

I Revues générales

De la cystite à la pyélonéphrite : quelle stratégie antibiotique ?

RÉSUMÉ : Les infections urinaires (IU) se dépistent par des bandelettes urinaires (BU), dès l'âge de 1 mois. La confirmation de l'IU par l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit, à chaque fois que nécessaire, privilégier d'autres modes de prélèvement que la poche à urines.

Pour les pyélonéphrites aiguës (PNA), les recommandations sont de récupérer le plus rapidement possible le résultat de l'antibiogramme pour adapter au plus tôt le traitement à une éventuelle souche résistante et de privilégier les traitements initiaux par aminosides qui restent actifs en monothérapie sur la majorité des souches BLSE. Le relais oral des traitements parentéraux est guidé par les tests de sensibilité *in vitro*, en essayant d'épargner l'usage de céphalosporines orales pour limiter la sélection de résistances bactériennes. Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde ou une antibioprophylaxie après une première pyélonéphrite.

Pour les cystites, le groupe d'experts recommande, d'une part la réalisation systématique de l'ECBU et d'autre part, la prescription initiale, avant les résultats de l'ECBU, d'un des trois antibiotiques suivants *per os* : amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxazole ou céfixime. La durée totale du traitement antibiotique est de cinq jours avec adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.



C. HERBEZ REA, T. ULINSKI
Service de Néphrologie pédiatrique
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

Les infections des voies urinaires (IVU) sont fréquentes chez les jeunes enfants de moins de 2 ans et constituent les infections bactériennes documentées les plus fréquentes chez l'enfant [1]. Elles sont différenciées en fonction de la présentation clinique de l'enfant [2] :

- l'infection urinaire (IU) fébrile ou pyélonéphrite aiguë (PNA) : infection atteignant le parenchyme rénal, avec de possibles complications ;
- l'infection urinaire basse ou cystite aiguë : infection localisée à la vessie, habituellement bénigne, le plus souvent d'origine bactérienne.

Chez les enfants de moins de 1 an, l'infection urinaire est une PNA dans 95 % des cas. Toute fièvre inexplicquée à cet âge doit faire suspecter une IU. Le diagnostic d'IU ne peut être affirmé que par l'exa-

men des urines, qui met en évidence des quantités significatives de bactéries et de leucocytes.

Le dépistage des IU passe par le recours aux BU dès l'âge de 1 mois. La confirmation de l'IU par l'ECBU doit, à chaque fois que nécessaire, privilégier d'autres modes de prélèvement que la poche à urines : prélèvement au jet, cathétérisme urétral, voire ponction sus-pubienne.

Escherichia Coli est le germe le plus fréquemment retrouvé, dans 80 % des infections urinaires. Les autres bactéries sont *Proteus mirabilis* dans 10 % des cas, les entérocoques (streptocoques du groupe D) et *Klebsiella spp.* (plus rares). Le choix de l'antibiothérapie initiale est orienté par l'antibiorésistance croissante de ces bactéries. En effet, 50 % des souches de *E. coli* sont résistantes

I Revues générales

à l'amoxicilline et 20-30 % au cotrimoxazole. Le pourcentage de souches de *E. coli*, producteur de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées dans les IU de l'enfant est inférieur à 10 % et ne justifie pas de bouleverser les dernières recommandations de 2007 concernant leur traitement. Une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes en première intention représente un danger écologique majeur et expose au risque d'infections intractables.

Pour les IU fébriles, il faut récupérer le plus rapidement possible le résultat de l'antibiogramme pour adapter au plus tôt le traitement à une éventuelle souche résistante et privilégier les traitements initiaux par aminosides (notamment l'amikacine) qui restent actifs sur la majorité des souches BLSE en monothérapie pour les patients pris en charge aux urgences pédiatriques et/ou hospitalisés. Ou utiliser la ceftriaxone -en intraveineuse (IV) ou en intramusculaire (IM)-, qui reste un traitement adapté pour les patients vus aux urgences ou en ambulatoire tant que le pourcentage de souche d'entérobactéries productrices de BLSE restera faible. L'utilisation d'emblée par voie orale du céfixime est envisageable dans les cas des PNA sans signe de gravité et à bas risque définis par : âge > 3 mois, état général conservé, durée d'évolution de la fièvre < 4 jours, absence de comorbidité associée, d'antécédents d'IU, d'uropathie et d'antibiothérapie préalable dans les trois derniers mois. Le relais oral des traitements parentéraux est guidé par les tests de sensibilité *in vitro*, en essayant d'épargner l'usage de céphalosporines orales pour limiter la sélection de résistances bactériennes. La durée habituelle du traitement est de dix jours. Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde ou une antibioprophy-laxie après une première pyélonéphrite.

