

**DIAGNOSTIC ET ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS
URINAIRES BACTERIENNES COMMUNAUTAIRES
DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT**

ARGUMENTAIRE

GRUPE DE TRAVAIL

Dr COHEN Robert, pédiatre infectiologue, Président du groupe, Créteil
Dr AZRIA René, généraliste, Vetheuil
Pr BENSMAN Albert, néphrologue pédiatre, Paris
Dr BINGEN Edouard, microbiologiste, Paris
Pr CAVALLO Jean-Didier, microbiologiste, Saint-Mandé
Pr Pierre COCHAT, néphrologue pédiatre, Lyon
Pr Daniel FLORET, pédiatre réanimateur, Lyon
Pr GRIMPREL Emmanuel, pédiatre, Paris
Dr GUILLOT Marcel, pédiatre, Lisieux
Dr NATHANSON Sylvie, pédiatre, Versailles
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps
Dr IZARD Valérie, HAS
Dr LE-BONHEUR Niveditha-Devi, Afssaps
Dr PELLANNE Isabelle, Afssaps
M. NOUYRIGAT Emmanuel, Afssaps

GRUPE DE LECTURE

Pr AIGRAIN Yves, chirurgie infantile, Paris
M. BARRE Jérôme, pharmacologue, Créteil
Pr BOURILLON Antoine, pédiatre, Paris
Pr CHIDIAC Christian, infectiologue, Lyon
Dr COPIN Christian, pédiatre, Provins
Dr DE MONTCLOS Henri, microbiologiste, Bourg-En-Bresse
Dr DESVIGNES Véronique, pédiatre, Chamalières
Pr DUBREUIL Luc, microbiologiste, Lille
Dr FOUCAUD Pierre, pédiatre, Versailles
Pr GENDREL Dominique, pédiatre, Paris
Dr HAU Isabelle, pédiatre, Créteil
Dr HENTGEN Véronique, pédiatre, Versailles
Dr JABY Olivier, chirurgie infantile, Créteil
Dr LANGINIER Didier, généraliste, Mercy-Le-Bas
Dr LECOMPTE Thanh, infectiologue, Vandoeuvre-Les-Nancy
Pr LOIRAT Chantal, néphrologue pédiatre, Paris
Pr MEYRIER Alain, néphrologue, Paris
Dr MINODIER Philippe, pédiatre, Marseille
Dr RAMBAUD Jacques, généraliste, Bompas
Dr RANCHIN Bruno, néphrologue pédiatre, Lyon
Dr ROMAIN Olivier, pédiatre, Paris
Dr SENNEVILLE Eric, infectiologue, Tourcoing
Dr WOLLNER Alain, pédiatre, Nogent-sur-Marne

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeute, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris
Pr VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité
Pr AMBROSI Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille
Mme BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes
Pr BANNWARTH Bernard, thérapeute, Bordeaux
Mme DEBRIX Isabelle, pharmacien, Paris
Dr DESSI Frédéric, neurologue, Bobigny
Dr GERSON Michel, endocrinologue, Le Havre
Dr GIRARD Laurence, gériatre, Paris
Pr GOICHOT Bernard, interniste, Strasbourg
Dr LARRUMBE Jean-Pierre, généraliste, Velaux
M. LIEVRE Michel, méthodologiste, Lyon
Dr MANCERON Véronique, interniste, Colombes
Dr MONTAGNE Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr SANTANA Pascale, généraliste, Paris
Dr TEBOUL Patrick, généraliste - urgentiste, Paris
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

SOMMAIRE

METHODE GENERALE	1
INTRODUCTION.....	3
1. DEFINITIONS	4
2. BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS URINAIRES ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	5
2.1. ORIGINE DES BACTERIES IMPLIQUEES ET FACTEURS DE PATHOGENICITE.....	5
2.2. BACTERIES IMPLIQUEES	5
2.3. RESISTANCE BACTERIENNE	6
3. OUTILS DU DIAGNOSTIC	7
3.1. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES	7
3.1.1. Prélèvement d'urines	7
3.1.2. Conservation des urines	8
3.1.3. Interprétation de l'examen direct.....	9
3.1.4. Interprétation de la culture de l'ECBU.....	10
3.2. BANDELETTES REACTIVES DE DEPISTAGE	11
3.3. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE	12
4. TRAITEMENTS CURATIFS.....	13
4.1. CYSTITES AIGUËS	13
4.2. PYELONEPHRITES AIGUËS	13
4.2.1. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	14
4.2.2. Données cliniques.....	16
4.2.3. Stratégie thérapeutique et prise en charge	17
5. ANTIBIOPROPHYLAXIE DANS LES INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES	18
5.1. PRINCIPES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE.....	18
5.2. MICROBIOLOGIE	19
5.3. EFFICACITE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE	19
5.4. EFFETS INDESIRABLES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE	20
5.5. MOLECULES PROPOSEES	20
5.6. CONCLUSIONS.....	21
ANNEXE - Allergie à la pénicilline et aux céphalosporines.....	22
BIBLIOGRAPHIE.....	24

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (infectiologie, néphrologie, gériatrie, pédiatrie, radiologie et médecine générale), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Avec l'aide d'une chargée de projet, les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction de deux présidents de groupe, l'un pour le sous-groupe adulte et l'autre pour le sous-groupe enfant.

Plusieurs sociétés savantes : Société Française de Pédiatrie, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Française de Microbiologie, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Médecine Générale, Société de Néphrologie Pédiatrique, Société de Néphrologie, Association Française d'Urologie, Association de Pédiatrie Ambulatoire, Société Française de Pharmacologie, Société Francophone d'Imagerie, UNAFORMEC, FORMUNOF, Société de Formation Thérapeutique du Généraliste, Collège National des Généralistes Enseignants, Association Nationale Française des Infirmières et Infirmiers Diplômés et Etudiants, Association Nationale des Puéricultrices Diplômées et des Etudiantes, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1998.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

urinary tract infections ; urinary infection ; antibiotics ; antibiotic agent ; antibacterial ; radiography ; urography ; ultrasonography ; radionuclide imaging.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 108 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'HAS (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

INTRODUCTION

L'infection urinaire (IU) est une des infections bactériennes les plus fréquentes en pédiatrie. Elle est souvent associée à une anomalie des voies urinaires dont la plus fréquente est le reflux vésico-urétéro-rénal (RVU). Les signes et symptômes des IU sont souvent non spécifiques, en particulier chez le nouveau-né et le nourrisson. Une infection urinaire doit être recherchée devant une fièvre inexplicée, tout syndrome infectieux sans point d'appel clinique. Le diagnostic repose sur l'examen cytbactériologique des urines qui impose des conditions rigoureuses de prélèvement, de conservation et de réalisation. Les bandelettes réactives recherchant la présence de leucocytes et de nitrites dans l'urine, occupent, en dehors de la période néo-natale, une place importante dans le dépistage des infections urinaires.

Si les pyélonéphrites aiguës représentent la première infection bactérienne documentée justifiant une hospitalisation en pédiatrie, les décès sont exceptionnels.

En revanche, les récurrences sont fréquentes (un tiers des cas) ; l'imagerie retrouve un pourcentage équivalent de RVU, enfin les cicatrices rénales ne sont pas rares et peuvent entraîner à long terme une hypertension artérielle et une réduction néphronique.

Depuis quelques années, les stratégies indiquées par les conférences de consensus, les textes de recommandations et les manuels de médecine divers, sont remises en question pour plusieurs raisons :

- la fiabilité de l'examen cytbactériologique des urines (ECBU) prélevées par poche à urines est faible ;
- la discordance entre le peu de certitudes apportées par l'ECBU et la lourdeur des stratégies proposées : antibiotiques par voie injectable, bithérapie, hospitalisation, bilan imagerie ;
- l'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables, en particulier *E. coli*, est préoccupante, limitant les choix thérapeutiques à quelques molécules chez l'enfant ;
- l'intérêt de la bithérapie et de la voie parentérale pour l'antibiothérapie initiale est discuté ;
- l'efficacité modeste et la tolérance notamment écologique des traitements antibiotiques prophylactiques pour la prévention des récurrences, remettent en cause l'intérêt même du dépistage des RVU de bas grade.

Les infections urinaires sont une des causes les plus fréquentes d'infections bactériennes. La prévalence de la maladie dépend de multiples facteurs, notamment de l'âge et du sexe :

- Dans les trois premiers mois de vie, la prévalence des IU est plus élevée chez les garçons : ainsi, parmi les patients fébriles âgés de moins de 3 mois, le risque d'IU est approximativement de 13% chez les filles, 2% chez les garçons circoncis, 19% chez ceux qui ne le sont pas [1-4].
- C'est dans la première année de vie que l'incidence du premier épisode d'IU est la plus haute [5] ; chez les nourrissons fébriles, le risque d'IU est estimé avant un an à 6% chez les filles et 3% chez les garçons ;
- Après la première année de vie, les infections urinaires sont beaucoup plus fréquente chez la fille que chez le garçon (8% des filles et 2% des garçons avant l'âge de 6 ans) [1-4].

Lorsqu'une imagerie (échographie + cystographie rétrograde) est réalisée systématiquement lors du premier épisode d'infection urinaire fébrile, une uropathie est retrouvée dans plus d'un tiers des cas. Le RVU est de loin (90% des cas) l'anomalie la plus souvent retrouvée, mais il n'induit pas de changement de la prise en charge. Beaucoup plus rarement, une autre anomalie des voies urinaires est mise en évidence : sténose de la jonction pyélo-urétérale, méga-uretère, lithiase, duplicité urétérale [6]...

Les infections urinaires basses (cystites) récidivantes concernent presque exclusivement les filles ; ceci est à attribuer outre aux raisons anatomiques, à la fréquence de l'instabilité vésicale, principal facteur de risque de récurrence des IU entre 3 et 6 ans [7].

L'antibiorésistance croissante des bactéries impliquées dans les IU limite le choix des antibiotiques.

1. DEFINITIONS

Le terme d'infection urinaire regroupe des situations cliniques hétérogènes qui ont comme caractéristique commune la présence de quantités significatives de bactéries dans les urines [8]. Il est classique de distinguer, selon la localisation anatomique, deux situations :

- les cystites, infections localisées à la vessie, le plus souvent d'origine bactérienne, bénignes, toujours d'origine ascendante ;
- les pyélonéphrites, infections bactériennes urinaires avec atteinte du parenchyme rénal : il s'agit d'une néphrite interstitielle microbienne, potentiellement grave, atteignant le parenchyme par voie ascendante, à partir de la vessie puis l'uretère, puis le bassinet.

Les termes d'infection urinaire haute et infection urinaire basse sont aussi souvent employés et renvoient respectivement aux infections localisées au rein et aux infections de la vessie.

Le diagnostic clinique de **cystite** est essentiellement évoqué chez les filles de plus de 3 ans. Les signes comportent : dysurie, brûlures mictionnelles, pleurs en urinant, pollakiurie, envies impérieuses, douleurs hypogastriques, fuites urinaires, hématurie macroscopique. La fièvre est absente ou modérée, il n'y a ni douleur lombaire, ni syndrome inflammatoire biologique significatif.

Les **pyélonéphrites aiguës** surviennent à tout âge. Elles s'accompagnent le plus souvent chez le grand enfant des signes urinaires d'une cystite, de fièvre élevée (> 39°C), de douleurs lombaires et/ou abdominales. Chez le jeune enfant et le nourrisson, les signes urinaires ou les douleurs lombaires étant le plus souvent absents, c'est devant une fièvre inexplicite, voire des symptômes encore plus trompeurs tels que des troubles digestifs ou une altération de l'état général, que des examens complémentaires (bandelette, ECBU) seront demandés [9]. L'hémoculture est recommandée chez le nourrisson de moins de 3 mois et chez les enfants hospitalisés.

