

Antibioprophylaxie chez l'enfant avec un reflux vésico-urétéral : étude RIVUR

Myrna Abou-Karam^{1,2,3}, B.Pharm., M.Sc., Corina Mollica^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Dariane Racine^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction de l'article, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 27 octobre 2014; Accepté après révision par les pairs le 5 juin 2015

Titre : *Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux.* N Engl J Med 2014;370:2367-76¹.

Auteurs : Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG et coll. Pour le groupe d'étude RIVUR.

Commanditaires : L'étude a été commanditée par le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, par le National Institutes of Health ainsi que par le Clinical and Translational Science Awards du National Center for Research Resources.

Cadre de l'étude : Le reflux vésico-urétéral (RVU) se caractérise par un flot rétrograde de l'urine de la vessie vers les voies urinaires supérieures². Le RVU est fréquemment associé aux infections urinaires en pédiatrie. Une méta-analyse rapporte une prévalence du RVU d'environ 30 % chez les enfants avec une infection urinaire³. Le RVU augmenterait le risque qu'une infection des voies urinaires basses atteigne les voies urinaires supérieures, ce qui augmenterait le risque de pyélonéphrite. Les enfants qui contractent une pyélonéphrite risquent davantage d'avoir des cicatrices rénales, et selon l'étendue de ces dernières, il pourrait en résulter une atteinte permanente de la fonction rénale⁴. La gravité du RVU est catégorisée en cinq grades (I à V), le grade I étant l'atteinte la plus légère (reflux dans l'uretère non dilaté, sans atteinte du bassin) tandis que le grade V correspond à l'atteinte la plus importante (dilatation extrême de l'uretère, du bassin et des calices)⁵. La résolution spontanée du RVU est fréquente vers l'âge de quatre à cinq ans⁶. Pour les RVU de grade I et II, les taux de résolution spontanée sont respectivement d'environ 90 % et 80 % après cinq ans². Le traitement chirurgical n'est donc envisagé que dans certains cas. Dans les autres cas, le traitement médical est préconisé et comprend l'antibioprophylaxie, les mesures d'hygiène mictionnelle et périnéale ainsi que le traitement des troubles associés (dysfonction vésicale, constipation)⁵. L'objectif d'une antibioprophylaxie pour les enfants avec un RVU serait de prévenir l'apparition de cicatrices rénales en stérilisant l'urine⁶. Toutefois, les données probantes qui démontreraient l'avantage d'une telle stratégie sont manquantes, bien que l'antibioprophylaxie soit utilisée en pratique. En 2011, l'American Academy of Pediatrics a publié des lignes directrices contenant une compilation des données sur l'utilisation d'une prophylaxie pour prévenir les récurrences d'infections urinaires fébriles et de pyélonéphrites. Aucun avantage statistiquement significatif de l'antibioprophylaxie n'a pu être démontré chez les enfants âgés de deux à vingt-quatre mois sans RVU ou avec un RVU de grade I à IV⁷. L'utilisation d'une antibioprophylaxie en présence d'un RVU est donc un sujet de controverse depuis plusieurs années, puisque ses avantages restent théoriques étant donné les importantes limites méthodologiques et les résultats variables des études sur le sujet. Il existe aussi des préoccupations quant au risque d'inobservance thérapeutique et au fait que l'antibioprophylaxie puisse favoriser l'émergence de résistances. Cette étude était donc attendue pour clarifier le rôle de l'antibioprophylaxie chez les enfants avec un RVU^{6,8,9}.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé avec groupe placebo, à double insu et comportant un suivi sur deux ans. La répartition aléatoire a été effectuée en blocs permutés avec une stratification des sujets selon le site de recrutement. L'étude s'est déroulée dans 19 sites aux États-Unis. Les auteurs avaient calculé qu'un échantillon de 300 enfants dans chaque groupe était nécessaire pour détecter une réduction des récurrences d'infections urinaires fébriles ou symptomatiques de 20 % (groupe placebo) à 10 % (groupe triméthoprime-sulfaméthoxazole [TMP-SMX]) sur deux ans. La puissance de l'étude était de 80 % et l'erreur alpha associée était de 0,05.