La fréquence des bactériémies est âge-dépendant : > 10 % avant 3 mois – 3 à 5 % avant 2 ans – < 2 % après 2 ans.

Les PNA doivent donc être traitées par des antibiotiques diffusant bien dans les urines, dans le sang (du fait du risque de bactériémies) et dans le parenchyme rénal (pour limiter le risque de cicatrices rénales).

Pour les cystites, il faut systématiquement réaliser un ECBU et prescrire, avant les résultats de l'ECBU, l'un des trois antibiotiques suivants par voie orale : amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxale, céfixime. La durée totale du traitement antibiotique est de cinq jours avec adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.

Diagnostic d'une IU chez le nourrisson et le jeune enfant

Le tableau clinique d'une cystite diffère de celui d'une PNA. En effet, les enfants atteints d'une PNA présentent une fièvre accompagnée de signes généraux, d'une douleur lombaire/abdominale, avec parfois des signes fonctionnels urinaires, plus fréquemment retrouvés chez les enfants atteints de cystite aiguë avec une douleur plutôt hypogastrique.

Devant une fièvre, un examen des urines est recommandé en fonction de la probabilité d'IU (probabilité pré-test) selon l'existence ou non de facteurs de risque : âge inférieur à 3 mois, sexe masculin, antécédent de PNA ou d'uropathie, fièvre isolée > 39,8°C depuis plus de 48 heures [3].

En dehors de situations particulières (nouveau-né et nourrisson de moins d'un mois, patient neutropénique, sepsis), l'examen cytobactériologique des urines sera demandé seulement après une BU positive pour les leucocytes ou les nitrites, avant prescription de toute antibiothérapie. La valeur prédictive négative (VPN) d'une BU négative est > 90 % [3, 4].

Classiquement, les BU peuvent être réalisées à partir de l'âge de 3 mois. La BU

peut être mise en défaut pour les leucocytes en cas de leucopénie et pour les nitrites si la bactérie ne produit pas de nitrate réductase, lorsque l'alimentation est pauvre en nitrates ou lorsque l'urine a séjourné trop peu de temps dans la vessie (pollakiurie, sonde à demeure) [5]. Des études récentes démontrent que les performances de la BU sont aussi bonnes dès l'âge de 1 mois [6].

La qualité de recueil des urines (préparation, prélèvement, conservation) est essentielle pour le diagnostic. L'objectif est de recueillir l'urine vésicale (normalement stérile) en évitant sa contamination lors de la miction par la flore commensale colonisant l'urètre et la périnée [5]. Pour les modalités de recueil, le diagnostic d'IU par poche urinaire est largement remis en cause. Certes, la négativité de cet examen rend très improbable le diagnostic d'IU, mais sa positivité n'a malheureusement qu'une très faible valeur prédictive positive (VPP), inférieure à 50 %, à l'origine de nombreux faux-positifs, même si les conditions de prélèvement ont été optimales (lavage, désinfection, temps de pose court, délai d'acheminement et traitement au laboratoire rapides). Le prélèvement d'urines en milieu de jet est la technique non invasive à privilégier, mais elle est difficile à réaliser (particulièrement chez la petite fille). Le cathétérisme urétral (sondage "aller-retour") est une méthode alternative chez les enfants de moins de 2 ans. La ponction sus-pubienne échoguidée a des indications limitées [5].

Les bactéries impliquées dans les IU (dont *E. coli*) étant des bactéries commensales du périnée, aucune des techniques de nettoyage ou de désinfection actuellement utilisées ne permet de garantir leur totale élimination. Si la négativité des BU rend très improbable le diagnostic d'IU, la positivité des leucocytes n'a malheureusement qu'une très faible VPP. En revanche, la présence de nitrites associés aux leucocytes a une bonne VPP (positifs lorsque la bactérie en cause possède une nitrate réduc-

tase comme les entérobactéries : *E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella spp.*). Le diagnostic d'IU sur les résultats d'un ECBU prélevé par poche ne peut être retenu qu'après une analyse soignée et critique de la probabilité pré-test d'IU, des résultats de la BU (leucocytes et nitrites), et de l'existence d'une leucocyturie à l'examen direct.

