

Antibioprophylaxie des Infections Urinaires à Répétition chez l'Enfant

L'infection urinaire est la 3^{ème} cause d'infection bactérienne en pédiatrie. On estime qu'environ 8,4 % des filles et 1,7 % des garçons vont présenter au moins un épisode d'infection urinaire avant l'âge de 7 ans ¹. Les enfants à risque sont les enfants porteurs d'une uropathie avec obstruction du haut appareil, d'un reflux vésico-urétéral uni ou bilatéral, et les enfants présentant des infections urinaires à répétition avec un arbre urinaire normal (cystites récidivantes).

Une relation entre les infections urinaires survenues en bas âge et l'altération de la fonction rénale à l'âge adulte a été établie, mais cette relation n'est pas bien caractérisée quantitativement ².

L'antibioprophylaxie pour la prévention des infections urinaires est reconnue et mise en pratique depuis plus de 25 ans. En pédiatrie, le traitement prophylactique est utilisé depuis de nombreuses années, dans le but de diminuer la fréquence des infections urinaires chez les enfants présentant des facteurs favorisants.

BACTERIOLOGIE

Les infections urinaires en pédiatrie sont largement dominées par les bacilles à Gram négatif ^{3,4,5} :

- *Escherichia coli*, isolé dans 80 à 90 % des cas,
- *Proteus mirabilis* (6 à 8 %),
- *Klebsiella species* (5 %),
- autres entérobactéries (8 %) : *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*,
- *Pseudomonas aeruginosa* est surtout isolé chez les enfants atteints de malformations, porteurs de sondes urinaires ou chez ceux recevant des antibiotiques.

Les cocci à Gram positif le plus souvent rencontrés sont les entérocoques, les streptocoques de groupe B et les staphylocoques (*S. aureus* et *S. saprophyticus*, surtout).

L'apparition d'une infection urinaire et sa localisation parenchymateuse éventuelle dépendent en partie de la virulence des germes : capsule, lipopolysaccharides, hémolysines, facteur cytotoxique nécrotique 1 (CNF 1), système de captation du fer ⁶. La capsule de type K1 et les systèmes d'adhésion (fimbriae de type P) ont été souvent incriminés dans les infections urinaires.

Les fimbriae de type P sont des polypeptides spécifiques de récepteurs saccharidiques qui assurent la fixation de la bactérie aux cellules uroépithéliales.

L'adhésion permet aux bactéries, d'une part, de résister au flux urinaire, d'autre part, d'assurer un contact étroit avec les composants de la surface cellulaire ⁷.

Les fimbriae de type P sont retrouvés avec une plus grande fréquence chez les *E. coli* responsables de pyélonéphrite chez l'enfant (plus de 70 % des souches).

La connaissance des mécanismes moléculaires des infections urinaires peut expliquer certaines prédispositions génétiques à ces infections.

Il est probable que la susceptibilité aux infections urinaires est liée au moins en partie à la nature, à la densité et à la disponibilité des récepteurs aux différentes molécules d'adhésion ⁸.

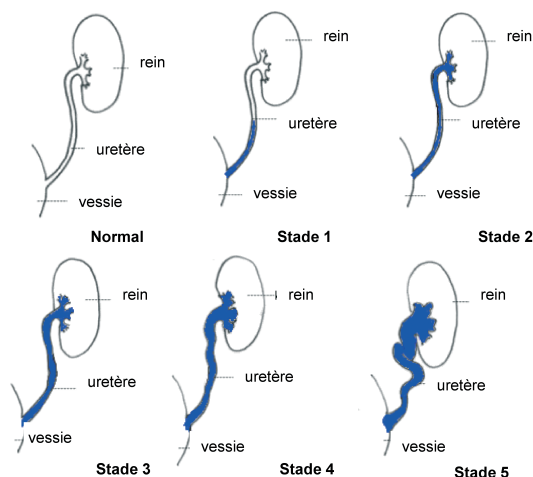


ELÉMENTS ANATOMO-CLINIQUES

L'existence éventuelle d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles des voies urinaires prédispose à la survenue d'infections urinaires. Les anomalies les plus fréquentes sont le reflux vésico-urétéral et le syndrome de la jonction pyélo-urétérale.

