La prophylaxie antibiotique pour les enfants ayant des infections urinaires récurrentes

Joan L Robinson, Jane C Finlay, Mia Eileen Lang, Robert Bortolussi; Société canadienne de pédiatrie, comité de la pédiatrie communautaire, comité des maladies infectieuses et d'immunisation

English on page 45
Résumé en page 45

Les infections urinaires sont une cause courante de maladie Laiguë chez les nourrissons et les jeunes enfants. On estime que 8 % des filles et 2 % des garçons en ont contracté une avant l'âge de sept ans et que le taux de récurrence se situe entre 10 % et 30 %.(1) La Société canadienne de pédiatrie a récemment mis à jour les lignes directrices et les recommandations relatives au diagnostic des infections urinaires, qu'il faut consulter pour savoir comment prélever et analyser l'urine, comment interpréter les résultats et quelles stratégies thérapeutiques privilégier.(2) Le présent document de principes porte sur les données publiées au sujet de l'efficacité de la prophylaxie après une infection urinaire chez les nourrissons et les jeunes enfants.

LA PROPHYLAXIE EST-ELLE PARFOIS INDIQUÉE?

Dans le cas des infections urinaires, la prophylaxie antibiotique repose sur la prémisse qu'elle peut prévenir la maladie et les séquelles à long terme (p. ex. l'hypertension et l'insuffisance rénale).(3) Selon le raisonnement traditionnel, les nourrissons et les jeunes enfants qui ont reçu un diagnostic de reflux vésico-urétral (RVU), quel que soit son grade, sont plus vulnérables aux infections urinaires récurrentes et ont donc besoin d'une prophylaxie antibiotique.(4) Cependant, bien des études anciennes sur la prophylaxie antibiotique, réalisées à petite échelle, étaient de mauvaise qualité.(5) Par ailleurs, puisqu'elles ne reposaient pas sur une définition rigoureuse de l'infection urinaire, ces études avaient tendance à surestimer l'efficacité de la prophylaxie.(6) Même lorsque la prophylaxie est efficace, on doute de plus en plus que les infections urinaires récurrentes entraînent des séquelles à long terme chez les enfants ayant des reins normaux, malgré la présence de cicatrices rénales.(7)

En 2011, le sous-comité des infections urinaires de l'*American Academy of Pediatrics* a mis à jour ses directives cliniques. Une méta-analyse de six études réalisées auprès d'enfants de moins de 24 mois ne démontrait pas d'avantages importants à la prophylaxie antibiotique, tout autant chez les nourrissons sans RVU que chez ceux ayant un RVU de grade I à IV. Peu d'enfants faisaient partie de certains sous-groupes de ces études.(6) Cependant, d'après une méta-analyse Cochrane de 12 études auprès d'enfants de divers groupes d'âge, si on combinait les études les plus vastes et les mieux conçues (Montini et coll.,[8] publiée en 2008, et essai PRIVENT [acronyme anglais désignant la prévention des infections urinaires récurrentes chez les enfants ayant un RVU et des reins normaux],[9] publié en 2009), on constatait une diminution modeste, mais significative, des infections urinaires récurrentes au sein du groupe sous prophylaxie, en présence d'un RVU ou non.(10)

Les résultats de l'essai RIVUR (acronyme anglais désignant une intervention aléatoire chez les enfants ayant un RVU) ont récemment été publiés.(11) Cet essai est résumé en détail au tableau 1, de même que les deux essais à grande échelle publiés auparavant (Montini et coll.[8] et essai PRIVENT[9]), pour un total de 1 521 enfants participants ayant déjà eu au moins une infection urinaire. L'essai RIVUR(11) se limitait aux enfants ayant un RVU et les suivait pendant deux ans, tandis que dans les deux autres essais, les enfants n'avaient pas nécessairement de RVU (y compris certains enfants n'ayant jamais subi d'évaluation de RVU) et étaient suivis pendant un an. Montini et coll.(8) excluaient les enfants ayant un RVU de grade IV ou V démontré. L'essai PRIVENT incluait des enfants de tout âge, mais un âge limite de sept ans (Montini et coll.) et de 71 mois (RIVUR) était fixé dans les deux autres essais. Dans l'essai RIVUR, on constatait une prédominance frappante de filles (92 %). Montini et coll. utilisaient l'urine prélevée dans un sac collecteur chez les enfants qui n'avaient pas encore fait l'apprentissage de la propreté et exigeaient deux prélèvements évocateurs d'une infection urinaire, mais dans les deux autres essais, un seul prélèvement par cathéter ou par ponction sus-pubienne était requis auprès de ces enfants. La définition d'infection urinaire différait dans chacune des trois études. Seuls les enfants de l'étude de Montini et coll. devaient faire de la fièvre, et seuls ceux de l'essai PRIVENT ne devaient pas nécessairement avoir une pyurie. Contrairement aux deux autres, l'essai de Montini et coll. n'était pas à l'insu et n'incluait pas de groupe placebo. L'issue primaire des trois essais était une unique infection urinaire récurrente.

