Antibiothérapie de la pyélonéphrite aiguë de l'enfant

Contexte

La pyélonéphrite aiguë de l'enfant (PNAe) est une maladie pouvant toucher jusqu'à 7% des enfants avant l'âge de 19 ans¹. Après l'âge de 6 mois, les filles sont beaucoup plus susceptibles de développer une infection du tractus urinaire (UTI) que les garçons (11% vs 4%) et la pyélonéphrite en est l'affection la plus grave. La pyélonéphrite peut se compliquer d'un choc ou d'une septicémie à court terme, ou d'une altération du parenchyme rénal à long terme¹, dont les conséquences cliniques sont cependant encore débattues². Son traitement requiert une antibiothérapie (AB). Les GPC proposent de préférer la voie orale pour une durée de 7 à 14 jours^{3,4}. Une mise à jour de la synthèse méthodique de 2007 du Cochrane Renal Group⁵ était bienvenue.

Résumé

Analyse

François Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège

Référence

Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 7.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- bases de données CENTRAL, MEDLINE, OvidSP et EMBASE, International Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov, ainsi que les conférences et journaux de néphrologie
- listes de référence des publications, synthèses pertinentes et GPC
- études non publiées.

Etudes sélectionnées

- RCTs et quasi RCTs, étudiant l'antibiothérapie (types, modes, doses et durées) de la PNAe en milieu intra- et/ou extrahospitalier
- depuis 2007, 8 nouvelles études ont été incluses
- 27 études sélectionnées : 7 en milieu hospitalier, 4 en extrahospitalier, et 16 en intra- et extrahospitalier.

Population étudiée

- 4452 enfants âgés de 2 semaines à 16 ans.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : durée de la fièvre, persistance des symptômes d'infection urinaire à 72 h, lésions du parenchyme rénal (au scan DMSA), durée d'hospitalisation, bactériurie post antibiothérapie, récurrence d'infection urinaire, effets indésirables, coûts du traitement
- critères de jugement secondaires (à long terme) : lésions rénales, HTA, maladie rénale chronique.

Résultats

Pour les différents critères de jugement primaires selon les comparaisons :

- **AB PO (10 à 14 j) vs IV avec relais PO** (N = 4 ; n = 1131) : aucune différence n'est observée quant à la guérison. Les séquelles rénales évaluées par scintigraphie au DMSA sont similaires. Les effets indésirables, notamment digestifs, sont plus fréquents PO. Le coût moyen du traitement IV est le double du PO
- **l'AB IV court (3 - 4 j) puis PO vs uniquement IV** (7 - 14 j) (N = 6 ; n = 917) : aucune différence n'est observée quant à la bactériurie persistante en fin de traitement ou la récurrence à 6 mois. Les séquelles rénales et effets indésirables sont équivalents. Le relais PO permet de diviser par 7 le coût moyen du traitement IV
- triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) oral vs TMP/SMX oral avec une dose de ceftriaxone IM (N = 1 ; n = 69), aucune différence n'est observée

Question clinique

Quelle est la meilleure antibiothérapie dans la pyélonéphrite aiguë de l'enfant ?

quant à la persistance d'une symptomatologie ou d'une bactériurie à 48 heures. Les effets indésirables sont identiques

