



**HAL**  
open science

# Évaluation de la technique de stimulation vésicale comme moyen d'obtenir des urines de qualité dans le diagnostic d'infection urinaire fébrile chez le nourrisson de moins de 6 mois : protocole de recherche

Clémentine Ciais

## ► To cite this version:

Clémentine Ciais. Évaluation de la technique de stimulation vésicale comme moyen d'obtenir des urines de qualité dans le diagnostic d'infection urinaire fébrile chez le nourrisson de moins de 6 mois : protocole de recherche. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02188819

**HAL Id: dumas-02188819**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02188819>**

Submitted on 18 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE  
MÉDECINE

**Evaluation de la technique de stimulation vésicale comme  
moyen d'obtenir des urines de qualité dans le diagnostic  
d'infection urinaire fébrile chez le nourrisson de moins de 6  
mois : protocole de recherche**

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

Présentée et publiquement soutenue à la faculté de Médecine de Nice

Le 28 Mai 2019

Par

**Clémentine CIAIS**

Née le 02 Avril 1987 à Nice

Interne des Hôpitaux

**Pour obtenir le grade de Docteur en médecine (Diplôme d'État)**

Examineurs de la thèse :

Président du jury :

**Monsieur le Professeur Etienne BERARD**

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur Jean BREAUD**

**Monsieur le Professeur Pierre Simon ROHRLICH**

**Monsieur le Docteur Antoine TRAN**

Directeur de thèse :

**Madame le Docteur Diane DEMONCHY**

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice****PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Constitution du jury en qualité de 4ème membre**

**Professeurs Honoraires**

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard
M. GASTAUD Pierre	

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

## Remerciements

**A Monsieur le Pr Bérard**, vous avez tellement de choses à nous apprendre. J'ai eu la chance de faire plusieurs gardes avec vous et c'est toujours un immense plaisir de partager vos connaissances et anecdotes. Vous êtes le pilier de la pédiatrie Niçoise. Merci d'avoir accepté de présider mon jury.

**A Monsieur le Pr Bréaud**, merci pour votre gentillesse, pour votre disponibilité. Vous prenez toujours le temps de répondre à nos questions lorsque l'on vous sollicite. J'ai beaucoup appris sur la chirurgie pédiatrique grâce à vous. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse.

**A Monsieur le Pr Rohrich**, merci d'être présent lorsqu'on sollicite votre avis. Merci de prendre ce soir sur votre temps pour siéger dans mon jury de thèse.

**A Monsieur le Dr Antoine Tran**, merci pour tout ce que tu m'as apporté tout au long de mon internat. Ça y est, la « vieille interne » a enfin fini son cursus ! Ton dynamisme, ta joie de vivre, et même tes vanes permanentes m'ont toujours redonné le sourire (même si parfois c'est vrai que tu es un peu lourd...). Merci de l'énergie que tu as mise dans cette étude, et de m'avoir remotivé quand j'en avais besoin.

**A Madame le Dr Diane Demonchy**, tout d'abord, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Tu es vraiment une personne que j'admire beaucoup. Tu arrives à garder ton calme en toutes circonstances et tu es toujours de bons conseils. Concilier la vie personnelle et professionnelle n'a pas toujours été évident, mais tu m'as toujours soutenue et encouragée. Un immense merci à toi Diane.

**A mon Kinou**, l'homme de ma vie. Voilà déjà un paquet d'année que tu partages ma vie. Tu as toujours été là pour moi. Merci de m'avoir donné 2 beaux enfants, tu es un super papa. On a une belle petite famille, je suis vraiment comblée. Merci de m'avoir supportée pendant ces longues études, de m'avoir remonté le moral quand j'en avais besoin. Je t'aime à la folie.

**A Léna**, ma Choup, le bonheur de ma vie. Je suis tellement heureuse de t'avoir. Ton sourire, ton regard de chipie, ta curiosité me rendent plus fière de toi chaque jour. Je t'aime ma puce.

**A Arthur**, mon Bibou, mon 2<sup>ème</sup> petit bonheur. Voilà presque 1 an que tu es avec nous. Tu es un bébé tellement formidable, toujours joyeux, souriant, câlin. Je t'aime mon petit cœur.

**A Catherine et Jean-François**, mes parents. Je ne serais pas là sans vous. La passion de votre métier m'a donné envie d'en faire le mien. Vous m'avez donnée une enfance tellement heureuse. Vous m'avez toujours épaulée, encouragée, même dans les moments difficiles. Vous m'avez appris à travailler, vous m'avez fait réviser, toujours dans la bonne humeur. Je vous aime je vous dois tant !

**A Nico**, mon petit frère. Ton tempérament compétiteur, à l'opposé du mien, m'a beaucoup aidé à aller de l'avant. Bon courage pour la fin de tes études, le chemin n'est plus très long, bientôt ce sera à toi de passer par là !

**A Marie**, ma soeurette. Les années passent et on est de plus en plus complices. Désormais, j'aurai plus de temps pour nos journées shopping et thalasso !

**A mes grands-parents**. A Mamie et Mémé, même si ma vie bien remplie fait qu'on ne se voit plus autant qu'avant, je pense beaucoup à vous. A Pépé, parti trop tôt, j'aurais tant aimé que tu sois là. A Papi, j'aurais voulu avoir la joie de te connaître.

**A Marie Elodie et Cyril**, toujours attentionnés. Vous avez 2 beaux enfants, vous êtes pour moi la famille parfaite.

**A Fred**, tu m'as montré qu'il était possible de traverser Bruxelles avec une girafe.

**A mes voisins Turbiasques**, vous m'avez permis de décompresser pendant mes 1ères années d'étude. **Cédric** pour nos balades à la pinède, **Nanny, Véro et Caro** pour nos conversations dans la rue, et nos décorations de Noël tendues entre nos fenêtres.

A mes co-internes,

**Marine, Pauline et Steph**, ce semestre à l'Archet a été le meilleur de tous. Vous êtes au top les filles !

**Philippine**, on a partagé toutes nos grossesses respectives ! Je suis vraiment heureuse de devenir ta futur co-assistante.

**Agnès**, tu es une fille en or. Dès le début j'ai su qu'on allait bien s'entendre.

**Mélissa**, malgré ton caractère bien trempé, on a passé de bons moments de rigolades.

**Jean et Aurore**, pour nos parties de babyfoot et nos goûter. Pour les soirées à l'internat de Fréjus.

**Greg, JB, Céline et Coralie**, vous avez rendus mes premiers semestres tellement plus faciles. Merci pour votre soutien, pour ces moments de fou rire.

**Morgane**, finalement la tarte au citron c'est plutôt bon !

**A Marie-Amélie D**, parce que ton fondant au chocolat Tupperware au micro-onde est plutôt bon. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour m'avoir soutenu dans les moments difficiles.

**A toute l'équipe des urgences de Lenal**, non, la bétadine sur la blouse blanche ça ne part pas !

**Au service de néonatalogie et réanimation néonatale de l'Archet, au Dr Casagrande, au Dr Maillotte, à ma petite Gwen, à Sergio, à Julie, à Stephanie, à toutes les puer et auxiliaire**, merci pour votre formation, pour vos goûter. Si j'avais un peu plus confiance en moi, je serais restée avec vous avec un immense plaisir !

**Au Dr Nguyen et au service de Grasse**, merci pour votre accueil, je suis vraiment ravi de faire partie des vôtres.



A mes chefs, **Dr Desaldeleer, Montaudie, Martin d'Escienne, Khosok, Babe, Four, Debieville, Gignoux, Bailly, Chami, De Ricaud, Hoflack, Richelme, Perelman, Pitelet, Triolo, Wagner, Baechler**, et tous ceux ayant participé à ma formation. Merci de ce que vous m'avez apporté.

Et à ceux que j'oublie ...

## **Liste des abréviations**

AAP : American Academy of Pediatrics

ARC : attaché de recherche clinique

BGN : bacille gram négatif

BU : bandelette urinaire

CGP : cocci gram positif

DRCI : délégation à la recherche clinique et à l'innovation

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

IC : intervalle de confiance

IU : infection urinaire

PNA : pyélonéphrite aigue

Se : sensibilité

Sp : spécificité

UFC : unité formant colonie

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

## **Table des matières**

Prérequis .....	21
1. Introduction.....	22
1.1. Physiologie.....	22
1.2. Méthode diagnostique des IU .....	22
1.2.1. La bandelette urinaire .....	23
1.2.2. L'examen cytbactériologique des urines.....	23
1.2.3. Interprétation des résultats .....	23
1.3. Méthodes de recueil actuelles des urines.....	24
1.3.1. Le sondage urinaire .....	25
1.3.2. La ponction sus pubienne.....	25
1.3.3. Le sac collecteur d'urine.....	26
1.4. Qualité du prélèvement en fonction du mode de recueil.....	27
1.5. La stimulation vésicale .....	29
1.6. Hypothèse de l'étude .....	31
2. Matériel et méthode .....	32
2.1. Les objectifs de l'étude.....	32
2.1.1. L'objectif principal .....	32
2.1.2. Les objectifs secondaires.....	32
2.2. Les critères d'évaluation.....	33
2.2.1. Le critère de jugement principal .....	33
2.2.2. Les critères de jugement secondaires .....	33
2.3. Type d'étude.....	34
2.4. Population d'étude.....	35
2.4.1. Critères d'inclusion .....	35
2.4.2. Critères de non inclusion.....	35
2.5. Déroulement de l'étude .....	35
2.5.1. Formation des participants à l'étude au préalable .....	35
2.5.2. Sélection et inclusion.....	36

2.5.3.	Phase de prélèvement.....	36
2.6.	Randomisation.....	38
2.7.	Recueil des données.....	38
2.7.1.	Le cahier d'observation .....	38
2.7.2.	La base de données .....	39
2.7.3.	Le contrôle des données .....	39
2.8.	Analyses statistiques .....	39
2.8.1.	Généralités .....	39
2.8.2.	Caractéristique de la population .....	40
2.8.3.	Perdus de vue .....	40
2.8.4.	Analyse du critère de jugement principal .....	40
2.8.5.	Analyse des critères secondaires.....	41
3.	Discussion .....	43
4.	Conclusion .....	45
	Références bibliographiques.....	46
	ANNEXES.....	49
	ANNEXE 1 : Echelle EVENDOL.....	49
	ANNEXE 2 : Article en anglais (soumission prévue dans la revue ClinicalTrial Journal) .....	50
	ANNEXE 3 : Rapport d'évaluation (PHRC-I 2017) .....	60
	Serment d'Hippocrate .....	61
	Résumé.....	62

## **Table des illustrations**

Schéma 1 : Le sondage urinaire.....	25
Schéma 2 : La ponction sus pubienne .....	26
Schéma 3 : Sacs collecteurs fille et garçon .....	26
Tableau 1 : Seuil de bactériurie significative en fonction des recommandations, du mode de prélèvement, du type de germe et du sexe du patient .....	24
Tableau 2 : Taux de contamination chez les nourrissons et les enfants selon le mode de recueil dans la littérature .....	28
Tableau 3 : Faisabilité, invasivité et contamination selon les modes de recueil .....	29
Photo 1 : Soulever l'enfant par les aisselles, jambes pendantes .....	30
Photo 2 : Tapotements au niveau de la vessie (fréquence : 100/min) .....	30
Photo 3 : Massage circulaire au niveau des lombes.....	30

## Prérequis

L'infection urinaire est l'une des infections bactériennes les plus courantes et son apparition dans l'enfance peut revêtir une importance particulière. Faire le diagnostic est difficile en particulier chez les jeunes enfants et les nourrissons. En effet, dans ce groupe d'âge, la présentation clinique de l'infection urinaire est souvent accompagnée de signes cliniques non spécifiques tels que la fièvre, l'irritabilité et les vomissements qui sont également fréquemment observés dans de nombreuses maladies virales aiguës spontanément résolutive (1). Pour obtenir une confirmation du diagnostic en laboratoire, la première étape consiste à prélever un échantillon d'urine non contaminé, ce qui constitue un défi pour les nourrissons et les enfants non formés à la propreté. Le fait de ne pas envisager un diagnostic d'infection urinaire ou de retarder le traitement antibiotique d'une infection urinaire peut avoir pour effet de produire une détérioration clinique aiguë et, en outre, d'entraîner des lésions rénales à long terme. De même traiter à tort une infection urinaire avec une antibiothérapie souvent à large spectre contribue au développement et à la dissémination de bactéries devenues résistantes aux antibiotiques.