Au total, chez l'enfant de plus de 1 mois, en dehors des situations d'urgence et de conditions particulières (notamment neutropénie), un ECBU doit être réalisé qu'après réalisation d'une BU positive pour les leucocytes ou les nitrites, de préférence par d'autres modes de prélèvement que la poche à urines (prélèvement au jet, cathétérisme urétral, ponction sus-pubienne en fonction de l'urgence et des habitudes de service) (**tableau I**). L'ECBU comporte systématiquement un examen direct et une mise en culture. L'examen direct permet de quantifier la leucocyturie qui est significative si elle est supérieure ou égale à 10^4 /mL. La coloration de Gram permet d'orienter d'emblée vers une antibiothérapie probabiliste : CG + en chaînettes orientant vers un entérocoque de résistance naturelle aux céphalosporines, BGN orientant vers un *E. coli*. La culture des urines est systématique. Elle permet d'identifier la bactérie, de la quantifier et d'effectuer un antibiogramme.

Les seuils de bactériurie dépendent de la méthode de prélèvement des urines :
– milieu de jet ou cathétérisme urétral : supérieur ou égal à 10^3 UFC/mL (UFC = Unités formant colonies);
– poche à urine : supérieur ou égal à 10^4 UFC/mL;
– ponction sus-pubienne : supérieur ou égal à 10^2 UFC/mL [5].

L'antibiothérapie ne doit être instaurée qu'après les prélèvements bactériologiques. Une hémoculture doit également être réalisée, avant le début du traitement, dans les formes sévères et chez les sujets à risque (< 3 mois, uropathie sous-jacente...).

| | | |
|--|---|---|
| Leucocytes ++ ou +++ Nitrites + ou ++ | Leucocytes ++ ou +++ Pas de nitrites Leucocytes + et/ou Nitrites + | Pas de leucocytes Pas de nitrites |
| Prélèvement au jet ou poche à urines | Prélèvement au jet ou cathétérisme urétral ou ponction sus pubienne ou poche à urines | Pas d'examen microbiologique des urines VPN > 95 % |

Tableau I : Méthodes de prélèvement pour l'ECBU selon les résultats des BU.

Trop rapidement instituées, les antibiothérapies rendent le plus souvent impossible le diagnostic ultérieur de certitude d'IU du fait des fortes concentrations urinaires en antibiotiques.

■ Traitements de l'IU de l'enfant

1. Pyélonéphrites aiguës (PNA)

● **Les recommandations de 2007** [7]

>>> Chez les enfants de plus de 3 mois, un traitement initial parentéral par ceftriaxone ou aminoside, puis un relais oral (en fonction des résultats de l'antibiogramme) par céfixime ou cotrimoxazole.

>>> Chez les moins de 3 mois, du fait de bactériémies plus fréquentes, une hospitalisation initiale et une bithérapie associant une céphalosporine de troisième génération (C3G) à un aminoside.

>>> Pour les cystites, chez la fille après 3 ans, un traitement initial oral par céfixime ou cotrimoxazole puis une adaptation en fonction des résultats de l'ECBU (qui reste indispensable dans cette situation pour l'identification bactériologique et l'adaptation de l'antibiothérapie).

Deux éléments nouveaux remettent en question ces recommandations :
– une incitation dans des recommandations européennes et américaines à prescrire d'emblée des traitements par voie orale (particulièrement le céfixime) pour les PNA sans signe de gravité du nourrisson et de l'enfant ;

– l'émergence préoccupante des *E. coli* à bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) communautaires, qui invite à rediscuter l'ensemble des traitements des infections courantes de l'enfant [4, 8-10].

● **Les recommandations actuelles** (**tableau II**)

Le terme d'IU fébrile est actuellement préféré dans la littérature anglo-saxonne à celui de PNA [4]. En effet, la scintigraphie précoce au moment de l'épisode d'IU fébrile ne montre une atteinte parenchymateuse que dans 50 % des cas [4]. Cet examen n'étant pas pratiqué en routine, dans l'attente de nouvelles études, toute IU fébrile doit être considérée comme une PNA et traitée comme telle.

L'hospitalisation est recommandée en cas de :

- critères de gravité : âge < 3 mois, uropathie sous-jacente, immunodépression, lithiase, sepsis, altération de l'état général ;
- risque de non-observance ou d'accès difficile à un traitement rapide [5, 11, 12];
- en dehors de ces cas, un traitement ambulatoire pourra être proposé, y compris pour le traitement parentéral initial. Une réévaluation médicale à J2 du traitement est indispensable.