Patients : Entre juin 2007 et mai 2011, l'étude a recruté des enfants âgés de 2 à 71 mois avec un diagnostic de RVU de grade I à IV après un premier ou un deuxième épisode d'infection urinaire fébrile ou symptomatique (infection initiale). Une cystographie mictionnelle a permis de confirmer le diagnostic de RVU pour tous les participants. Tous les parents ou tuteurs ont donné leur consentement. Le tableau I présente les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Pour toute correspondance : Myrna Abou-Karam, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1CA, CANADA; Téléphone : 514 345-4931, poste 6254; Télécopieur : 514 345-7789; Courriel : myrna.abou-karam@umontreal.ca

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Âge de 2 à 71 mois au moment de la répartition aléatoire. • Premier ou deuxième épisode d'infection urinaire avec fièvre (température corporelle supérieure ou égale à 38 °C) ou symptômes urinaires documentés dans les 24 heures suivant ou précédant les procédures diagnostiques de l'infection urinaire. • Diagnostic de l'infection urinaire initiale moins de 112 jours après la répartition aléatoire. • Pyurie mise en évidence par l'analyse urinaire. • Infection par un seul organisme primaire prouvée par culture. • Infection urinaire initiale traitée plus de sept jours avec un médicament efficace ou culture urinaire négative après traitement. • Présence de RVU de grade I à IV dans au moins un uretère, mise en évidence par cystographie mictionnelle effectuée moins de 112 jours après le diagnostic d'infection urinaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel inférieur à 34 semaines pour les sujets plus jeunes que six mois. • RVU diagnostiqué ou traité entre la première et la deuxième infection urinaire. • Consentement non obtenu ou incapacité de compléter le protocole. • Allergie au TMP-SMX ou antécédents familiaux de choc anaphylactique aux sulfamidés. • RVU de grade V dans l'un des uretères. • Comorbidités urologiques : hydronéphrose, urétérocèle, valve urétrale, rein unique ou de très petite taille, dysplasie rénale multikystique, vessie neurogène avec rein pelvien ou rein fusionné. • Antécédents d'autres blessures ou maladies rénales. • Chirurgies rénales ou vésicales. • Immunodéficience congénitale ou acquise. • Anomalies ou maladies pouvant interférer avec la réponse thérapeutique : maladies gastro-intestinales (malabsorption, maladie inflammatoire des intestins), insuffisance rénale ou hépatique, cancer. • Maladie cardiaque complexe.

Abréviations : °C : degrés Celsius; RVU : reflux vésico-urétéral; TMP-SMX : triméthoprim-sulfaméthoxazole

Interventions : Les sujets ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit un placebo, soit une suspension de 3 mg/kg de triméthoprim et 15 mg/kg de sulfaméthoxazole, une fois par jour pendant deux ans. Les deux formulations étaient presque identiques sur le plan de la couleur, de l'odeur, du goût et de la texture. Le suivi se faisait par téléphone tous les deux mois pour évaluer la présence d'effets indésirables, l'observance du traitement et l'état de santé de l'enfant. De plus, tous les six mois pendant deux ans, une visite de suivi permettait de recueillir les informations relatives aux objectifs primaires et secondaires de l'étude¹⁰. L'analyse statistique principale était en intention de traiter.

Points évalués : L'objectif primaire évalué était la récurrence d'infections urinaires fébriles ou symptomatiques. Les critères diagnostiques communs des infections urinaires fébriles et symptomatiques étaient la détection d'une pyurie par l'analyse urinaire et la mise en évidence d'une infection par un seul microorganisme prouvée par culture.

L'infection urinaire était considérée fébrile lorsque le sujet présentait, en plus des deux critères précédents, une température corporelle supérieure ou égale à 38 °C. L'infection urinaire symptomatique se distinguait par la présence de symptômes dans les 24 heures suivant ou précédant le prélèvement de l'échantillon d'urine. Les échantillons d'urine étaient prélevés par cathétérisme ou aspiration sus-pubienne chez les sujets incontinents. Pour les autres participants, il s'agissait d'un échantillon propre d'une miction.