L'examen des premières publications sur le sujet révèle qu'il y a effectivement eu une amélioration des perspectives pour les enfants qui ont eu une infection urinaire. Dans le passé, une grande série de patients présentant des signes post mortem d'infection chronique ainsi que des cicatrices rénales dues à des pyélonéphrites à répétition a été décrite (2). Ils avaient présenté des épisodes récurrents de pyélonéphrite, d'insuffisance rénale, d'hypertension et de protéinurie (3).

Le recueil d'urine chez l'enfant n'ayant pas acquis la propreté a toujours été un problème, et a fait l'objet de nombreuses études, comparant les différents modes de prélèvement (4,5). Ces études montraient une meilleure fiabilité des prélèvements invasifs (sondage vésical, ponction sus pubienne), par rapport au prélèvement par poche collectrice d'urine, bien moins invasif (6). De ce fait, ces types de prélèvements sont peu utilisés dans les services d'urgences pédiatriques, et le recueil par poche est largement utilisé.

L'idéal serait donc d'avoir une méthode de prélèvement d'urine fiable et non invasive, qui soit facilement réalisable dans un service d'urgences pédiatriques.

## 1. Introduction

### 1.1. Physiologie

Physiologiquement, l'arbre urinaire est stérile. Seul l'urètre distal est colonisé par la flore génitale, digestive ou cutanée. Les infections urinaires (IU) sont quasi constamment d'origine ascendante. La bactérie (d'origine digestive, génitale ou cutanée) migre pour atteindre le méat urétral, et remonte par voie ascendante le long de l'urètre pour gagner la vessie (cystite), et parfois le rein (pyélonéphrite aigue). Les infections sont essentiellement bactériennes, dues à des bactéries d'origine digestive le plus souvent mono-microbiennes. Les germes responsables sont des entérobactéries dans la grande majorité des cas avec *Escherichia. Coli* dans 94 % des cas (7).

### 1.2. Méthode diagnostique des IU

Le diagnostic chez le nourrisson est difficile car les symptômes ne sont pas spécifiques : fièvre > 38° depuis plus de 48h sans autre point d'appel infectieux, vomissements, douleurs abdominales, apathie, irritabilité, anorexie, ictère (1,8). Les infections urinaires, fréquentes chez le nourrisson, sont des pyélonéphrites aiguës dans la majorité des cas. Le risque d'avoir une infection urinaire avant l'âge de 2 ans est environ de 1 à 4 % chez le garçon et de 3 à 8 % chez la fille (9,10). Aux urgences pédiatriques de Nice, en 2016, 726 nourrissons de moins de 6 mois ont consulté pour fièvre et 162 ont présenté une infection urinaire fébrile. Un retard au diagnostic, particulièrement chez le nourrisson, peut exposer à des complications sévères comme un sepsis sévère (5,6-9,3 %) (11,12), une cicatrice rénale (7,2-15 %) (13,14), une hypertension artérielle (0,7-35 %) (14), une insuffisance rénale (0,4%) (14).

Chez un nourrisson suspect d'infection urinaire, un prélèvement d'urine doit être réalisé, afin de confirmer le diagnostic. Il existe 2 examens à visée diagnostic : la bandelette urinaire (BU) et l'Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU).

### 1.2.1. La bandelette urinaire

**La Bandelette Urinaire (BU)** est une analyse semi-quantitative : elle détecte la présence de leucocytes, témoin de l'inflammation (sensibilité : 65,4 %, spécificité : 94 %) et/ou de nitrites, signant la présence d'une entérobactérie (sensibilité : 38,9 %, spécificité : 99,5 %) (15). La valeur prédictive négative (VPN) d'une bandelette urinaire est supérieure à 90 % (Grade A) mais malheureusement la valeur prédictive positive (VPP) est très basse, inférieure à 50 % (16). On retrouve donc de nombreux faux positifs, même si les conditions de prélèvement sont optimales (lavage, désinfection, temps de pose court, traitement rapide directement aux urgences). Cependant, une bandelette urinaire négative (absence de leucocyte et/ou nitrite) rend très peu probable le diagnostic d'IU lui conférant un grand intérêt, sauf pour les nourrissons de moins de 3 mois chez qui il existe de nombreux faux négatifs du fait d'une stase urinaire dans la vessie trop courte.

### 1.2.2. L'examen cyto bactériologique des urines

**L'Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU)** est le seul examen qui permet de poser avec certitude le diagnostic d'IU. Il repose sur les résultats à la fois de l'examen direct (compte des leucocytes et hématies) et de la culture quantitative (isolement, identification, quantification et antibiogramme). Un examen direct après coloration de Gram peut aussi être pratiqué.

### 1.2.3. Interprétation des résultats

Le seuil de leucocyturie est fixé à  $10^4$ /ml. Cependant, le seuil de bactériurie définissant une IU varie selon les modes de prélèvements et même selon les différentes recommandations (Tableau 1).



Tableau 1 : Seuil de bactériurie significative en fonction des recommandations, du mode de prélèvement, du type de germe et du sexe du patient

Recommandations	Ponction sus pubienne	Cathétérisme vésical	Milieu de jet
American Academy of Pediatrics. 2011 (16,17)	BGN : pas de seuil CGP : >10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>5</sup> UFC/ml	Garçon : >10 <sup>4</sup> UFC/ml Fille : >10 <sup>5</sup> UFC/ml
National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2007 (1,18)	pas de seuil	>10 <sup>4</sup> UFC/ml	>10 <sup>5</sup> UFC/ml
European Association of Urology (EAU). 2014 (19)	pas de seuil	>5x10 <sup>4</sup> UFC/ml	Si symptomatique : >10 <sup>4</sup> UFC/ml Si asymptomatique : >10 <sup>5</sup> UFC/ml
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). 2007 (20)	BGN : pas de seuil CGP : >10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>5</sup> UFC/ml
Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (21)	pas de seuil	>10 <sup>3</sup> UFC/ml	>10 <sup>4</sup> UFC/ml

### 1.3. Méthodes de recueil actuelles des urines

Ainsi, afin de pouvoir réaliser l'ECBU, indispensable à l'établissement d'un diagnostic documenté, il est nécessaire de pouvoir disposer d'un échantillon d'urine obtenu dans des conditions garantissant le plus possible sa non contamination par les germes du milieu extérieur. De plus le mode de prélèvement, pour être adapté à une utilisation chez le nourrisson, doit-être le

moins invasif possible, de réalisation aisée dans le contexte de l'urgence et, s'agissant d'une situation fréquente, potentiellement peu coûteux.

Il existe différentes méthodes de prélèvement des urines : le sondage, la ponction sus pubienne, le sac collecteur et le recueil en milieu de jet.

### 1.3.1. Le sondage urinaire

Le **sondage urinaire** (Schéma 1) est recommandé par *l'American Academy of Pediatrics (AAP)* pour prélever les urines (16). Cette méthode présente l'avantage de recueillir des urines de qualités avec un taux de contaminations très bas (8-14 % de contamination) (22,23). Cependant cette méthode est invasive et difficilement acceptée par les parents. En effet il s'agit d'un acte qui peut être mal vécu par les parents ou l'enfant et qui n'est pas sans risque de complications telles que le traumatisme de l'urètre ou l'infection urinaire secondaire. Il est obligatoirement réalisé dans un service hospitalier par un soignant (infirmière ou médecin) selon les recommandations et les pratiques habituelles de chaque service.

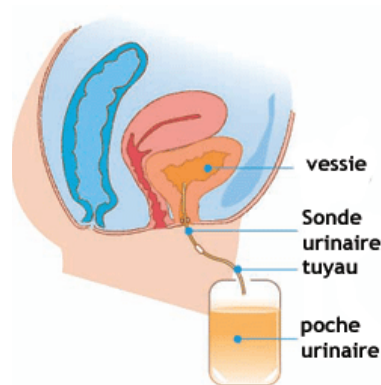
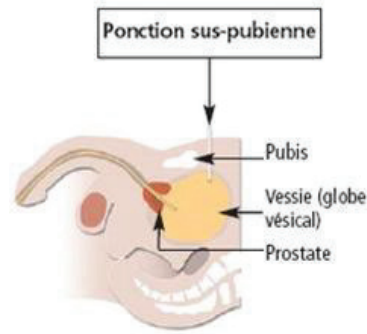


Schéma 1 : Le sondage urinaire

### 1.3.2. La ponction sus pubienne

La **ponction sus pubienne** permet de prélever l'urine directement dans la vessie de manière aseptique pour une culture d'urine (Schéma 2). C'est le mode de prélèvement qui a le taux de contamination le plus bas (1- 9 %) (16,22,23), mais il est très invasif et douloureux. Avant la

ponction il est nécessaire de vérifier le remplissage de la vessie soit par percussion soit par échographie.



*Schéma 2 : La ponction sus pubienne*

### 1.3.3. Le sac collecteur d'urine

Le **sac collecteur d'urine** (Schéma 3) est une poche stérile permettant le recueil des urines. La poche est collée, après désinfection, au niveau du périnée et est changée idéalement toutes les 30 minutes.



*Schéma 3 : Sacs collecteurs fille et garçon*

Cette technique présente l'avantage d'être peu invasive et facile d'accès notamment pour les médecins de ville souhaitant faire réaliser un examen des urines dans un laboratoire de ville. Son principal inconvénient est qu'elle présente un taux de contamination élevé pouvant aller de 26 à 62 % (22,24). De plus, le sac collecteur peut être chronophage car il faut attendre une miction spontanée de l'enfant, changer la poche toutes les 30 à 45 minutes avec un risque non négligeable de miction au cours du changement, un risque de fuite des urines directement dans la couche ou

enfin l'émission de selles concomitante ne permettant pas l'utilisation des urines récoltées et nous obligeant alors à reposer un sac collecteur et à attendre de nouveau une miction spontanée.