Les recommandations françaises de 2007 [7] n'avaient pas retenu l'option du traitement oral d'emblée par le céfixime, car le groupe de travail avait, à l'époque, pris en compte deux arguments :
– l'identification d'un pourcentage faible de souches d'*E. coli* isolées d'IU résis-

Revue générale

| Pyélonéphrites et IU fébriles du nourrisson et jeune enfant |
|--|
| (Jusqu'au résultat de l'antibiogramme, deux à trois jours en moyenne, puis relai en fonction de l'antibiogramme pour une durée totale moyenne de dix jours) |
| 1. Enfant hospitalisé (< 3 mois et/ou déficit immunitaire et/ou sepsis et/ou uropathie connue sévère sous-jacente) |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Céfotaxime 50 mg/kg/8 heures IV (max 6 g/j) ● Ou ceftriaxone 50 mg/kg/j en une injection IV sur 30' (max 2 g/j) <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Amikacine 15 mg/kg/j en une injection IV sur 30' (max 1 g/j) – Pour les enfants hospitalisés, le céfotaxime devrait être privilégié par rapport à la ceftriaxone du fait d'un moindre impact écologique escompté. – Chez l'enfant de moins de 1 mois: la ceftriaxone ne doit pas être administrée avec des perfusions contenant du calcium. – Si antécédent de PNA à BLSE: <ul style="list-style-type: none"> ● amikacine sensible: amikacine 15mg/kg/j en 1 IVL; ● amikacine résistant ou sepsis: imipénème 60 mg/kg/j en 4 IVL (maximum 4 g/j) + amikacine 15 mg/kg/j en 1 IVL. |
| 2. Enfant de plus de 3 mois consultant aux urgences pédiatriques sans nécessité d'hospitalisation |
| <p>>>> Si un traitement par voie IV est envisagé pendant 2 à 4 jours, en fonction des habitudes du service:</p> <ul style="list-style-type: none"> – amikacine 15 mg/kg/j en 1 injection sur 30' ; – Ou ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection sur 30' (max 2 g/j). <p>>>> Si un traitement par voie IM est envisagé:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection (maximum 2 g/j). <p>>>> Si c'est un traitement oral (>3 m, fièvre d'installation récente, état général conservé, pas d'antécédents d'IU, ou d'uropathie, ou d'antibiothérapie récente)</p> <ul style="list-style-type: none"> – céfixime 4 mg/kg toutes les 12 heures (max 200 mg deux fois par jour). |
| 3. Enfant de plus de 3 mois consultant dans un cabinet médical |
| <p>>>> Traitement par voie IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection (max 2 g/j). <p>>>> Ou traitement oral (>3 m, fièvre d'installation récente, état général conservé, pas d'antécédents d'IU, ou d'uropathie, ou d'antibiothérapie récente):</p> <ul style="list-style-type: none"> – céfixime 4 mg/kg toutes les 12 heures. <p>>>> À noter: Il faut récupérer le résultat de l'antibiogramme le plus rapidement possible pour adapter l'antibiothérapie, quel que soit le traitement initial.</p> <p>>>> Cas particulier: PNA à cocci gram + en chaînette au direct de l'ECBU (suspicion d'entérocoques):</p> <ul style="list-style-type: none"> – amoxicilline 100 mg/kg/j en trois prises <i>per os</i> pendant dix jours. <p>Si mauvaise tolérance ou < 6 mois: hospitalisation + bithérapie par amoxicilline et amikacine en attendant l'identification.</p> |
| Cystites (IU basses) |
| <p>Après réalisation de l'ECBU, trois antibiotiques peuvent être utilisés <i>per os</i> en traitement initial:</p> <ul style="list-style-type: none"> – amoxicilline – acide clavulanique: 80 mg/kg/j (maximum 3 g/j) en trois prises; – cotrimoxazole: 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprimine en deux prises sans dépasser la dose adulte; – céfixime: 4 mg/kg toutes les 12 h (maximum 200 m toutes les 12 h). <p>Durée totale du traitement antibiotique: cinq jours, adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.</p> <p>Si jeune fille réglée: fosfomycine un sachet de 3 g en prise unique.</p> |

Tableau II : Traitement initial des IU de l'enfant.

tantes au céfixime (1 à 5 %) mais sensibles à la ceftriaxone et au céfotaxime; – les faibles concentrations sériques libres du céfixime, très proches des concentrations minimales inhibitrices

(CMI) d'*E. coli* (à peine deux à quatre fois la CMI 90), qui laissaient craindre une efficacité insuffisante en cas de bactériémie associée ou d'*inoculum* bactérien, important dans le parenchyme rénal [10].

L'efficacité clinique en traitement oral initial d'autres molécules comme l'amoxicilline-acide clavulanique (AAC), avec des performances pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

[PK/PD] sériques encore moins bonnes que celles du céfixime, invite à remettre en cause cette vision de la prise en charge des IU fébriles [10, 13-15]. Il existe probablement des formes de sévérité variables, dont les plus bénignes pourraient guérir spontanément ou bénéficier d'emblée d'un traitement oral ayant des paramètres (PK/PD) sériques médiocres. Le choix d'un traitement initial oral de la PNA risque cependant de devenir caduc si la fréquence des *E. coli* à BLSE, pour lesquels aucun traitement oral n'est efficace, augmente dans le futur. En France, comme dans d'autres pays, la proportion de souches résistantes a régulièrement augmenté ces dernières années [9] et la reprise de l'augmentation de la consommation d'antibiotiques observée en France risque d'accélérer le phénomène.

