

# Pyélonéphrites aiguës traitement oral, traitement IV?

JPU septembre 2008

# Rappel

## Recommandations afssaps 2007

Traitement par voie injectable 2 à 4 jours, puis relais par voie orale; durée totale 10 à 14 jours

- Ceftriaxone IV ou IM 50 mg/kg/j (ne pas dépasser 1g)
- ou cefotaxime IV en hospitalisation 100 mg/kg/j en 3 ou 4 injections (ne pas dépasser 4 g)
- Aminoside (gentalline 3 mg/kg/j)
  - Associé à la céphalosporine dans les pyélonéphrites sévères (<3mois, uropathie malformative, septicémie, immunodéprimé)
  - En monothérapie en cas d'allergie aux céphalosporines, si fonction rénale normale
  - En association à l'amoxicilline (100 mg/kg/j en 3 à 4 injections sans dépasser 4 g) en cas d'infection à entérocoque

# Recommandations anglaises 2007

Enfant suspect d'infection sévère, et/ou âgé de moins de 3 mois: adresser l'enfant à un centre « spécialisé »

Enfants de plus de 3 mois ayant une pyélonéphrite :

- Envisager une prise en charge spécialisée
- Antibiothérapie orale pendant 10 jours, ou si l'enfant est incapable de supporter le traitement oral, débiter le traitement intra veineux, jusqu'à ce que la voie orale soit possible.

Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 335:395-7.

# Recommandations américaines 1999

Enfants de 2 mois à 2 ans suspects d'IU « septiques », déshydratés, ou incapables de tolérer un traitement oral: débiter un traitement parentéral

Enfants de 2 mois à 2 ans suspects d'IU bien tolérée: antibiothérapie parentérale ou orale

Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics 1999; 103(4 Pt 1):843-5

# Traitement IV – oral *versus* oral d'emblée

## 3 études

- Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. **Hoberman** A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M et al. *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1):79-86.
- Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. **Montini** G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A et al. *BMJ* 2007; Aug 25;335(7616):386. Epub 2007 Jul 4.
- Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. **Neuhaus** TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P et al. *Eur J Pediatr* 2007; Dec 12. [Epub ahead of print]

# Où , quand, comment?

|                                       | <b>Hoberman<br/>US</b>  | <b>Montini<br/>Italie</b>  | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>   |
|---------------------------------------|---|--|---|
| Multicentrique                        | 4 centres   | 28 centres   | 5 centres   |
| Age                                   | 1mois – 24 mois<br>(moyenne 8-9 m)  | 1 mois – < 7 ans<br>(moyenne 12-13m)                                 | 6 mois-16 ans<br>End point : groupe oral/iv<br>âge médian 2,2 ans/1,6 an        |
| Dates<br>d'inclusion                  | Janvier 92-juillet 97   | Juin 00- juin 04   | 01 Juillet 01- 30 avril 04  |
| Protocole de<br>traitement<br>ancien  | Claforan 200mkj en 4<br>X (3j ou apyrexie 24h)<br>puis cefixime 8mkj<br>11j (total 14j) | Ceftriaxone 50 mkj<br>3j<br>puis augmentin 50<br>mkj en 3 prises 7 j | Ceftriaxone 50 mkj 3j<br>puis Ceftibuten 9 mkj 1<br>fois par j 11j              |
| Protocole de<br>traitement<br>nouveau | Cefixime 8mkj en 1<br>prise 14j; 1 <sup>ère</sup> dose<br>double (16 mg/kg)             | Augmentin 50 mkj<br>en 3 prises 10 jours                             | Ceftibuten 9 mkj 2 fois<br>par jour le 1 <sup>er</sup> jour puis1<br>fois/j 14j |