Seules les pyélonéphrites peuvent être responsables de lésions rénales ou de diffusion systémique. Les cicatrices qui sont classiquement plus fréquentes chez les jeunes enfants, peuvent à long terme se compliquer de protéinurie, d'hypertension artérielle et de réduction néphronique. L'interprétation de ces lésions rénales est parfois difficile, car certaines sont acquises mais d'autres sont congénitales, et correspondent en fait à des lésions d'hypo-dysplasie rénale, fréquemment associées aux uropathies malformatives. Le risque de bactériémie est largement fonction de l'âge : avant 1 mois le risque de bactériémie dépasse 30%.

La scintigraphie rénale au DMSA-Tc99 précoce est la méthode la plus fiable pour la détection de lésions rénales au cours d'une IU. Dans les modèles animaux de pyélonéphrites, sa sensibilité et sa spécificité par rapport à l'histologie avoisinent 90% [10]. La scintigraphie précoce, du fait de son coût, de sa non disponibilité dans la majorité des centres, des difficultés pratiques n'est pas utilisable en routine. C'est cependant en utilisant la scintigraphie comme référence que sont étudiées les performances des signes cliniques et biologiques dans les infections urinaires.

La distinction clinique entre cystite et pyélonéphrite est particulièrement difficile chez les nourrissons. Parmi les nourrissons présentant une authentique infection urinaire fébrile, près de 40% n'ont pas d'atteinte rénale décelable lors de la scintigraphie [6, 11].

Les marqueurs sanguins de l'inflammation (nombre de leucocytes, CRP, VS, procalcitonine) ont une bonne sensibilité chez les patients qui présentent une atteinte parenchymateuse rénale, mais ne sont pas suffisamment spécifiques du diagnostic de pyélonéphrite. Une étude montre ainsi que la procalcitonine aussi bien que la CRP sont surtout intéressants par leur sensibilité et leur VPN pour exclure des lésions parenchymateuses en cas de valeur inférieure au seuil (97,5% de VPN pour la procalcitonine au seuil 1 ng/ml et 95% pour la CRP au seuil 20 mg/l) [12]. Leurs spécificité et VPP sont faibles pour les deux marqueurs qui manquent donc de spécificité, malgré une bonne sensibilité. *A contrario*, une autre étude trouve une excellente spécificité pour la procalcitonine par rapport à la CRP (93,6% versus 31,9%), avec une sensibilité inférieure (83,3% versus 94%) [13]. Enfin une troisième étude souligne qu'aucun marqueur isolé ne semble suffisant et il est proposé d'associer la procalcitonine à la CRP et la recherche d'une hyperleucocytose [14]. Malgré ces résultats controversés, l'absence de taux élevés de procalcitonine ou de CRP plaide contre une atteinte parenchymateuse. De même, si le recours aux marqueurs de l'inflammation est utilisé, il existe un accord professionnel pour n'en faire qu'un seul.

Il faut opposer aux deux tableaux précédents, la **colonisation urinaire** (ou bactériurie asymptomatique) qui correspond à la présence de microorganismes à un taux significatif dans l'arbre urinaire, sans que ceux-ci n'induisent de manifestations cliniques et de réaction inflammatoire (leucocyturie notamment).

Cependant, le diagnostic de bactériurie asymptomatique requiert plusieurs prélèvements donnant les mêmes résultats sans symptôme clinique depuis au moins 15 jours [15]. Ces bactériuries asymptomatiques ne sont pas rares chez les filles d'âge scolaire (1%), n'exposent pas à des séquelles rénales et ne justifient aucun traitement ni aucune exploration complémentaire [16]. Cependant, certaines filles présentant des infections urinaires récidivantes ont des symptômes discrets (et souvent les mêmes) à chaque épisode ; ces épisodes ne doivent pas être considérés comme des colonisations urinaires.

Les définitions permettant d'individualiser chez l'adulte les **infections urinaires compliquées ou non** sont difficiles à appliquer en pédiatrie. Elles sont remplacées par les notions de :

- facteurs de risque : l'âge (< 3 mois notamment en raison du risque bactériémique) l'existence d'une uropathie sous-jacente ou d'un état d'immunodépression,
- facteurs de sévérité : un syndrome septique marqué (fièvre élevée mal tolérée, altération de l'état général, troubles hémodynamiques), des signes de déshydratation.

Les **cystites récidivantes** de la petite fille sont définies par au moins 3 épisodes par an.

2. BACTERIES IMPLIQUEES DANS LES INFECTIONS URINAIRES ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

2.1. ORIGINE DES BACTERIES IMPLIQUEES ET FACTEURS DE PATHOGENICITE

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception de l'urètre distal contaminé par la flore digestive (entérobactéries, streptocoques, anaérobies), la flore cutanée (staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries) et la flore génitale (lactobacilles chez la femme). Les reins sont protégés de l'invasion bactérienne par le sphincter vésico-urétéral et le flux permanent de l'urine [17].

La flore digestive normale est habituellement le réservoir des bactéries retrouvées dans les infections urinaires. L'infection est favorisée par la présence d'une anomalie fonctionnelle ou organique responsable de la colonisation de l'urine vésicale, de la stase urinaire ou du reflux des urines vers le haut appareil. La virulence bactérienne, dans ce cadre d'uropathogénicité, est également un facteur important qui a émergé ces dernières années [18]. En effet, toutes les souches bactériennes ne sont pas également capables d'induire une infection : certaines souches possèdent des facteurs spécifiques de virulence, permettant une diffusion rapide depuis la flore fécale jusqu'au parenchyme rénal. L'histoire naturelle de l'infection urinaire débute par la colonisation du tube digestif avec une souche uropathogène qui, grâce à la présence de facteurs de virulence, va coloniser l'aire péri-urétrale et migrer le long de l'urètre vers la vessie puis le long de l'uretère vers le rein [17].

C'est pour *E. coli*, principale bactérie impliquée dans les IU, que ces facteurs sont le mieux décrits. La migration le long des voies urinaires, en dépit du flux urinaire, requiert l'attachement de structures spécifiques bactériennes ou *fimbriae* sur des récepteurs à la surface des cellules épithéliales. Les *fimbriae* ou *pili* sont des polypeptides spécifiques de récepteurs saccharidiques, présents à la surface des cellules eucaryotes. *E. coli* peut en exprimer plusieurs types, dont les *fimbriae* de type P trouvées avec une prévalence élevée (70%) chez les *E. coli* responsables de pyélonéphrites chez l'enfant ; les taux de prévalence sont respectivement inférieurs à 30 et 20% lors de cystites ou de colonisations urinaires. La prévalence des P *fimbriae* est plus faible chez les souches de *E. coli* isolées chez les patients atteints de pyélonéphrite avec malformation des voies urinaires [17].

2.2. BACTERIES IMPLIQUEES

E. coli vient largement en tête, 60 à 90% des cas selon les séries [19, 20]. La part occupée par *E. coli* est d'autant plus importante qu'il s'agit de premier épisode et en l'absence d'uropathie malformative, jusqu'à 88% dans certaines séries. Néanmoins, *E. coli* est moins fréquent en cas d'infection survenant chez un enfant bénéficiant d'une antibioprophylaxie [21]. Après *E. coli*, les trois espèces bactériennes jouant un rôle significatif sont *Proteus mirabilis*, les entérocoques et *Klebsiella* spp.¹

¹ « spp. » : abréviation de « species » au pluriel, représente l'ensemble des espèces du genre – en l'occurrence, ici, les espèces du genre *Klebsiella*.

Les staphylocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, sont rarement impliqués chez l'enfant normal. Les espèces bactériennes autres que *E. coli* sont retrouvées plus fréquemment chez les garçons, chez les sujets présentant une uropathie ou une lithiase et chez ceux ayant reçu des antibiotiques dans le mois précédent [22].

Staphylococcus saprophyticus est une cause d'infection urinaire rencontrée surtout chez l'adolescente et la femme adulte jeune [23].

2.3. RESISTANCE BACTERIENNE

Le niveau de résistance de *E. coli* aux antibiotiques est variable d'un pays à l'autre [24]. Il est particulièrement élevé chez l'enfant, en France. Ce haut niveau de résistance s'explique par la surconsommation d'antibiotiques dans les infections respiratoires, premières causes de prescriptions en pédiatrie. Ces prescriptions ont contribué à l'évolution de la résistance des bactéries de l'écosystème intestinal. En effet, les traitements par aminopénicillines, céphalosporines ou cotrimoxazole sont fortement générateurs de résistances acquises [25, 26].

Pour *E. coli*, la moitié des souches sont résistantes aux pénicillines A, essentiellement par production de bêta-lactamases et l'acide clavulanique ne restaure que très partiellement l'activité de l'amoxicilline. Le pourcentage de souches résistantes au cotrimoxazole avoisine 20% et peut être plus élevé en cas d'antibioprophylaxie préalable [19, 21, 27-30].

De ce fait, des schémas thérapeutiques probabilistes (avant les résultats de la culture et de l'antibiogramme) proposant l'amoxicilline, l'association amoxicilline - acide clavulanique, le cotrimoxazole, validés par des études comparatives réalisées il y a quelques années ou dans des pays où la résistance aux antibiotiques est sensiblement plus faible, ne peuvent plus être appliqués en France.

La résistance aux céphalosporines de troisième génération injectables (C3Gi) reste limitée pour les souches de *E. coli* isolées dans les infections urinaires de l'enfant (< 2%). Il existe deux principaux mécanismes ou phénotypes de résistance de *E. coli* aux C3Gi, un sporadique communautaire ou hospitalier, l'autre transmissible et principalement hospitalier :

- Le premier est la dérégulation d'une céphalosporinase naturelle chromosomique sécrétée à haut niveau qui va inhiber l'action des céphalosporines. Toutes les C3Gi comme le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime seront inactivées. L'imipénème et le céfépime restent les deux seules bêta-lactamines actives.
- Le deuxième mécanisme de résistance est l'acquisition d'une bêta-lactamase plasmidique à spectre étendu (BLSE). Ces souches sont résistantes à toutes les bêta-lactamines sauf à l'imipénème. Ce phénomène heureusement encore marginal, doit rester au centre des préoccupations des pédiatres prescripteurs d'antibiotiques. L'augmentation des résistances associée à la diminution des nouveaux antibiotiques mis sur le marché année après année est un sérieux problème.

La sensibilité au céfixime est généralement extrapolée de celle des C3Gi. En fait, certaines études montrent une sensibilité moindre au céfixime par rapport à ces dernières. Dans l'étude de Goldstein, le pourcentage de souches sensibles au céfixime est évalué à 83% *versus* près de 99% pour les C3Gi [28]. Ces différences s'expliquent par le fait que *E. coli* possède dans son patrimoine chromosomique une céphalosporinase chromosomique constitutive très faiblement exprimée, qui lorsqu'elle est hyper-exprimée diminue plus rapidement l'activité du céfixime que celle des C3G injectables [31]. Ceci doit conduire à tester systématiquement cet antibiotique en pédiatrie pour les *E. coli* isolés d'infection urinaire et remet en cause l'utilisation du céfixime comme antibiothérapie probabiliste lors de la mise en route du traitement d'une pyélonéphrite aiguë.

Les souches de *E. coli* isolées d'IU restent dans la grande majorité des cas sensibles aux aminosides dont la gentamicine [32].

Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines et aux aminosides. La résistance naturelle étant généralement de bas niveau, l'utilisation des aminosides en association avec une aminopénicilline reste possible en cas d'infection sévère du fait de la synergie.

3. OUTILS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une IU repose sur l'existence d'un tableau clinique évocateur, d'une bactériurie et d'une leucocyturie significatives. Chez le nourrisson, chacun de ces éléments peut manquer, rendant le diagnostic particulièrement difficile, notamment chez ceux de moins de 3 mois. En effet :

- Le tableau clinique est rarement évocateur, les signes urinaires ou l'expression algique étant le plus souvent non identifiables. C'est systématiquement, devant une fièvre inexplicée, voire des symptômes encore plus trompeurs tels que des troubles digestifs ou une altération de l'état général, que des examens (bandelette, ECBU) sont demandés ;
- La quantité de bactéries présentes dans les urines est largement dépendante des méthodes de prélèvement et de conservation des urines, le recueil par poche urinaire exposant à un nombre important de fausses « bactériuries significatives » ;
- La leucocyturie peut être retardée de 24 heures ou absente chez certains patients (neutropénie ou nouveau-né).