Les souches d'*E. coli* à BLSE sont résistantes à la plupart des pénicillines et céphalosporines à l'exception de la cefoxitine et de la temocilline. De plus, ces souches sont souvent sensibles à l'association pipéracilline – tazobactam et, à un degré moindre, à la ceftazidime et au céfépime. Toutes les molécules citées sont administrables uniquement par voie intraveineuse (IV) [9, 10]. Les aminosides et les carbapénèmes restent actifs sur ces souches. Les carbapénèmes sont le traitement de référence de ce type d'infection, en particulier quand elles sont sévères et que le pronostic vital est en jeu [16]. Cependant, leur utilisation expose au risque d'émergence sous traitement de bactéries encore plus résistantes, notamment par la production de carbapénémases. Leur modalité d'administration (strictement intraveineuse avec au moins deux injections quotidiennes chez l'enfant de moins de 12 ans), conduit à des hospitalisations plus longues, plus coûteuses, avec un risque de retentissement psychologique, favorisé par les mesures d'isolement secondaires à l'infection, due à une souche productrice de BLSE. Il paraît donc essentiel, chaque fois que cela est possible, d'épargner les carbapénèmes au profit d'autres molécules. Les

aminosides sont actifs sur la majorité des entérobactéries à BLSE et leur efficacité en monothérapie et en dose unique journalière a été démontrée dans les PNA. Ils constituaient déjà une alternative chez l'enfant allergique aux b-lactamines. Les souches urinaires d'*E. coli* sont sensibles aux aminosides dans l'immense majorité des cas [9, 10] et leurs CMI ne varient pas lorsqu'elles sont productrices de BLSE et que la souche reste sensible. Leur utilisation en monothérapie peut s'envisager dans le traitement des PNA, les concentrations obtenues dans le parenchyme rénal étant largement supérieures aux CMI. Cela n'est pas le cas pour les autres infections systémiques, en raison de concentrations tissulaires trop faibles pour espérer obtenir un taux de guérison acceptable [10]. La plupart des BLSE sont inhibées par les inhibiteurs de bêtalactamases comme l'acide clavulanique [17, 18].

Malgré des CMI élevées, l'AAC peut être utilisé comme alternative dans les cystites, en raison de concentration dans les urines très largement supérieure aux CMI. Cela n'est pas le cas dans le parenchyme rénal ou les concentrations restent inférieures aux CMI, ce qui ne permet pas son utilisation dans le traite-

POINTS FORTS

- La qualité du recueil des urines est le plus important pour le diagnostic de certitude d'IU (privilégier le sondage aller-retour).
- Les PNA sont traitées par céfixime *per os* lorsque l'enfant est âgé de plus de 3 mois, fébrile depuis moins de quatre jours, en bon état général et sans antécédent notable.
- Pour les PNA qui doivent être traitées par IV, il est important d'être actif sur la majorité des souches BLSE, en monothérapie par l'amikacine.
- Les cystites sont traitées par antibiothérapie *per os* (amoxicilline-acide clavulanique ou cotrimoxazole ou céfixime) après réalisation d'un ECBU.
- L'antibiothérapie sera ensuite adaptée en fonction de l'antibiogramme d'où l'importance d'un ECBU fiable.

ment des PNA. Cependant, l'association de l'acide clavulanique à d'autres molécules plus stables à l'hydrolyse, comme certaines C3G ou le mécilinam, permet de diviser les CMI par 8. Parmi ces céphalosporines, figure le céfixime [19, 20]. Ainsi, l'utilisation de l'association AAC + céfixime peut s'envisager après avis spécialisé pour le relais oral d'un traitement d'une PNA à *E. coli* à BLSE, lorsque la bactérie est résistante aux autres molécules de relais que sont le cotrimoxazole et la ciprofloxacine (accord professionnel). Il faut cependant respecter des conditions strictes :

- vérification de la synergie *in vitro* de l'association AAC + céfixime à l'aide de deux bandelettes imprégnées d'un gradient d'antibiotiques (type E-testW) ;
- dans des laboratoires maîtrisant la technique [18]. Cette méthode n'a cependant pas donné lieu à ce jour à une recommandation de pratique du Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie ;
- la CMI de l'association par cette technique de la double bandelette doit être < 1 mg/L.

En raison de son caractère inhabituel, cette association ne doit pour l'instant être envisagée qu'après avis spécialisé.

