

# Infections urinaires (IU) complexes

nouveau concept  
vers de nouvelles stratégies

## Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles <10 ans :
  - laboratoire ADVANZ participation à un board de réflexion : « construction de la recherche sur les IU »
  - Invitations en congrès : Eumédica, Pfizer, MSD, ViiV
- Intérêts indirects : néant

# Classification des Infections Urinaires (IU)

## ❖ IU simples

- en l'absence de facteurs de risque de complication

## ❖ IU à risque de complication

- en présence de facteurs de risque de complication

### **Facteurs de risques de complication :**

- toute anomalie de l'arbre urinaire
- certains terrains :
  - homme
  - grossesse
  - sujet âgé « fragile »
  - clairance de créatinine < 30 ml/mn
  - immunodépression grave



07 février 2018

Abus de langage  
dans cet exposé :

IU « à risque de complication »

ou

IU « compliquée »

# Rationnel de la classification des IU

❖ Ex : épidémiologie des IU : PNA → choix probabiliste ? D'après Medqual Ville 2024

## 1. *E. coli* - Détails de l'année 2023

💡, ville

Antibiotique	Nombre de souches	% R
<b>Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)</b>	527289	20.7 %
<b>Mecillinam</b>	497882	7.1 %
<b>Céfixime</b>	502571	4.7 %
<b>Cefotaxime, Ceftriaxone</b>	548587	3.1 %
<b>Ofloxacin</b>	412793	14.1 %

# Rationnel de la classification des IU

❖ Ex : épidémiologie des IU : PNA → choix probabiliste ? D'après Medqual Ville 2024

## 1. E. coli - Détails de l'année 2023

💡, ville

Antibiotique	Nombre de souches	% R
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	527289	20.7 %
Mecillinam	497882	7.1 %
Céfixime	502571	4.7 %
Cefotaxime, Ceftriaxone	548587	3.1 %
Ofloxacin	412793	14.1 %

💡, EHPAD

Nombre de souches	% R
4413	27.6 %
4279	9.9 %
4304	9.7 %
4476	6.9 %
2012	18.1 %

# Rationnel de la classification des IU

❖ Ex : épidémiologie des IU : PNA → choix probabiliste ? D'après Medqual Ville 2024

## 1. *E. coli* - Détails de l'année 2023

👤, ville

Antibiotique	Nombre de souches	% R
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	527289	20.7 %
Mecillinam	497882	7.1 %
Céfixime	502571	4.7 %
Cefotaxime, Ceftriaxone	548587	3.1 %
Ofloxacin	412793	14.1 %

👤, EHPAD

Nombre de souches	% R
4413	27.6 %
4279	9.9 %
4304	9.7 %
4476	6.9 %
2012	18.1 %

👤, ville

Nombre de souches	% R
103199	25.7 %
96029	8.1 %
98250	8.7 %
107485	6.8 %
81368	22.2 %

# Rationnel de la classification des IU

❖ Ex : épidémiologie des IU : PNA → choix probabiliste ? D'après Medqual Ville 2024

## 1. E. coli - Détails de l'année 2023

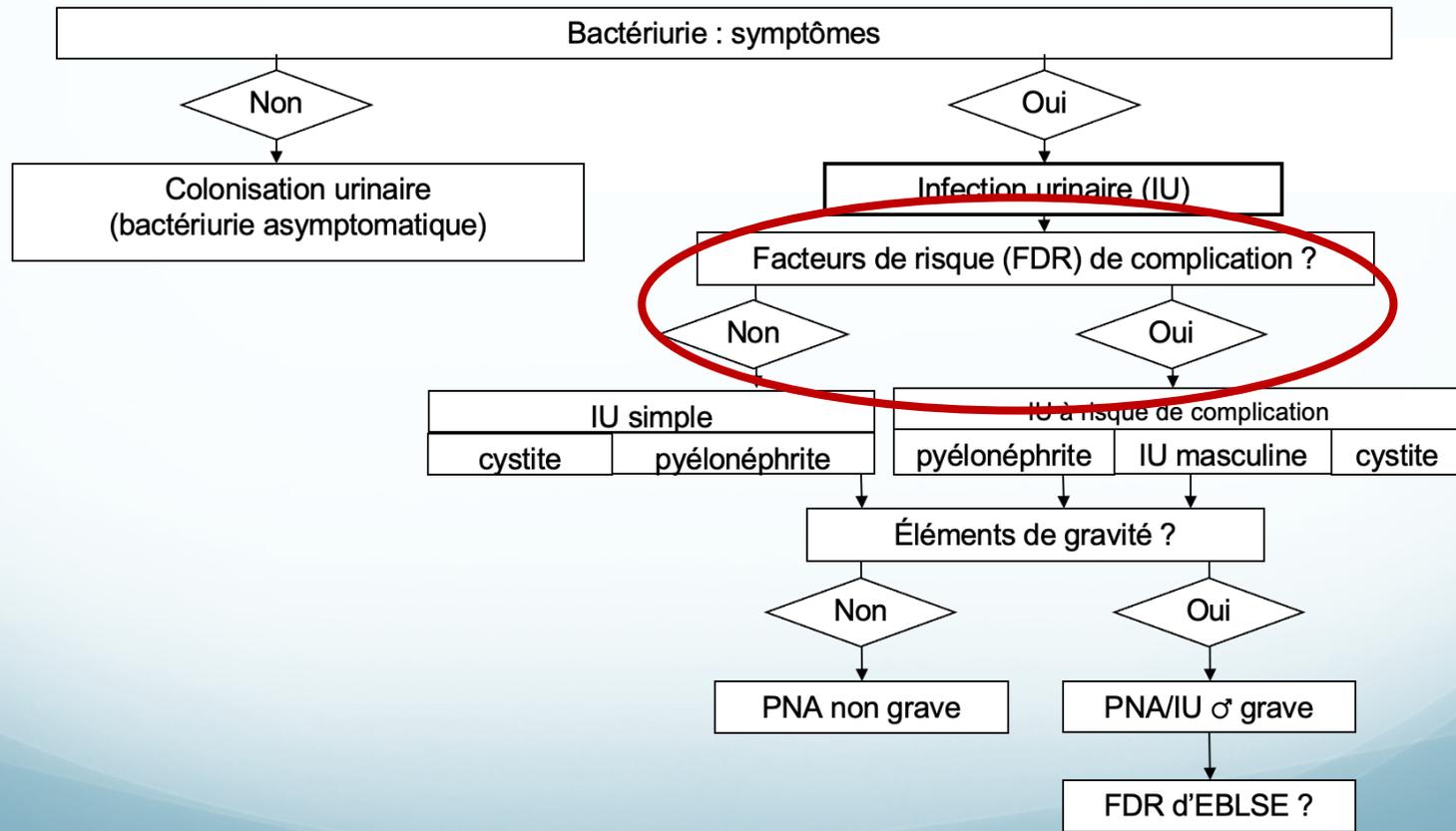
Antibiotique	♀, ville		♀, EHPAD		♂, ville	
	Non	Simple	Non	à risque de complication	Non	à risque de complication
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	527289	20.7 %	4413	27.6 %	103199	25.7 %
Mecillinam	497882	7.1 %	4279	9.9 %	96029	8.1 %
Céfixime	502571	4.7 %	4304	9.7 %	98250	8.7 %
Cefotaxime, Ceftriaxone	548587	3.1 %	4476	6.9 %	107485	6.8 %
Ofloxacin	412793	14.1 %	2012	18.1 %	81368	22.2 %