Puisque la méthodologie des études est très hétérogène, il n'est pas surprenant que les résultats diffèrent (tableau 1). La prophylaxie antibiotique était très peu efficace dans l'essai de Montini et coll.(8) Elle l'était davantage dans les deux autres études, mais si on présume que les patients perdus au suivi n'avaient pas d'infections urinaires, il aurait fallu prescrire des antibiotiques à 17 enfants ayant une infection urinaire accompagnée d'un RVU ou non pendant un an (PRIVENT[9]) ou à neuf enfants ayant un RVU pendant deux ans (RIVUR[11]) afin de prévenir les infections urinaires récurrentes chez un seul enfant. Selon toute attente, les essais de Montini et coll. et RIVUR décrivaient un taux de récurrences beaucoup plus élevé chez les enfants ayant un RVU de grade III ou plus que chez les autres enfants. L'essai PRIVENT ne rendait pas compte du lien entre le RVU et les récurrences. L'échantillon des essais était trop modeste pour démontrer si la prophylaxie avait la même efficacité à tous les grades de reflux. Dans les trois essais, le taux d'aggravation des cicatrices rénales était tout aussi bas chez les sujets sous prophylaxie que chez les sujets témoins. Dans l'essai de Montini, la durée médiane sans

TABEAU 1
Incidence d'infections urinaires récurrentes dans les trois plus grands essais sur la prophylaxie antibiotique publiés jusqu'à maintenant

Étude	Âge des enfants participants	Critères d'inclusion	Définition d'infection urinaire	Intervention	Taille de l'échantillon	Patients ayant une infection urinaire			Risque relatif d'infection urinaire dans le groupe sous prophylaxie	NET
						Tous les patients*	Groupe sous prophylaxie*	Groupe témoin*		
Montini et coll.(8), 2008; Italie	2 mois à 7 ans	Une infection urinaire fébrile; exclu si l'enfant présentait une malformation urologique complexe ou une grave atteinte rénale	Fièvre ET VS ou CRP élevée ou numération élevée des neutrophiles ET deux prélèvements d'urine décelant une pyurie ET $\geq 10^8/L$ d'un seul organisme	TMP-SMX ou amoxicilline-clavulanate†	211 cas; 127 sujets témoins	27 sur 312 (8,7 %) Sous-groupes : Pas de RVU : 8 sur 210 (3,8 %) RVU de grade I ou II : 7 sur 88 (4,3 %) RVU de grade III : 12 sur 40 (30 %)	15 sur 211 (7,1 %) Sous-groupes : Pas de RVU : 5 sur 129 (3,9 %) RVU de grade I ou II : 4 sur 56 (7,1 %) RVU de grade III : 6 sur 26 (23,1 %)	12 sur 127 (9,5 %) Sous-groupes : Pas de RVU : 3 sur 81 (3,7 %) RVU de grade I ou II : 3 sur 32 (9,4 %) RVU de grade III : 6 sur 14 (42,9 %)	0,75 (95 % IC 0,36 à 1,55; P=0,44)	42
PRIVENT (9), 2009; Australie	Naissance à 18 ans	Au moins une infection urinaire symptomatique en tout temps par le passé; exclu si l'enfant présentait une cause urologique prédisposante	Symptômes d'infection urinaire (non définis) ET uroculture positive‡	TMP-SMX (les sujets témoins n'ont reçu du TMP-SMX que pendant les 14 premiers jours)	288 cas; 288 sujets témoins	91 sur 576 (16 %)	36 sur 288 (13 %) Sous-groupe : 19 récurrences fébriles sur 288 (7 %)	55 sur 288 (19%) Sous-groupe : 36 récurrences fébriles sur 288 (13 %)	0,65 (95 % IC 0,44 à 0,96; P=0,03)	17
RIVUR (11), 2014; États-Unis	2 mois à 71 mois	Une ou deux infections urinaires dans les 112 derniers jours, accompagnées d'un RVU de grade I à IV, mais sans anomalie urologique	Pyurie, uroculture positive§ ET fièvre ou symptômes urinaires¶	TMP-SMX	302 cas; 305 sujets témoins	111 sur 607 (18,2 %) RVU de grade I ou II : 46 sur 322 (14,3 %) RVU de grade III ou IV : 64 sur 280 (22,9 %)	39 sur 302 (12,9 %)	72 sur 305 (23,6 %)	0,55 (95 % IC 0,38 à 0,78)	9