Cette difficulté du diagnostic expose à deux types de conséquences :

- un diagnostic par excès, erreur la plus fréquente souvent liée à des conditions de prélèvement inadéquates ou à une mauvaise interprétation des résultats, entraîne la prescription de traitements antibiotiques superflus ainsi que la demande d'examens d'imagerie inutiles parfois invasifs et douloureux ;
- à l'inverse, l'absence ou le retard de diagnostic (donc de traitement) d'une IU expose à des complications potentiellement sévères, notamment l'apparition de localisations infectieuses (septicémie, abcès) et, à plus long terme, l'apparition de cicatrices rénales.

L'intérêt et les limites de l'examen cyto bactériologique des urines et du dépistage de la bactériurie et de la leucocyturie à l'aide de bandelettes réactives doivent donc être précisés.

Dans l'état actuel des connaissances, l'intérêt de la cystographie rétrograde (imagerie) ne peut être évalué. Le fait de découvrir une image de pyélonéphrite à l'échographie ne change pas la prise en charge du patient.

3.1. EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES

Examen banal mais difficile à réaliser en pratique chez l'enfant, il impose des techniques de prélèvement rigoureuses, des conditions de conservation et de réalisation précises ainsi qu'une interprétation critique des résultats [20, 33-36].

3.1.1. Prélèvement d'urines

Quelle que soit la méthode de diagnostic utilisée, la qualité du prélèvement d'urine est essentielle. Ainsi, le respect des procédures de prélèvement est fondamental pour permettre l'évaluation et le diagnostic [37]. L'objectif majeur est de recueillir l'urine vésicale, normalement stérile, en évitant sa contamination lors de la miction par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale. Chez l'enfant, obtenir un échantillon urinaire de qualité est plus difficile encore que chez l'adulte. Quelle que soit la méthode, le recueil des urines doit être précédé d'une désinfection soignée de la région périnéale au savon et avec un antiseptique (Dakin[®] dilué, chlorexidine) suivie d'un rinçage à l'eau, la présence d'antiseptique dans l'échantillon pouvant inhiber la croissance bactérienne. De plus une fois les urines recueillies dans un récipient stériles, il est impératif de le faire parvenir le plus rapidement possible au laboratoire, au mieux en moins d'une heure.

Plusieurs techniques sont disponibles :

- **La ponction sus-pubienne** est la technique la plus fiable. C'est un acte médical qui expose à peu de risques graves, mais il est invasif, douloureux, exige du temps et des ressources. Enfin, il n'est pas rare qu'il échoue. Sa réalisation sous échographie permet d'en améliorer le rendement.
- Le prélèvement par **cathétérisme** en utilisant une sonde souple, pré lubrifiée est aussi une technique fiable mais partage en partie les mêmes inconvénients. Si le cathétérisme « aller-retour » ne pose pas de problème technique chez les filles, il est plus difficile à réaliser chez le garçon. Les risques d'IU iatrogène et de lésions urétrales chez le garçon ne sont pas chiffrés mais semblent faibles. Il est recommandé d'éliminer les premières gouttes d'urine pour le prélèvement.

- Le **prélèvement d'urines en milieu de jet** (per-mictionnel) est une technique non invasive et ne partage pas les inconvénients des deux méthodes précédentes. Le risque de contamination par la flore péri-urétrale lors de la miction peut être réduit par une désinfection soignée de la vulve, du prépuce ou du gland. C'est la technique à utiliser chez les enfants ayant des mictions volontaires. Cette méthode peut être proposée aussi chez les nourrissons et chez les enfants trop jeunes pour uriner sur commande². Elle demande de la patience mais ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus par la technique de prélèvement utilisant une poche. Elle, doit donc être privilégiée dans la mesure du possible.
- Le prélèvement utilisant un **collecteur d'urines (poche à urine)** est la technique la plus utilisée chez les enfants de moins de 2 à 3 ans. Il expose à une contamination par la flore commensale du tube digestif (ex : *E. coli*) présente de façon habituelle sur la vulve et le prépuce. La poche adhésive doit être enlevée dès l'émission des urines et, de toute façon, ne doit pas rester en place plus de 30 minutes. Une technique rigoureuse de désinfection, un temps de pose bref réduisent le risque de contamination mais ne l'excluent pas, si bien que de très nombreux auteurs et recommandations internationales remettent en cause l'intérêt du prélèvement par poche [33, 38-40].

3.1.2. Conservation des urines

De nombreuses études soulignent depuis longtemps l'importance majeure d'un transport rapide et d'une conservation adaptée pour éviter la multiplication des bactéries contaminantes [41-43]. L'objectif étant de limiter la pullulation microbienne, qui dépend du délai entre le prélèvement et l'ensemencement, de la température de l'échantillon pendant ce délai et enfin de la rapidité de la multiplication qui varie selon la nature du micro-organisme. A partir de la 3-4^{ème} heure, il existe une différence de l'ordre de 1 log₁₀ entre les urines laissées à 22°C et les urines placées à 4°C ; en fonction des espèces, cette différence varie entre 1 et 3 log₁₀ à la 6^{ème} heure et > 3 log₁₀ à la 24^{ème} heure (cf. Tableau 1). Au-delà de 12 heures à 4°C, la bactériurie ne sera pas modifiée, mais les leucocytes peuvent s'altérer et se grouper en amas.

Tableau 1 : Evolution comparée de la bactériurie en fonction du temps et de la température de conservation pour 3 espèces bactériennes ; d'après Cavallo et Garrabé [41].

Espèce et température	Evolution de la numération en fonction du temps						
	0h	1h	2h	3h	4h	6h	24h
<i>Escherichia coli</i>							
22°C	6.10 ²	7.10 ²	6.10 ²	2.10 ³	3.10 ³	10 ⁴	10 ⁶
4°C	6.10 ²	4.10 ²	4.10 ²	5.10 ²	8.10 ²	4.10 ²	4.10 ²
<i>Enterobacter cloacae</i>							
22°C	10 ⁴	2.10 ⁴	10 ⁵	5.10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	>10 ⁷
4°C	10 ⁴	2.10 ⁴	3.10 ⁴	4.10 ⁴	3.10 ⁴	2.10 ⁴	5.10 ⁴
<i>Enterococcus faecalis</i>							
22°C	4.10 ²	6.10 ²	7.10 ²	7.10 ³	10 ³	3.10 ³	10 ⁶
4°C	4.10 ²	6.10 ²	3.10 ²	2.10 ²	10 ²	5.10 ²	2.10 ²

Dans l'idéal, les urines recueillies dans un récipient stérile doivent être ensemencées dans les 20 minutes. Elles ne doivent jamais être conservées plus de 2 heures à température ambiante ou, à défaut, conservées à 4°C pour une durée maximale de 24 heures. Des milieux de transport contenant de l'acide borique permettent de conserver les urines pendant 48 heures. Ces délais maximaux et ces températures incluent les conditions de transport du prélèvement qu'il est donc important de bien contrôler. Il faut donc noter l'heure du recueil.

² Maintenir l'enfant allongé sur le dos, sans couche ou couche ouverte, sur les genoux d'un adulte prêt à prélever les urines en milieu de jet au moment de la miction spontanée. Les nourrissons urinent généralement toutes les 20 à 30 minutes et le temps d'attente est finalement le même que lorsque l'on a posé une poche.

3.1.3. Interprétation de l'examen direct

Qu'il s'agisse de l'examen sur les urines non centrifugées ou sur le culot de centrifugation, l'examen direct au microscope avec coloration de Gram est une étape capitale pour le dépistage et le diagnostic rapide. Il permet de retrouver et de quantifier une leucocyturie éventuelle et de reconnaître une bactériurie. L'examen direct doit être fait systématiquement et réalisé en moins d'une heure.

- *La présence de bactéries à la coloration de Gram*

En pratique, la présence de bactéries à l'examen direct après coloration de Gram sur une urine homogénéisée non centrifugée et examinée au fort grossissement en immersion (x 1000) correspond à une bactériurie $\geq 10^5$ UFC (unités formant colonies) par ml. La coloration de Gram a un intérêt majeur car elle peut orienter d'emblée le traitement antibiotique en montrant des cocci gram + en chaînettes, suggérant la possibilité d'une infection à entérocoque (donc une résistance probable aux céphalosporines). La coloration de Gram permet, de plus, d'objectiver la présence de cellules épithéliales, qui, lorsqu'elles sont présentes en grande quantité, signent un prélèvement de mauvaise qualité et s'accompagnent en règle d'une contamination par la flore péri-urétrale. Lorsque des bactéries sont observées de façon abondante à l'examen direct sans que la culture ne pousse en 24 heures, on peut évoquer la présence de bactéries ne se cultivant pas sur les milieux usuels comme les corynébactéries, les lactobacilles, *Haemophilus* ou une IU décapitée par une prise préalable d'antibiotique.

- *La leucocyturie*

La plupart des IU sont caractérisées par la présence d'une bactériurie et d'une leucocyturie significatives (pyurie). Cette leucocyturie traduit la réponse inflammatoire normale à la présence d'une infection du tractus urinaire.

La méthode de numération en cellule sur une urine non centrifugée et homogénéisée avec quantification des leucocytes par mm^3 ou par millilitre (ml) est la méthode de référence. Le seuil de leucocyturie retenu comme significatif est de 10 par mm^3 ou 10^4 par ml [44]. La présence de cylindres leucocytaires (moules des tubules rénaux) ou d'amas de polynucléaires indique aussi l'existence d'une pyurie.

Ce test est très utile pour le diagnostic d'IU avec une sensibilité d'environ 80-90% et une spécificité de 90-95% [35, 45]. Dans une population comme les nourrissons fébriles où la prévalence de l'infection urinaire est d'environ 5%, l'absence d'une leucocyturie significative a une forte valeur prédictive négative (> 97%). En revanche, la valeur prédictive positive d'une leucocyturie significative seule est faible, inférieure à 50%.

La leucocyturie peut être absente au cours d'authentiques infections urinaires, quand l'ECBU est fait précocement (la leucocyturie pouvant être retardée de quelques heures), chez certains patients (neutropéniques), enfin si les urines ne sont pas traitées rapidement, les leucocytes peuvent s'altérer et se lyser [33].

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer par ordre de fréquence une souillure, une colonisation urinaire, et une infection urinaire débutante [46]. Un deuxième ECBU, pratiqué le lendemain et dans des conditions techniques rigoureuses, permet le plus souvent de trancher : la disparition de la bactériurie significative signant la souillure du premier prélèvement, un résultat identique au premier ECBU étant en faveur d'une colonisation urinaire, enfin l'apparition d'une pyurie étant en faveur d'une authentique infection urinaire.

Une pyurie même importante n'est pas spécifique d'une infection urinaire. En effet, il existe de nombreuses autres causes pouvant être à l'origine d'une leucocyturie (vulvo-vaginite, maladie inflammatoire dont le syndrome de Kawasaki, urétrite, posthite [inflammation du prépuce], classiquement tuberculose...). Elle peut aussi (et surtout) traduire une IU décapitée.

L'absence de leucocyturie et de bactériurie à l'examen direct des urines a une excellente valeur prédictive négative, proche de 100%, pour exclure une infection urinaire. En revanche, la valeur prédictive positive est médiocre. L'examen direct doit être fait systématiquement et réalisé en moins d'une heure.

3.1.4. Interprétation de la culture de l'ECBU

La culture est toujours nécessaire et permet de préciser l'espèce bactérienne, de quantifier la bactériurie et d'effectuer un antibiogramme. L'interprétation dépend de plusieurs variables : le nombre d'UFC/ml, le nombre d'espèces bactériennes isolées et leur type, le sexe et l'âge du patient, la méthode de prélèvement, la dilution des urines par des boissons abondantes, la prise éventuelle d'antibiotiques, ainsi que les données éventuelles fournies par les autres examens (CRP, imagerie...).