■ **Le reflux vésico-urétéral (RVU)** favorise l'infection urinaire car les urines ne sont pas éliminées en totalité. Un reflux d'urine stérile ne semble pas avoir de conséquence pour le rein. En revanche, il peut être grave si les urines sont infectées, car l'infection se propage jusqu'au rein et risque progressivement de le détériorer (pyélonéphrite chronique).

90 % des RVU sont révélés par une infection urinaire ⁹.



L'antibioprophylaxie permet d'éviter les conséquences préjudiciables pour le rein d'un reflux infecté. Le traitement médical ne guérit pas le reflux, mais permet d'éviter l'apparition d'infections urinaires en attendant le développement de la région urétéro-vésicale et la maturation vésicale spontanée.

Le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois jusqu'à disparition du reflux, contrôlée par cystographie, que cette guérison soit spontanée ou chirurgicale.

■ **Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale (SJPU)** est une pathologie de l'appareil urinaire haut et se définit par l'existence d'un obstacle congénital de la jonction pyélo-urétérale avec, comme corollaire, une dilatation pyélocalicelle ou hydronéphrose ^{9, 10}.

Les garçons sont plus souvent atteints (sex ratio 1,4) et le rein gauche plus souvent concerné (60 % des cas). Dans 20 % des cas, il peut être associé à d'autres uropathies congénitales : reflux vésico-urétéral, dysplasie rénale, etc...

Actuellement, la majorité des SJPU sont de découverte anténatale. Une antibiothérapie prophylactique est proposée dès que le SJPU atteint le stade 2 (sur 4) de la classification urographique de Cendron et Valayer. S'il est associé à un reflux, l'antibiothérapie prophylactique est systématique ¹⁰.

TRAITEMENT PREVENTIF DE L'INFECTION URINAIRE

Le traitement repose sur des mesures d'hygiène, la prise en charge d'un dysfonctionnement vésical et l'antibioprophylaxie.

■ Mesures d'hygiène

- L'ingestion de boissons abondantes et des mictions fréquentes et complètes sont recommandées : la stérilité des urines vésicales est assurée grâce à la vidange régulière de la vessie.
- Toilette périnéale une fois par jour : l'insuffisance ou l'excès de toilette perturbe la flore normale et favorise le développement de germes intestinaux.

- Essuyage d'avant en arrière.
- Port de sous-vêtements en coton peu serrés afin de limiter la transpiration et la multiplication des germes.
- La circoncision est aussi un moyen de prévenir les infections urinaires et doit être envisagée, selon certains auteurs, chez les garçons de moins de 1 an ayant une uropathie obstructive ou refluyente, au même titre que l'antibioprophylaxie ¹¹.

■ Indications et rationnel de l'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie a pour première indication les infections urinaires basses récidivantes chez la petite fille. La deuxième est la prévention des infections du haut appareil de manière à éviter l'apparition des cicatrices rénales chez les patients présentant un RVU. Elle peut aussi être prescrite en cas de troubles mictionnels diurnes ¹².

Les antibiotiques utilisés doivent répondre à certains critères :

- être adaptés à la sensibilité des germes les plus courants dans cette pathologie,
- être actifs par voie orale,
- être excrétés en concentration adéquate dans les urines,
- ne pas favoriser l'émergence de souches résistantes,
- avoir une bonne tolérance,
- permettre une bonne observance,
- être peu onéreux.

Les doses utilisées dans ce but sont beaucoup plus faibles qu'en cas d'infections déclarées, de l'ordre de 20 % des doses préconisées pour le traitement curatif des infections urinaires.

De telles doses ont l'avantage d'être bien tolérées. Une seule prise par jour est le plus souvent suffisante, de préférence le soir, car elle permet aux antibiotiques de stagner toute la nuit dans la vessie.

Pour avoir une action bactériostatique dans les urines, un antibiotique doit atteindre une concentration urinaire supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) des principaux germes uropathogènes.