CRP Protéine C réactive; NET Nombre d'enfants à traiter pour prévenir une infection urinaire dans le cadre du suivi de l'étude (un an dans les études de Montini et coll.[8] et de PRIVENT[9] et deux ans dans celle de RIVUR[11]); RVU Reflux vésico-urétéral; TMP-SMX Triméthoprim-sulfaméthoxazole (également appelé cotrimoxazole); VS Vitesse de sédimentation. *Dans les résultats, on présupait que les patients perdus au suivi n'avaient pas vécu de récurrences, car c'est la seule analyse signalée dans l'étude PRIVENT; †Il était initialement prévu de comparer les deux antibiotiques, mais en raison de la lenteur du recrutement, ce projet a été abandonné. Les deux antibiotiques étaient dosés à 15 mg/kg/jour, vraisemblablement à l'aide du composé TMP du TMP-SMX; ‡Toute pousse bactérienne d'un prélèvement d'urine par ponction sus-pubienne, $\geq 10^7/L$ d'un seul organisme provenant d'un prélèvement par cathéter ou $\geq 10^8/L$ d'un seul organisme provenant d'un prélèvement d'urine propre (clean catch); §Un seul organisme qui n'était ni un lactobacille ni un Candida, à un taux de $\geq 5 \times 10^7/L$ pour ce qui est des prélèvements provenant d'un cathéter ou d'une ponction sus-pubienne ou de $\geq 10^8/L$ pour ce qui est des prélèvements d'urine propre; ¶Douleur ou sensibilité sus-pubienne, à l'abdomen ou au flanc; urgence, fréquence ou hésitation mictionnelle; dysurie; urine maldorante; ou, chez les nourrissons de moins de quatre mois, retard staturopondéral, déshydratation ou hypothermie

récurrence s'élevait à 113 jours dans les deux groupes. La moitié des récurrences du groupe placebo de l'essai PRIVENT se manifestait dans les trois mois, et les trois quarts, dans les six mois.

L'essai de Montini et coll.(8) a rendu compte de réactions indésirables bénignes aux médicaments chez 7 % des enfants sous prophylaxie. On ne sait pas si la médication a ensuite été interrompue. Dans l'essai PRIVENT(9), elle l'a été chez 1,4 % des sujets sous prophylaxie et 3,5 % des sujets témoins, et dans l'essai RIVUR(11), chez 2,3 % des sujets sous prophylaxie et 2,0% des sujets témoins en raison de présomption de réactions indésirables, laissant supposer que le triméthoprim-sulfaméthoxazole était bien

toléré. Peu d'enfants étaient perdus au suivi (environ 8 % dans Montini et coll., 2 % dans PRIVENT et 6 % dans RIVUR). Cependant, dans les trois essais, on soupçonnait qu'environ 25 % des sujets sous prophylaxie ne respectaient pas le traitement. La situation était pratiquement la même chez les sujets sous prophylaxie et les sujets témoins des essais PRIVENT et RIVUR. Ainsi, hors du contexte d'une étude, le respect d'une prophylaxie antibiotique à long terme serait fort probablement sous-optimal, ce qui en limiterait l'efficacité encore davantage.

Aucune étude abordée dans le présent document de principes ne possédait la puissance statistique nécessaire pour comparer l'efficacité

ou l'innocuité des divers antibiotiques prophylactiques. D'après certaines études, un traitement à la nitrofurantoïne préviendrait plus d'infections urinaires que le triméthoprim-sulfaméthoxazole, mais ce médicament s'associe à des effets secondaires gastro-intestinaux. (10) Dans les études où les chercheurs évaluaient le phénomène, l'apparition d'une résistance locale à l'antibiotique prescrit était courante. (8,10,11)

SOMMAIRE

La vaste majorité des enfants ne tire pas profit d'une prophylaxie pour éviter les infections urinaires. Aucune donnée probante n'indique que la prophylaxie prévient les cicatrices rénales ou d'autres séquelles à long terme. En revanche, il apparaît de plus en plus clairement que les infections urinaires récurrentes ne contribuent pas à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants n'ayant aucune anomalie rénale structurelle. (7) Ainsi, la prophylaxie peut s'associer à plus d'inconvénients que d'avantages. L'antibiothérapie à long terme peut être responsable d'événements indésirables et favoriser la résistance à tous les antibiotiques oraux offerts. Il peut être utile de traiter la constipation convenablement pour réduire les récurrences d'infection urinaire. (12) Il est important que les cliniciens informent les parents d'un enfant ayant une infection urinaire du risque de récurrence et des signes et symptômes s'y rapportant et qu'ils les incitent à obtenir un diagnostic et un traitement rapidement s'ils soupçonnent ce problème.