I Revues générales

L'antibiothérapie a donc pour but d'éviter la dissémination bactérienne et de limiter le risque de cicatrices rénales. Il faut donc recourir à des antibiotiques ayant une bonne concentration dans le sang et le parenchyme rénal, ainsi qu'une bonne élimination urinaire [5, 11, 12].

L'antibiothérapie initiale parentérale consiste donc en une monothérapie par C3G injectable type ceftriaxone (IV ou IM) /céfotaxime (IV) ou l'aminoside amikacine (IV) sauf en cas de critères de gravité où une bithérapie par C3G IV et

amikacine (IV) est indiquée, pour deux à quatre jours selon l'évolution, avec relais oral ensuite.

Le relais oral se fait préférentiellement par cotrimoxazole (contre-indiqué avant l'âge de 1 mois et en cas de déficit sévère en G6PD) ou C3G orale de type céfixime (à réserver aux souches non BLSE et résistantes au cotrimoxazole et/ou avant l'âge de 1 mois) (**tableau III**).

Si l'antibiogramme fait apparaître qu'*E. coli* est sensible à l'amoxicilline et

à l'amoxicilline + acide clavulanique, ils ne pourront être prescrits uniquement en relais d'antibiothérapie parentérale car les CMI sont élevées (CMI modale 4) et les paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques médiocres (< 20 % du temps au-dessus de la CMI). La stratégie antibiotique chez l'enfant exclut habituellement, sauf impasse thérapeutique, la prescription de quinolones. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'antibiothérapie recommandée repose sur un aminoside en monothérapie IV.

| Sensibilité aux antibiotiques | Antibiotique préférentiel | Commentaires |
|---|--|---|
| Ampi S | amoxicilline 100 mg/kg/j en trois prises <i>per os</i> | Choix préférentiel en cas d'infection à entérocoque et à <i>Proteus mirabilis</i> sensible Pour <i>E. coli</i> , qu'en relai de traitement par voie parentérale |
| Ampi R Cotrimoxazole S | cotrimoxazole 30 mg/kg/j sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j triméthoprime en deux prises (1 cm = 200 mg de sulfaméthoxazole = 5 mL) (maximum 1600 mg/j) | Contre-indiqué avant l'âge de 1 mois ou déficit en G6PD |
| Cotrimoxazole R Céfixime S | céfixime 8 mg/kg/j en deux prises = une dose poids toutes les 12h (max 200 mg/prise soit deux pipettes de 25 g par prise) | AMM après 6 mois mais pas de risque particulier identifié avant cet âge |
| Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine S | ciprofloxacine 30 mk/kg/j en deux prises (1 cm = 500 mg = 5 mL) | CI relative si déficit en G6PD et QTc long. À utiliser si la souche n'est pas résistante à l'acide nalidixique : un traitement d'une durée totale de sept jours est alors envisageable. Si la souche est résistante à l'acide nalidixique, cette option n'est à envisager qu'en l'absence d'autre alternative orale et en relais d'un traitement par voie parentérale |
| Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine R | Association amoxicilline- acide clavulanique + céfixime | Uniquement après étude de la synergie <i>in vitro</i> et une CMI du céfixime en présence d'acide clavulanique < 1 mg/L |
| Cotrimoxazole R Céfixime R Ciprofloxacine R Céfixime-Ac-clav avec CMI > 1 mg | – aminosides (IV)* – céfoxitine** 100-150 mg/kg/j en trois IVL – tazocilline*** 300 mg/kg/j en trois IVL – imipénème 60mg/kg/j en quatre IVL **** – témocilline (IV)***** | En fonction de la sensibilité <i>in vitro</i> *Un traitement de cinq jour par aminosides pourrait être envisagé si la souche est sensible. Il aurait l'avantage de pouvoir être administré en ambulatoire. **Si <i>E. coli</i> uniquement ***Si CMI < 8 ****Si pas d'alternative aux carbapénèmes *****Pas disponible en France hors ATU |

Tableau III : Relai antibiotique dans les pyélonéphrites aiguës en fonction de l'antibiogramme.

En cas d'IU à entérocoque (streptocoque du groupe D), l'antibiothérapie à proposer est l'amoxicilline car les caractéristiques PK/PD sont excellentes pour ce germe (+/- aminoside si indication) [5, 11, 12].

La durée globale du traitement (injectable puis oral) est de 10 jours.

2. Cystites (infections urinaires basses)

La cystite aiguë est sans gravité potentielle en l'absence d'uropathie, et sans risque de retentissement parenchymateux. Elle ne doit pas conduire à l'utilisation d'antibiotiques par IV.