Cette concentration doit être maintenue au dessus de la CMI pendant la durée la plus longue possible. Les antibiotiques administrés à dose prophylactique pour prévenir les infections urinaires agissent pendant une grande partie du nyctémère.

L'inhibition de l'adhésivité bactérienne est potentiellement un moyen de prévenir les infections urinaires. Différents mécanismes semblent être à l'origine de cette diminution d'adhésivité des bactéries à l'urothélium. Plusieurs études ont montré que les colibacilles exposés à des doses subinhibitrices de fluoroquinolones expriment un nombre anormalement faible de fimbriae de type P à leur surface, et que la membrane externe du colibacille est fragilisée ¹¹. Les données sur la capacité d'adhésion de certaines bactéries après exposition à des antibiotiques résultent de travaux expérimentaux réalisés *in vitro* à l'aide de cultures cellulaires.

L'application clinique de ces résultats n'est pas démontrée en pratique.

Les mécanismes d'action des antibiotiques utilisés à titre préventif sont encore imparfaitement connus, mais plusieurs faits ont été mis en évidence ^{11, 13} :

- des concentrations très faibles de certains antibiotiques (1/1000^e de la CMI) gardent une action en diminuant le pouvoir d'adhésion des bactéries ;
- un même antibiotique peut perturber l'adhésion de bactéries porteuses d'adhésines différentes ;
- un antibiotique à dose subinhibitrice peut provoquer un relargage des adhésines et inhiber la formation ou l'expression des adhésines de surface chez les bactéries en croissance ;
- l'inhibition de l'adhésion de *E. coli* par la péfloxacin à doses subinhibitrices est associée à une diminution de la production des protéines de fimbriae et à une fragilisation de la membrane externe.

■ Antibiotiques utilisés

Les médicaments évalués chez l'enfant en termes d'efficacité et de tolérance à long terme appartiennent à différentes classes d'antibiotiques ^{2, 3, 12, 13, 14} :

- **Cotrimoxazole** (Bactrim®) est le plus utilisé et le plus étudié chez l'enfant en prophylaxie urinaire au long cours. La dose prophylactique préconisée est de 10 mg/kg/j de sulfaméthoxazole plus 2 mg/kg/j de triméthoprime, en une seule prise quotidienne. Cette posologie est recommandée par la Société Française de Néphrologie Pédiatrique. Une forme solution est disponible, dosée à 200 mg + 40 mg par cuillerée-mesure. Elle est contre-indiquée chez le prématuré et le nouveau-né de moins de 1 mois. Le cotrimoxazole est sans impact sur la flore intestinale, présente une bonne tolérance et est rarement responsable d'effets secondaires. Les réactions allergiques cutanées sont plus fréquentes comparativement à la nitrofurantoïne.

- **Triméthoprime** (Welcoprim®) a une efficacité comparable au cotrimoxazole. Il n'existait que sous forme de comprimés dosés à 300 mg, retirés du marché en avril 2003.

- **Nitrofurantoïne** (Furadoïne®, Furadantine®) n'a plus d'AMM pédiatrique en France depuis 1999, du fait de la découverte d'une tendance mutagène chez l'animal. Elle continue néanmoins à être utilisée à la dose de 1 à 2 mg/kg/j, en une prise ². La nitrofurantoïne n'entraîne pas de résistances dans la flore fécale. Ses effets secondaires (nausées, vomissements) peuvent conduire à l'arrêt du traitement en cours ¹⁴. Son utilisation est contre-indiquée chez le nouveau-né de moins de 1 mois ¹³.

- **Acide nalidixique** (Négram®) : son utilisation en prévention des infections urinaires chez l'enfant n'est basée que sur des données théoriques montrant sa bonne concentration urinaire sur le spectre bactérien de cette quinolone de 1ère génération, et sur des travaux expérimentaux montrant son effet inhibiteur sur l'adhésivité bactérienne. La dose utilisée à visée prophylactique est de 20 mg/kg/j. L'acide nalidixique est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 mois en raison d'un risque d'acidose métabolique et d'hypertension intracrânienne ¹³. La forme suspension a été supprimée en décembre 2001. Il ne subsiste que la spécialité Négram forte®, comprimé 1 g, peu adaptée.