La récurrence était définie comme une infection avec un nouveau microorganisme ou comme une infection qui survient soit plus de 14 jours après la fin d'un traitement approprié d'une infection urinaire, soit après une culture urinaire négative.

L'étude évaluait plusieurs objectifs secondaires. D'abord, une scintigraphie permettait de détecter la présence de cicatrices rénales. Le test était effectué au moment de la répartition aléatoire, à 12 mois, à 24 mois, ainsi que quatre mois après un échec thérapeutique. Deux pédiatres spécialistes en médecine nucléaire évaluaient la gravité de l'atteinte. Un échec thérapeutique était défini comme la survenue de deux récurrences d'infections urinaires fébriles, d'un total de quatre récurrences symptomatiques ou fébriles, de la présence de nouvelles cicatrices rénales ou de l'aggravation de cicatrices rénales existantes à la scintigraphie de 12 mois. Des tests de résistance de *Escherichia coli* (*E. coli*) au TMP-SMX sur des écouvillons rectaux ont permis de déterminer la résistance aux antibiotiques au début de l'étude, à 24 mois et lors d'un échec thérapeutique. Les microorganismes responsables des récurrences ont également fait l'objet de tests de résistance aux antibiotiques. Enfin, l'analyse des bouteilles du médicament à l'étude retournées aux investigateurs et les entrevues lors des suivis ont permis d'évaluer l'observance du traitement¹⁰.

Résultats : Après l'application des critères d'inclusion et d'exclusion, 1 426 sujets étaient admissibles à l'étude, parmi les 10 871 évalués. Le consentement a été obtenu pour 607 sujets et ceux-ci ont été répartis aléatoirement comme suit : 302 dans le groupe TMP-SMX et 305 dans le groupe placebo. Soixante-seize participants du groupe TMP-SMX et 91 participants du groupe placebo ont cessé de prendre le médicament à l'étude, mais l'analyse a tout de même inclus ces personnes. Le tableau II résume les caractéristiques de base des participants. La majorité des patients étaient inclus à l'étude après une première infection urinaire et cette dernière était fébrile dans 85,8 % des cas. L'âge médian était de 12 mois et le sexe féminin était prédominant. Les grades II et III étaient les grades de RVU les plus fréquents. Quasiment la totalité des participants

(96,4 %) n'avait aucune cicatrice rénale au début de l'étude. Les caractéristiques de la population étaient semblables dans les deux groupes. Pour ce qui est de l'observance du traitement, 76,9 % des parents ont administré le médicament à l'étude au moins 75 % du temps et 85,2 % l'ont administré au moins 50 % du temps. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence du taux d'observance thérapeutique entre les deux groupes.

Le tableau III résume les résultats obtenus. En ce qui concerne l'objectif primaire, l'analyse initiale en intention de traiter considérait que les participants perdus au suivi avaient eu une récurrence. Cette analyse a démontré une diminution statistiquement significative du taux de récurrences dans le groupe TMP-SMX par rapport au groupe placebo (25,5 % c. 37,4 %; $p=0,002$), avec un risque relatif (RR) de 0,68 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]:0,53-0,87). Selon cette analyse, le nombre de sujets à traiter (NNT) est de huit (IC 95%:5-16). Une analyse de sensibilité en intention de traiter, qui considérait que les participants perdus au suivi n'avaient pas eu l'événement, a également démontré une diminution statistiquement significative du nombre de récurrences dans le groupe prophylaxie comparativement au groupe placebo (RR=0,55; IC 95 %:0,38-0,78; NNT=8). La deuxième analyse de sensibilité, une analyse *per protocole* qui excluait les participants

Tableau II. Caractéristiques de la population au début de l'étude^a

	Groupe TMP-SMX <i>n</i> = 302	Groupe placebo <i>n</i> = 305	Total <i>n</i> = 607
Âge médian (mois)	12	12	12
Sexe féminin (%)	91,7	92,1	91,9
Infection initiale			
Premier épisode d'infection urinaire (%)	91,1	91,5	91,3
Deuxième épisode d'infection urinaire (%)	8,9	8,5	8,7
Résistance au TMP-SMX pendant l'infection initiale (%)	19,8	22,2	21,0
Dysfonction de la vessie et du tractus gastro-intestinal (%)	54,0	58,7	56,3
Grade du RVU			
Grade I (%)	11,6	11,0	11,3
Grade II (%)	40,9	43,5	42,2
Grade III (%)	39,2	37,2	38,2
Grade IV (%)	8,3	8,3	8,3
Présence de cicatrices rénales (%)	4,1	3,1	3,6