# Critères d'inclusion

|  | <b>Hoberman<br/>US</b>                                 | <b>Montini<br/>Italie</b>   | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>  |
|--|--|---|--|
| Inclusion                                    | $\geq 38^{\circ}3$ rectal dans les 24 dernières heures | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>T^{\circ} \geq 38^{\circ}</math> au moins 2 X</li> <li>- VS <math>\geq 30</math> mm et/ou CRP <math>\geq 3N</math></li> <li>- PNN <math>\geq N_{(\text{âge})}</math></li> <li>- Echo anténatales Nles</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&gt; 38^{\circ}</math> rectal, <math>38^{\circ}5</math> ax.</li> <li>- reflux, mégauvrière, duplication rénale</li> <li>- même si prophylaxie</li> <li>- CRP <math>&gt; 10</math> mg/l (<math>N &lt; 4</math>)</li> </ul> |
| Inclusion 1 <sup>ère</sup> pyélo seulement   | <b>OUI</b>   | <b>OUI</b>  | <b>NON</b>   |
| Suivi seulement si foyer pna scinti initiale | <b>NON</b>   | <b>NON</b>  | <b>OUI</b><br>(après inclusion)  |

# Critères d'exclusion

|  | <b>Hoberman<br/>US</b>  | <b>Montini<br/>Italie</b>  | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>   |
|--|---|--|---|
| <b>Exclusion</b><br>(hormis<br>hyper-<br>sensibilité<br>aux atb) | <ul style="list-style-type: none"><li>- Atb dans les 48h</li><li>- Evaluation du médecin : enfants "sévèrement malades"</li><li>TAS &lt; 60 mm Hg,</li><li>TRC &gt;3s</li><br/><li>- Cocci + au direct</li><li>- Culture ECBU stérile</li><li>- Autre point d'appel infectieux</li><li>- Atcd uropathie</li><li>- Pathologie chronique sous jacente</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Atb en cours</li><li>- Sepsis sévère</li><br/><li>- Vomissements</li><li>-Déshydratation</li><li>- Insuffisance rénale</li><li>(-uropathies connues)</li></ul> | <p>Atb en cours (sauf prophylaxie)</p> <p>Evaluation du médecin : sepsis ou intolérance alimentaire</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Autres uropathies</li><li>- insuffisance rénale</li><li>- ttt immunosup</li></ul> |

# Examens demandés

|  | <b>Hoberman<br/>US</b>  | <b>Montini<br/>Italie</b>   | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>   |
|--|---|---|---|
| Urine<br>Dans tous les cas 1 seul germe en culture | Sondage<br>>10 GB /mm <sup>3</sup><br>> 1 BGN /10 champs<br>1 germe $\geq$ 50000/ml                                   | 2 poches<br>GB >25000/ml<br>(BU 1+ leuco)<br>1 germe $\geq$ 100000/ml | Sondage<br>BU $\geq$ 1+ leuco /nitrites<br>ou GB $\geq$ 10000/ml<br>1germe $\geq$ 10000/ml                |
| Scinti initiale                                    | Systematique  | Dans les 10 jours, non systematique                                   | Dans les 5 jours systematique<br>Taille de chaque lesion  |
| Echo   | Même jour que scinti<br>Dans les 48h  | Dans les 10 jours   | Dans les 24 h   |
| Délai de cysto<br>Prophy-laxie                     | - 4 à 5 semaines<br>- prophylaxie cefixime<br>4 mkj $\rightarrow$ cysto<br>- bactrim ou furantoine<br>si RVU $\geq$ 2 | - 2 mois<br>- prophylaxie $\rightarrow$ cysto                         | - 2 à 8 semaines<br>- cotrimoxazole ou nitrofurantoïne $\rightarrow$ cysto<br>et si RVU ou autre anomalie |