Plusieurs antibiotiques peuvent être utilisés : l'amoxicilline-acide clavulanique (excellente concentration urinaire qui permet d'atteindre localement des seuils de CMI élevés, y compris pour des bactéries BLSE) [5, 11, 21]. En cas d'amélioration clinique, il est probablement inutile de changer d'antibiotique, quel que soit le résultat de l'antibiogramme. En cas d'évolution défavorable ou d'antibiogramme d'emblée, le cotrimoxazole *per os*, l'amoxicilline, le céfixime (à réserver aux souches résistantes au cotrimoxazole) peuvent être utilisés. La durée de traitement est de trois à cinq jours. L'efficacité du "traitement minute" par fosfomycine (un sachet de 3 g) est validée chez l'enfant pubère (la jeune fille réglée).

De plus, la prise en charge des infections urinaires doit, dans tous les cas, associer la prise en charge du cercle vicieux "constipation/troubles mictionnels/infection urinaire" (cystite récidivante) et d'un éventuel facteur favorisant comme une uropathie malformatrice sous-jacente (PNA) [5].

Il faudrait également revoir les règles d'hygiène mictionnelles :

- mauvaise position mictionnelle ;
- technique d'essuyage de l'avant vers l'arrière ;
- uriner dès que l'envie se fait ressentir.

Il faut donc rechercher un facteur favorisant qui nécessite une prise en charge étiologique.

Ainsi, l'infection urinaire chez l'enfant est le plus souvent la résultante d'une anomalie acquise de l'écoulement bas des urines (c'est-à-dire d'une mauvaise vidange vésicale, comme une vessie instable de la jeune fille avec résidu post-mictionnel, avec une constipation) associée à un réservoir bactérien (prépuce du jeune nourrisson).

Plus rarement, elle s'associe à une anomalie congénitale de l'écoulement haut des urines, qui peut être objectivée dès la période néonatale en échographie (dilatation segmentaire de la voie excrétrice et/ou anomalies de l'échostructure du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale) [5].

3. Le dépistage du reflux vésico-urétéral (RVU)

Un RVU est très souvent retrouvé (35 %) après un premier épisode d'IU et encore plus souvent (75 %) lors d'IU récidivantes [4]. Ces RVU sont le plus souvent de bas grade [4, 22]. Ni les échographies anténatales, ni l'échographie réalisée à l'occasion d'un épisode d'IU ne sont suffisamment sensibles pour dépister les RVU, même de haut niveau. Elles peuvent parfois retrouver des signes indirects de RVU tels qu'une dilatation calicelle associée à un amincissement du parenchyme rénal, une dilatation pyélique > 10 mm, une dilatation intermittente des uretères > 3 mm, un épaississement vésical ou une vessie de lutte.

Cependant, la cystographie rétrograde est le seul examen utilisable en routine susceptible de dépister la quasi-totalité des RVU. L'échocystographie est en cours de validation. La cystographie rétrograde est indiquée en cas d'anomalies échographiques (décrites précédemment) ou PNA récidivantes ou PNA compliquée (abcès rénal, germe atypique ou pyonéphrose importante).

Néanmoins, si on exclut les RVU associés à une hypoplasie ou une dysplasie rénale qui posent des problèmes particuliers, la plupart des RVU révélés par une PNA ne relève ni d'une antibioprofylaxie, ni d'un traitement chirurgical ou endoscopique. Ils guérissent spontanément dans l'immense majorité des cas. Les indications du traitement chirurgical du RVU ne sont pas consensuelles et concernent aujourd'hui essentiellement les RVU sévères malformatifs et ceux associés à des PNA récidivantes [23].

4. Place de l'antibioprofylaxie

L'efficacité de l'antibioprofylaxie sur la fréquence des récidives des PNA est controversée. Si certaines études ne montrent pas de réduction significative de fréquence des récidives, d'autres, en revanche observent une diminution nette de la fréquence des épisodes [4, 21, 24]. Si elle est instaurée, la molécule utilisée est le céfclor avant l'âge de 1 mois et le cotrimoxazole après, en cas d'uropathie sévère ou de PNA récidivantes sur une uropathie sous-jacente. Nous pensons que la décision d'instauration d'une antibioprofylaxie doit être prise de façon personnalisée. Dans notre expérience, au-delà de 4 ans, les infections urinaires sont majoritairement secondaires à des troubles mictionnels diurnes à type de dysfonction vésicale. L'antibioprofylaxie n'a donc pas sa place. Nous l'instaurons majoritairement pour des enfants présentant un RVU avec des PNA à répétition, en association avec la postectomie chez le petit garçon.