Abréviations : RVU : reflux vésico-urétéral; TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

^a Adapté du tableau 1 de Hoberman et coll.¹

Tableau III. Principaux résultats^a

	TMP-SMX	Placebo	Différence de risque absolu % (IC 95 %)
Infection urinaire fébrile ou symptomatique récurrente <i>n/N</i> (%)			
Analyse en intention de traiter (pertes au suivi classées comme ayant eu l'évènement)	77/302 (25,5)	114/305 (37,4)	11,9 (4,6 – 19,2)
Analyse en intention de traiter (pertes au suivi classées comme n'ayant pas eu l'évènement)	39/302 (12,8)	72/305 (25,4)	12,6 (6,1 – 19,0)
Analyse <i>per protocole</i>	39/264 (14,8)	72/263 (27,4)	12,6 (5,7 – 19,5)
Échec au traitement <i>n/N</i> (%)	14/302 (5,0)	27/305 (9,6)	4,5 (0,2 – 8,8)
Cicatrices rénales <i>n/N</i> (%)			
Total	27/227 (11,9)	24/235 (10,2)	-1,7 (-7,4 – 4,0)
Graves	9/227 (4,0)	6/235 (2,6)	-1,4 (-4,7 – 1,8)
Nouvelles	18/220 (8,2)	19/227 (8,4)	0,2 (-4,9 – 5,3)
Résistance aux antibiotiques <i>n/N</i> (%)			
<i>E. coli</i> résistant dans les selles	56/203 (27,6)	41/210 (19,5)	-8,1 (-16,2 – 0,1)
Première récurrence fébrile ou symptomatique avec <i>E. coli</i> résistant	19/30 (63,3)	11/57 (19,3)	-44,0 (-64,1 – -24,0)
Première récurrence fébrile ou symptomatique avec microorganisme résistant	26/38 (68,4)	17/69 (24,6)	-43,8 (-61,7 – -25,8)

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; *n/N* (%): nombre de patients présentant la condition sur le nombre de patients dans le groupe (%); TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole

^a Adapté du tableau 2 de Hoberman et coll.¹

perdus au suivi, a également montré un plus faible pourcentage de récurrences pour le groupe TMP-SMX que pour le groupe placebo (RR=0,54; IC 95 %:0,38-0,77; NNT=8). Les auteurs concluent que la prophylaxie diminue le risque de récurrences de 50 % (rapport de risque instantané de 0,5; IC 95 %:0,34-0,74). Ils rapportent aussi que le délai entre l'entrée des participants dans l'étude et un taux de fréquence de 10 % de récurrences était de 336 jours pour le groupe TMP-SMX comparativement à 106 jours pour le groupe placebo.

Les chercheurs ont également effectué plusieurs analyses de sous-groupes pour étudier le risque de récurrences. Selon les résultats de ces analyses, la prophylaxie bénéficiait davantage aux enfants ayant eu une infection initiale fébrile qu'à ceux ayant eu une infection initiale symptomatique ($p=0,04$), ainsi qu'aux enfants qui avaient une dysfonction de la vessie et du tractus gastro-intestinal au moment de leur inclusion dans l'étude ($p=0,02$).

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des cicatrices rénales ($p=0,55$), des cicatrices rénales graves ($p=0,37$) et des nouvelles cicatrices ($p=0,94$). La proportion de sujets ayant subi un échec thérapeutique dans le groupe placebo était presque le double de celle observée dans le groupe prophylaxie ($p=0,035$; NNT=23). La proportion de sujets dont la première récurrence d'infection urinaire était associée à la présence d'un microorganisme résistant était plus importante dans le groupe TMP-SMX que dans le groupe placebo. Le microorganisme résistant le plus fréquemment identifié lors d'une première récurrence était *E. coli* (19 des 26 infections avec un microorganisme résistant dans le groupe TMP-SMX et 11 des 17 infections avec un microorganisme résistant dans le groupe placebo). Le taux de résistance de *E. coli* lors d'une première récurrence était significativement plus élevé dans le groupe TMP-SMX.