# Critères de jugement

|   | <b>Hoberman<br/>US</b>   | <b>Montini<br/>Italie</b>  | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>  |
|---|--|--|--|
| Critère principal de jugement :<br>Scinti de contrôle | 6 mois   | 12 mois si 1 <sup>ère</sup> patho  | - 6 mois si 1 <sup>ère</sup> patho<br>- étude de la taille des lésions |
| Critères de jugement secondaires                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délai d'apyrexie</li> <li>- ECBU stérile à 24h</li> <li>- Coût du ttt</li> <li>- Compliance : dosage cefixime (urines) à j14 ou moment de la CGR</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apyrexie (<math>t &lt; 37^{\circ}</math>)</li> <li>- <math>\searrow</math> sd inflammatoire,</li> <li>- ECBU stérile à 72h</li> </ul> | Rôle du RVU sur le risque de cicatrice rénale                          |

# Modalités de prise en charge

|                        | <b>Hoberman<br/>US</b>  | <b>Montini<br/>Italie</b>  | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>   |
|------------------------|---|--|---|
| <b>Prise en charge</b> | <p>Ttt oral :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-enfant de 4-8 sem, hospi → apyrexie</li><li>- si vomissements , gardés 4h après ATB</li><li>- contact tél. à H48</li></ul> <p>Ttt iv : examen en hospi/j puis contact tél 48h après sortie</p> <p>Pour tous:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cs +ECBU à 24h</li><li>- Contact tél 48h après sortie et à J10</li><li>- Cs à j14</li></ul> <p>- Récidive d'IU: ECBU si fièvre ou SFU, à M3 et M6</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hospi → apyrexie ou au moins 3j</li><li>- t°/6h,</li><li>- Biologie sanguine et ECBU à J3</li></ul> <p>- Changement de ttt si non amélioration après 48 h, ou si fièvre <math>\geq</math> 72h après début de ttt</p> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Ttt possible ambulatoire ou hospi → J3 (ou + si fébrile à J3)</li><li>- ECBU et CRP à J3 - 4</li></ul> <p>- Cs au moment de la CGR et à la 2<sup>ème</sup> scinti</p> <p>- Compliance de la prophylaxie</p> <p>- Récidive d'IU : ECBU avant CGR, si fièvre ou SFU</p> |

# Hypothèses

|                  | <b>Hoberman<br/>US</b>  | <b>Montini<br/>Italie</b>   | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>  |
|------------------|---|---|--|
| Hypothèse        | <p>Pré requis : 30% de cicatrice à 6 mois</p> <p>Différence de 15%</p> <p>Puissance 80%, <math>\alpha</math> 0,05<br/>128 enfants / groupe,<br/>Analyse en intention de traiter</p> | <p>Pré requis : 15% de cicatrice à 12 mois non infériorité</p> <p>Différence de 10%</p> <p>Puissance 90%, <math>\alpha</math> 0,05<br/>220 enfants / groupe<br/>Analyse en intention de traiter</p> | <p>Pré requis : 35% de cicatrice non infériorité, (<i>abstract - intro = égalité</i>)</p> <p>Différence de 20%</p> <p>Puissance 90%, <math>\alpha</math> 0,05<br/>98 enfants / groupe<br/>(71 pour puissance de 80%)</p> |
| Nombre randomisé | 306   | 502   | 365  |
| Po/iv            | 153/153   | 244/258   | 175/190  |

# Scintigraphie initiale

|   | <b>Hoberman<br/>US</b> | <b>Montini<br/>Italie</b>                              | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b> |
|---|------------------------|--|---------------------------|
| Scinti initiale<br>pos/iv-pos             | 153/153                | 238/251<br>(13 scinti NF)<br><br>dont 216/222<br>< j10 | 164/182<br>(19 scinti NF) |
| Scinti initiale<br>anormale<br>pos/iv-pos | 100/87                 | 143/153<br><br>dont 135/143<br>< J10                   | 110/109                   |

# Scintigraphie initiale

|  | <b>Hoberman<br/>US</b> | <b>Montini<br/>Italie</b>                              | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>                           |
|--|------------------------|--|---|
| Scinti initiale<br>pos/iv-pos                                | 153/153                | 238/251<br>(13 scinti NF)<br><br>dont 216/222<br>< j10 | 164/182<br>(19 scinti NF)                           |
| Scinti initiale<br>anormale<br>pos/iv-pos<br>≈ 60% de<br>PNA | 100/87                 | 143/153<br><br>dont 135/143<br>< J10                   | 110/109<br><br>(127 scinti normales:<br>non suivis) |