- différentes fréquences d'administration des aminoglycosides (N = 3 ; n = 495) : aucune différence n'est observée entre une administration 1 x/j vs 3 x/j quant à la symptomatologie ou la bactériurie à 3 ou 7 jours. L'atteinte auditive ou rénale est similaire
- **différents types d'AB** (N = 7 ; n = 906) : aucune différence significative n'est notée entre céphalosporines de 3ème génération (C3) et l'amoxicilline + acide clavulanique (AAC) ou C4 en termes d'efficacité et de toxicité. Par rapport au C3, le TMP/SMX est associé à la persistance d'une symptomatologie infectieuse à 4 et 10 jours. Il n'y a pas de différence entre membres d'une même famille antibiotique
- différentes durées d'AB (N = 3 ; n = 283) : une étude comparant 10 vs 42 jours de sulphafurazole PO conclut à un risque majoré de récurrence à 1 mois dans le groupe traité de façon plus courte. Le nombre d'infections urinaires à 12 mois est similaire. A l'inverse, la comparaison de 2 vs 3 semaines d'antibiotiques (choisis selon l'antibiogramme) ne montre pas de différence d'efficacité ni de toxicité
- une dose unique d'AB IV vs un AB PO de 7 - 10 jours (N = 2 ; n = 61) : aucune différence n'est observée quant à la récurrence d'une infection à 6 semaines
- l'administration d'ampicilline par suppositoires vs PO (N = 1 ; n = 105) : les suppositoires sont aussi efficaces que la voie orale.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que pour la PNAe, un traitement d'emblée PO est aussi efficace qu'une antibiothérapie IV de 3 à 4 jours relayée PO pour une durée totale de 10 à 14 jours. Quand une AB IV est donnée, une durée de 7 à 10 jours n'est pas plus efficace qu'un relais PO après 3 jours IV. Quand un aminoglycoside IV est choisi, un dosage quotidien est sûr et efficace. Ces conclusions ne peuvent pas être extrapolées aux enfants de moins d'1 mois et/ou présentant un RVU sévère. D'autres études sont recommandées pour déterminer la durée optimale de l'AB dans la PNAe.

Financement de l'étude le financement de l'étude n'est pas précisé.

Conflits d'intérêt des auteurs les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est une mise à jour de celle du Cochrane Renal Group publiée en 2007⁵. Quatre auteurs ont indépendamment et systématiquement évalué les articles identifiés. Quand la même étude était publiée plus d'une fois, la publication la plus complète était sélectionnée. La définition de la PNAe se base sur une culture d'urine positive et au moins un signe ou symptôme d'infection. Les enfants avec un reflux vésico-urétéral (RVU) étaient éligibles. Il existe une hétérogénéité significative entre les études concernant l'âge, les antécédents d'infections urinaires, la prise en charge intra- et/ou extrahospitalière et l'utilisation préalable d'antibiotiques. Quand une hétérogénéité statistique entre résultats d'études était montrée, les auteurs ont recouru à un modèle d'effets aléatoires. Les analyses de sous-groupes et de sensibilité n'ont pas été possibles du fait du nombre restreint de patients. La qualité des études incluses est très variable. Aucune étude n'a été réalisée en aveugle. Les résultats bactériologiques et/ou radiologiques de 17 études ont cependant été analysés en aveugle, ce qui limite le biais global de détection à 30%. La recherche des biais a été réalisée individuellement et quantifiée pour la méta-analyse dans son entièreté. Le pourcentage des études à haut risque de **biais** de sélection, de **performance**, de migration, de **mention sélective des résultats** et d'autres biais sont respectivement de 10%, 100%, 25%, 50% et 40%. Onze études (40%) étaient sponsorisées par une firme pharmaceutique. Globalement, la qualité des preuves de cette synthèse méthodique est faible à modérée.

Les critères d'inclusion des études incluses sont larges et variables, notamment en ce qui concerne la définition de la PNAe. 2 études ne définissent pas la PNAe et 3 ne renseignent pas l'âge des participants. Les méthodes de collecte et de culture d'urines sont variables. Les critères d'exclusion de la méta-analyse mentionnent uniquement les bactériuries asymptomatiques et les cystites non-complicées. Par contre, le détail de chaque étude

dévoile des critères d'exclusion bien plus larges, y compris une insuffisance rénale (12 études), des anomalies sévères du tractus urinaire (14 études) et l'allergie à certains antibiotiques (17 études). Les critères de jugement primaires sont différents d'une étude à l'autre, et ont été regroupés par les auteurs en 8 catégories méta-analytiques.