#### 1.4. Qualité du prélèvement en fonction du mode de recueil

Le recueil des urines est indispensable pour le diagnostic, mais pose donc deux problèmes :

- difficulté à récolter l'urine chez l'enfant non continent (propre à la pédiatrie)
- la fiabilité de son interprétation qui dépend de la qualité du prélèvement

La qualité des urines est évaluée par la présence d'une contamination sur l'ECBU. Cette contamination se définit à l'ECBU de la façon suivante :

- culture poly microbienne  $\geq 2$  germes quel que soit le seuil
- ou germe non uropathogène (*lactobacilles*, *Staphylocoque Coagulase négative*, *Corynébactérium*)
- ou bactériurie  $> 0$  UFC/ml mais  $< 10^4$  UFC/ml pour le sondage vésical et  $< 10^5$  UFC/ml pour les urines de milieu de jet.
- ou leucocyturie  $< 10^4$  /ml

La contamination des urines fait croire, à tort, à une infection urinaire et entraîne des hospitalisations et des antibiothérapies inutiles. L'estimation du taux de contamination selon le mode de recueil des urines est variable en fonction des études. Le taux de contamination pour les urines de milieu de jet décrit dans ces études concerne une population d'enfants continents (Tableau 2).

Tableau 2 : Taux de contamination chez les nourrissons et les enfants selon le mode de recueil dans la littérature

Auteurs	Ponction sus pubienne	Cathétérisme vésical	Milieu de jet	Sac collecteur
Tosif et al (22)	1%	12%	26%	
Altuntas et al (25)			27,2%	
Herreros et al (26)		8,0%		
Alam et al (27)			14,9%	26,6%
Teo et al (28)	0%	3,8%	13%	
Al-Orifi et al (29)		9,1%		62,8%
Karacan et al (30)	9,1%	14,3%	14,3%	43,9%

La ponction sus pubienne et le sondage urinaire, avec un taux de contamination des urines de 1-9 % et 8-14 % respectivement, sont les méthodes de recueil recommandées par l'*American Academy of Pediatrics (AAP)*. Cependant, ces techniques sont invasives et mal acceptées par les parents. Les urines de 2ème jet sont un mode de recueil considéré comme acceptable bien que présentant un taux de contamination de 13-27 %. Cette méthode est non invasive mais plus compliquée chez des nourrissons non continents. Enfin, la poche collectrice est très employée mais c'est une technique chronophage et qui présente un risque élevé de contamination (26-62 %). Ce moyen de prélèvement n'est plus recommandé pour faire le diagnostic d'infection urinaire. Ces techniques sont donc soit invasives soit source de recueil d'urine de mauvaise qualité en termes de contamination potentielle, ce qui a motivé la recherche d'un nouveau mode de recueil des urines alliant qualité et confort pour l'enfant : **la stimulation vésicale** (Tableau 3).

De récentes études (25,31,32) ont montré que la stimulation vésicale (tapotements sus pubiens et massages lombaires) est une nouvelle méthode de recueil des urines efficace, non invasive et rapide chez les nourrissons.

Tableau 3 : Faisabilité, invasivité et contamination selon les modes de recueil

	<b>Faisabilité</b>	<b>Invasivité</b>	<b>Contamination</b>
<b>Sondage urinaire</b>	Nécessite du personnel formé	Importante	Faible
<b>Ponction sus pubienne</b>	Nécessite du matériel (échographie) et du personnel formé	Importante	Faible
<b>Poche collectrice</b>	Facile à poser	Faible	Elevée

### 1.5. La stimulation vésicale

La technique de stimulation vésicale nécessite la présence de 3 personnes (1 parent et 2 personnels soignants) : la **première** (le parent) maintient l'enfant sous les aisselles, jambes pendantes (photo 1). La **deuxième** réalise la technique de stimulation : tapotements rapides en sus pubien (au niveau de la vessie) (photo 2), alternés avec des mouvements de rotations externes sur les fosses lombaires (au niveau des reins) (photo 3). Ces 2 manœuvres seront alternées toutes les 30 secondes jusqu'à obtention des urines avec une durée maximale de 3 minutes. La **troisième** lance le chronomètre dès le début de la stimulation, et recueille les urines de 2ème jet dans un pot stérile.



*Photo 1 : Soulever l'enfant par les aisselles, jambes pendantes*



*Photo 2 : Tapotements au niveau de la vessie (fréquence : 100/min)*



*Photo 3 : Massage circulaire au niveau des lombes*

Les urgences pédiatriques de Nice ont réalisé une étude transversale, monocentrique, entre Septembre 2013 et Novembre 2014 (33). Etaient inclus 142 nourrissons de moins de 2 ans, n'ayant pas encore acquis la marche, nécessitant un prélèvement urinaire, réalisé par un des 4 investigateurs formés. Le taux de succès d'obtention d'urine était de 55,6 % à la 1<sup>ère</sup> tentative et de 23,2 % à la 2<sup>nd</sup>e dans un délai moyen de 63,6s ( $\pm$  54,9s). Les taux de succès décroissent significativement avec l'âge et le poids avec respectivement des taux variant de 88,9% chez les nouveaux nés, à 28,6 % pour les enfants de plus d'un an ( $p = 0,0001$ ), et variant de 85,7% chez les nourrissons pesant moins de 4 kg à 28,6 % pour les nourrissons de plus de 10 kg ( $p = 0,0004$ ). Elle a permis d'obtenir des urines pour 60 % des nourrissons de moins de 6 mois. Cette technique pourrait être une alternative pour récolter des urines dans le diagnostic d'infection urinaire chez le nourrisson non continent. En effet, les urines récoltées par cette technique pourraient être apparentées à celles obtenues par 2<sup>ème</sup> jet car durant la miction obtenue par stimulation vésicale le soignant en charge du recueil des urines s'applique à récolter les urines après émission du premier jet (urines de milieu de jet). Cependant, nous n'avons pas de données fiables sur la contamination de l'échantillon avec ce nouveau mode de recueil des urines et, selon la littérature (tableau 2), les données de contamination concernant le 2<sup>ème</sup> jet portaient sur des enfants continents.

### 1.6. Hypothèse de l'étude

Nous formulons l'hypothèse que les urines recueillies par stimulation vésicale seraient de qualité suffisante, c'est-à-dire avec un taux de contamination équivalent aux urines recueillies par sondage vésicale chez les nourrissons de moins de 6 mois suspect d'infection urinaire.

La stimulation vésicale étant indolore et non invasive elle pourrait remplacer les techniques habituellement utilisées chez le nourrisson.



## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Les objectifs de l'étude

#### 2.1.1. L'objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer le taux de contamination des urines recueillies en milieu de jet, par la technique de stimulation vésicale, avec celui des urines obtenues par sondage urinaire, chez le nourrisson de moins de 6 mois suspect d'infection urinaire fébrile aux urgences pédiatriques.

Nous émettons l'hypothèse que les urines obtenues par stimulation vésicale ont un taux de contamination équivalent aux urines obtenues par sondage urinaire.

#### 2.1.2. Les objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer la **douleur** au cours du prélèvement urinaire entre les 2 techniques.
- Evaluer la performance diagnostique de la **bandelette urinaire**, réalisée sur des urines recueillies par stimulation vésicale ou par sondage urinaire, en prenant l'**ECBU** comme gold standard pour le diagnostic d'infection urinaire.
- Etudier les facteurs de risques associés à l'**échec** de la technique de stimulation vésicale.

## 2.2. Les critères d'évaluation

### 2.2.1. Le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la contamination des urines. Celle-ci est définie par :

- une culture polymicrobienne  $\geq 2$  germes, quel que soit le seuil,
- ou la présence d'un germe non uropathogène (*Lactobacilles*, *Staphylocoque Coagulase négative*, *Corynébactérium*),
- ou une bactériurie  $< 10^4$  UFC/ml pour le sondage vésical et  $< 10^5$  UFC/ml pour les urines de milieu de jet recueillies par stimulation vésicale,
- ou une leucocyturie  $< 10^4$ /ml,
- une culture stérile (absence de germe) définit l'absence d'infection urinaire et l'absence de contamination.

### 2.2.2. Les critères de jugement secondaires

La douleur sera évaluée à l'aide de l'échelle EVENDOL (34) (validée en français) mesurée à 3 moments différents:

Le **Temps 1**, avant la désinfection quelle que soit la technique utilisée.

Le **Temps 2**:

Pour la stimulation vésicale, la douleur sera évaluée dès les premières secondes de la manœuvre, c'est à dire dans les 10 premières secondes du tapotement sus pubien.

Pour le sondage vésical, la douleur sera évaluée à l'introduction de la sonde urinaire dans l'urètre.

**Temps 3** : 1 minute après la fin de la manœuvre.

Pour les enfants chez qui 2 manœuvres de stimulation ont été nécessaires, la valeur à la deuxième manœuvre sera utilisée pour l'analyse.

La performance diagnostique de la bandelette urinaire sera établie grâce à la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative (Se, Sp, VPP et VPN) en prenant comme Gold Standard l'ECBU. La performance diagnostique, ainsi que la précision, seront

établies dans chacun des deux groupes, c'est-à-dire pour chaque mode de recueil. Une infection urinaire à la BU et à l'ECBU sera objectivée de la façon suivante : une infection urinaire à la **BU**, BU « positive », est définie par la présence de leucocytes au moins « faible » ou « + » et/ou des nitrites positifs. Une infection urinaire à l'**ECBU** est définie par une leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml et des germes  $\geq 10^5$  UFC/ml pour les urines de milieu de jet (stimulation vésicale) et  $\geq 10^4$  UFC/ml pour le sondage urinaire. Un résultat de culture stérile à l'ECBU (absence de germe) définit l'absence d'infection urinaire et l'absence de contamination.

L'étude des facteurs de risque d'échec ne concerne par définition que les patients du groupe stimulation vésicale. Notre étude préliminaire sur la stimulation vésicale (33) montrait un taux d'échec de 40 % pour les nourrissons. L'échec est défini par l'absence d'un recueil d'urine après 2 tentatives de stimulation vésicale espacées de 20 minutes ou un recueil d'urine dont le volume est inférieur à 2 ml. Les **facteurs de risques d'échec** potentiels que nous allons étudier sont : la douleur évaluée aux temps 1 et 2 telle que définie ci-dessus (critère d'évaluation secondaire 1), à l'aide de l'échelle EVENDOL, le poids (en kg), le sexe, l'âge (en mois), la dernière prise alimentaire (délai avant le recueil d'urine en heures), le délai depuis la dernière miction (délai entre le recueil d'urine et la dernière miction, en minutes).

### 2.3.Type d'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, prospective, en ouvert, multicentrique, d'équivalence, comparant 2 groupes : stimulation vésicale versus sondage urinaire. Cette étude est réalisée dans les services d'urgences pédiatriques de 4 hôpitaux : le Centre Hospitalier Universitaire de Nice-Lenval, le Centre Hospitalier Universitaire de Lille, le Centre Hospitalier Général de Grasse et le Centre Hospitalier Général d'Antibes. 770 nourrissons de moins de 6 mois seront inclus : 480 dans le groupe « stimulation vésicale » et 290 dans le groupe « sondage urinaire ». La durée totale de la phase d'inclusion est de 2 ans. La durée individuelle de participation est de 1 jour.

