significative du risque : je poursuis le Bactrim
- Diminution “cliniquement” franche mais non statistiquement significative du risque : j'arrête le Bactrim
- Je relis la Cochrane pour comprendre où sont passés l'essai du NEJM et l'essai français...

Revue systématique et MA Cochrane

1. Essai RIVUR ?




- sorti dans le NEJM en 2014 mais Cochrane en 2011

2. Essai français ?

- ne rentre pas dans les critères d'inclusion de la Cochrane

Children less than 18 years of age who were at risk of recurrence were included. Studies were included if the majority of participants (> 50%) did not have a predisposing cause such as a renal tract abnormality, or a major neurological, urological or muscular disease.

Ce que la Cochrane ne fait pas pour vous ?

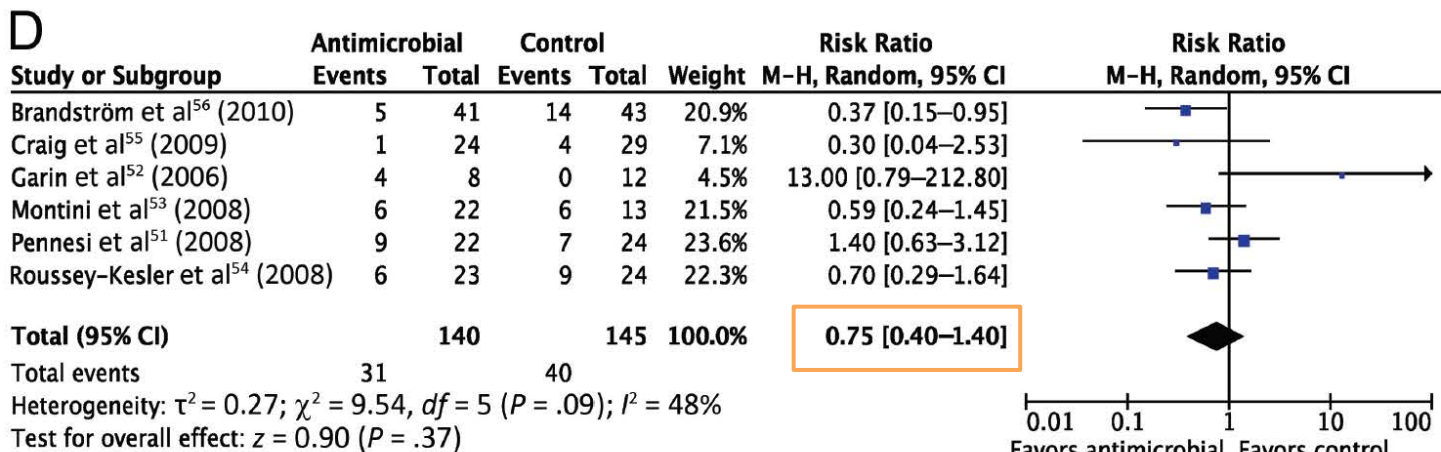
-  Poser correctement la question clinique
-  Mettre à jour automatiquement à chaque publication nouvelle
-  Le café

Mais d'ailleurs quelle est vraiment notre question ?

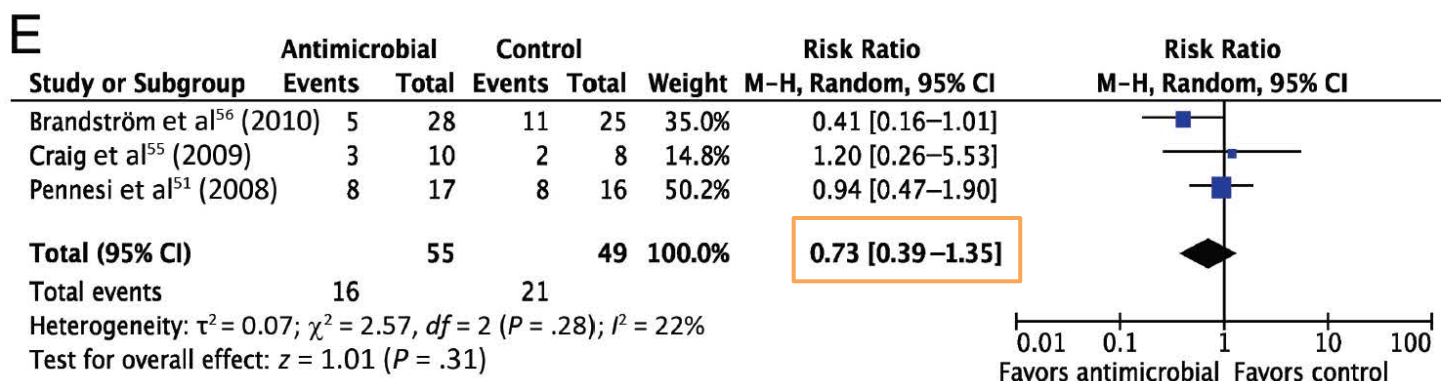
- /// Efficacité de l'antibioprophylaxie par Bactrim pour la prévention des récurrences après une 1^{ère} IUF en cas de RVU chez le <2 ans non uropathe
- /// Efficacité de l'antibioprophylaxie par Bactrim pour la prévention des récurrences après une 1^{ère} IUF indépendamment du RVU et de l'âge
- /// Efficacité de l'antibioprophylaxie par Bactrim pour la prévention des récurrences après une 1^{ère} IUF en cas de RVU > III chez le <2 ans non uropathe

Que disent les recommandations américaines ?