- *Le nombre d'unités formant colonies*

La réalisation d'une culture quantitative est nécessaire pour le diagnostic d'infection urinaire. Le seuil de 10^5 UFC/ml retenu est basé sur les publications de Kass, réalisées il y a près de 50 ans chez des jeunes femmes suspectes de pyélonéphrites, le prélèvement étant réalisé sur des urines en milieu de jet [44]. Aucune étude comparable n'a été réalisée chez l'enfant.

Le Tableau 2 donne, d'après Hellerstein, les taux bactériens reconnus comme significatifs en fonction de la technique de prélèvement [7]. Il faut souligner que la technique de prélèvement par poche n'est pas citée, vu la fréquence de contamination du périnée par les bactéries susceptibles d'être responsables d'IU, notamment *E. coli*.

Tableau 2 : Critères diagnostiques pour les infections urinaires ; d'après Hellerstein [7].

Méthode de prélèvement	UFC/ml
Ponction sus-pubienne	Bacille à Gram négatif : pas de seuil Cocci à Gram positif : $> 10^3$
Cathétérisme	$> 10^3$
Prélèvement mictionnel	$> 10^5$

Ce seuil de 10^5 UFC/ml expose à des erreurs par excès et plus rarement par défaut :

- il peut être atteint par erreur notamment en cas de mauvais recueil ou de conservation (dans de mauvaises conditions ou trop prolongée) du prélèvement ;
- il peut ne pas être atteint en cas d'authentique IU dans les situations suivantes :
 - o prise récente d'antibiotique,
 - o dilution excessive des urines par hyperhydratation,
 - o temps de stase insuffisant des urines dans la vessie (classiquement 4 heures pour le seuil de 10^5 UFC/ml).

Dans une étude, les cultures quantitatives des urines chez des patients bactériémiques avec le tractus urinaire comme seule porte d'entrée montrent que si la bactériurie est bien $\geq 10^5$ UFC/ml dans 85% des cas, 18% présentent une bactériurie inférieure à ce seuil (dont 12% entre 10^4 et 10^5 UFC/ml et 5% $< 10^4$ UFC/ml). Les staphylocoques comme *S. saprophyticus* ont tendance à former des amas, ce qui diminue la numération en termes d'UFC/ml.

- *Le nombre d'espèces bactériennes isolées*

En dehors du contexte des infections sur sonde urinaire ou après manœuvre invasive sur l'appareil génito-urinaire, la quasi-totalité des infections urinaires ne comportent qu'une seule espèce bactérienne. La présence de plusieurs espèces témoigne généralement d'une contamination du prélèvement et doit conduire à en réaliser un second.

- *Les conditions de prélèvements*

Les conditions de prélèvements représentent l'élément clé (cf. Tableau 2). Quand il s'agit d'un bacille à Gram négatif, toute culture positive (quel que soit le nombre de bactéries) doit être prise en compte lorsqu'une ponction sus-pubienne est réalisée. A l'opposé, le prélèvement par poche à urine, même lorsqu'une technique rigoureuse est utilisée, expose à de nombreuses erreurs, qui sont liées à la contamination par la flore commensale du tube digestif (ex : *E. coli*) présente de façon habituelle sur la vulve et sur le prépuce. Néanmoins, même par cette technique, un ECBU « normal » permet d'éliminer (si l'enfant ne reçoit pas des antibiotiques) une infection urinaire. En revanche, s'il montre une bactériurie

> 10⁴ UFC/ml, il ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Il faut, avant de débiter une antibiothérapie, soit réaliser un prélèvement vésical (ponction chez le garçon, cathétérisme vésical aller-retour chez la fille), soit se baser sur une analyse rigoureuse de l'ensemble des données cliniques, biologiques et d'imageries disponibles et ne pas hésiter à refaire l'examen dans des conditions rigoureuses.

- *Le patient*

L'interprétation est plus aisée chez un garçon continent et circoncis que chez un enfant de moins de 2 ans (petite fille ou petit garçon présentant des adhérences préputiales ou une balanite).

- *Le degré de concentration des urines*

Idéalement, le prélèvement d'urine devrait intéresser les urines du matin chez les enfants qui ont acquis la propreté nocturne parce que d'une part, les bactéries ont le temps de se multiplier toute la nuit dans la vessie et d'autre part, le jeûne nocturne augmente la concentration des urines. Chez les nourrissons les urines stagnent peu dans la vessie, car les mictions sont fréquentes rythmées par la fréquence des biberons. Il a été montré qu'un apport hydrique avant l'examen peut diminuer le nombre d'UFC/ml : une hydratation excessive peut diminuer le nombre de bactéries par ml en dessous du seuil de 10⁵ UFC/ml [47].

- *L'antibiothérapie*

Une antibiothérapie, même brève, même inefficace peut stériliser les urines d'authentiques infections urinaires, du fait des fortes concentrations urinaires des bêta-lactamines, aminosides, sulfamides, quinolones. Ceci souligne le peu d'intérêt des ECBU sous traitement [48].

En conclusion, en particulier chez les enfants hospitalisés ou examinés dans des services d'urgences, il faut privilégier le prélèvement urinaire per-mictionnel. En cas de difficulté diagnostique et si l'antibiothérapie est considérée comme urgente, il est souhaitable de recourir au cathétérisme, voire à la ponction sus-pubienne, en fonction des habitudes et des possibilités des services.

3.2. BANDELETTES REACTIVES DE DEPISTAGE

Depuis plusieurs années, ont été mises au point des bandelettes réactives permettant le dépistage des IU [49-55]. Elles comportent notamment la recherche de leucocytes et de nitrites.

La détection de la leucocyturie se fait par dosage de la leucocyte estérase. Elle doit se faire à température ambiante, la lecture s'effectuant après 2 minutes.

La détection des nitrites est basée sur la transformation des nitrates en nitrites par des bactéries présentant une nitrate réductase.

Ce test est négatif en cas d'infection à streptocoques, entérocoques, *S. saprophyticus*. De plus, il existe un risque de faux négatifs pour le test nitrite en cas de bactériurie faible ou chez les patients avec un régime restreint en nitrites, comme les nourrissons sous alimentation lactée exclusive, nitrates ou sous diurétiques, et enfin quand le délai est long entre l'émission des urines et la réalisation du test.

Le test doit être réalisé, si possible, sur les urines matinales, qui doivent avoir séjourné au minimum quatre heures dans la vessie.

C'est en couplant la détection de la leucocyte estérase et des nitrites que s'effectue au mieux le dépistage de l'infection urinaire.

Le tableau 3 donne la sensibilité et la spécificité des différents tests présents sur la bandelette (dans le cas présent, il faut insister plutôt sur la valeur prédictive négative).

Tableau 3 : Caractéristiques des tests diagnostiques rapides de l'infection urinaire ; d'après Downs [3].

Test	Sensibilité (extrêmes)	Sensibilité (moyenne)	Spécificité (extrêmes)	Spécificité (moyenne)
Leucocytes estérase	67-94	83	64-92	78
Nitrites	15-82	53	90-100	98
Sang	25-64	47	60-89	78
Leucocytes ou nitrites	90-100	93	58-91	72

A condition que le recueil urinaire soit effectué dans les mêmes conditions que l'ECBU, une bandelette négative en leucocytes et nitrates permet d'exclure avec une valeur prédictive négative (VPN) d'environ 97% une infection urinaire, même chez l'enfant de moins d'un an. Toute la discussion pour l'utilisation des bandelettes en dépistage porte sur le fait d'accepter ou non les 3% de faux négatifs chez l'enfant.

Le test le plus sensible étant la leucocyte estérase, on comprend qu'en cas d'IU débutante il soit possible qu'un premier test soit négatif (la leucocyturie pouvant être retardée). Ces tests ont l'intérêt de permettre un diagnostic plus rapide et d'essayer de limiter le nombre d'ECBU demandés aux laboratoires de bactériologie.

L'utilisation des bandelettes impose au praticien d'en connaître les limites [33], les délais de péremption et les conditions de conservation et d'utilisation indiquées par le fabricant. L'utilisation des bandelettes réactives suppose aussi le respect des conditions de prélèvement de l'échantillon urinaire, qui doit être aussi représentatif que possible de ce qui existe dans les voies urinaires, pour éviter tout risque de contamination et donc de résultat erroné.

Ce test n'a pas d'intérêt en dehors d'un contexte évoquant une UI. En présence de signes urinaires, l'ECBU s'impose d'emblée. Chez le nourrisson fébrile de moins de 3 mois, ce test a une valeur prédictive négative insuffisante. En revanche, ce test présente un intérêt évident en cas de fièvre isolée après 3 mois.

- Il s'agit d'un test de dépistage, pas de diagnostic.
- Les bandelettes ont une bonne valeur prédictive négative si l'on considère à la fois la négativité des leucocytes et des nitrites.
- Si la bandelette est douteuse, il faut recommencer l'examen.

3.3. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Il n'y a pas de technique idéale de diagnostic d'IU et la stratégie proposée est avant tout opérationnelle.

- Devant un nourrisson de plus de 3 mois ou un enfant fébrile sans point d'appel urinaire particulier, la négativité d'une bandelette réactive (leucocytes et nitrites) paraît suffisante pour rendre très improbable le diagnostic d'infection urinaire si les leucocytes et les nitrites sont négatifs et ne pas demander d'ECBU de contrôle. Cependant, en cas de persistance des symptômes, il ne faudra pas hésiter à recommencer la bandelette ou à demander un ECBU.
- Devant un tableau clinique associant fièvre et signes urinaires non expliqués par une inflammation périnéale, l'ECBU d'emblée peut être demandé sans tests préalables.
- L'ECBU prélevé à l'aide d'une poche est une technique peu fiable. Certes, une culture bactérienne $\leq 10^3$ UFC/ml a une excellente valeur prédictive négative, mais si elle est $> 10^4$ UFC/ml, elle doit être interprétée avec prudence, en tenant compte du tableau clinique, de la leucocyturie (l'absence de pyurie rendant improbable le diagnostic), du nombre d'espèces isolées (la présence de plus d'une espèce étant inhabituel) et de leur nature. Il ne faut pas hésiter, en cas de doute, avant de débiter une antibiothérapie et des explorations, à renouveler l'examen dans des conditions toujours aussi rigoureuses ou à proposer un prélèvement de l'urine vésicale chez le nourrisson et l'enfant trop jeune pour uriner sur commande.

4. TRAITEMENTS CURATIFS

Les objectifs du traitement antibiotique sont différents dans les pyélonéphrites et les cystites [56, 57]. Pour les cystites, la stérilisation des urines et l'amélioration des symptômes sont les objectifs essentiels. Pour les pyélonéphrites, s'y ajoutent d'une part la guérison d'un processus infectieux potentiellement sévère et d'autre part la prévention de cicatrices rénales.

Les recommandations sur l'antibiothérapie des IU de l'adulte sont applicables à l'adolescent pubère.

4.1. CYSTITES AIGUËS

Dans la mesure où il s'agit d'une infection urinaire sans gravité potentielle, en l'absence d'uropathie, il n'est pas nécessaire d'utiliser des antimicrobiens injectables, sauf s'ils sont les seuls actifs sur la bactérie impliquée.

Il est recommandé d'utiliser le cotrimoxazole (contre-indiqué avant l'âge d'1 mois) : 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprime en deux prises quotidiennes ou le céfixime, 8 mg/kg/j en deux prises quotidiennes (indication AMM à partir de 3 ans), notamment en cas de résistance, d'intolérance ou de contre-indication au cotrimoxazole.

La prescription de traitement court (< 5 jours) chez l'enfant est controversée. S'il est établi qu'un traitement en une prise unique ou un traitement d'un jour est moins efficace qu'un traitement classique (7 à 14 jours) [58, 59], trois méta-analyses n'ayant pas sélectionné les mêmes études arrivent à des conclusions différentes sur l'efficacité d'un traitement de 2 à 4 jours [58-60]. Cependant, une analyse sur les sous-groupes de patients traités pendant 3 à 4 jours ne montre pas de différence significative d'efficacité par rapport à un traitement classique [58, 60]. De même, un traitement de 3 jours par cotrimoxazole apparaît aussi efficace qu'une durée classique de traitement [59].