## 2.4. Population d'étude

### 2.4.1. Critères d'inclusion

- Nourrissons âgés de moins de 6 mois
- Suspects d'infection urinaire fébrile (21), se définissant par :
  - o Fièvre > 39° isolée
  - o Ou fièvre avec antécédent d'infection urinaire ou de néphropathie
  - o Ou fièvre mal tolérée (frissons, marbrures, cyanose) à l'examen clinique
  - o Ou fièvre depuis plus de 48 heures
- Nourrissons de moins de 3 mois avec fièvre > 38°
- Pour lesquels le consentement écrit d'un parent ou du titulaire de l'autorité parentale a été obtenu
- Bénéficiaires ou affiliés à un régime d'assurance maladie

### 2.4.2. Critères de non inclusion

- Nourrissons présentant des signes de détresse vitale (respiratoire et/ou circulatoire et /ou neurologique)
- Nourrissons présentant des contre-indications au sondage urinaire (lésion urétrale, sténose urétrale)

## 2.5. Déroulement de l'étude

### 2.5.1. Formation des participants à l'étude au préalable

Afin de nous assurer que la procédure de stimulation vésicale sera réalisée identiquement par les investigateurs de chacun des centres participants, nous prévoyons :

- une mise à disposition de documents (manuscrit/vidéo) expliquant en détail les modalités de la procédure

- une réunion de formation initiale avec les investigateurs associés de chaque centre au moins 2 mois avant le début de l'étude avec présentation de la procédure (manuscrit/vidéo) et démonstration de la technique sur un mannequin nourrisson basse fidélité. A l'issue de cette réunion, chacun des investigateurs devra former son personnel soignant.
- une réunion de consolidation de cette formation au moins 1 mois avant le début de l'étude (en respectant un intervalle de 1 mois entre la réunion de formation initiale et la réunion de consolidation) en vue, d'une part, de vérifier la bonne diffusion de la procédure au sein des équipes et, d'autre part, de répondre à d'éventuelles questions d'ordre pratique.
- Une réunion téléphonique semestrielle durant la période de l'étude (soit 4 sur 2 ans) afin de vérifier la bonne réalisation de la procédure tout au long des inclusions.

#### 2.5.2. Sélection et inclusion

Les parents d'enfants vus en consultation aux urgences dans les centres d'inclusion et répondant aux critères de sélection se verront proposer la participation de leur enfant à l'étude. Une information orale complète leur sera délivrée par un médecin investigateur qui répondra ensuite à leurs questions. Une note d'information écrite leur sera également remise. En cas d'accord, et après un délai de réflexion, le consentement éclairé sera signé par les deux parents ou le titulaire de l'autorité parentale. L'investigateur recueillera le consentement écrit des parents. L'inclusion dans l'étude ne devra toutefois pas entraîner de retard dans la prise en charge qui pourrait occasionner une perte de chance pour l'enfant. Une fois le consentement éclairé signé, l'inclusion dans l'étude sera effective et l'enfant sera randomisé dans l'un des deux groupes : groupe expérimental avec recueil d'urine par stimulation vésicale ou groupe contrôle avec recueil d'urine par sondage urinaire.

#### 2.5.3. Phase de prélèvement

Le recueil des urines est réalisé dans le cadre de la prise en charge habituelle des enfants se présentant avec une suspicion d'IU fébrile : seul le mode de prise en charge du recueil est à l'étude.

Suivant le fonctionnement de chaque établissement, l'enfant sera installé avec ses parents dans la salle d'examen. Après prescription médicale, l'équipe para médicale ira au chevet du patient afin d'y réaliser la toilette antiseptique de la région périnéale et d'effectuer le prélèvement par une des méthodes suivante :

Pour la stimulation vésicale (groupe expérimental) :

- Procédure habituelle de désinfection des organes génitaux externes : toilette au Dakin à l'aide de compresses stériles, et rinçage à l'eau stérile.
- La technique de stimulation vésicale nécessite la présence de 3 personnes (1 parent et 2 personnels soignants)
  - o La première (le parent) maintient l'enfant sous les aisselles, jambes pendantes.
  - o La deuxième réalise la technique de stimulation comme décrite précédemment.
  - o La troisième lance le chronomètre dès le début de la stimulation, et recueille les urines de 2ème jet dans un pot stérile. Afin d'assurer une analyse complète des urines, l'échantillon devra contenir un volume minimal de 2 ml.
- En cas d'échec de la 1<sup>ère</sup> tentative, la technique sera renouvelée 1 seule fois à 20 min, après avoir fait boire l'enfant (33). En cas de nouvel échec (défini soit par l'absence d'urine malgré 2 tentatives de stimulation vésicale espacées de 20 minutes, soit par un volume d'urine inférieur à 2 ml à l'issue de la 2ème tentative), les urines seront alors récoltées via le sondage vésical. Les données de ces enfants ne seront pas incluses dans l'analyse du critère de jugement principal mais seront utilisées pour la recherche des facteurs de risque d'échec de la technique de stimulation vésicale.

Pour le sondage urinaire (groupe contrôle) :

- Le sondage urinaire sera réalisé par un soignant présent selon les recommandations et les pratiques habituelles. Ces recommandations et pratiques habituelles seront vérifiées et validées avec chacun des centres lors de la réunion de formation initiale.
- En cas d'échec de la 1<sup>ère</sup> tentative, la technique sera renouvelée 1 seule fois à 20 minutes, après avoir fait boire l'enfant. En cas de nouvel échec il sera noté un échec pour la technique dans le cadre de l'étude. Néanmoins dans le cadre du soin et devant la nécessité d'obtenir

des urines un autre mode de prélèvement laissé à l'appréciation du praticien en charge sera utilisé.

## 2.6. Randomisation

Les patients seront randomisés dans un des 2 groupes de l'étude : **groupe intervention** (recueil des urines par stimulation vésicale) ou **groupe contrôle** (recueil des urines par sondage vésical). La randomisation sera réalisée de manière centralisée à la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nice (DRCI) après signature du consentement éclairé par les deux parents et vérification des critères d'inclusion. L'investigateur devra se connecter au cahier d'observation électronique dédié à l'étude (réalisé avec le logiciel Open Clinica®) et ouvrir un nouveau dossier patient en renseignant la première lettre du nom, la première lettre du prénom et la date de naissance de l'enfant. En retour il lui sera communiqué automatiquement (module de randomisation Inclusio) par mail le numéro d'inclusion du patient et le bras de randomisation. La randomisation pourra ainsi être effectuée rapidement, 24h/24, 7 jours sur 7. Dans cette étude la randomisation sera stratifiée sur le centre. Les listes de randomisation seront réalisées à l'aide du logiciel nQuery Advisor® v 7.0 en prenant en compte le déséquilibre entre les groupes (technique des blocs, blocs de 7).

## 2.7. Recueil des données

### 2.7.1. Le cahier d'observation

Afin de permettre la collecte des données relatives à l'étude, un cahier d'observation (CRF) spécifique sera réalisé. La conception de ce CRF sera faite par l'Attaché de Recherche Clinique (ARC) en charge de la promotion de l'étude et le Data-Manager de la DRCI du CHU de Nice, en lien avec et sous la responsabilité de l'investigateur principal. Un contrôle qualité des données sera organisé sur le cahier d'observation électronique (e-CRF) par le promoteur au cours des visites de monitoring planifiées par les ARC promoteurs de la DRCI.

### 2.7.2. La base de données

Les données relatives à l'étude seront consignées dans un e-CRF. Celui-ci sera réalisé par le Data-Manager de la DRCI avec le logiciel OpenClinica®. Le paramétrage et la mise en place de l'e-CRF pour le recueil des données, incluant la formation des utilisateurs, seront sous la responsabilité de la DRCI. Les investigateurs se chargeront du recueil et de la saisie des données collectées aux cours de l'étude directement dans l'e-CRF avec l'aide de l'ARC de l'étude. Les données seront sécurisées par la création de droits d'accès spécifiques suivant le rôle des intervenants dans l'étude.

### 2.7.3. Le contrôle des données

Le contrôle de la qualité des données sera effectué sur l'e-CRF, à l'aide du dossier médical du patient par le promoteur, au cours des visites de surveillance planifiées par l'ARC de la DRCI. Une fois les données finales entrées, leur validité et leur cohérence seront vérifiées par le Data-Manager de la DRCI. Tout au long de l'étude, toute modification apportée à la base de données sera enregistrée, ce qui permettra une piste d'audit complète. À la fin du processus de contrôle de la qualité, la base de données sera verrouillée et approuvée par l'investigateur principal et le Data-Manager de la DRCI. Aucune modification des données ne sera possible ensuite. La base de données verrouillée, ainsi que le rapport de gestion des données, seront ensuite transférés au statisticien pour analyse.

## 2.8. Analyses statistiques

### 2.8.1. Généralités

Les analyses statistiques seront effectuées par le biostatisticien de la DRCI de l'Hôpital Universitaire de Nice. Avant chaque analyse, les conditions d'application des tests utilisés seront



vérifiées. Les différents tests seront considérés comme significatifs au seuil de 5% (sauf indication contraire). Les variables continues seront décrites à l'aide du nombre d'observations (N), de la moyenne arithmétique (moyenne), de l'écart type, des valeurs minimales (MIN), médianes (médiane) et maximales (MAX). Les variables catégorielles seront résumées par les fréquences absolues (N) et relatives (%). L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide 7.1 (Copyright © 2017, SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

### 2.8.2. Caractéristique de la population

Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de la population seront listées et résumées par groupe. Conformément aux recommandations de CONSORT, les principales caractéristiques des patients seront comparées entre les deux groupes lors de l'inclusion.

### 2.8.3. Perdus de vue

La durée de participation à l'étude de chaque patient étant courte, nous prévoyons très peu de données manquantes, et aucun remplacement de ces données ne sera prévu.

### 2.8.4. Analyse du critère de jugement principal

Le taux de contamination sera présenté dans chaque groupe avec son intervalle de confiance (IC) à 95 %. L'équivalence sera évaluée si les 95 IC exacts de la différence entre les taux de contamination sont entièrement inclus dans l'intervalle [-20 %; 20 %].

Le taux d'échec (analyse bactériologique de l'urine non réalisée) de chaque technique sera également présenté, globalement et selon le motif de l'échec (urine non collectée, volume urinaire insuffisant, problème technique de laboratoire ...). Dans le groupe de stimulation vésicale, le taux d'échec sera indiqué après la première et la deuxième tentative, ainsi que la proportion de parents refusant la deuxième tentative. Comme il est recommandé pour les études d'équivalence, l'analyse principale sera effectuée sur la population per protocole. Il nous semble pertinent ici de ne pas

considérer, dans l'analyse, les patients en échec. En effet, un fort taux d'échec est attendu dans le groupe stimulation vésicale (de l'ordre de 40 %) et le remplacement de ces données manquantes de l'ECBU pour réaliser l'analyse ne semble pas pertinent et donner lieu à des résultats trop biaisés dans la comparaison des taux de contamination. En revanche la prise en compte du taux d'échec observé et de ses répercussions dans la discussion sur la pertinence de cette nouvelle technique est indispensable.