- **Nitroxoline** (Nibiol®) est utilisée à la dose de 10 mg/kg/j. Elle n'est plus commercialisée sous forme de suspension buvable, ce qui limite son utilisation chez le petit enfant. L'AMM la réserve aux enfants de plus de 6 ans.

- **Céfaclor** (Alfatil® et génériques) est utilisé en particulier chez le nouveau-né et le petit nourrisson après dépistage anténatal d'une uropathie, à la dose de 3 à 5 mg/kg/j, et présente une bonne tolérance ¹³. Ce médicament est d'utilisation plus récente, mais les études prospectives dans cette indication sont quasi inexistantes. Des formes adaptées sont disponibles.

- **Pivmécillinam** (Sélexid®) est utilisé surtout par des équipes scandinaves, à la dose prophylactique de 3 à 5 mg/kg/j. L'AMM ne comporte pas d'indication pédiatrique. La spécialité n'existe que sous forme de comprimés à 200 mg en France.

- **Amoxicilline** (Clamoxyl® et génériques) peut être utilisée pour l'enfant de moins de 2 mois à la dose de 50 mg en deux prises quotidiennes ¹². L'épidémiologie des résistances bactériennes en France est peu favorable à son utilisation dans cette indication (40 % des souches d'*E. coli* isolées en ville sont résistantes à l'amoxicilline).

NB : Les fluoroquinolones, efficaces et largement utilisées chez l'adulte, n'ont pas d'AMM en pédiatrie. Elles sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 15 ans (jusqu'à la fin de la période de croissance) en raison de leur toxicité cartilagineuse ainsi que sur l'audition.

■ Durée de l'antibiothérapie prophylactique

Il n'existe pas de recommandation universelle. En cas d'anomalie de l'arbre urinaire, le traitement doit être poursuivi tant que le problème urologique n'est pas résolu. Dans le RVU non opéré, la prophylaxie est conseillée par certains auteurs jusqu'à un an après la disparition du RVU.

Dans les cystites à répétition, on conseille un traitement de 6 mois à un an, susceptible d'être repris en cas de récurrence à l'arrêt de l'antibiothérapie.

■ Compliance au traitement

C'est un problème critique dès qu'un traitement est administré pendant plusieurs mois. En effet, le traitement en cours est souvent arrêté sans avis médical, le défaut de compliance étant associé à l'incompréhension des mesures thérapeutiques.

EFFICACITÉ DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE URINAIRE

Une étude publiée en 1978 évaluait pour la première fois l'efficacité de l'antibiothérapie prophylactique versus placebo chez les enfants ayant présenté un premier épisode d'infection urinaire ¹⁵. Cet essai randomisé comparait le cotrimoxazole, la nitrofurantoïne et un placebo. Cette étude a démontré l'efficacité du traitement prophylactique et est devenue la référence pour justifier la mise en route d'une antibiothérapie prophylactique.

Par la suite, d'autres études ont été publiées, en faveur de l'antibiothérapie prophylactique, mais avec des arguments indirects, sans apporter de preuves statistiques formelles de cette efficacité.

Depuis, de nombreuses publications ont comparé l'efficacité de différentes molécules antibiotiques pour assurer cette prophylaxie. Ces études sont, pour la plupart d'entre elles, prospectives, randomisées, en double aveugle, comparant 2 ou 3 antibiotiques, mais sans placebo ^{11, 14, 16}.

La revue systématique la plus récente de la collaboration Cochrane sur le sujet (août 2001) n'a retenu que 3 essais comparant antibiotiques versus placebo ou absence de traitement (151 enfants au total ; durée : 10 semaines à 12 mois). Le risque relatif sous traitement est de 0,36 (95 % IC : 0,16 - 0,77), pour un taux global de récurrence dans les groupes témoins de 63 % ¹.

Un seul essai comparatif en double aveugle a été sélectionné (n = 120 patients ; durée 6 mois).

La nitrofurantoïne est apparue plus efficace que le triméthoprime : RR = 0,48 ; 95 % IC = 0,25 - 0,92, mais avec plus d'arrêts de traitements pour effets indésirables (RR = 3,17 ; 95 % IC = 1,36 - 7,37) ¹.