Même si la faiblesse méthodologique des études prises en compte est soulignée dans ces méta-analyses, il est préférable, par accord professionnel, de prescrire une durée courte de traitement (3 à 5 jours maximum) chez l'enfant, notamment pour améliorer l'observance et limiter les effets indésirables.

Le contrôle de l'examen bactériologique des urines après traitement n'est pas utile.

4.2. PYELONEPHRITES AIGUËS

Les pyélonéphrites aiguës doivent être traitées par des antibiotiques se concentrant bien dans les urines, le sang (du fait du risque de bactériémie) et le parenchyme rénal (pour limiter le risque de cicatrices rénales) [33, 56, 57, 61, 62].

Les bactériémies exposent à un risque d'infections graves et de localisations secondaires de la bactérie. Elles surviennent essentiellement dans les premiers mois de vie. Pitetti et al, dans une étude récente, évaluent la prévalence des bactériémies au cours des pyélonéphrites à près de 23% dans les deux premiers mois de vie, 3% entre 2 et 24 mois, et moins de 1% après cet âge [63].

Le risque de l'infection intra-parenchymateuse est essentiellement la constitution de cicatrices rénales.

Classiquement, il est admis que les cicatrices sont plus fréquentes chez les jeunes enfants, mais ceci n'a pas été retrouvé dans des études récentes [64].

Si de nombreux facteurs influencent la survenue de cicatrices rénales, il a été montré, tant expérimentalement chez le rat, que chez l'homme, sur des séries rétrospectives, que la mise en route précoce (dans un délai inférieur à 4 jours par rapport au début des signes cliniques) d'un traitement antibiotique efficace réduit leur risque de survenue [65-67]. Un délai de mise en route du traitement de 24 heures ne semble pas augmenter ce risque [68].

Le traitement doit être immédiat en cas de certitude du diagnostic, de syndrome septique, d'uropathie connue, d'immunodépression, et chez le nourrisson de moins de 3 mois.

En dehors de ces situations et en cas de doute il faut différer de quelques heures le traitement, afin d'établir le diagnostic avant de débuter une antibiothérapie, qui empêcherait tout diagnostic ultérieur.

Dans les critères de choix de l'antibiothérapie initiale, il faut tenir compte :

- de l'épidémiologie bactérienne présumée,
- de la sensibilité *in vitro* aux antibiotiques des bactéries le plus souvent en cause,
- des rapports pharmacocinétique/pharmacodynamique des molécules,
- et enfin, des résultats des études cliniques contrôlées [69].

4.2.1. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Même si *E. coli* est sensible à différents antibiotiques, les CMI de ces derniers peuvent être extrêmement différentes et de toute façon doivent toujours être comparées aux concentrations sériques et intra-rénales.

Il existe très peu de données sur les concentrations intra-rénales des antibiotiques utilisés dans les infections urinaires. Globalement, il ressort que pour les aminosides (et à un degré moindre pour les quinolones), les concentrations intra-parenchymateuses sont plus élevées que les concentrations sériques ; pour les bêta-lactamines, elles sont du même ordre.

C'est essentiellement sur les données sériques que sont établis les critères prédictifs d'efficacité car les données pharmacocinétiques sont plus nombreuses et plus robustes [70, 71]. Comme pour les autres infections, les critères prédictifs d'efficacité doivent tenir compte de la concentration libre (non fixée aux protéines) :

- pour les bêta-lactamines et le cotrimoxazole, temps au-dessus de la CMI ≥ 40 à 50% du temps sur les 24 heures ($T > CMI$),
- pour les aminosides, quotient inhibiteur (rapport concentration au pic / CMI) > 10 (QI),
- pour les quinolones, QI > 10 et rapport aire sous la courbe / CMI > 100 .

Le Tableau 4 donne une idée approximative des principaux paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (sériques) des antibiotiques qui ont été étudiés dans les pyélonéphrites [57]. La nitrofurantoïne a été exclue, ses faibles concentrations sériques ne permettant pas d'envisager son utilisation dans les infections parenchymateuses. Les données pharmacocinétiques sont extrapolées à partir des éléments de pharmacocinétiques du Résumé des Caractéristiques du Produit (C max, T max, demi-vie, fixation aux protéines) de l'AMM de chaque produit. Les CMI sont extraites d'un ouvrage de référence sur l'activité microbiologique des antibiotiques [72]. Les paramètres pris en compte dans le tableau représentent des moyennes tant pour les CMI (CMI 50) que pour la pharmacocinétique. Une partie des bactéries peut (tout en restant dans la zone sensible) avoir des CMI plus élevées ; de plus, *in vivo*, les CMI peuvent augmenter en cas :

- d'inoculum important, notamment pour les bêta-lactamines,
- de pH acide ou en présence de pus pour les aminosides.

L'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique, même pour les formes sensibles à ces antibiotiques, n'offrent pas, par voie orale, un facteur prédictif d'efficacité suffisante. Rappelons cependant que l'amoxicilline reste le traitement des infections à entérocoque, cette espèce bactérienne n'étant pas sensible aux céphalosporines.

A l'inverse, le céfixime et le cotrimoxazole, quand les souches sont sensibles, remplissent les critères pharmacocinétiques/pharmacodynamiques prédictifs d'une efficacité clinique (cf. Tableau 4 : $T > CMI$).

Les C3G injectables et les aminosides présentent les critères prédictifs d'efficacité les plus favorables, qui sont d'autant plus à prendre en compte dans les cas d'infection sévère ou de risque de bactériémie.

Il est à noter que certains enfants ont des critères pharmacocinétiques moins favorables (pic moins élevé, demi-vie plus courte) pouvant diminuer l'efficacité clinique.

Tableau 4 : Critères PK/PD d'antibiotiques étudiés dans les pyélonéphrites.

	Amoxicilline	Amoxicilline- acide clavulanique	Cotrimoxazole	Céfixime	Céfotaxime	Ceftriaxone	Gentamicine	Ciprofloxacine
Posologie	33 mg/kg x 3/j	27 mg/kg/j x 3/j	30 mg/kg/j en 2 prises	8 mg/kg/j en 2 prises	33 mg/kg x 3/j	50 mg/kg/j en une fois	3 mg/kg/j en une fois	15 mg/kg x 2/j
% de souches S	50	70	80	95	99	99	97	98
CMI 50 (mg/l)	4	4	0,5	0,125	0,06	0,06	0,5	0,01
Concentration sérique au pic (mg/l)	12	10	50/2	2,5	30	190	12	4
T max	1 h	1 h	3 h	3,5 h	0,5 h	5,4 h	1 h	2 h
demi-vie sérique	1 h	1 h	10 h	3,3 h	1 h	8 h	2 h	6 h
Fixation au protéines (%)	20	20	60	70	30	90	20	40
Quotient Inhibiteur au pic	2	2	60	8	350	316	20	240
Quotient Inhibiteur en résiduel	0	0	30	2	3	66	0	60
T > CMI	20%	20%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
AUC/CMI								> 100

4.2.2. Données cliniques

- *Traitement d'attaque (avant les résultats de l'antibiogramme)*

Du fait de l'évolution des résistances bactériennes, les résultats des études cliniques et des méta-analyses ne peuvent servir de bases exclusives aux choix thérapeutiques [69, 73]. En première intention, avant les résultats de l'antibiogramme, deux familles d'antibiotiques peuvent être utilisées puisqu'elles restent actives sur la quasi-totalité des souches bactériennes : les céphalosporines de troisième génération (orales ou parentérales) et les aminosides.

- Les C3G injectables [64, 69, 73]

Dans une méta-analyse comportant 4 études, des traitements courts (3 à 4 jours) par voie intraveineuse, suivis d'un relais oral, donnent des résultats comparables aux traitements longs (7 à 14 jours) par voie parentérale, en ce qui concerne l'évolution clinique et bactériologique. De même, la prévalence de cicatrices rénales, lors des scintigraphies réalisées 3 à 6 mois après l'épisode, n'était pas significativement différente (RR = 0,99 ; IC95% : 0,72-1,37) [69].

- Les C3G orales

Parmi les céphalosporines orales disponibles en France, seul le céfixime peut être retenu. En effet, le céfpodoxime-proxétil a une activité microbiologique moindre sur les bacilles à Gram négatif et aucune étude clinique méthodologiquement correcte n'a été menée dans les infections urinaires.

- Le céfixime

Une étude prospective comparative en double aveugle, ayant inclus 306 enfants âgés de plus de 1 mois, a comparé le céfixime 14 jours à une C3G injectable pendant 3 jours suivie de 11 jours de céfixime [68]. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitements pour les différents paramètres : durée de la fièvre, nombre de récurrences et surtout fréquence et étendue des cicatrices intra-parenchymateuses lors de la scintigraphie réalisée au sixième mois (RR = 1,45 ; IC à 95% : 0,69-3,03). Quelle que soit la qualité de cette étude, l'absence de différence significative entre les deux groupes ne permet pas d'affirmer l'équivalence entre les deux traitements. Si l'on prend les extrêmes (larges) de l'intervalle de confiance, les cicatrices rénales pourraient être 30% moins fréquentes ou 3 fois plus fréquentes dans le groupe recevant le céfixime seul [68, 69, 74].

De plus, la sensibilité moindre de cette molécule par rapport aux C3G injectables, l'absence d'indication (AMM) en France dans le traitement initial des pyélonéphrites aiguës, ainsi que des paramètres pharmacologiques d'efficacité moins favorables font que le céfixime ne peut être recommandé actuellement comme traitement initial quel que soit l'âge.

- Les aminosides

Leur utilisation en association avec une bêta-lactamine dans les pyélonéphrites de l'enfant a été essentiellement justifiée par des études dans la pyélonéphrite expérimentale du lapin. Cette association apparaît significativement plus efficace que le triméthoprime, une céphalosporine de première génération ou l'ampicilline [75]. Les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques favorables expliquent ces résultats et leur efficacité en monothérapie (en traitement d'attaque) dans les pyélonéphrites [2, 69].

L'administration en dose unique quotidienne chez les sujets à fonction rénale normale est bien étayée, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi. Son efficacité est au moins comparable à celles des autres modes d'administration conventionnels, en deux ou trois injections [2, 69, 76-78]. Par conséquent, elle doit être privilégiée.

- Les associations

Il n'y a pas d'étude de méthodologie correcte publiée concernant les associations d'antibiotique. L'association des aminosides au co-amoxiclav ou aux céphalosporines de première génération n'est plus justifiée.

Les associations incluant un aminoside du fait de la bactéricidie rapide obtenue avec les aminosides, de leur diffusion rénale, et de la synergie qu'ils procurent avec les bêta-lactamines, sont proposées pour une courte durée dans les pyélonéphrites sévères ou les infections dues à des bactéries de moindre sensibilité.

De plus, du fait du raccourcissement de la durée de traitement, les toxicités auditive et rénale de ces antibiotiques ont été sensiblement diminuées.

La gentamicine est l'aminoside de référence pour les pyélonéphrites à entérocoques.

- Les quinolones

Les fluoroquinolones ne peuvent généralement pas être utilisées chez l'enfant jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire (arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations).

Cependant, en cas de résistance aux autres familles d'antibiotiques, l'utilisation de la ciprofloxacine peut être envisagée chez l'enfant prépubère après documentation microbiologique. La ciprofloxacine devrait dans le futur être autorisée (indication AMM) en deuxième ou troisième intention dans le traitement des infections urinaires chez l'enfant. Chez l'adolescent pubère les fluoroquinolones peuvent être utilisées de la même manière que chez l'adulte.

• *Traitement de relais par voie orale (après l'obtention de l'antibiogramme)*

Il apparaît tentant, lorsque la souche isolée est sensible à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline-acide clavulanique ou au cotrimoxazole, de prescrire une antibiothérapie à spectre moins large (potentiellement moins sélectionnante) que l'antibiothérapie initiale. En fait, pour l'amoxicilline et l'association amoxicilline-acide clavulanique, les paramètres pharmacologiques observés (cf. Tableau 4) n'encouragent pas leur utilisation. Les molécules administrables par voie orale qui sont à recommander si la souche isolée est sensible sont donc le céfixime ou le cotrimoxazole, voire la ciprofloxacine dans certains cas particuliers.