Interprétation des résultats

Cette méta-analyse est en accord avec une synthèse méthodique de 2008 en faveur d'un relais PO après 1 jour d'antibiothérapie IV dans la PNA du patient, adulte et pédiatrique, hospitalisé⁶. Ceci rejoint également les recommandations internationales les plus récentes, et permet d'en abaisser l'âge à dès 1 mois^{3,4}. Concernant la durée de l'antibiothérapie, une période de minimum 7 jours est conseillée en l'absence de données en faveur d'un traitement plus court. Les effets indésirables sont mentionnés dans 16 études, et n'ont pas été responsables d'un changement thérapeutique. **L'antibiothérapie PO engendre plus d'effets indésirables, notamment digestifs.** Le coût moyen du traitement PO est significativement moindre que l'administration IV. Les résultats de cette méta-analyse ont des implications cliniques importantes : **l'antibiothérapie PO (C3, C4, AAC) seule, durant 10 à 14 jours, a la même efficacité que l'antibiothérapie initiée IV pendant 3 jours et relayée PO pour une durée totale de 10 à 14 jours.** Si une antibiothérapie IV est initialement choisie, elle peut être efficacement relayée PO après 3 jours pour une durée totale de 10 à 21 jours (plutôt que de la poursuivre IV pendant 7 à 10 jours). Néanmoins, les données actuelles ne permettent pas d'extrapoler à l'enfant de moins d'1 mois et/ou présentant de signes de gravité, à l'enfant avec un RVU de grade III-IV⁷. La durée optimale de l'antibiothérapie ne peut être déterminée d'après les résultats de cette synthèse méthodique.

À l'avenir, il serait particulièrement intéressant de disposer de RCTs de très bonne qualité méthodologique, de comparer des traitements courts (< 7 jours) versus longs (10 à 14 jours), d'étudier l'antibiothérapie uniquement PO chez l'enfant atteint d'un RVU sévère, de comparer les aminoglycosides seuls ou en combinaison versus C3, d'évaluer des traitements antibiotiques moins coûteux et plus disponibles, tels que C1 et C2.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique bien construite, mais incluant des études très hétérogènes et à haut risque de biais, ne montre pas de différence significative entre les différents types, modes, doses et durées d'antibiothérapie en termes d'efficacité et de toxicité dans la PNAe. En accord avec les GPC, la voie orale, plus pratique et moins coûteuse, doit être privilégiée pour une durée de 7 à 14 jours dans la PNA non compliquée de l'enfant âgé de plus d'1 mois. Ces conclusions ne peuvent pas être extrapolées à l'enfant plus jeune et/ou atteint d'un RVU sévère.

Pour la pratique

L'objectif de la prise en charge de la PNAe est de prévenir les complications aiguës, telles que septicémie et choc, et de limiter les séquelles rénales. Les GPC de NICE³ et de la BAPCOC⁹ recommandent une référence et généralement aussi une hospitalisation en cas de pyélonéphrite chez les enfants. **Dans la PNA non compliquée de l'enfant âgé de plus d'1 mois, une antibiothérapie empirique par voie orale doit être préférentiellement instaurée³.** En cas d'intolérance digestive et/ou d'état septique sévère, l'antibiothérapie sera administrée transitoirement IV (céfotaxime ou ceftriaxone pendant 2 à 4 jours selon NICE) et relayée PO dès que possible pour une durée totale de minimum 10 jours. Il n'y a pas de différence entre C3, C4 et AAC en termes d'efficacité et de toxicité. Un traitement par TMP/SMX engendre un retard de guérison. Insistons sur l'importance d'adapter l'antibiothérapie dès que l'antibiotogramme est disponible.

Références

1. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8.
2. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.
3. Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.
4. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101:451-7.
5. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
6. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kazantzi MS, et al. Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3423-34.
7. Craig JC, Simpson JM, Williams CJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE guidelines [CG54] 2007.
9. BAPCOC. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2012.