Ces quatre études ont été qualifiées de peu rigoureuses sur le plan méthodologique : elles comportaient notamment des biais classiques accentuant l'effet bénéfique réel des traitements étudiés ¹.

■ Essai clinique "RVU avec ou sans Bactrim®"

Cet essai clinique évalue l'efficacité de l'antibioprophylaxie dans les reflux vésico-urétéraux isolés de l'enfant ¹⁷.

Le centre promoteur est le CHU de Nantes. Il s'agit d'une étude pragmatique, multicentrique, prospective, randomisée, comparative, évaluant l'efficacité d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole comparée à une surveillance sans antibioprophylaxie. La durée prévisionnelle de l'étude débutée en 2001 est de 5 ans ; les patients inclus sont surveillés pendant 18 mois.

Les enfants sont inclus dans le protocole à partir d'un tirage au sort qui leur attribue le traitement par Bactrim® ou une surveillance urinaire sans antibioprophylaxie. Les critères d'inclusion sont l'âge (de 30 jours à 3 ans), un seul antécédent d'infection urinaire fébrile, chez des enfants porteurs d'un RVU de grade 1, 2, 3 ou 4.

Groupe traité : Cotrimoxazole (Bactrim®) aux doses de sulfaméthoxazole 10 mg/kg/j et triméthoprime 2 mg/kg/j en une prise quotidienne. Cette prescription sera poursuivie jusqu'à la réalisation de la seconde cystographie (18 mois après la première).

Groupe non traité : surveillance des urines et cystographie réalisée 18 mois après la première.

Bien qu'il n'ait pas été mené d'analyse intermédiaire, les observations semblent en faveur de l'antibioprophylaxie, le taux de récurrence des infections urinaires dans le groupe non traité apparaissant supérieur à celui observé dans le groupe des enfants traités.

■ En pratique au CHU de Rennes

Dans les cas de pyélonéphrites aiguës, le traitement prophylactique est mis en place au décours du traitement de l'événement de façon systématique. Le médicament de première intention est le Bactrim®, administré aux doses de sulfaméthoxazole 10 mg/kg/j et triméthoprime 2 mg/kg/j en une prise quotidienne, le soir pendant 3-4 semaines, jusqu'à l'obtention des résultats de la cystographie rétrograde.

Si la cystographie rétrograde confirme une anomalie de l'appareil urinaire, le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois (environ 18 mois, et le plus souvent jusqu'à l'acquisition de la propreté chez les nourrissons), jusqu'à la réalisation de la seconde cystographie (de contrôle). Dans le cas où l'anomalie persiste, il est pris l'avis d'un néphropédiatre (indication chirurgicale éventuelle).

Si aucune anomalie n'est mise en évidence, le traitement prophylactique est arrêté.

En cas de contre-indication, d'intolérance au traitement ou de résistance des bactéries au Bactrim®, le choix se fait parmi les molécules suivantes : acide nalidixique, amoxicilline, céfador, nitrofurantoïne. Céfadoxil (Oracéfal®) et céfixime (Oroken®) sont également ponctuellement utilisés.

CONCLUSIONS

L'antibioprophylaxie des infections urinaires récidivantes chez l'enfant reste un sujet complexe et controversé, malgré sa pratique généralisée. Elle peut entraîner des effets secondaires et avoir des répercussions sur l'écosystème microbien, en sélectionnant des mutants résistants.

L'efficacité de traitements prophylactiques n'a été étudiée que pour quelques antibiotiques, essentiellement pour la prévention des cystites récidivantes de la petite fille. Les résultats de différentes études sont contradictoires. Les incertitudes persistent quant à l'intérêt des protocoles prolongés d'antibioprophylaxie à faibles doses.

Viorica Guritenco, Interne en Pharmacie
D'après un Mémoire de DU d'Antibiothérapie
(Université Rennes I - Septembre 2004)

Et la Canneberge ?