Cependant, aucune étude ne trouve de réduction des cicatrices rénales indépendamment du grade du RVU [4, 21, 24]. En revanche, l'antibioprofylaxie favorise la sélection et la diffusion de souches résistantes. Les céphalosporines augmentent le risque de portage et d'infection par des entérobactéries productrices de BLSE ou de céphalosporinases [4, 21]. Les deux seules molécules disponibles en France ayant été réellement étudiées en prophylaxie des IU sont

I Revues générales

le cotrimoxazole et la nitrofurantoïne. Elles posent des problèmes de tolérance qui ont conduit à un retrait d'AMM en prophylaxie pour la nitrofurantoïne (problème pulmonaire notamment) et invitent à la plus grande prudence d'utilisation dans cette indication (vu les faibles bénéfices attendus). Un diagnostic et un traitement précoces des IU peuvent contribuer à réduire le risque de cicatrices rénales.

5. Place de la postectomie

Le rôle de la postectomie est discuté de façon très controversée.

Dans notre expérience, pour les garçons avant l'âge de 2 ans avec des pyélonéphrites à répétition sur une malformation urologique (notamment un reflux vésico-urétéral de haut grade), la circoncision est le traitement anti infectieux le plus efficace. Une association d'une antibioprofylaxie peut être nécessaire.

Cette stratégie permet de sortir de la période pendant laquelle une intervention de type réimplantation urétérale sans ou avec remodelage urétéral pose des problèmes techniques. L'absence de pyélonéphrites chez des enfants après la réalisation d'une postectomie dans la petite enfance met souvent l'indication d'une intervention chirurgicale anti-reflux en question. Ces situations doivent être discutées de façon individuelle, lors des réunions néphro-urologiques pédiatriques spécialisées.

BIBLIOGRAPHIE

- COHEN R, RAYMOND J, LAUNAY E *et al.* Antimicrobial treatment of urinary tract infections in children. *Arch Pédiatr*, 2017;24:S22-S25.
- COHEN R, RAYMOND J, FAYE A *et al.* Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. *Arch Pédiatr*, 2015;22:665-671.
- DUBOS F, RAYMOND J. Pyélonéphrite aiguë du nourrisson : stratégies diagnostiques. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S101-S108.
- 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;128:595-610.
- MORI R, LAKHANPAUL M, VERRIER-JONES K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2007;335:395-397.
- GLISSMEYER EW, KORGENSKI EK, WILKES J *et al.* Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. *Pediatrics*, 2014;133:e1121-e1127.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. *Médecine Mal Infect*, 2007;37:645-663.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) (2007) Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. RCOG Press, London.
- MARIANI-KURKDJIAN P, DOIT C, BINGEN E. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en pédiatrie. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S93-S96.
- LAUNAY E, BINGEN E, COHEN, R *et al.* Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S109-S116.
- ARCPED_MUTLI_GPIP_2016_CS4_PC.indb.60.
- HODSON EM, WILLIS NS, CRAIG JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;17:CD003772.
- HOBERMAN A, WALD ER, HICKEY RW *et al.* Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999;104:79-86.
- MONTINI G, TOFFOLO A, ZUCCHETTA P *et al.* Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*, 2007;25:335-386.
- BOCQUET N, SERGENT ALAOUI A, JAIS JP *et al.* Randomized trial of oral versus sequential IV/Oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*, 2012;129:e269-e275.
- PATERSON DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*, 2000;6:460-463.
- LIVERMORE DM, HOPE R, MUSHTAQ S, WARNER M. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum β -lactamase producers. *Clin Microbiol Infect*, 2008;14:189-193.
- BINGEN E, BIDET P, BIRGY A *et al.* In vitro Interaction between Cefixime and Amoxicillin-Clavulanate against Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli Causing Urinary Tract Infection. *J Clin Microbiol*, 2012;50:2540-2541.
- BIRGY A, MARIANI-KURKDJIAN P, BIDET P *et al.* Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing escherichia coli strains involved in maternal-fetal colonization: prevalence of E. coli ST131. *J Clin Microbiol*, 2013;51:1727-1732.
- MADHI F, BISCARDI S, BINGEN E *et al.* Combined relay therapy with oral cefixime and clavulanate for febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing escherichia coli. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:96-97.
- COHEN R, GILLET Y, FAYE A. Synthèse de la prise en charge des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S124-S128.
- MINODIER P, BRÉAUD J, BÉRARD E. Pyélonéphrites à E. coli: stratégies prophylactiques. *Arch Pédiatr*, 2012;19:S117-S123.
- WILLIAMS G, HODSON EM, CRAIG JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;2:CD001532.
- HOBERMAN A, GREENFIELD SP, MATTOO TK *et al.* Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2014;370:2367-2376.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.