• *Hospitalisation*

L'hospitalisation est recommandée chez tout enfant de moins de 3 mois (difficultés du diagnostic, risque de bactériémie, justification d'une bithérapie parentérale) et chez tout enfant présentant des signes cliniques d'infection sévère (c'est-à-dire en cas de syndrome infectieux ou d'uropathie sévère).

Dans les autres cas, la décision d'hospitalisation dépend de nombreux facteurs ; âge du patient, gravité du tableau clinique, l'existence d'une uropathie sous-jacente, possibilité d'obtenir un prélèvement urinaire de qualité suffisante ou de pouvoir administrer en ambulatoire le traitement optimal, contexte socio-familial.

• *Durée de traitement*

La durée totale de traitement est de 10 à 14 jours [2, 60, 69].

• *Suivi*

Le suivi de l'évolution sous traitement est essentiellement clinique : en 48 heures, la fièvre (ses signes d'accompagnement) et les signes urinaires s'ils existaient ont disparu dans l'immense majorité des cas. Un ECBU de contrôle n'est à programmer ni sous traitement ni à l'arrêt de celui-ci dans l'immense majorité des cas. Il reste indiqué, en cas d'évolution clinique inhabituelle ou si la bactérie isolée s'avérait résistante au traitement antibiotique initial.

Après le début du traitement, une réévaluation à 48-72 heures s'impose dans tous les cas, pour vérifier la bonne évolution clinique et la sensibilité de la bactérie isolée au traitement initial et au traitement de relais.

4.2.3. Stratégie thérapeutique et prise en charge

Les C3G injectables pour une durée brève (2 à 4 jours) suivies d'une antibiothérapie orale (cotrimoxazole ou céfixime) restent le traitement de base des pyélonéphrites de l'enfant :

- la ceftriaxone (par voie IV ou IM), pour les patients hospitalisés et ambulatoires à dose quotidienne unique de 50 mg/kg, sans dépasser la dose adulte de 1 g/j ;
- ou le céfotaxime (par voie IV) uniquement chez les patients hospitalisés, à la dose de 100 mg/kg/j, en 3 ou 4 injections, sans dépasser la dose adulte de 4 g/j.

Ces traitements sont suivis d'une antibiothérapie orale par cotrimoxazole à la dose de 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole et 6 mg/kg/j de triméthoprime en deux prises quotidiennes (à partir de 1 mois), ou céfixime (indication AMM à partir de 6 mois) à la dose de 8 mg/kg/j en deux prises quotidiennes, en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Les aminosides (gentamicine à la dose de 3 mg/kg/j en injection IV ou IM quotidienne unique) pour une durée brève de 2-4 jours peuvent également être utilisés comme traitement d'attaque :

- en association aux C3G injectables dans les pyélonéphrites sévères (enfant de moins de 3 mois, uropathie malformative connue, syndrome septicémique, immunodéprimé) ;
- en monothérapie dans les pyélonéphrites notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines chez le sujet à fonction rénale normale (cf. Annexe) ;
- en association à l'amoxicilline (100 mg/kg/j en 3-4 injections sans dépasser 4 g/j) en cas d'infection à entérocoques.

Ce traitement d'attaque sera suivi d'un traitement de relais oral (cotrimoxazole ou céfixime).

En cas de résistance aux autres familles d'antibiotiques, l'utilisation de la ciprofloxacine peut être envisagée chez l'enfant prépubère. Chez l'adolescent pubère, les fluoroquinolones peuvent être utilisés de la même manière que chez l'adulte.

L'hospitalisation initiale est recommandée chez l'enfant de moins de 3 mois et les enfants (quel que soit l'âge) présentant des signes d'infection sévère. Les autres enfants peuvent être traités de la même façon en ambulatoire.

Dans tous les cas, une surveillance avec une réévaluation à 48-72 heures après le début du traitement, s'impose pour vérifier la bonne évolution clinique et la sensibilité de la bactérie au traitement initial et au traitement de relais.

5. ANTIBIOPROPHYLAXIE DANS LES INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

L'antibioprophylaxie a deux objectifs :

- réduire la fréquence des épisodes d'IU,
- prévenir ou au moins limiter les lésions rénales secondaires aux épisodes répétés de pyélonéphrite aiguë.

L'évolution de la résistance aux antibiotiques de *E. coli* risque de compromettre l'efficacité de ces traitements. Les doses utilisées sont généralement faibles, jusqu'à un cinquième des doses curatives. Le mécanisme précis par lequel les faibles doses d'antibiotiques pourraient jouer un rôle protecteur n'est pas pleinement expliqué. Certes, pour certaines familles d'antibiotiques comme les quinolones, de faibles doses pourraient avoir un effet en diminuant le pouvoir d'adhésion des bactéries sur les cellules uro-épithéliales, mais ces antibiotiques ne sont pas ou plus utilisés en prophylaxie des IU [79-81].

Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt et la durée de l'antibioprophylaxie de l'IU chez l'enfant. Les antibiotiques proposés ont tous des effets indésirables qui doivent être pris en compte et limiter les indications.

Il est à noter que l'intérêt du jus de canneberge dans la prévention des IU chez l'enfant n'est pas démontré en raison de l'insuffisance des données [82].

5.1. PRINCIPES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Idéalement, les antibiotiques proposés pour l'antibioprophylaxie devraient :

- être actifs sur *E. coli*, principale bactérie cause d'IU récidivantes ;
- être administrables par voie orale et bien tolérés ;
- avoir une élimination prédominante par voie urinaire ;
- être différents de ceux qui sont proposés en traitement curatif : aucun traitement prophylactique ne pouvant prétendre à une efficacité totale, si une infection survient, le même antibiotique ne pourra être utilisé en curatif car la bactérie impliquée a toutes les chances d'être résistante à l'antibiotique ;
- avoir un effet écologique minimal sur la flore digestive. En effet, la flore digestive est le principal réservoir des bactéries cause d'IU, elle est quantitativement très importante et c'est sur elle que s'exerce essentiellement la pression de sélection des antibiotiques.

5.2. MICROBIOLOGIE

E. coli reste la principale bactérie responsable des IU, chez les patients présentant des infections récidivantes, en particulier ceux sous antibiothérapie continue. Les souches d'*E. coli* sont fréquemment résistantes aux antibiotiques ainsi que d'autres germes, notamment *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* et *Candida spp.* Il faut d'ailleurs souligner qu'en cas d'IU survenant sous antibioprophylaxie, si le traitement curatif doit faire appel à d'autres antibiotiques, la reprise du traitement préventif peut se faire le plus souvent avec la molécule initiale.

5.3. EFFICACITE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Des études publiées chez l'adulte, en particulier dans la prévention des cystites récidivantes de la femme, ont montré, dans l'ensemble, une efficacité immédiate satisfaisante, mais une efficacité à distance décevante : les cystites réapparaissant pour la majorité des patientes dans les semaines suivant l'arrêt du traitement [83].

Aucune étude à elle seule, n'a permis jusqu'à présent de démontrer, le bénéfice de l'antibioprophylaxie chez l'enfant [84, 85]. Une étude récente [86] chez 236 patients atteints de pyélonéphrite aiguë avec ou sans RVU ne montre pas de bénéfice d'une antibioprophylaxie sur la prévention des IU récidivantes et le développement de cicatrices rénales en cas de RVU léger à modéré (grade < IV). D'autre part, la fréquence des UI et le risque de cicatrices rénales ne sont pas augmentés chez les patients présentant un RVU léger à modéré.

Une méta-analyse a évalué l'efficacité à long terme des faibles doses d'antibiotiques pour la prévention des pyélonéphrites. Cinq études incluant 463 enfants ont été retenues [87]. Très peu de garçons ou de filles avec des anomalies des voies urinaires reconnues ont été inclus dans ces études, jugées par ailleurs de qualité médiocre. L'antibioprophylaxie réduit le risque d'infection urinaire symptomatique (RR = 0,31 ; IC 95% : 0,10 - 1,00) mais aucun bénéfice n'est retrouvé une fois le traitement arrêté (RR = 0,79 ; IC 95% : 0,61 - 1,02).

Une deuxième méta-analyse a pris en compte toutes les études randomisées comparant la chirurgie, l'antibioprophylaxie et l'absence de traitement [88]. Les paramètres analysés étaient l'incidence des IU, les cicatrices rénales et leurs complications, ainsi que la filtration glomérulaire. Huit études ont été retenues, comportant 859 patients évaluable. Le risque d'IU à 1-2 ans et à 5 ans n'était pas significativement différent dans le groupe antibioprophylaxie versus groupe intervention chirurgicale (à 2 ans, RR = 1,07 ; IC 95% : 0,55 - 2,09 - à 5 ans, RR = 0,99 ; IC 95% : 0,79 - 1,26). Une réduction de 60% (RR = 0,43 ; IC 95% : 0,27 - 0,70) des épisodes d'IU fébriles était notée à 5 ans mais pas de diminution du risque de cicatrices rénales (RR = 1,05 ; IC 95% : 0,85 - 1,29).

Une troisième méta-analyse s'est intéressée aux études comparant l'antibioprophylaxie au placebo pour la prévention des IU récidivantes [87]. Trois études ont été retenues, comportant 151 patients. Les auteurs concluent que les études sont de mauvaise qualité méthodologique mais qu'elles montrent :

- que le risque d'IU récidivantes est de 63% dans le groupe témoin (48/76) ;
- qu'il est diminué dans le groupe recevant une antibioprophylaxie (RR = 0,36 ; IC 95% : 0,16 - 0,77).

En conclusion :

- L'antibioprophylaxie réduit la fréquence des épisodes de cystite à répétition en complément du traitement des facteurs de risque de l'infection : réplétion rectale (constipation, encoprésie), troubles mictionnels (instabilité vésicale, dyssynergie vésico-sphinctérienne), prépuce physiologiquement étroit ;
- Aucune efficacité n'a été démontrée chez les enfants présentant un RVU ;
- De nouvelles études prospectives randomisées en double aveugle avec des effectifs suffisants sont nécessaires. Ces études sont d'autant plus nécessaires que la résistance aux antibiotiques a augmenté, risquant de diminuer l'efficacité de l'antibioprophylaxie.

5.4. EFFETS INDESIRABLES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Les inconvénients potentiels de ce type de traitement sont de deux ordres :

- ceux de tout traitement médical prolongé : difficultés d'observance, effets indésirables (troubles digestifs, éruption, allergie ; atteintes hépatiques et pulmonaires avec la nitrofurantoïne...),
- ceux spécifiques à l'antibiothérapie : l'impact écologique.

Dans l'impact écologique de l'antibiothérapie, deux types de phénomènes doivent être distingués : les modifications des flores physiologiques (digestive, respiratoire, génitale...) et la sélection de bactéries résistantes.

L'effet des antibiotiques prescrits pour infections urinaires sur la flore digestive a été largement étudié [25]. Ils induisent globalement des perturbations importantes des équilibres en diminuant ou supprimant transitoirement les espèces bactériennes sensibles et favorisant une pullulation des espèces résistantes. Expérimentalement, certaines antibiothérapies pourraient même favoriser les infections urinaires en modifiant les flores péri-urétrales [89].

De nombreuses études ont aussi montré que, quelles que soient les raisons de la prescription antibiotique, les patients traités portent plus souvent des bactéries résistantes qui peuvent être à l'origine d'infections et d'échecs [90]. Cependant, dans le cadre des traitements proposés pour infections urinaires, cette démonstration n'est pas considérée par certains comme acquise [91].

5.5. MOLECULES PROPOSEES

Différents antibiotiques ont été proposés pour l'antibioprophylaxie des IU : le cotrimoxazole, le triméthoprim, la nitrofurantoïne, différentes bêta-lactamines, l'acide nalidixique [92, 93].