En ce qui concerne les effets indésirables, l'étude n'a relevé aucune différence significative entre les groupes. Le pourcentage d'hospitalisation ou de visites au service des urgences n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI, avec une répartition aléatoire en blocs permutés et une stratification selon le site d'étude.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI, l'analyse en intention de traiter effectuée pour étudier l'objectif principal incluait tous les sujets répartis aléatoirement. Plusieurs analyses de sensibilité ont également été réalisées avec différents sous-groupes de patients. OUI, le suivi à deux ans prévu initialement a été réalisé. Par contre, un certain nombre de sujets (entre 14 % et 18 % selon le groupe de traitement) ne se sont pas présentés aux visites de 12 et 24 mois.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI, malgré le fait qu'un grand nombre de sujets a été perdu au suivi ou a cessé de prendre le médicament à l'étude. L'analyse en intention de traiter a été réalisée pour l'objectif primaire.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI, le traitement avait lieu à l'insu des patients, des médecins et des évaluateurs des objectifs. Les préparations médicamenteuses administrées aux deux groupes étaient similaires.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? Les deux groupes présentaient plusieurs caractéristiques similaires au début de l'étude.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Nous manquons d'informations pour juger ce point. Notamment, l'étude ne mentionne pas le choix de l'antibiotique ou de la voie d'administration pour traiter les récurrences.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Par rapport au placebo, la prophylaxie a engendré une diminution significative des récurrences d'infections urinaires à 24 mois (RR=0,68; IC 95 %:0,53-0,87). Le NNT pour prévenir une récurrence d'infection urinaire fébrile ou symptomatique sur deux ans est de huit (IC 95 %:5-16). Le nombre de patients ayant subi un échec thérapeutique était presque deux fois plus important dans le groupe placebo. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée en ce qui concerne le taux de cicatrices rénales. Toutefois, le taux d'identification d'un microorganisme résistant lors d'une première récurrence était significativement plus élevé dans le groupe TMP-SMX (68,4 %) que dans le groupe placebo (24,6 %).
Quelle est la précision de l'effet évalué? Pour l'objectif primaire, les intervalles de confiance à 95 % des RR sont assez étroits, ce qui démontre une bonne précision des résultats présentés. Cette caractéristique découle probablement du grand nombre de sujets inclus dans l'étude.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI aux jeunes patients (âge moyen = 12 mois) avec un RVU de grade I à IV. Plus précisément, et puisque la plupart des sujets (80,4 %) avaient un RVU de grade II ou III, les résultats s'appliqueraient davantage à cette catégorie de patients. Les sujets de l'étude étaient majoritairement de sexe féminin (91,9 %). Les enfants qui semblent bénéficier le plus de l'antibioprophylaxie semblent être ceux ayant eu une infection initiale fébrile ainsi que ceux présentant une dysfonction de la vessie et du tractus gastro-intestinal. Par contre, la validité externe de l'étude est grandement affectée par les stricts critères d'inclusion et d'exclusion. La pratique actuelle a tendance à réserver l'antibioprophylaxie aux grades les plus graves de RVU ^{11,12} . La décision de prescrire une antibioprophylaxie devra continuer à être individualisée.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI, les points évalués (récurrences d'infections urinaires, cicatrices rénales et résistance aux antibiotiques) correspondaient aux principaux résultats attendus d'une telle étude.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI pour l'objectif primaire. La diminution du risque de récurrences d'infection urinaire fébrile ou symptomatique est cliniquement significative.