RECOMMANDATIONS

- La prophylaxie antibiotique n'est plus systématiquement recommandée après une infection urinaire, mais on peut tout de même l'envisager chez un enfant ayant un RVU connu de grade IV ou V ou une anomalie urologique importante. Il faut traiter un grand nombre d'enfants pour prévenir une seule infection urinaire, mais ce nombre est peut-être moins élevé chez les enfants ayant un RVU de grade IV ou V ou une anomalie urologique importante. En raison du risque croissant d'antibiorésistance, les avantages de la prophylaxie pourraient disparaître rapidement, même dans de tels cas.
- Dans les cas où la prophylaxie est tout de même utilisée, il faut généralement la limiter à trois à six mois. Si l'anomalie persiste, il faut réévaluer sa pertinence. L'antibiorésistance est directement proportionnelle à la durée de la prophylaxie.

RÉFÉRENCES

1. Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(1):72-6.
2. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Le diagnostic et la prise en charge des infections urinaires chez les nourrissons et les enfants. *Paediatr Child Health* 2014;19(6):320-5. www.cps.ca/fr/documents/position/infections-urinaires-nourrissons-et-les-enfants (consulté le 29 octobre 2014)
3. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM; American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report – Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 2011;128(3):e749-70.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):843-52.
5. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: A systematic review. *CMAJ* 2000;163(5):523-9.
6. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
7. Craig JC, Williams GJ. Denominators do matter: It's a myth – urinary tract infection does not cause chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;128(5):984-5.
8. Montini G, Rigon L, Zucchetta P et coll. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122(5):1064-71.
9. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ et coll; PRIVENT Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361(18):1748-59.
10. Williams GJ, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(3):CD001534.
11. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;370(25):2367-76.
12. Hari P, Bagga A. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;371(11):1071-2.

COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION DE LA SCP

Membres : Robert Bortolussi MD (*président sortant*); Natalie A Bridger MD; Jane C Finlay MD (*membre sortante*); Susanna Martin MD (*représentante du conseil*); Jane C McDonald MD; Heather Onyett MD; Joan L Robinson MD (*présidente*); Marina Salvadori MD (*membre sortante*); Otto G Vanderkooi MD

Conseillère : Noni E MacDonald MD

Représentants : Upton D Allen MBBS, *Groupe de recherche canadien sur le sida chez les enfants*; Carrie Byington MD, *comité des maladies infectieuses, American Academy of Pediatrics*; Nancy Scott-Thomas MD, *Le Collège des médecins de famille du Canada*; Charles PS Hui MD, *Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Agence de la santé publique du Canada*; Nicole Le Saux MD, *Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT)*; Dorothy L Moore MD, *Comité consultatif national de l'immunisation*; John S Spika MD, *Agence de la santé publique du Canada*

COMITÉ DE LA PÉDIATRIE COMMUNAUTAIRE DE LA SCP

Membres : Carl Cummings MD (*président*); Sarah Gander MD; Ruth B Grimes MD; Barbara Grueger MD (*membre sortante*); Mia Eileen Lang MD (*membre sortante*); Larry B Pancer MD; Anne Rowan-Legg MD; Ellen P Wood MD (*représentante du conseil*)

Représentant : Fabian P Gorodzinsky MD, *section de la pédiatrie générale de la SCP*

Auteurs principaux : Joan L Robinson MD, Jane C Finlay MD, Mia Eileen Lang MD, Robert Bortolussi MD

Les recommandations contenues dans le présent document ne sont pas indicatrices d'un seul mode de traitement ou d'intervention. Des variations peuvent convenir, compte tenu de la situation. Tous les documents de principes et les points de pratique de la Société canadienne de pédiatrie sont régulièrement révisés. Les documents de principes retirés sont supprimés du site Web. Consultez la zone *Documents de principes* du site Web de la SCP (www.cps.ca) pour en obtenir la version complète à jour.