### 2.8.5. Analyse des critères secondaires

Le premier objectif secondaire a pour but de comparer la **douleur** au cours du prélèvement urinaire entre les 2 techniques. La douleur sera mesurée avant, pendant et après la technique de recueil. La mesure de l'intensité de la douleur sera réalisée grâce à l'échelle d'hétéroévaluation de la douleur EVENDOL. Cette échelle est composée de 5 items comportementaux simples, notés de 0 à 3, et donne en résultat un score final allant de 0 à 15. Les scores obtenus seront décrits à chaque temps en continu. Pour comparer la douleur entre les deux groupes, les scores seront analysés séparément au temps 2 (pendant le geste) et au temps 3 (1 min après le geste). Au temps 2, un modèle de régression type ANCOVA sera réalisé pour comparer la douleur des patients entre les groupes de prise en charge. La variable à expliquer sera le score de l'EVENDOL obtenu au temps 2 en continu. La variable dépendante testée sera le groupe de prise en charge. Le modèle sera ajusté sur la valeur du score EVENDOL obtenu au temps 1 (état de base) et sur le centre qui est un paramètre de stratification. Si deux stimulations sont nécessaires alors la valeur T2 sera celle mesurée lors de la 2<sup>ème</sup> stimulation. Au temps 3, la douleur est mesurée dans le but de vérifier si les patients ont retrouvé leur état de base 1 minute après le geste. Ainsi, le même modèle que précédemment décrit sera réalisé mais en prenant en compte la différence entre le score EVENDOL obtenu au temps 3 et le score obtenu au temps 1 (delta) en variable dépendante. Ce modèle permettra de comparer l'évolution de douleur induite entre les deux groupes.

Le second objectif a pour but d'évaluer la **performance diagnostique de la bandelette urinaire** réalisée sur des urines recueillies par stimulation vésicale ou par sondage urinaire, dans le diagnostic d'infection urinaire en comparaison avec l'ECBU considéré comme le Gold Standard. Pour évaluer la performance diagnostique de la bandelette urinaire, la sensibilité et la spécificité

seront calculées ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% calculés à l'aide de la méthode du score de Wilson. La valeur prédictive positive ainsi que la valeur prédictive négative seront aussi présentées. La précision diagnostique sera également précisée, définie comme la proportion de cas concordants qui est égale au rapport entre le nombre de cas correctement classés (infection urinaire oui/non) et le nombre total de sujets. Seuls les patients avec une bandelette urinaire et un ECBU évaluables seront pris en compte dans cette analyse.

Le troisième objectif a pour but d'étudier les facteurs de risques associés à l'**échec** de la technique de stimulation vésicale chez les patients ayant bénéficié de cette technique. Ainsi, seuls les sujets du groupe stimulation vésicale seront pris en compte dans cette analyse. L'échec est défini par l'absence d'un recueil d'urine après 2 tentatives de stimulation vésicale espacées de 20 minutes. Les enfants pour lesquels il n'y aura pas eu de recueil d'urine après la première tentative de stimulation et qui n'auront pas réalisé la deuxième tentative pour quelque raison que ce soit ne seront pas pris en compte ici. Les facteurs testés seront : la douleur (mesurée à T1 et à T2, variable quantitative), le diagnostic final d'infection urinaire (oui/non), le poids (en Kg), le sexe, l'âge (en mois), le délai entre la dernière prise alimentaire et la réalisation de la technique de stimulation vésicale (en heures), le délai depuis la dernière miction (délai supérieur ou inférieur à 1 heure avant le recueil d'urine). Un modèle de régression logistique sera réalisé. La variable dépendante sera le succès ou l'échec de la stimulation vésicale. Dans un premier temps, les différents facteurs de risques seront testés en univarié. Les variables ayant montré une association significative avec l'échec de la technique au seuil  $p < 0,2$  seront finalement incluses dans un modèle multivarié. Un ajustement du modèle sur le centre sera réalisé.

### 3. Discussion

Le diagnostic d'infection urinaire est difficile chez les nourrissons. En effet, les symptômes ne sont pas spécifiques : fièvre  $> 38^{\circ}\text{C}$  isolée depuis plus de 48 heures, vomissements, douleurs abdominales, irritabilité, léthargie, diminution de l'appétit, ictère (8,18). La prévalence des infections urinaires chez les enfants de moins de 2 ans est élevée, et un diagnostic précoce permet de diminuer leurs complications. Recueillir des urines chez un enfant n'ayant pas encore acquis la propreté est compliqué. *L'American Academy of Pediatrics* (16) recommande le sondage urinaire (8-14% de contamination) (22,23) ou le cathétérisme sus pubien (1-9% de contamination) (22,23). Ces modes de prélèvements ont montré leur efficacité mais ils sont invasifs et peu acceptés par les parents. De ce fait, ils sont très peu utilisés en France, et les équipes d'urgences pédiatriques préfèrent un mode de recueil moins invasif : la poche collectrice d'urine. Celle-ci est moins douloureuse pour les enfants, mais les urines recueillies sont souvent de mauvaise qualité, et entraîne donc des hospitalisations et des traitements antibiotiques en excès. L'idéal serait d'avoir un prélèvement d'urine peu invasif, facile à réaliser, fiable et peu coûteux.

La stimulation vésicale semble être un moyen de recueil d'urine adapté aux nourrissons. Les équipes de Tran (33), Herreros (31) et Altuntas (25) ont montré sa faisabilité. Peu d'études ont comparé la stimulation vésicale aux autres méthodes de recueil d'urine.

Herreros et al ont comparé la technique de la stimulation vésicale et le sondage urinaire chez 60 nourrissons de moins de 90 jours de vie. Les nourrissons inclus ont bénéficié des 2 méthodes de recueil. Le taux de contamination des urines recueillies par stimulation vésicale était de 5 %, et celui des urines recueillies par sondage urinaire était de 8 %.

Labrosse et al ont inclus 126 enfants de moins de 6 mois. 57 ont été inclus dans le groupe stimulation vésicale et 62 dans le groupe prélèvement invasif (sondage urinaire ou ponction sus pubienne). Le taux de contamination des urines était de 16 % (95 % CI : 8 %- 27 %) dans le groupe stimulation vésicale et de 6 % (95 % CI : 3 %- 15 %) dans le groupe prélèvement invasif. Cette différence n'est pas statistiquement significative. Mais cette étude a inclus peu de patient et manque de puissance.

Notre étude est la première à comparer des urines recueillies par stimulation vésicale et par sondage urinaire chez un nombre aussi important de nourrissons de moins de 6 mois. Cependant, elle présente plusieurs limites. Premièrement, idéalement, le patient devrait être son propre témoin, et chaque nourrisson devrait bénéficier des 2 techniques de recueil d'urine. Mais cela aurait été peu accepté par les parents, et ne nous semblait pas éthique. Deuxièmement, la définition de la contamination varie en fonction des différentes références retrouvées dans la littérature. L'examen permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de pyélonéphrite aigue avec certitude est la scintigraphie rénale au DMSA, mais cet examen n'est pas réalisable pour un nombre de nourrisson aussi conséquent du fait de son coût, et de sa pénibilité.

#### 4. Conclusion

Si notre hypothèse se révèle exacte, les nourrissons inclus dans cette étude auront bénéficié d'un prélèvement d'urine fiable et non invasif.

Cette étude a obtenu un financement du Ministère de la Santé dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique Inter-régional, avec un budget de 202 500 euros.

Les inclusions commenceront dès l'obtention du CPP, au cours de l'année 2019. Les résultats feront l'objet d'une autre thèse.

## Références bibliographiques

1. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 25 août 2007;335(7616):395-7.
2. Weiss S, Parker F. PYELONEPHRITIS: ITS RELATION TO VASCULAR LESIONS AND TO ARTERIAL HYPERTENSION. *Medicine (Baltimore)*. sept 1939;18(3):221.
3. Smellie JM, Hodson CJ, Edwards D, Normand ICS. Clinical and Radiological Features of Urinary Infection in Childhood. *Br Med J*. 14 nov 1964;2(5419):1222-6.
4. Hardy JD, Furnell PM, Brumfitt W. Comparison of Sterile Bag, Clean Catch and Suprapubic Aspiration in the Diagnosis of Urinary Infection in Early Childhood. *Br J Urol*. 1976;48(4):279-83.
5. Benito Fernández J, Sánchez Echániz J, Mintegui Raso S, Montejo Fernández M. [Urinary tract infection in infants: use of urine specimens obtained by suprapubic bladder aspiration in order to determine the reliability of culture specimen of urine collected in perineal bag]. *An Esp Pediatr*. août 1996;45(2):149-52.
6. McGillivray D, Mok E, Mulrooney E, Kramer MS. A head-to-head comparison: « clean-void » bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatr*. oct 2005;147(4):451-6.
7. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 23 août 2007;335(7616):386.
8. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics*. avr 1999;103(4):e54.
9. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009185.pub2/abstract>
10. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. juill 1993;123(1):17-23.

11. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics*. déc 2010;126(6):1074-83.
12. Pitetti RD, Choi S. Utility of blood cultures in febrile children with UTI. *Am J Emerg Med*. juill 2002;20(4):271-4.
13. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*. 1 sept 2016;170(9):848-54.
14. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr*. 1 oct 2012;101(10):1018-31.
15. Infection S on UT. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics*. 28 nov 2016;e20163026.
16. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*. déc 2016;138(6).
17. Finnell SME, Carroll AE, Downs SM, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Technical report—Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics*. sept 2011;128(3):e749-770.
18. Baumer JH, Jones RWA. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. déc 2007;92(6):189-92.
19. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *Eur Urol*. mars 2015;67(3):546-58.
20. Caron F. [Diagnosis and treatment of community-acquired urinary tract infections in adults: what has changed. Comments on the 2008 guidelines of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS)]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. janv 2010;39(1):42-8.
21. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. 2015 | Société Française de Pédiatrie [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.sfpediatrie.com/recommandation/prise-en-charge-des-infections-urinaires-de-l%E2%80%99enfant-recommandations-du-groupe-de>
22. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health*. août 2012;48(8):659-64.