# Scintigraphie de contrôle

|  | <b>Hoberman<br/>US</b>                                 | <b>Montini<br/>Italie</b>   | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>   |
|--|--|---|---|
| Scinti n°2<br>pos/iv-pos   | 132/140  | 109/114<br>dont 102/105<br>scinti n°1 patho<br><br>197/203 enfants suivis         | 80/72<br>- Lésions rénales<br>initiales 88 /80<br>(8/8 lésions bilatérales)           |
| Scinti n°2<br>anormale<br>n pos/iv-pos<br>(% scinti n°2<br>faites) | 15/11<br>26/272 scinti n°2 :<br><b>9,6% cicatrices</b> | 27/36<br>63/223 scinti n°2:<br><b>28,2% cicatrices</b><br>(dont n°1 < j10, 26/33) | 21 /33<br>54 / 152 scinti n°2:<br><b>35,5% cicatrices</b><br>(suivi slt si n°1 patho) |
| % Cicatrice<br>nb inclus avec<br>scinti n°1 faite                  | 15/153: 9,8% //<br>11/153: 7,2%                        | 27 /238 : 11% //<br>36/251 :14%   | 21/164 :12,8%//<br>33/182 :18,1%  |

# Scintigraphie de contrôle

|  | <b>Hoberman<br/>US</b>    | <b>Montini<br/>Italie</b>                               | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>   |
|--|---------------------------|---|---|
| Cicatrice si pna<br>scinti n°1 (%)<br>pos/iv-pos | <b>16,9 %/13,6%</b>       | <b>27,8%/33%</b><br><br>(seulement<br>scinti n°1 < J10) | <b>26% /46%</b><br><br>21 reins /160 (13% reins<br>cicatriciels) // 36 reins/144<br>25 % reins cicatriciels |
| Perdus de vus                                    | 19<br>21/13 scinti n°2 NF | 102   | 67<br>Avec scinti n°1 patho   |

# Finalemment....

|  | <b>Hoberman</b>   | <b>Montini</b>  | <b>Neuhaus</b>  |
|--|---|---|---|
| <p>Cicatrice :<br/>Scinti n°1 patho /<br/>scinti n°2 patho +<br/>perdus de vue ou<br/>scinti n°2 NF :<br/>(considérée<br/>comme patho)</p> | <p>100/87 scinti initiale<br/>patho<br/>15/11 scinti n°2 patho</p> <p>16,9/13,6% de cicatrice<br/>si scinti n°1 patho</p> <p><b>Au max</b><br/><b>26/100 : 26% grpe oral</b><br/><b>17/87 : 19,6% grpe iv</b></p> <p>→ différence<br/>significative ? (calcul<br/>80% de P, pour une<br/>différence de 15% , 128<br/>enfants par groupe</p> | <p>* scinti n°1 &lt; 10 j<br/>135/143 patho<br/>26/96 versus 33/100<br/>scinti n°2 patho</p> <p><b>Au max</b><br/><b>65/135 : 48,1% grpe oral</b><br/><b>76/143 : 53,1% grpe iv</b></p> <p>* scinti n°1 (&lt; et &gt;<br/>j10): 143/153 patho<br/>27/36 scinti n°2<br/>patho<br/><b>au max</b><br/><b>68 /143 = 47,5% de</b><br/><b>groupe oral</b><br/><b>84 / 153 = 54,9% de</b><br/><b>groupe iv</b></p> | <p>110/109 scinti n°1<br/>patho<br/>21 sur 80 / 33 sur 72<br/>scinti n°2 patho</p> <p><b>Au max</b><br/><b>51/110 : 46,4% grpe oral</b><br/><b>70/109 : 64,2% grpe iv</b></p> |

