

# Efficacité d'une antibioprophylaxie en cas de reflux vésicourétéral ?

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie prophylactique versus pas de traitement sur la récurrence d'infection urinaire et la survenue de cicatrice rénale parenchymateuse chez des enfants de moins de 30 mois avec un reflux vésicourétéral de grade II, III ou IV ?
- **Contexte** L'efficacité d'une antibiothérapie prophylactique continue donnée chez les enfants présentant un reflux vésicourétéral (RVU), ou un premier épisode d'infection urinaire, pour prévenir la survenue d'infection urinaire ultérieure et le développement de cicatrice rénale parenchymateuse est fortement remise en cause. Les preuves, anciennes, reposaient sur des études de faible qualité avec des populations hétérogènes. De plus, l'utilisation systématique et continue d'une prophylaxie semble augmenter le risque de résistance bactérienne.

**Analyse**  
N. Godefroid

**Référence**  
Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:489-94.

## Population étudiée

- 7 centres hospitaliers pédiatriques du Nord de l'Italie
- 100 enfants âgés de 1 jour à 30 mois, présentant un RVU de grade II à IV, après un premier épisode de pyélonéphrite aiguë (PNA)
- exclusion : RVU de grade I et V, enfants avec antécédent  $\geq 1$  épisode de PNA.

## Protocole d'étude

- étude randomisée, **ouverte**, contrôlée versus pas de traitement, multicentrique
- définition précise d'une PNA : température  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , sédiment urinaire positif (leucocytes et bactéries en microscopie optique, culture  $> 100\,000$  CFU sur 2 échantillons différents)
- groupe intervention : antibioprophylaxie par sulfaméthoxazole 5 à 10 mg/kg + triméthoprim 1 à 2 mg/kg (n=50)
- groupe contrôle : aucun traitement prophylactique (n=50)
- après 2 ans, arrêt de la prophylaxie ; suivi pendant 2 ans supplémentaires
- examens de suivi : échographie rénale, cystographie 2 mois après l'épisode aigu ; scintigraphie au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA 6 mois après l'épisode aigu ; échographie et cystographie après 2 ans ; scintigraphie au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA refaite à 2 ans si la première est anormale.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : risque de récurrence d'infection urinaire
- critère secondaire : risque de cicatrice rénale parenchymateuse
- analyse en intention de traiter
- puissance de 80% pour le calcul de l'échantillon.

## Résultats

- critère primaire : 33% des enfants avec au moins une récurrence de PNA dans les 2 premières années du suivi ; 36% versus 30% (voir tableau) ; différence non significative
- critère secondaire : voir tableau
- RVU persistant : voir tableau
- les germes impliqués dans les infections urinaires intercurrentes des enfants sous prophylaxie étaient plus variés et plus résistants alors que les infections survenues chez les enfants sans traitement étaient toutes causées par un E. Coli multisensible.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une antibiothérapie prophylactique continue est inefficace pour réduire le risque de récurrence de PNA et l'incidence de cicatrices parenchymateuses rénales chez des enfants âgés de moins de 30 mois et présentant un reflux vésicourétéral de grade II à IV.

**Financement** : ministère italien de la santé qui n'est intervenu à aucun des stades de l'étude.

**Conflits d'intérêt** : aucun n'est déclaré.

Tableau. Nombre et pourcentage de patients présentant le critère primaire et secondaire, avec RVU persistant, avec valeur p pour la différence entre le groupe antibioprophylaxie et le groupe contrôle.

Paramètre	Antibiotique N=50	Contrôle N=50	Valeur p pour la différence
Nombre de patients avec au moins 1 récurrence de PNA (%)	18 (36)	15 (30)	0,50
Présence d'au moins 1 cicatrice rénale n (%)	22 (40)	18 (36)	0,4
Nombre de patients avec 1 RVU persistant à 2 ans (%)	31 (62)	40 (80)	0,05
Nombre de patients avec 1 RVU persistant à 4 ans (%)	26 (52)	25 (50)	0,8

## RVU et cicatrices rénales

Le concept selon lequel le RVU provoque l'infection urinaire qui entraîne des cicatrices parenchymateuses qui à leur tour mènent à l'insuffisance chronique est fortement remis en cause. Le pourcentage d'insuffisance rénale chronique effectivement associé à la néphropathie de reflux est plus faible qu'annoncé. La néphropathie de reflux n'est pas seulement la conséquence des infections urinaires développées au cours de l'enfance mais est surtout liée au degré de dysplasie rénale induite par le reflux au cours de la morphogénèse. Le RVU n'est pas nécessaire pour que la cicatrice survienne.