23. Etoubleau C, Reveret M, Brouet D, Badier I, Brosset P, Fourcade L, et al. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures. *J Pediatr.* juin 2009;154(6):803-6.
24. Lau AY, Wong S-N, Yip K-T, Fong K-W, Li SP-S, Que T-L. A comparative study on bacterial cultures of urine samples obtained by clean-void technique versus urethral catheterization. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2007;96(3):432-6.
25. Altuntas N, Tayfur AC, Kocak M, Razi HC, Akkurt S. Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr.* mai 2015;174(5):577-82.
26. Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, Sánchez A, Cañete A, Gili P. Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age. *Paediatr Child Health.* 2015;20(6):e30-2.
27. Alam MT, Coulter JBS, Pacheco J, Correia JB, Ribeiro MGB, Coelho MFC, et al. Comparison of urine contamination rates using three different methods of collection: clean-catch, cotton wool pad and urine bag. *Ann Trop Paediatr.* mars 2005;25(1):29-34.
28. Teo S, Cheek JA, Craig S. Improving clean-catch contamination rates: A prospective interventional cohort study. *Emerg Med Australas EMA.* déc 2016;28(6):698-703.
29. Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr.* août 2000;137(2):221-6.
30. Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavit B. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2010;19(3):188-91.
31. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Pérez Seoane B, de la Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child.* janv 2013;98(1):27-9.
32. Labrosse M, Levy A, Autmizguine J, Gravel J. Evaluation of a New Strategy for Clean-Catch Urine in Infants. *Pediatrics.* 2016;138(3).
33. Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, Demonchy D, Caci H, Desmontils J, et al. Evaluation of the Bladder Stimulation Technique to Collect Midstream Urine in Infants in a Pediatric Emergency Department. *PLoS ONE [Internet].* 31 mars 2016 [cité 8 mars 2017];11(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816310/>
34. Fournier-Charrière E, Tourniaire B, Carbajal R, Cimerman P, Lassauge F, Ricard C, et al. EVENDOL, a new behavioral pain scale for children ages 0 to 7 years in the emergency department: design and validation. *Pain.* août 2012;153(8):1573-82.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Echelle EVENDOL

<b>Tableau. EVENDOL :</b>						
<b>échelle d'évaluation de la douleur (naissance à 7 ans)</b>						
Noter ce que l'on observe même si on pense que les symptômes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.						
	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	1 <sup>re</sup> évaluation à l'arrivée	
					Au « repos » <sup>1</sup> au calme	À l'examen <sup>2</sup> ou à la mobilisation
<i>(expression vocale ou verbale)</i> <b>pleure</b> et/ou <b>crie</b> et/ou <b>gémît</b> et/ou <b>dit qu'il a mal</b>	0	1	2	3		
<i>(mimique)</i> <b>a le front plissé</b> et/ou <b>les sourcils froncés</b> et/ou <b>la bouche crispée</b>	0	1	2	3		
<i>(mouvements)</i> <b>s'agite</b> et/ou <b>se raidit</b> et/ou <b>se crispe</b>	0	1	2	3		
<i>(positions)</i> <b>a une attitude inhabituelle</b> et/ou <b>antalgique</b> et/ou <b>se protège</b> et/ou <b>reste immobile</b>	0	1	2	3		
<i>(relation avec l'environnement)</i> <b>peut être consolé</b> et/ou <b>s'intéresse aux jeux</b> et/ou <b>communique avec l'entourage</b>	normale = 0	diminuée = 1	très diminuée = 2	absente = 3		
<b>Score total /15</b>						
<b>Date et heure</b>						
<b>Initiales évaluateur</b>						
<b>Score de 0 à 15. Seuil de traitement : 4/15</b>						

ANNEXE 2 : Article en anglais (soumission prévue dans la revue ClinicalTrial Journal)

## **Evaluation of the bladder stimulation, a non-invasive technique for urine collection, in infant less than 6 months to diagnose urinary tract infection: a randomized multicenter study.**

Demonchy D.(1)\*, Ciais C.(1)\*, Fontas E.(2), Berard E.(3), Bréaud J. (4), Rohrlisch PS.(5), Dubos F.(6), Guiguonis V.(7), Fortier C.(8), Desmontils J.(9), Donzeau D.(2), Haas H.(1), Tran A. (1)

Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice-Lenval, Service d'Urgences Pédiatriques, Nice, France (1), Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Nice, France (2), Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Néphrologie Pédiatrique, Nice, France(3), Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice-Lenval, Service de Chirurgie Pédiatrique, Nice, France (4), Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service d'Hématologie Pédiatrique, Nice, France (5), Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Service des urgences et maladies infectieuses pédiatriques, Lille, France (6), Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Service d'Urgences Pédiatriques, Limoges, France (7), Centre Hospitalier Général d'Antibes, Service d'Urgences Pédiatriques, Antibes, France (8), Centre Hospitalier Général de Grasse, Service d'Urgences Pédiatriques, Grasse, France (9)

\* Contributed equally to this work

**ABSTRACT**

**Background:** Febrile urinary tract infection (UTI) is common in infants and needs to be diagnosed quickly. This diagnosis is difficult in infant because symptoms are not specific and a good quality urinalysis is therefore essential for the diagnosis of IU certainty.

*The American Academy of Pediatrics (AAP)* recommends the supra pubic puncture (1-9% contamination) and urinary catheterization (8-14% contamination) but those are invasive. Recent studies have shown a new method of collecting urine that is noninvasive, quick and safe: the bladder stimulation. However, few data are known on bacterial contamination rates using this technique.

We hypothesize that the bladder stimulation is a technique for obtaining urine with a contamination rate equivalent to those obtained by bladder catheterization, in the diagnosis of febrile urinary tract infection in infants under 6 months of age.

**Methods/design:** The trial aims to assess equivalence, regarding bacterial contamination, of urinary samples collected using urinary catheterization and urinary samples collected using bladder stimulation to diagnose UTI. Seven hundred seventy infants under of 6 months, who visit for unexplained fever without any source, in one of four Pediatric Emergency Department in France will be enrolled. Randomization will preset which child will benefit from bladder stimulation or urinary catheterization. The primary endpoints will be the validity of the urine sample, assessed by the presence of a contamination on bacterial culture.

**Discussion:** Only few studies have evaluated the bacterial contamination of urine sample collected using bladder stimulation. Due to the high prevalence of suspected urinary tract infection, a high recruitment rate is achievable. As we analyze patients with isolated fever, the medical risk is not different that the routine clinical cares.

If our hypothesis is true and the rate of urine contamination collected by bladder stimulation is acceptable, the infants included in the study will have benefited from a non-invasive and reliable means of collecting urine.

**Trial registration:** ID RCB 2018-A01014-51

**Keywords:** Bladder stimulation, urinary tract infection, contamination, urine specimen collection, infant, feasibility study.

## BACKGROUND

Urinary tract infection (UTI) is common in infants and needs to be diagnosed quickly. The risk for urinary tract infection before the age of 2 years is about 1- 4 % in boys and 3- 8 % in girls (1, 2). A delay in diagnosis exposes to severe complications: renal scarring (7.2- 15 %), high blood pressure (0.7- 35 %), kidney failure (0.4 %) and severe sepsis (5.6- 9.3 %) (1,3,4). In infants, as symptoms are not specific (unexplained fever of 38°C or higher, vomiting, lethargy, irritability, jaundice, poor feeding, abdominal pain, hematuria), the diagnosis of UTI requires a good quality of the urine sample, (5,6) that is not easy for infant before potty training.

In routine, different techniques exist to collect urine samples in these children: supra pubic aspiration, catheterization, urine collection bag and clean catch urine. *The American Academy of Pediatrics* (AAP) recommends supra pubic aspiration (1-9 % bacterial contamination) (7–9) and urinary catheterization (8-14 % bacterial contamination) (7–9) for collecting urine but these techniques are invasive and painful. The sterile bag is a non-invasive method of urine collection, but with a high bacterial contamination rates (26-62 %) (4,6) leading to unnecessary antibiotic treatment. Finally, clean catch urine is an accepted urine sample to diagnose UTI according to the recommendations (13-27 % of bacterial contamination) (8,11–14) but this method is only possible for potty-trained children.

Recent studies have shown that bladder stimulation, which consists of pubic tapping and lumbar massage, would be a new, effective, non-invasive and safe method of collecting urine in infants. Tran et al (15) showed that bladder stimulation seems to be efficient in obtaining midstream urine in 142 infants under walking age. The success rate decreased with age from 88.9% (newborn) to 28.6% (>1 y) ( $p = 0.0001$ ) and with weight, from 85.7% (<4 kg) to 28.6% (>10 kg) ( $p = 0.0004$ ). Altuntas et al (11) include 127 term newborn. Bladder stimulation and lumbar paravertebral massage maneuvers were applied. The success rate of urine collection was 78 % within 5 min of starting the stimulation maneuvers. Herreros et al (16) showed that the sensitivity and specificity of urine cultures obtained using bladder stimulation in 60 infants < 90 days old were accurate and the contamination rate was low (5%).

Microscopy and culture are the preferred methods for diagnosing UTI (6). However, we do not have data

from robust study on the bacterial contamination rate for urine sample using this new technique in infants < 6 months. We hypothesize that the bladder stimulation is a technique for obtaining urine with a contamination rate equivalent to those obtained by bladder catheterization, in the diagnosis of febrile urinary tract infection in infants under 6 months of age.

If our hypothesis is true and the rate of urine contamination collected by bladder stimulation is acceptable, the infants included in the study will have benefited from a non-invasive and valid means of collecting urine.

## METHODS/DESIGN

### Aim of the trial

The aim of the trial is to assess equivalence, regarding bacterial contamination, of two techniques for urine sample collection, bladder stimulation versus urinary catheterization in infants less than 6 months suspected to have an UTI.

### Primary and secondary outcomes

Primary outcome is the bacterial contamination, defined as a growth of two or more micro-organisms, or the presence of a non-uropathogenic germ (lactobacilli, *Staphylococcus Coagulase negative*, *Corynebacterium*), or a bacteriuria less than  $10^4$  CFU / ml for bladder catheterization and less than  $10^5$  CFU / ml for clean catch urine collected by bladder stimulation, or leukocyturia less than  $10^4$  / ml. (6, 7, 17–19). To choose these criteria, we assumed that the clean catch urine collected via the bladder stimulation was at least as good as the clean catch urine obtained during the urination of the continent infants. The principle of the clean catch urine being to avoid contamination by commensal flora of the urethra, there should be no difference in quality between these two modes of collection. A sterile culture result (absence of germ) defines the absence of urinary tract infection and the absence of contamination.

We will calculate the bacterial contamination rates for the two techniques as the ratio between the number of cyto-bacteriological testing of urine presenting a contamination and the number of cyto-bacteriological testing of urine carried out in each group.

Secondary outcomes will assess the discomfort of the technique, the diagnostic performance of the urinary dipstick using both techniques of urine sample collection and the risk factors associated with the failure of the bladder stimulation.

The discomfort of the technique will be evaluated at different times of the procedure using the EVENDOL scale (20) (validated tool to evaluate pain in infants from birth to 7 years old in the context of the emergency room): Time 1: before disinfection, Time 2: For bladder stimulation, the discomfort will be evaluated when the technique is started. For urinary catheterization, the discomfort will be evaluated when catheter is introduced into the urethra. Time 3: For both techniques, the discomfort will be evaluated 1 minute after the end of the maneuvers (end of the miction for bladder stimulation and removal of catheter for urinary catheterization). At the end of the maneuvers, the infant is put back in the arms of his parents. For children who will have had two stimulation maneuvers (cf infra: Intervention), scores registered during the second maneuver will be considered for the analysis.

The diagnostic performance of the urinary dipstick will be established through sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value (Se, Sp, VPP and VPN) and accuracy taking urine culture as Gold Standard. A urinary infection with urinary dipstick, "positive urinary dipstick", is defined by the presence of leukocytes at least "low" or "+" and/or positive nitrites.

Risk factors potentially associated with the failure of the bladder stimulation technique (no urinary or quantity < 2 ml) that we will study are: pain, weight (in kg), sex, age (in months), time since last meal (delay between the time when we collect urine sample and the time of the last meal, in minutes), time since last urination (delay between the time when we collect urine sample and the time of the last urination, in minutes).

#### **Design/setting/participants**

Our study is a prospective multicenter randomized clinical trial. This research is conducted in 4 Pediatric Emergency Departments: the University Children's Hospital of Nice (France), the University Hospital of Lille (France), the General Hospital of Grasse (France), and the General Hospital of Antibes (France). The regional ethics committee approved the trial protocol (*Comité de Protection des Personnes Sud-*

*Méditerranée V*, ID RCB: 2010-A00784-35). The study has been registered in the ClinicalTrials.gov protocol registration system (NCT XXXXXX). (ref). Seven hundred seventy infants under the age of 6 months suspected to present UTI will be included: 480 in the bladder stimulation group and 290 in the urinary catheterization group.