Discussion

L'étude RIVUR est la première étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo, à double insu, qui porte sur l'antibioprophylaxie chez les enfants atteints de RVU. En plus de son protocole de recherche, l'étude comporte plusieurs autres forces qui représentent des éléments positifs pour la validité interne : le nombre important de sujets, les analyses par intention de traiter, la présence de critères précis et adéquats pour l'évaluation de l'objectif primaire, ainsi que la précision des intervalles de confiance pour ce dernier. Les auteurs ont aussi considéré l'effet de plusieurs variables potentiellement confondantes dans l'analyse de leur objectif primaire. Par ailleurs, la dose de TMP-SMX utilisée dans l'étude (3 mg/kg de triméthoprime) semble plus élevée que celles utilisées dans les autres études qui se sont penchées sur le sujet (0,5 à 2 mg/kg de triméthoprime)¹³⁻¹⁷. La durée du suivi de deux ans était l'une des plus longues parmi les études à répartition aléatoire publiées, qui se limitaient à un suivi entre un et deux ans¹³⁻¹⁸.

L'étude RIVUR démontre que l'antibioprophylaxie peut prévenir les récurrences d'infections urinaires. Ce résultat est intéressant puisqu'il peut se traduire par une diminution des visites médicales, des hospitalisations, et de l'absence parentale au travail. Ainsi, la diminution du fardeau de la maladie pourrait influencer la décision des parents d'opter pour des traitements chirurgicaux invasifs de RVU. Par contre, l'objectif thérapeutique principal de l'antibioprophylaxie reste de prévenir une atteinte rénale chronique. Cette étude n'a pas réussi à démontrer un avantage de l'antibioprophylaxie en ce qui concerne le taux de cicatrices rénales, ce qui soulève des doutes sur les avantages à long terme de ce traitement. Cependant, cet objectif était évalué de façon secondaire et il est donc possible que l'étude ne fut pas suffisamment puissante pour détecter une différence entre les deux groupes. De plus, le suivi de deux ans était possiblement trop court pour évaluer les effets de l'antibioprophylaxie à long terme. Les avantages de cette intervention sont d'autant plus discutables lorsqu'on ajoute l'augmentation des infections urinaires causées par des bactéries résistantes dans le groupe traité. Les lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics publiées en 2011 ne se prononcent pas sur l'utilisation de l'antibioprophylaxie puisque son efficacité n'avait pas encore été bien démontrée⁷. En fait, les études à répartition aléatoire publiées antérieurement sur le sujet avaient rapporté des résultats contradictoires. En ce qui concerne le risque de développer des récurrences d'infections urinaires, certaines de ces études rapportaient une réduction de ce risque tandis que d'autres ne montraient pas d'avantages significatifs d'une antibioprophylaxie¹³⁻¹⁸. En 2014, une revue de la documentation scientifique qui portait sur les études antérieures publiées sur le sujet a conclu que les données en faveur de l'utilisation d'une antibioprophylaxie ne sont concluantes que pour les jeunes enfants, particulièrement de sexe féminin, souffrant d'un RVU de grade avancé¹⁹. De son côté, la Société canadienne de pédiatrie a publié des recommandations en 2015 qui prennent en considération les résultats de l'étude RIVUR¹². Cette organisation ne recommande pas l'utilisation systématique de l'antibioprophylaxie, quoique cette pratique reste, selon elle, envisageable pour les enfants avec un RVU de grade IV ou V¹². Malheureusement, l'étude RIVUR fournit peu d'informations sur l'effet de l'antibioprophylaxie en

fonction de chacun des grades de RVU. Il reste donc à cibler les patients qui bénéficieraient le plus de ce traitement. Une étude prospective publiée en 2013 démontre une augmentation du risque de récurrences d'infections urinaires chez les enfants souffrant d'une première infection urinaire à un jeune âge, ceux ayant une première infection par un microorganisme autre que *E. coli* et ceux avec un RVU bilatéral ou de haut grade, ou compliqué par une hydronéphrose²⁰. Il serait intéressant de considérer ces variables dans de futurs essais à répartition aléatoire.