Le jus de canneberge (cranberry) n'a été évalué dans les infections urinaires de l'enfant qu'en cas de syndrome de vessie neurologique parallèlement à un sondage urinaire intermittent. Aucune efficacité n'a été démontrée. Les bases conceptuelles de cette utilisation sont reprises ci-après ¹⁸.

L'effet bactériostatique de la canneberge dans la prévention et le traitement des infections urinaires est fondé sur un usage très ancien et a d'abord été attribué à l'acidification des urines par les acides du fruit. L'acide hippurique, métabolite de l'acide benzoïque, fait partie de ces acides, mais sa concentration est trop faible pour qu'il soit le seul responsable de l'effet bactériostatique. On estime actuellement que l'effet thérapeutique serait lié à une inhibition de l'adhésion des bactéries sur les muqueuses, par l'action d'un polymère inhibant les adhésines d'*E. coli*, et par l'action du fructose présent en grande quantité.

Les phénotypes uropathogènes de *E. coli* présentent à leur surface des fimbriae ou pili :

- de type I, sensibles au mannose et qui sont inhibés par le fructose.
- de type P, résistants au mannose et qui peuvent être inhibés par les proanthocyanosides.

Les fimbriae produisent des adhésines de grande spécificité, responsables de l'adhésion aux récepteurs mono- ou oligosaccharidiques des cellules uroépithéliales.

Il est possible également que le jus de canneberge exerce des effets de contre-régulation génétique sur la synthèse, l'attachement ou l'assemblage des sous-unités des pili.

Une autre hypothèse est que les concentrations urinaires des glycoprotéines Tamm-Horsfall seraient modifiées par le jus de canneberge. On sait que ces glycoprotéines peuvent prévenir l'adhérence de certaines souches d'*E.coli* aux cellules rénales humaines ¹⁹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2004 ; Issue 3.
2. American Academy of Paediatrics. 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. Paediatrics 1999 ; 103 : 843-52.
3. The management of urinary tract infection in children. Drug and Therapeutics Bulletin 1997 ; 35 (9) : 65-69.
4. Vu-Thien H. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les infections urinaires en pédiatrie. Archives de pédiatrie 1998 ; 5 Suppl. 3 : 266-8.
5. Roy LP. Childhood urinary infections. Australian Prescriber 1999 ; 22 (2) : 40-3. <http://australianprescriber.com>
6. Bingen E. Facteurs de virulence de Escherichia coli dans les infections urinaires de l'enfant. Archives de pédiatrie 1998 ; 5 Suppl. 3 : 279-81.
7. Johnson JR. Virulence factors of Escherichia coli urinary tract infections. Clin Microbiol Rev 1991 ; 4 : 80-128.
8. Bensman A. Les infections urinaires de l'enfant. La Revue du Praticien 2004 ; 54 : 237-43.
9. Boillot B. Malformations congénitales des voies urinaires. <http://www.sante.ufj-grenoble.fr>
10. Mboyo A. Consensus, Groupe de recherche et de perfectionnement en chirurgie pédiatrique. Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale chez l'enfant en 1998. Ibidem
11. Nathanson S, Deschênes G.. Antibioprophylaxie urinaire. Archives de pédiatrie 2002 ; 9 (5) : 511-18.
12. Traitement des infections urinaires chez l'enfant. Recommandations du Groupe Suisse de Travail de Néphrologie pédiatrique. www.swiss-paediatrics.org consulté le 20.08.2004.
13. Micromedex® 2004, 4th quarter, vol 122.
14. Williams GJ, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children : A systematic review of randomised controlled trials. The Journal of Paediatrics, 2001 ; 138 : 868-74.
15. Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection. Lancet 1978 ; 2 (8082) : 175-8.
16. Gaudelus J. Traitement préventif des infections urinaires de l'enfant. Archives de Pédiatrie 1998 ; 5 Suppl. 3 : 307-11.
17. Protocole de l'étude "RVU avec ou sans Bactrim®". Service Pédiatrie, Hôpital Sud, CHU Rennes.
18. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 ; Issue 3.
19. Guritenco V. La canneberge (cranberry) en prévention des cystites infectieuses : un intérêt à confirmer. Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance 2003 ; 110 : 2-3.