Inclusion criteria are: infants under the age of 6 months, urine sample required for the diagnosis of an UTI and signed parental consent.

Exclusion criteria are: vital distress signs, and a contraindication to bladder catheterization (external genitalia or bladder malformation).

The total duration of inclusion will be 2 years. The duration of participation of the patient will be 1 day.

#### **Intervention**

The bladder stimulation technique is performed following genital cleaning with a 2 % castile soap, which is part of the sterile clean catch urine collection cup kit. For the technique, infants will be held under their armpits by a parent over the bed, with legs dangling in males and hips flexed in females. The nurse or technician will then alternate between bladder stimulation maneuvers: gentle tapping in the suprapubic area at a frequency of 100 taps per minute alternated with lumbar paravertebral massage maneuvers. These 2 maneuvers will be alternated every 30 seconds until the urine is obtained with a maximum duration of 3 minutes. In case of failure, the maneuver can be repeated after 20 minutes . es. In case of failure of the 2 attempts, urine will be collected by urinary catheterization.

The urinary catheterization will be carried out by a nurse or technician present according to the usual recommendations and practices. These usual recommendations and practices will be verified and validated with each of the centers at the initial training meeting.

The urine was immediately sent to the laboratory in urine culture tubes. An initial analysis of all samples using Multistix colorimetric test strips for determination of nitrite and leukocyte esterase was performed. The urine was inoculated with 10 µL calibrated loop in parallel in URI SELECT medium (chromogenic medium). Samples were then incubated at an ambient air temperature of 37°C. Urine culture results were evaluated after 24 h. Samples without any growth or less than minimum colony counts were considered to be negative. The identification of bacteria growing in positive culture

was based on biochemical reaction. When evaluation after 24 h of incubation was not clear, plates were checked again after 48 h.

#### **Randomization:**

Patients will be randomized into one of the 2 study groups: Intervention group (collecting urine by bladder stimulation) and Control group (collecting urine by bladder catheter). Having obtained written informed consent from both parents, and after verifying the selection criteria, the investigator in each center will proceed to randomization. Randomization will be integrated in the electronic case report file (e-CRF) devised specifically for the study with Open Clinica® software. Using their personal access details to login, the investigator will provide the necessary patient information (i.e. the first letter of their first and last name and their date of birth) for random allocation to treatment by the online randomization module (Inclusio®). Randomization can then take place around the clock, 7 days a week. The treatment group and inclusion number for the patient will then be relayed to the investigator. The patient's trial records will then be created automatically, allowing data to be entered.

Randomization will be performed centrally at the Delegation for Clinical Research and Innovation of Nice University Hospital (DRCI). The randomization will be stratified on the participating centers. The randomization lists will be carried out using nQuery Advisor® v 7.0 software, allowing the unbalanced size of the groups (block technique; the size of the blocks is not precised to preserve randomization).

#### **Power calculation**

There are, to date, no data concerning contamination rate of urine sample collected using the bladder stimulation technique. In the literature, the average contamination rates associated with bladder catheterization and clean catch urine are about 10% and 20% respectively (8,11,16).

As we discuss previously, we consider that we can assume that the contamination rate with bladder stimulation is of the same order of magnitude as with the clean catch urine. We then hypothesize a contamination rate of 20% with bladder stimulation. Our study hypothesis is that contamination rate with the techniques studied, bladder catheterization and clean catch urine through bladder stimulation, are equivalent.

Following AAP guidelines (7) that specifies that clean catch urine is an acceptable technique of urine collection in the diagnosis of UTI, we consider that until a threshold of 30% for contamination rate, clean catch urine is still interesting regarding its non-invasiveness. Indeed, we consider an equivalence limit of 20% compare to the contamination rate with the bladder catheterization to assess equivalence between the two techniques.

The tested statistical hypothesis, will be:

$$H_0: |P_{Bladder\ catheterization} - P_{Bladder\ stimulation}| \geq 0.20$$

Versus

$$H_1: |P_{Bladder\ catheterization} - P_{Bladder\ stimulation}| < 0.20$$

Assuming a type I error rate of 5% and a power of 90%, the sample size required is 260 children per arm (nQuery Advisor® v 7.0). From our preliminary study we anticipate that bladder stimulation technique will fail in 40% of the children. Then we need to enroll 434 patients to meet expected sample size in this group. If we consider 10% patients more to allow for incomplete data or technical problems, we will include 480 patients in the bladder stimulation arm and 290 in the bladder catheterization arm for a final sample size of 770 children.

#### **Statistical analysis**

##### **General considerations**

The statistical analyses will be performed by the biostatistician of the DRCI at the Nice University Hospital. Before each analysis is performed, the conditions for the application of the tests that were used will be verified. The various tests will be considered significant at a threshold of 5% (unless otherwise specified). Continuous variables will be described using the number of observations (N), arithmetic mean (Mean), standard deviation, minimum (MIN), median (Median), and maximum (MAX) values. Categorical variables will be summarized by absolute (N) and relative frequencies (%). The statistical analysis will be performed using SAS Enterprise Guide 7.1 software (Copyright (c) 2017 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

##### **Disposition of patients**

According to the CONSORT 2010 statements, a flow diagram of the progress through the phases (enrollment, allocation, follow-up, and analysis) of this study will be presented.

### **Demographic and baseline characteristics**

Baseline demographics and clinical characteristics data will be listed and summarized by group. As recommended by the CONSORT guidelines, the principal characteristics of the patients will be compared between the two groups at inclusion, but no statistical analysis of this will be performed. The comparability of the two arms will be assessed clinically rather than statistically.

### **Missing data**

According to the short duration of the participation to the study for each patient we expect few missing data and no data replacement is planned.

### **Models adjustment**

The statistical models that are constructed will be adjusted in the first instance by center, which is a stratification parameter of randomization. With the aim of taking into account the potential confounding that may persist despite the randomization the adjustment may be completed by factors that would be clinically imbalanced between groups at baseline.

### **Analysis of primary endpoint**

The contamination rate will be presented in each group with its 95% confidence interval (CI). Equivalence will be assessed if the exact 95CI of the difference between the contamination rates is entirely included in the interval [-20% ; 20%].

The rate of failure (urine bacteriological analysis not done) of each technique will be also presented, globally and according to the reason of the failure (urine not collected, insufficient volume of urine, laboratory technical problem...). In the bladder stimulation group the failure rate will be given after the first and second attempt as well as the proportion of parents refusing the second attempt.

As it is recommended for equivalence studies the main analysis will be run on the per-protocol population. Furthermore, in this non therapeutic trial, it seems relevant to exclude with a failure as already mentioned. Indeed, as a high rate of failure is expected (40% in the bladder stimulation group), replacement of CBEU missing data would lead to a potentially biased comparison of the techniques. Rather, it seems more adequate to discuss our results and the relevance of the bladder stimulation in the light of the observed failure rates.

### **Analysis of secondary endpoints**

Discomfort (Evedol score) during the intervention will be compared between the two groups using an analysis of covariance with Evedol during intervention as the dependent variable and the group as the variable of interest. The model will be adjusted on the Evedol score at baseline and the center (stratification parameter). Potential other confounding factors may be considered as described above (§ models adjustments). The same analysis will be rerun to compare discomfort after the intervention.

Diagnostic performance for UTI diagnosis of the dipstick using urine collected through catheterization or stimulation will be assessed considering urine culture as the Gold Standard. Se, Sp VPP and VPN will be calculated, as well as their 95% CI using Wilson's score method. Accuracy will be also presented. Only patients with an evaluable dipstick and CBEU will be included in this analysis.

Associations between potential risk factors (described in the "outcome" paragraph) and bladder stimulation success will be studied using a logistic regression model with the dependent variable being the success of the stimulation. Univariate logistic regressions will be performed to select the risk factors significantly associated with bladder stimulation success that have a p-value  $\leq 0.20$ . These risk factors will then be included in a multivariate regression model. Finally, the multivariate model will be adjusted as planned above (§ models adjustment). The OR and their 95% CIs will be provided. This analysis will be performed on all patients in the experimental group who underwent bladder stimulation; infants with an observed urine collection failure at the the first attempt and who will not do the second attempt will not be included in this analysis.

### **Data management**

#### **The database**

The data for the study will be recorded in the e-CRF. This will be implemented by the Data Manager of the DRCl using OpenClinica® software. Specification of parameters and the implementation of the e-CRF for data collection, including user training, will be the responsibility of the Department of Clinical Research and Innovation.

The investigators along with the clinical research assistants in each center will take responsibility for the data collection and for entering it directly into the e-CRF. The data will be securely stored, with specific access rights granted to members of the study team according to their role in the study.



### **Data quality control**

Data quality control will be performed on the e-CRF, using the patient medical file by the sponsor, during the planned monitoring visits by the DRCI Clinical Research Officer.

Once the final data have been entered, their validity and coherence will be checked by the Data Manager of the DRCI, and any requests for verification issued. Throughout the study, any modifications to the database will be recorded, thereby enabling a full audit trail.

At the end of the quality control process, the database will be locked and signed off by the principal investigator, the data manager, and the head of biometrics department at the DRCI. No modification of the data will be possible after this time.

The locked database, together with the data management report, will then be transferred to the statistician for analysis.

### **Safety**

All side effects in relation to the bladder stimulation or the bladder catheterization will be documented during the duration of the trial and will be reported to the sponsor without delay. These data will be provided for the periodical review of a Data and Safety Monitoring Board.

### **DISCUSSION**

The diagnosis of UTI in infants is difficult because the symptoms are not specific: fever  $> 38^{\circ}$  for more than 48h without any source, vomiting, abdominal pain, apathy, irritability, anorexia, jaundice (5,21).

The risk to have a urinary tract infection before the age of 2 is high (1,2). Because a delay in diagnosis may expose infant to severe complications it's important to do the diagnosis. The diagnosis of UTI requires collecting urine sample using different techniques, quite invasive for infants before potty training, according to the AAP recommendations. Clinician's choice on the technique should be guided as follows: the best quality of the urine sample, the least invasive, the safest and quickest technique and potentially the least expensive.

Our team (15) assessed previously the bladder stimulation technique to obtain a clean-catch urine sample in infants with a success rate decreasing with age from 88.9 % (newborn) to 28.6 % ( $> 1$  year),

justifying why we have decided to include infants less than 6 month.

Cytobacteriological examination of urine (CBEU) is the only test that can positively confirm the diagnosis of urinary tract infection.

However, improperly collected specimens or incorrect interpretation of test results may contribute to under or over diagnosis of UTI.

In order to have the best quality of urinalysis, the *American Academy of Pediatrics (AAP)* recommends supra pubic aspiration (1-9 % bacterial contamination) (7-9) and urinary catheterization (8-14 % contamination) (7-9) for collecting urine but these techniques are invasive and painful. Few studies compared the bladder stimulation with other techniques.