Du côté des faiblesses, une proportion importante de sujets a cessé de prendre le médicament à l'étude et certains participants ont été perdus au suivi. Les auteurs n'ont pas clairement indiqué les raisons des pertes au suivi. De plus, comme dans toute étude se basant sur un taux d'observance thérapeutique signalé par les sujets, un biais d'exposition peut exister. En effet, les auteurs sont incapables d'avoir la certitude que tous les sujets du groupe TMP-SMX ont vraiment reçu le traitement prophylactique. Si l'observance réelle s'avérait moindre que celle signalée, l'étude aurait alors sous-évalué l'effet de la prophylaxie. En outre, en ce qui concerne la validité externe de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient très stricts (seulement 13 % des sujets dépistés étaient admissibles à l'étude), ce qui limite considérablement l'applicabilité des résultats dans un contexte réel. En plus, la majorité des sujets étaient de sexe féminin et souffraient de RVU de grade II et III. Pour terminer, l'étude évaluait seulement un antibiotique, ce qui signifie que les résultats ne peuvent pas s'appliquer à des agents autres que le TMP-SMX.

Conclusion

L'étude RIVUR démontre qu'une antibioprophylaxie au TMP-SMX pendant deux ans permet de réduire de façon significative le taux de récurrences d'infection urinaire fébrile ou symptomatique pour les patients en bas âge avec un RVU de grade I à IV. Il est évident que la diminution des récurrences symptomatiques d'infection urinaire limiterait les morbidités et le fardeau social associés à la maladie, d'autant plus qu'un NNT de huit pour prévenir une récurrence d'infection urinaire fébrile ou symptomatique sur deux ans représente un avantage clinique tangible. Toutefois, les avantages à long terme restent théoriques, étant donné qu'il n'est pas prouvé que la prévention des infections urinaires protège contre le risque d'apparition de cicatrices rénales, ni que l'antibioprophylaxie réduit ce risque. L'observance du traitement et le risque de résistance aux antibiotiques sont également des préoccupations reliées à l'utilisation de l'antibioprophylaxie⁵.

Pour conclure, l'étude RIVUR apporte des données intéressantes pour appuyer l'utilisation de l'antibioprophylaxie pour certains enfants atteints de RVU. Il faudra toutefois d'autres études pour valider les effets à long terme d'une antibioprophylaxie et pour cibler les patients souffrant de RVU qui pourraient le plus en bénéficier.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs ainsi que Pascal Bédard, pharmacien au CHU Sainte-Justine, pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG et coll. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014;370:2367-76.
2. Elder JS, Peters CA, Arant Jr BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS et coll. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846-51.
3. Sargent MA. Opinion: what is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587-93.
4. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:379-400.
5. Gauthier M, Barrieras D, Clermont MJ. Reflux vésical-urétéral. Dans Turgeon J, Bernard-Bonnin AC, Gervais P, Ovetchkine P, Gauthier M, rédacteurs. Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber. 2^e édition. Montréal : Gaëtan Morin éditeur; 2008. p. 1104-9.
6. Wald ER. Vesicoureteral reflux: the role of antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2006;117:919-22.
7. 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.
8. Demède D, Cheikhelard A, Hoch M, Mouriquand P. Médecine factuelle et reflux vésico-urétéral. *Ann Urol* 2006;40:161-74.
9. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:85-8.
10. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG et coll. Protocole de l'étude: Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; matériel supplémentaire.
11. Le groupe de travail sur les infections urinaires du CHU Sainte-Justine. Prise en charge des infections urinaires. [en ligne] <http://www.urgencehsj.ca/protocoles/infection-urinaire/> (site visité le 16 mai 2015).
12. Société canadienne de pédiatrie. La prophylaxie antibiotique pour les enfants ayant des infections urinaires récurrentes. Documents de principes et points de pratique. [en ligne] <http://www.cps.ca/fr/documents/position/prophylaxie-antibiotique-infections-urinaires-recurrentes> (site visité le 16 mai 2015).
13. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkransson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184:286-91.
14. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ et coll. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.
15. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD et coll. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9.
16. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L et coll. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489-94.
17. Garin EH. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
18. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D et coll. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
19. Brandström P, Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol* 2015;30:425-32.
20. Park S, Song SH, Lee C, Kim JW, Kim KS. Bacterial pathogens in first febrile urinary tract infection affect breakthrough infections in infants with vesicoureteral reflux treated with prophylactic antibiotics. *Urology* 2013;81:1342-5.