# Remarques - particularités

|  | <b>Hoberman<br/>US</b>  | <b>Montini<br/>Italie</b>  | <b>Neuhaus<br/>Suisse</b>  |
|--|---|--|--|
| Evolution<br>remarques<br>particularités | <p>- 1 vomissement du ttt oral → ttt iv</p> <p>- <u>ECBU à H24 tjs négatif → Inutile</u></p> <p>- 4,8% (13/298) bactériémies (5 ttt oral/8 ttt iv) ; + jeunes, durée de fièvre avant ttt &gt;, GB &gt;</p> <p>- hémoc ttes (-) à H24, évolution similaire,</p> <p>- 0 cicatrice dans le groupe (hémoc +)</p> <p><b><u>Intérêt de l'hémoc ?</u></b></p> <p>- 1 germe résistant au cefixime</p> | <p>-61 ttt IV &gt; 3 j<br/>4 j (41) → 10 j (1)</p> <p>- durée moyenne d'hospi (5j), apyrexie (≈ 40h) , ECBU à J3 stérile, ∇ sd infl similaire ds les 2 groupes</p> <p>- 10 /5 effets 2<sup>aires</sup> de l'augmentin (ou évts intercurrents)</p> <p>→ changement de ttt</p> <p>- 2 (oral) /7 (iv) germes résistants à l'augmentin</p> | <p>- 7 (oral)/ 8 (iv) fébriles à J3 → 2 (oral): ttt iv car non amélioration</p> <p>- 61% ttt en ambulatoire, sinon hospi → J3</p> <p>- 3 iv : ECBU n°1 + à entérocoque (et ECBU J3 stérile) : 3 cicatrices</p> <p>-1 bactériémie , ttt iv, bonne évolution</p> <p>-Pas d'effets 2<sup>aires</sup> du ttt</p> <p>-27 pyo + 15 entobacter résistants</p> |

# Biais étude d'Hoberman

- 90% filles
- Compliance « exceptionnelle » (85%) → extrapolation possible?
- CRP moyenne 11,9 si scinti patho/ 3,8 si scinti normale : quelles sont les valeurs normales ?? Apyrexie en 24h : plus court qu'autres études  
Pour ces 2 remarques: il y a 61% de PNA sur la scinti n°1: similaire aux autres études: ce sont des vraies « pyélonéphrites »
- % de cicatrice étonnamment bas.... Alors que 30% de RVU
- % de cicatrice si scinti n°1 patho : 26%/ 19,6% : différence non significative ? (calcul 80% de P, pour une différence de 15% , il faut 128 enfants par groupe : ici 100/87 avec scinti initiale patho)

# Biais étude de Montini

- 102 perdus de vue (20%)
- Recueil par poche
- Enfants ttt oral gardés aussi en hospi au moins 5 jours (pas de ttt ambulatoire)
- Résistance au ttt par augmentin / Effets secondaires du ttt par augmentin

# Biais étude de Neuhaus

- 67/219 perdus de vue (30,6%)
- CRP significativement plus élevées grpe IV que oral
- 27 patients / 152 ont un antécédent d'IU (14 groupe oral /13 groupe iv dont 3/7 ont une cicatrice) et 6 (2/4) une récurrence de pyélo avant scinti n°2 (0/4 ont une cicatrice)  
= critères d'inclusion et d'exclusion à revoir ? (après exclusion, pas de différence entre les 2 groupes)
- Inclusion des pyélo à cocci +, alors que traitement par C3G
- Suivi, donc résultats, seulement pour les enfants avec scinti n°1  
patho = 365 enfants randomisés et seulement 152 scinti n°2

# Donc...

- Malgré les biais, peu d'arguments pour :
  - Un risque accru de complications aiguës liées à l'état septique (sous réserve de critères d'inclusion stricts/ d'une surveillance éventuelle en milieu hospitalier « à l'appréciation du médecin »)
  - un risque accru de cicatrices à distance

➔ Traitement oral des pyélonéphrites possible