## Considérations sur la méthodologie

La procédure de randomisation a bien fonctionné et les caractéristiques des enfants dans les deux groupes étaient similaires en termes d'âge, de sexe et de grade du RVU. Certaines limites sont cependant à souligner. L'échantillon de patients reste petit car, tenant compte de ce petit nombre et du taux observé de 30% de PNA récurrente dans le groupe non traité, il aurait fallu un taux de récurrence < 6,6% dans le groupe traité pour obtenir une différence statistiquement significative avec une puissance de 80%. Toutes les cultures urinaires devraient être obtenues par ponction sus-pubienne ou par cathétérisme vésical pour valider les résultats de l'étude. Enfin, l'étude devrait être en double aveugle avec un groupe contrôle sous placebo. En effet, le fait de ne pas avoir de traitement et de le savoir est susceptible de modifier le comportement des parents et du médecin : consulter plus vite en cas de symptômes, rechercher plus rapidement une infection urinaire et traiter promptement. Cela pourrait créer un biais en gonflant le nombre d'infections dans le groupe sans prophylaxie et en révélant peut-être plus de cicatrices dans le groupe avec prophylaxie.

Les auteurs affirment que leurs données ne soutiennent pas l'hypothèse que le RVU prédispose à la PNA mais il n'y a pas de groupe contrôle sans RVU.

## Mise en perspective des résultats

Une autre étude multicentrique italienne similaire<sup>1</sup> incluait 338 enfants âgés de 2 mois à 7 ans ayant présenté un premier épisode de PNA, avec ou sans RVU (grade I à III) et randomisés en 2 groupes : avec et sans prophylaxie, pas de placebo. Le taux de récurrence de PNA est nettement plus faible (mais le suivi est réduit à 12 mois) et est compara-

ble entre les 2 groupes : 9,5% sans prophylaxie pour 7,1% avec prophylaxie. Par contre, si l'on considère uniquement les enfants avec RVU (pourtant de bas grade), le taux de récurrence de PNA atteint 19,6% dans le groupe sans prophylaxie contre 12,1% dans le groupe avec prophylaxie, la différence est non significative. Le risque relatif de récurrence sous prophylaxie par rapport à l'absence de traitement est de 0,57. Le taux de récurrence passe de 4% sans RVU à 30% avec RVU de grade III. Le risque relatif de récurrence d'un enfant avec RVU grade III par rapport à un enfant sans RVU est de 7,6. Le taux de nouvelles cicatrices rénales parenchymateuses apparues dans le suivi et non présentes au premier DMSA est faible et tellement bas que les auteurs pensent qu'il n'est pas justifié de recourir à la prophylaxie systématique. Ils ne détaillent cependant pas ce risque dans le sous-groupe des RVU grade III.

Une autre étude multicentrique<sup>2</sup> concernait 218 enfants de 3 mois à 18 ans, c-à-d une cohorte très inhomogène. Le nombre de patients qui développe une nouvelle PNA est plus grand (le double !) parmi ceux qui ont un RVU que parmi ceux qui n'en ont pas (8 versus 4) mais la taille des sous-groupes est à nouveau trop faible pour pouvoir tirer des conclusions. L'incidence globale des récurrences d'infection urinaire est de 20% mais les auteurs mélangent PNA et cystite. Le taux de cicatrices est faible, 6%, et non différent entre les 2 groupes mais il atteint 13% en cas de RVU grade III. Hoberman et coll.<sup>3</sup> ont initié une importante étude aux Etats-Unis qui devrait nous apporter de précieux renseignements.

## Pour la pratique

L'usage systématique de l'antibioprophylaxie chez les enfants ayant présenté un premier épisode de PNA doit être remis en cause. Il n'est pas basé sur des études bien conduites et augmente les résistances bactériennes. Il n'est certainement pas justifié chez les enfants sans RVU ou avec RVU de grade I et II. Les données en ce qui concerne les enfants avec RVU de grade III ou plus sont par contre plus sujettes à discussion. Une attitude de prudence semble donc indiquée face à ces enfants avec RVU de grade III et certainement IV. Il est encore nécessaire d'avoir les données d'études portant sur un plus grand nombre d'enfants et comparant les différents sous-groupes.

## Conclusion de Minerva

Cette petite étude, comme d'autres études, ne montre pas l'intérêt d'une antibioprophylaxie chez des enfants âgés de 1 jour à 30 mois, présentant un reflux vésicourétéral de grade II à IV et ayant présenté un seul épisode de pyélonéphrite. Le risque de cicatrice parenchymateuse rénale paraît moindre que précédemment annoncé. D'autres recherches sont nécessaires avant de pouvoir conclure, surtout pour les grades III ou supérieurs.

## Références

1. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, et al; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
2. Carin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
3. Keren R, Carpenter M, Greenfield S, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. [Letter] *Pediatrics* 2008;122:1409-10.