- Le cotrimoxazole est l'un des produits les plus étudiés en prophylaxie urinaire (hors-AMM). La posologie utilisée est de 1 à 2 mg/kg/j pour le triméthoprim et de 5 à 10 mg/kg/j pour le sulfaméthoxazole. Ses effets indésirables, rares mais graves, ne sont pas liés à la dose et les phénomènes immuno-allergiques, type Lyell, peuvent se produire, même aux faibles doses. Il est à noter que le cotrimoxazole est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins d'1 mois, en raison de l'immaturité des systèmes enzymatiques des prématurés et nouveau-nés. Enfin, il représente en thérapeutique un des produits les plus intéressants, quand les souches y sont sensibles.

- Le triméthoprim a été utilisé à la dose de 1 à 2 mg/kg/j en une seule prise. Il est difficilement utilisable en pédiatrie car il existe uniquement sous forme de comprimés à 300 mg, non adaptés au nourrisson et à l'enfant [94]. De plus, il partage une partie des effets indésirables du cotrimoxazole.

- La nitrofurantoïne est la deuxième molécule la plus étudiée et probablement la plus intéressante en théorie pour les raisons suivantes :

- fortes concentrations urinaires,
- faibles concentrations fécales,
- non utilisée en curatif,
- pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques,
- faible proportion de souches résistantes [94-96].

Les posologies recommandées sont de 1 à 2 mg/kg/j.

Cependant, il existe des effets indésirables à prendre en compte. Il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux (nausées notamment), mais ceux-ci sont atténués lorsqu'elle est absorbée au cours des repas ; ainsi administrée, son assimilation en est d'ailleurs améliorée [93-97]. Cependant, bien que rares, des effets indésirables sévères (pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, atteinte hépatique, neuropathies) ont été observés lors de traitement prolongé. Ces observations varient d'un pays à l'autre, sans doute en raison des différences dans les pratiques cliniques de prescription et de déclaration des effets indésirables [83].

Sa forme galénique (gélule ou comprimé) contre-indique son utilisation avant l'âge de 6 ans.

- Les aminopénicillines doivent être évitées du fait de leur taux élevé de résistance et de leur fort impact sur la flore digestive.

- Le céfaclor n'a fait l'objet d'aucune étude prospective comparative en pédiatrie et n'a pas d'indication (AMM) [96]. Il est cependant souvent prescrit, en France, à la dose de 10 à 20 mg/kg/j en deux prises, en particulier en période néonatale où le cotrimoxazole est contre-indiqué. Son activité clinique est faible en raison de sa demi-vie très courte (de l'ordre d'une demi-heure) et ses CMI élevées. De plus, son impact écologique, comme pour toutes les bêta-lactamines, est loin d'être négligeable.
- Le céfixime doit être éliminé d'emblée car cette molécule n'a pas fait l'objet d'étude en prophylaxie et joue un rôle clé dans le traitement curatif des pyélonéphrites.
- Le pivmécillinam a été utilisé avec efficacité dans une étude [95, 97]. Mais, cet antibiotique est peu utilisé en France, il n'existe pas de données françaises récentes sur les niveaux de résistance à cet antibiotique, enfin il n'existe pas de présentation pédiatrique.

5.6. CONCLUSIONS

Il est recommandé de limiter les indications de l'antibioprophylaxie.

Il semble exister un effet bénéfique de l'antibioprophylaxie dans le cadre des cystites à répétition en complément du traitement des facteurs de risque de l'infection : réplétion rectale (constipation, encoprésie), troubles mictionnels (instabilité vésicale, dyssynergie vésico-sphinctérienne), prépuce physiologiquement étroit.

Aucune efficacité n'a été démontrée chez les enfants présentant un reflux vésico-urétéro-rénal.

Les deux molécules recommandées sont le cotrimoxazole (1 à 2 mg/kg/j pour le triméthoprime et de 5 à 10 mg/kg/j le sulfaméthoxazole) et la nitrofurantoïne (1 à 2 mg/kg/j). Ceux-ci sont prescrits en une prise quotidienne, au moment du pic de concentration osmolaire des urines pour une meilleure efficacité, soit le matin chez les enfants de moins de 2 ans, soit le soir pour les autres.

La durée du traitement prophylactique est de plusieurs mois en continu, jusqu'à ce qu'une nouvelle stratégie thérapeutique ait montré son intérêt.

Que l'antibioprophylaxie soit prescrite ou pas, la prise en charge doit s'accompagner :

- d'un meilleur dépistage et traitement des facteurs favorisants : réplétion rectale, troubles mictionnels, prépuce physiologiquement étroit ;
- d'une hygiène périnéale adaptée ;
- d'une vigilance accrue pour permettre un diagnostic précoce des pyélonéphrites aiguës, afin de maintenir une prévention optimale des cicatrices rénales et de leurs conséquences.

ANNEXE

ALLERGIE A LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90% des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement [98]. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêta-lactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ? Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés, et le test de provocation sous surveillance hospitalière [99-103].

Quelles sont les questions à poser à l'interrogatoire devant toute suspicion d'allergie à la pénicilline ?

Il faut au minimum connaître [98] : la durée entre la prise et l'apparition des symptômes (recherche notamment d'une réaction immédiate dans l'heure suivant la dernière prise), les caractéristiques des manifestations cliniques (recherche notamment de signes évocateurs d'anaphylaxie : malaise, hypotension, signes digestifs à type de diarrhée, vomissements, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme, trouble du rythme cardiaque..., recherche de réactions cutanées graves telles que décollement cutané, atteintes muqueuses, atteintes multi-organes), les autres médicaments prescrits de façon concomitante avec l'historique de l'administration (prise au long cours, prescription récente en même temps que l'antibiotique...), l'évolution à l'arrêt de l'antibiotique (guérison à l'arrêt lors d'allergie véritable), l'existence d'une nouvelle prise (après ou avant la réaction) d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline, une céphalosporine et si oui quelle en a été le résultat ?, la raison de la prescription d'antibiotique (afin de savoir si les manifestations cliniques ne sont pas liées à la maladie elle-même, exemple : éruption sous amoxicilline lors d'une angine à EBV, infection à mycoplasme), l'âge de survenue.

Quels sont les signes en faveur d'une allergie IgE dépendante aux pénicillines ?

- Antécédent de prise de la même molécule sans problème,
- Une réaction immédiate, survenant moins d'1 heure après la nouvelle prise,
- L'association à des signes d'anaphylaxie avec urticaire et/ou un angio-œdème.

Il existe une contre indication à la prescription de pénicillines dont l'amoxicilline chez ces patients. Une consultation en allergologie est recommandée.

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes [103, 104].

Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

- La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (7 à 8 jours) associant amoxicilline et acide clavulanique.

L'examen attentif du carnet de santé met souvent en évidence des prises ultérieures de pénicilline qui ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable. Toutefois, rarement de vraies allergies de type IV peuvent s'exprimer ainsi.

Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou cliniquement anaphylactique sont les « prick tests » et les tests intradermiques à lecture immédiate. Ils ne sont validés que pour les pénicillines. Ces tests ont une bonne valeur prédictive surtout s'ils sont positifs. Dans une étude récente, sur 290 patients, la sensibilité de ces tests étaient de 70% avec une spécificité de 97% en utilisant quatre déterminants antigéniques [105]. Leur pratique et interprétation répondent à des recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie [101, 106]. Tout test cutané à lecture immédiate positif fait dans les règles de l'art, même si la réaction initiale était peu intense, est une contre-indication à la réintroduction de la molécule [102].

Les tests cutanés aux céphalosporines ne sont utiles que vis-à-vis du même composé testé (ils ne sont pas interprétables d'une molécule à l'autre).

Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine (figure 1)

Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10%), et encore moins importante pour les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations que pour celles de 1^{ère} génération [107].

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine [103, 108]. Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contre-indiquer en ambulatoire cette classe d'antibiotique en cas d'allergie sévère à la pénicilline (et/ou s'il existe des tests cutanés positifs pour les pénicillines). Dans tous les autres cas et notamment, lors d'allergie à la pénicilline sans signe de gravité, la prescription de céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération peut être proposée [108].

Allergie aux céphalosporines

Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02%) [108]. Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 3^{ème} génération. Les réactions cutanées à type de rash, exanthème et prurit sont évaluées entre 1 à 3% [103]. A ce jour, il n'existe pas de tests cutanés validés pour les céphalosporines.

Sur un plan pratique, un patient qui a eu une réaction sévère ou précoce à type de rash urticarien, angio-œdème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie, ne doit pas prendre une nouvelle fois une céphalosporine. Le risque de réaction croisée entre les différentes générations de céphalosporine est inconnu [103]. La prescription de pénicilline chez un patient aux antécédents d'allergie sévère aux céphalosporines est possible si les tests cutanés à lecture immédiate pour la pénicilline sont négatifs, ce qui suppose de les avoir réalisés [103]. Pour les réactions dites tardives et bénignes, certains auteurs proposent la prescription d'une pénicilline ou d'une céphalosporine d'une autre génération [108]. Cependant, ces recommandations restent controversées.