Herreros et al (16) compared clean-catch standardized stimulation technique and bladder catheterization in 60 infants under 90 days old. Clean-catch technique sensitivity was 97 % (95 % CI 82 % to 100 %) and specificity was 89 % (95 % CI 65 % to 98 %). The contamination rate of clean catch samples was lower (5 %) than the contamination rate of catheter specimens (8 %). But this study concerns only a small sample of infants under 90 days old.

In the present study, we hypothesize that the bladder stimulation is a technique for obtaining urine with a contamination rate equivalent to those obtained by urinary catheterization, in the diagnosis of febrile urinary tract infection in infants under 6 months of age in a large sample of 770 infants.

However, our study has limitations. Ideally, clean-catch urine would have been compared with urine obtained using a suprapubic aspiration or urinary catheterization in the same infant (22) but this method is time consuming and, particularly, the design study is quite difficult to be accepted by parents for ethical considerations.

If our hypothesis is true, infants included in the study will have benefited from a non-invasive and valid means of collecting urine. Moreover, this new method of collecting urine, instead of carrying out an invasive sampling, allows a better acceptability by the parents.

Bladder stimulation is a simple, non-invasive and safe technique for collecting urine in an infant suspected of having a urinary tract infection with a significant success rate (60 % in infants under 6 months of age) and a reasonable collection time in a patient in pediatric emergency unit.

**Trial status**

This trial protocol is published using Version 0.0 on 05/04/2018 as approved by the ....

Recruitment started on ... and is estimated to be completed in ...

**Abbreviations**

AAP : American Academy of Pediatrics; CRA : clinical research associate; e-CRF : electronic case report form; DRCI : Delegation for Clinical Research and Innovation of Nice University Hospital; CBEU: cytobacteriological examination of urine; UTI : Urinary Tract Infection;

**Funding**

This trial is entirely funded within the scope of the Clinical Research Hospital Program by a grant from the French Ministry of Health (PHRC-interrégional

2017 / GIRCI méditerranée). The funders had no influence on the design of the study, in the writing of this manuscript or in the decision for publication.

**Sponsor**

This work is sponsored by the .....for regulatory and ethic submission.

**Availability of data and materials**

Not applicable.

**Consent for publication**

Not applicable

**Competing interest**

The authors declare that they have no competing interests

## References:

1. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009185.pub2/abstract>
2. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr.* juill 1993;123(1):17-23.
3. Toffolo A, Ammenti A, Montini G. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review. *Acta Paediatr.* 1 oct 2012;101(10):1018-31.
4. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, et al. Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics.* déc 2010;126(6):1074-83.
5. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics.* avr 1999;103(4):e54.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management* [Internet]. London: RCOG Press; 2007 [cité 5 avr 2017]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50606/>
7. SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics.* déc 2016;138(6).
8. Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health.* août 2012;48(8):659-64.
9. Etoubleau C, Reveret M, Brouet D, Badier I, Brosset P, Fourcade L, et al. Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures. *J Pediatr.* juin 2009;154(6):803-6.
10. Lau AY, Wong S-N, Yip K-T, Fong K-W, Li SP-S, Que T-L. A comparative study on bacterial cultures of urine samples obtained by clean-void technique versus urethral catheterization. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2007;96(3):432-6.
11. Altuntas N, Tayfur AC, Kocak M, Razi HC, Akkurt S. Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr.* mai 2015;174(5):577-82.
12. Alam MT, Coulter JBS, Pacheco J, Correia JB, Ribeiro MGB, Coelho MFC, et al. Comparison of urine contamination rates using three different methods of collection: clean-catch, cotton wool pad and urine bag. *Ann Trop Paediatr.* mars 2005;25(1):29-34.
13. Teo S, Cheek JA, Craig S. Improving clean-catch contamination rates: A prospective interventional cohort study. *Emerg Med Australas EMA.* déc 2016;28(6):698-703.
14. Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavit B. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract

- infection in children. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2010;19(3):188-91.
15. Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, Demonchy D, Caci H, Desmontils J, et al. Evaluation of the Bladder Stimulation Technique to Collect Midstream Urine in Infants in a Pediatric Emergency Department. *PLoS ONE* [Internet]. 31 mars 2016 [cité 8 mars 2017];11(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816310/>
  16. Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, Sánchez A, Cañete A, Gili P. Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age. *Paediatr Child Health.* 2015;20(6):e30-2.
  17. Infection S on UT, Management SC on QIA. 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.* 28 août 2011;peds.2011-1330.
  18. pédiatrie S canadienne de. Le diagnostic et la prise en charge des infections urinaires chez les nourrissons et les enfants | Documents de principes et points de pratique | Le diagnostic et la prise en charge des infections urinaires chez les nourrissons et les enfants | Société canadienne de pédiatrie [Internet]. [cité 24 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cps.ca/fr/documents/position/infections-urinaires-nourrissons-et-les-enfants>
  19. Diagnostic et traitement de l'infection urinaire de l'enfant | [www.swiss-paediatrics.org](http://www.swiss-paediatrics.org) [Internet]. [cité 5 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.swiss-paediatrics.org/fr/paediatrica/vol24/n4/diagnostic-et-traitement-linfection-urinaire-lenfant>
  20. Fournier-Charrière E, Tourniaire B, Carbajal R, Cimerman P, Lassauge F, Ricard C, et al. EVENDOL, a new behavioral pain scale for children ages 0 to 7 years in the emergency department: design and validation. *Pain.* août 2012;153(8):1573-82.
  21. Baumer JH, Jones RWA. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* déc 2007;92(6):189-92.
  22. Labrosse M, Levy A, Autmizguine J, Gravel J. Evaluation of a New Strategy for Clean-Catch Urine in Infants. *Pediatrics.* 2016;138(3).

ANNEXE 3 : Rapport d'évaluation (PHRC-I 2017)**Rapport Evaluation Scientifique et Méthodologique PHRC Interrégional 2017  
GIRCI PACA**

**Titre du Projet :** Evaluation de la technique de stimulation vésicale comme moyen d'obtenir des urines de qualité dans le diagnostic d'infection urinaire fébrile chez le nourrisson."EE-Sti.Ve.N"

**Investigateur principal :** Dr DEMONCHY

**Type de projet :** – Multicentrique entre plusieurs interrégions – Thématique respectée : OUI – Porteur du projet habilité : OUI

**Evaluation Méthodologique :** 13/20 Il s'agit d'un essai de non-infériorité évaluant le taux de contamination des urines par SV vs sondage vésical chez des enfants des moins de 6 mois pour lesquels un diagnostic d'infection urinaire est suspecté. Faiblesse méthodologique portant essentiellement sur la définition même de l'objectif qui exclut de principe 40% des patients inclus dans le bras SV (dans le cadre d'une analyse per-protocole), ce qui semble « considérable » pour l'évaluateur, sans tenir compte du fait que ces nourrissons auront dans la suite un sondage vésical. Pour le méthodologiste, il s'agit donc d'une question mal posée au départ : - Qui ne devrait pas être la comparaison de la contamination urinaire entre les 2 groupes - Mais la comparaison de la réussite du diagnostic d'IU entre un groupe SV + sondage si échec vs sondage vésical d'emblée.

**Evaluation Scientifique** Evalueur N°1 : 17/20 Les critères les moins robustes (grille de notation) sont la définition de l'OP (mais pas de précision) et le doute quant à la possibilité de valorisation des résultats attendus. Cependant, dans les commentaires, il est précisé qu'il s'agit d'un projet pertinent, réalisable et correspondant à un vrai problème pratique. Evalueur N°2 : 18/20 Aucune remarque négative dans la grille de notation sur la définition de l'OP, de la population choisie ou de la faisabilité. Résultats potentiellement valorisables et susceptibles d'amener vers un changement de pratiques. Aucune remarque négative sur le fond. Projet considéré comme original, innovant et méritant d'être soutenu.

**AU TOTAL : 17/20**

Après synthèse des évaluations et relecture attentive du projet, je retiens avant tout les remarques positives des évaluateurs scientifiques qui confirment la pertinence de la question posée et la faisabilité de ce projet pour y répondre. Les remarques plus nuancées du méthodologiste portent en fait sur le rationnel scientifique et la définition de l'objectif principal en terme de pertinence, ce qui ne semble pas être un problème pour les 2 évaluateurs scientifiques. De plus, dans le projet, la capacité de recrutement et la faisabilité sont déjà justifiées par les résultats de la file active du service des urgences pédiatriques du CHU de Nice, ainsi que par les résultats d'une étude monocentrique de faisabilité déjà menée dans ce contexte. **Il me semble donc que ce projet doit être soutenu et financé par le GIRCI.**

## Serment d'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »

## Résumé

### **Evaluation de la technique de stimulation vésicale comme moyen d'obtenir des urines de qualité dans le diagnostic d'infection urinaire fébrile chez le nourrisson de moins de 6 mois**

**Introduction** : Les infections urinaires sont fréquentes chez les enfants et nécessitent d'être diagnostiquées rapidement. Le diagnostic est difficile chez les enfants, car les symptômes ne sont pas spécifiques. Une analyse d'urine de bonne qualité est donc primordiale. L'*American Academy of Pediatrics* recommande la ponction sus pubienne (1 à 9 % de contamination) et le sondage vésical (8 à 14 % de contamination), mais ces prélèvements sont invasifs. De récentes études ont montré que la stimulation vésicale, qui consiste à des tapotements sus pubien et des massages lombaires, serait une nouvelle méthode de recueil des urines efficace, non invasive et sans risque chez les nourrissons. Cependant, nous n'avons que peu de données concernant la contamination de ce nouveau mode de recueil des urines. Nous formulons l'hypothèse que la technique de stimulation vésicale permet d'obtenir des urines ayant un taux de contamination équivalent à celles obtenues par sondage vésical, dans le diagnostic d'infection urinaire fébrile chez le nourrisson de moins de 6 mois.

**Matériel et méthode** : L'objectif de cette étude est de démontrer que les taux de contaminations des urines recueillies en milieu de jet par la technique de stimulation vésicale sont équivalents à ceux des urines obtenues par sondage urinaire chez le nourrisson de moins de 6 mois suspect d'infection urinaire fébrile aux urgences pédiatriques. 770 nourrissons suspects d'infection urinaire, se présentant dans un des quatre centres participants, seront inclus, pendant une période de 2 ans. Ils seront ensuite randomisés dans un des 2 groupe : stimulation vésicale ou sondage urinaire. Le critère de jugement principal sera le taux de contamination des urines sur l'ECBU.

**Discussion** : Le risque d'avoir une infection urinaire fébrile avant l'âge de 2 ans est élevé. Un retard au diagnostic expose à des complications sévères. Recueillir des urines chez un enfant n'ayant pas encore acquis la propreté se révèle compliqué. Une nouvelle méthode de recueil, la stimulation vésicale, semble être le moyen idéal. Cependant, peu d'études ont évalué le taux de contamination des urines recueillies par stimulation vésicale chez des nourrissons. Notre étude est la première à évaluer la qualité des urines recueillies par cette méthode chez un nombre aussi important de nourrissons.

**Conclusion** : Si notre hypothèse se révèle exacte et que la qualité des urines recueillies par stimulation vésicale est acceptable, les nourrissons inclus dans cette étude auront bénéficié d'un moyen de recueil fiable et non invasif.

Mots clés : stimulation vésicale, infection urinaire, contamination, nourrissons, recueil d'urine