RVU III






RVU IV



most recent RCTs

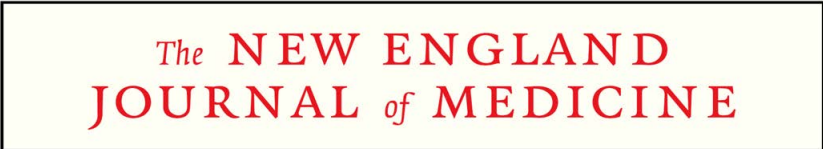
Qu'en pensez-vous ?

-  Je maintiens le Bactrim
-  J'arrête le Bactrim
-  Je fais la mise à jour de la méta-analyse car il manque le nouvel essai du NEJM

Mise à jour “manuelle” (RVU+ et 0-2a)

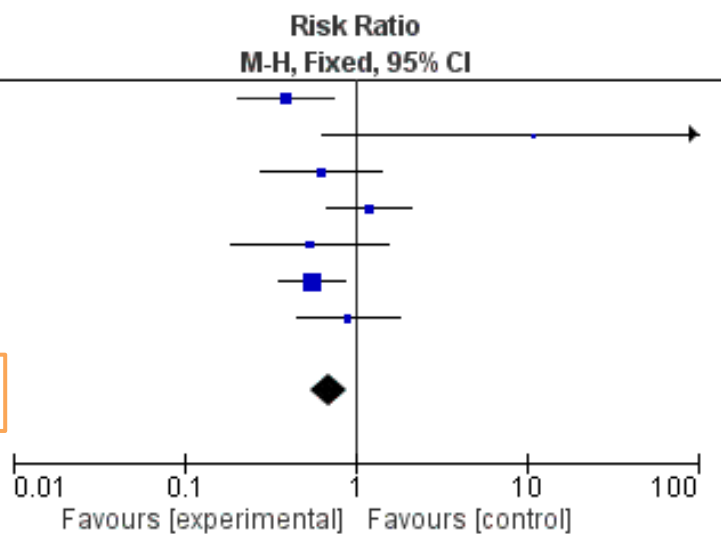


+







ESTABLISHED IN 1812 JUNE 19, 2014 VOL. 370 NO. 25

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Brandstrom 2010	10	69	25	68	20.7%	0.39 [0.21, 0.76]
Garin 2006	5	25	0	25	0.4%	11.00 [0.64, 188.95]
Montini 2008	10	68	9	39	9.4%	0.64 [0.28, 1.43]
Pennesi 2008	18	50	15	50	12.3%	1.20 [0.68, 2.11]
PRIVENT study 2009	5	71	8	62	7.0%	0.55 [0.19, 1.58]
RIVUR study 2014	26	199	47	201	38.4%	0.56 [0.36, 0.87]
Roussey-Kesler 2008	12	82	16	99	11.9%	0.91 [0.45, 1.80]
Total (95% CI)		564	544	100.0%		0.69 [0.54, 0.89]
Total events	86		120			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 11.92, \text{df} = 6 (P = 0.06); I^2 = 50\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.88 (P = 0.004)$						



Diminution “cliniquement” franche et statistiquement significative...

-  Je poursuis le Bactrim
-  J'arrête le Bactrim
-  On n'en tient pas compte, car comme dirait Robert, les méta-analyses c'est comme...
-  On en tient compte pour la décision, mais il faut aussi intégrer les effets indésirables du Bactrim, l'absence d'effet sur les cicatrices...

Bactrim puis E-BLSE ?

Table 2 Comparison of antimicrobial agents used in the past 3 months between children with UTIs due to ESBL-producing and non-ESBL-producing *Escherichia coli*

Antibiotics class	ESBL-positive <i>E. coli</i> (n = 104)	ESBL-negative <i>E. coli</i> (n = 208)	p
Any antibiotics	49 (47.1)	37 (17.8)	<0.001
First-generation cephalosporins	17 (16.3)	16 (7.7)	0.032
Second-generation cephalosporins	7 (6.7)	10 (4.8)	0.659
Third-generation cephalosporins	10 (9.6)	2 (1.0)	<0.001
Ceftazidime	6 (5.8)	0 (0.0)	0.002
Cefotaxime	5 (4.8)	0 (0.0)	0.007
Ceftriaxone	3 (2.9)	2 (1.0)	0.425
Fourth-generation cephalosporins	1 (1.0)	2 (1.0)	0.538
Penicillin-based antibiotics	30 (28.8)	23 (11.1)	<0.001
Ampicillin	24 (23.1)	13 (6.3)	<0.001
Amoxicillin	6 (5.8)	10 (4.8)	0.928
Quinolones	1 (1.0)	2 (1.0)	0.538
Trimethoprim–sulfamethoxazole	3 (2.9)	6 (2.9)	0.720
Aminoglycoside	30 (28.8)	14 (6.7)	<0.001
Vancomycin	9 (8.7)	2 (1.0)	0.002
Macrolide	3 (2.9)	4 (1.9)	0.252
Carbapenem	2 (1.9)	0 (0.0)	0.201

Data are presented as n (%) unless otherwise indicated. ESBL = extended-spectrum β -lactamase; UTI = urinary tract infection.

Fan N-C, et al.
Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2013)

Rise of community-onset urinary tract infection
caused by extended-spectrum β -lactamase-producing
Escherichia coli in children

La revue systématique avec méta-analyse nous oblige à ...

- /// Préciser notre question clinique
- /// Une bibliographie systématique et à jour
- /// Justifier avec précisions nos conclusions (y compris dans les recommandations)
- /// Rendre réfutable nos conclusions



Vous pouvez y aller