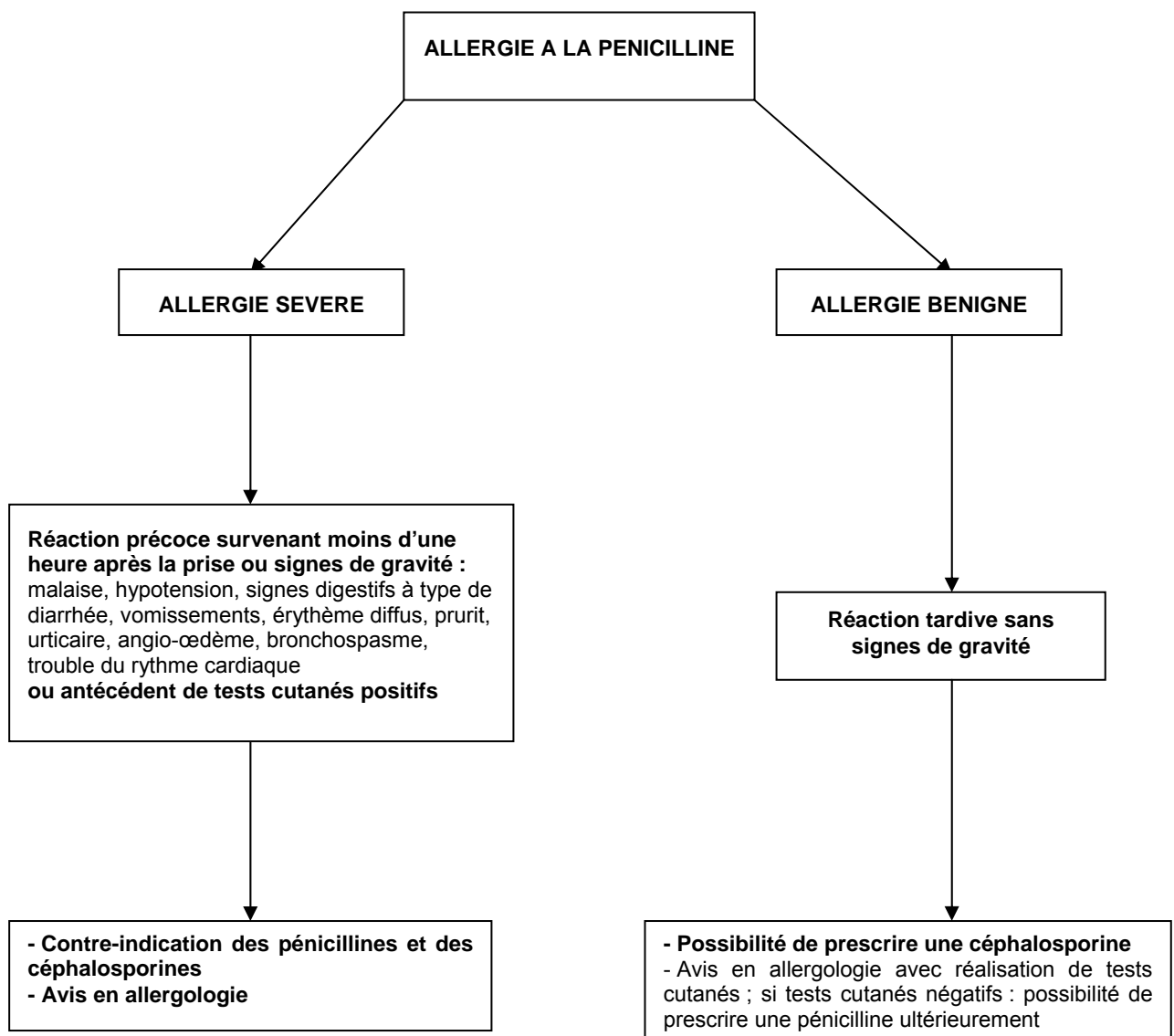


Figure 1 : Allergie à la pénicilline

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; 87: 549-52.
- 2- Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 309-13.
- 3- Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: e54.
- 4- Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17-23.
- 5- Nademi Z, Clark J, Richards CG, Walshaw D, Cant AJ. The causes of fever in children attending hospital in the north of England. *J Infect* 2001; 43: 221-5.
- 6- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195-202.
- 7- Hellerstein S. Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 271-81.
- 8- Marks MI, Arrieta AC. Urinary tract infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed ed. Philadelphia: Saunders; 1998: p. p. 483-503.
- 9- Roberts KB, Charney E, Sweren RJ, Ahonkhai VI, Bergman DA, Coulter MP, Fendrick GM, Lachman BS, Lawless MR, Pantell RH, et al. Urinary tract infection in infants with unexplained fever: a collaborative study. *J Pediatr* 1983; 103: 864-7.
- 10- Craig JC, Wheeler DM, Irwig L, Howman-Giles RB. How accurate is dimercaptosuccinic acid scintigraphy for the diagnosis of acute pyelonephritis? A meta-analysis of experimental studies. *J Nucl Med* 2000; 41: 986-93.
- 11- Melis K, Vandevivere J, Hoskens C, Vervaeke A, Sand A, Van Acker KJ. Involvement of the renal parenchyma in acute urinary tract infection: the contribution of 99mTc dimercaptosuccinic acid scan. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 536-9.
- 12- Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 438-42.
- 13- Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004; 114: e249-54.
- 14- Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005; 94: 155-8.
- 15- Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 499-512.
- 16- Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996; 50: 312-29.
- 17- Mariani-Kurkdjian P. Physiopathologie des infections urinaires. *Mt Pédiatrie* 2004; 7: 167-72.
- 18- Bonacorsi S, Houdouin V, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bingen E. Comparative prevalence of virulence factors in *Escherichia coli* causing urinary tract infection in male infants with and without bacteremia. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1156-8.
- 19- Langue J, de La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Navel N, Cohen R. Infection urinaire en pratique de ville. *Médecine et Enfance* 1999; 9: 265-7.
- 20- Leroy V, Mariani-Kurkdjian P. Epidémiologie et diagnostic des infections urinaires. *Mt Pédiatrie* 2004; 7: 173-9.
- 21- Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 924-8.
- 22- Marcus N, Ashkenazi S, Yaari A, Samra Z, Livni G. Non-*Escherichia coli* versus *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections in children hospitalized in a tertiary center: relative frequency, risk factors, antimicrobial resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 581-5.
- 23- Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Jama* 1983; 250: 3063-6.
- 24- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, Johnson J, Noreddin A, Harding GK, Nicolle LE, Hoban DJ. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 380-8.
- 25- Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 Suppl 1: 41-8.
- 26- Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FD. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 305-13.

- 27- Vu-Thien H. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les infections urinaires en pédiatrie. Arch Pediatr 1998; 5 Suppl 3: 266S-8S.
- 28- Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 112-7.
- 29- Dunand O, Vu-Thien H, Bensman A. Bactériurie à *E.coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération à l'hôpital Armand Trousseau. Journées Parisiennes de Pédiatrie : 9 et 10 octobre. Paris: Flammarion médecine-sciences 2004: p. Abstract.
- 30- Loirat C, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Traitement des pyélonéphrites aiguës. Journées Parisiennes de Pédiatrie : 7 et 8 octobre. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 2000: p. 303-13.
- 31- Philippon A, Jarlier V, Legrand P, Fournier G, Nicolas MH, Duval J. Activité antibactérienne du céfixime selon le type de bêta-lactamase des entérobactéries. Presse Med 1989; 18: 1560-6.
- 32- Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin. Clin Infect Dis 2003; 36: 183-7.
- 33- 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: 843-52.
- 34- Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantell RH. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 44-54.
- 35- Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1-11, 88.
- 36- Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 60-5.
- 37- Société Française de Microbiologie. RÉMIC : Référentiel en microbiologie médicale (bactériologie et mycologie). 2ème ed. Montmorency: 2M2; 2004.
- 38- Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? J Pediatr 2000; 137: 221-6.
- 39- Ramage IJ, Chapman JP, Hollman AS, Elabassi M, McColl JH, Beattie TJ. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. J Pediatr 1999; 135: 765-7.
- 40- Royal Children's Hospital. Urinary Tract Infection Guideline. 2004. Disponible sur www.rch.org.au.
- 41- Cavallo JD, Garrabé E. Outils du diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) : analyse critique. Méd Mal Infect 2003; 33: 447-56.
- 42- Hindman R, Tronic B, Bartlett R. Effect of delay on culture of urine. J Clin Microbiol 1976; 4: 102-3.
- 43- Jefferson H, Dalton HP, Escobar MR, Allison MJ. Transportation delay and the microbiological quality of clinical specimens. Am J Clin Pathol 1975; 64: 689-93.
- 44- Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. AMA Arch Intern Med 1957; 100: 709-14.
- 45- Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 304-9.
- 46- Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 11-7.
- 47- Hayden G, Lorch J. When test results contradict clinical findings. Diagnosis 1987; 9: 95-8.
- 48- Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 1150-8.
- 49- Lévy M, Tournot F, Ledesert B, Muller C, Carbon C, Yeni P. Evaluation du dépistage de l'infection urinaire par la technique de la bandelette réactive chez les malades hospitalisés. Presse Med 1990; 19: 1359-63.
- 50- Raymond J, Sauvestre C. Diagnostic microbiologique des infections urinaires chez l'enfant. Intérêt des tests rapides. Arch Pediatr 1998; 5 Suppl 3: 260S-5S.
- 51- Pels RJ, Bor DH, Woolhandler S, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. II. Bacteriuria. JAMA 1989; 262: 1221-4.
- 52- Lejeune B, Baron R, Guillois B, Mayeux D. Evaluation of a screening test for detecting urinary tract infection in newborns and infants. J Clin Pathol 1991; 44: 1029-30.
- 53- Sharief N, Hameed M, Petts D. Use of rapid dipstick tests to exclude urinary tract infection in children. Br J Biomed Sci 1998; 55: 242-6.

- 54- Lammers RL, Gibson S, Kovacs D, Sears W, Strachan G. Comparison of test characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 505-12.
- 55- Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104: e54.
- 56- McCracken GH, Jr. Diagnosis and management of acute urinary tract infections in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 107-12.
- 57- Cohen R, Copin C, Bingen E. Reflexions sur l'antibiothérapie des pyélonéphrites du nourrisson et de l'enfant. *Médecine et Enfance* 2004; 24: 87-10.
- 58- Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002; 109: E70-0.
- 59- Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr* 2001; 139: 93-9.
- 60- Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002; 87: 118-23.
- 61- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Antibiothérapie des infections urinaires. Deuxième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Paris, 16 novembre 1990. *Méd Mal Infect* 1991; 21.
- 62- Loirat C. Traitement des pyélonéphrites aiguës. *Mt Pédiatrie* 2004; 7: 212-9.
- 63- Pitetti RD, Choi S. Utility of blood cultures in febrile children with UTI. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 271-4.
- 64- Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP, Willi UV, Engel-Bicik I, Nadal D, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001; 84: 241-6.
- 65- Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring, and antimicrobial therapy. *Kidney Int* 1981; 19: 654-62.
- 66- Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20: 733-42.
- 67- Glauser MP, Meylan P, Bille J. The inflammatory response and tissue damage. The example of renal scars following acute renal infection. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 615-22.
- 68- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79-86.
- 69- Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003772.
- 70- Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 982-92.
- 71- Frimodt-Moller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 546-53.
- 72- Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.
- 73- Craig JC, Hodson EM. Treatment of acute pyelonephritis in children. *Bmj* 2004; 328: 179-80.
- 74- Lozano J. Are oral and intravenous antibiotics for children with pyelonephritis really equivalent ? Caution needed. *BMJ* 2004. Disponible sur <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7433/179>.
- 75- Bergeron MG, Marois Y. Benefit from high intrarenal levels of gentamicin in the treatment of E. coli pyelonephritis. *Kidney Int* 1986; 30: 481-7.
- 76- Vigano A, Principi N, Brivio L, Tommasi P, Stasi P, Villa AD. Comparison of 5 milligrams of netilmicin per kilogram of body weight once daily versus 2 milligrams per kilogram thrice daily for treatment of gram-negative pyelonephritis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1499-503.
- 77- Chong CY, Tan AS, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A, Chao SM. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily. *Acta Paediatr* 2003; 92: 291-6.
- 78- Carapetis JR, Jaquier AL, BATTERY JP, Starr M, Cranswick NE, Kohn S, Hogg GG, Woods S, Grimwood K. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 240-6.
- 79- Loubeyre C, Desnottes JF, Moreau N. Influence of sub-inhibitory concentrations of antibacterials on the surface properties and adhesion of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 37-45.

- 80- Desnottes JF, Le Roy D, Diallo N. Effect of subminimal inhibitory concentrations of pefloxacin on the piliation and adherence of *E. coli*. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14: 629-34.
- 81- Desnottes JF, Diallo N, Loubeyre C. Action de concentrations sub-inhibitrices de cefixime sur la morphologie, le pouvoir hemagglutinant et d'adhésion de souches urinaires d'*Escherichia coli*. *Presse Med* 1989; 18: 1572-5.
- 82- Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001321.
- 83- Guibert J. Prophylaxie des infections urinaires récidivantes. *Med Mal Infect* 1991; 21: 160-7.
- 84- Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329-33.
- 85- Lohr JA, Nunley DH, Howards SS, Ford RF. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics* 1977; 59: 562-5.
- 86- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626-32.
- 87- Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001; 138: 868-74.
- 88- Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88: 688-94.
- 89- Reid G, Bruce AW, Cook RL, Llano M. Effect on urogenital flora of antibiotic therapy for urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 43-7.
- 90- Magee JT, Pritchard EL, Fitzgerald KA, Dunstan FD, Howard AJ. Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996-8. *Bmj* 1999; 319: 1239-40.
- 91- Hillier SL, Magee JT, Howard AJ, Palmer SR. How strong is the evidence that antibiotic use is a risk factor for antibiotic-resistant, community-acquired urinary tract infection? *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 241-7.
- 92- Gaudelus J. Traitement préventif des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pediatr* 1998; 5 Suppl 3: 307S-11S.
- 93- Nathanson S, Deschenes G. Antibioprophylaxie urinaire. *Arch Pediatr* 2002; 9: 511-8.
- 94- Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daugbjerg PS, Stagegaard BR, Nielsen OH, Vejlsgaard R, Schou G, et al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1225-34.
- 95- Carlsen NL, Hesselbjerg U, Glenting P. Comparison of long-term, low-dose pivmecillinam and nitrofurantoin in the control of recurrent urinary tract infection in children. An open, randomized, cross-over study. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 509-17.
- 96- Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection* 1995; 23: 98-102.
- 97- Jodal U, Larsson P, Hansson S, Bauer CA. Pivmecillinam in long-term prophylaxis to girls with recurrent urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 299-302.
- 98- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama* 2001; 285: 2498-505.
- 99- Vervloet D, Birnbaum J, Pradal M. Allergie médicamenteuse. In: Vervloet D, Magnan A, eds. *Traité d'Allergologie*. Paris: Flammarion Médecines-Sciences; 2003.
- 100- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001-6.
- 101- Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
- 102- Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 9-14.
- 103- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001; 345: 804-9.
- 104- Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004; 141: 16-22.
- 105- Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Juarez C, Blanca M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
- 106- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.

107- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005; 115: 1048-57.

108- Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 26-31.