Caractéristiques communes → approche commune

# Infections urinaires (IU) : simple ou compliqué ?



07 février 2018

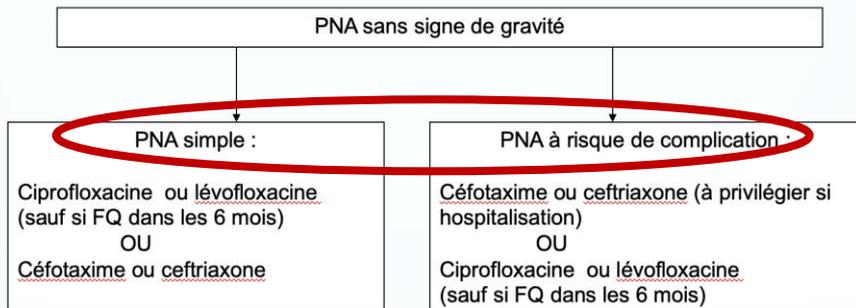


# Infections urinaires (IU) : simple ou compliqué ?

❖ Epidémiologie, bilan, modalités, durée de traitement, pronostic...

➔ 2 cadres nosologiques pour décliner les prises en soin

## PNA - stratégie probabiliste (1)



Si contre-indications : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam

## PNA - durée de traitement



### • PNA simple

- 7 j si β-lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
- 5 j si aminoside en monothérapie
- 10 j dans les autres cas

### • PNA à risque de complication

- 10 j si évolution rapidement résolutive
- 14 j autres situations
- Au cas par cas, rares indications de traitement plus prolongé.

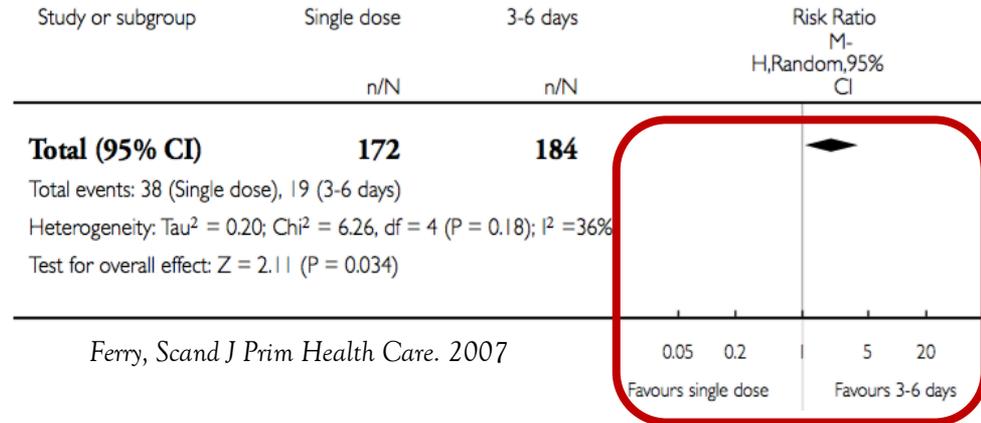
# Rationnel de la classification des IU

- ❖ 2 cadres nosologiques pour la recherche : regrouper des entités +/- rares
  - (ex : durées de traitement des cystites...)

Outcome of therapy	Pivmecillinam	
	200mg × 3 × 7d <sup>1</sup> (A) n = 217	400mg × 2 × 3d <sup>1</sup> (C) n = 220
Clinical cure		
Days 8–10	62	55
Days 35–49	72	68
Days 8–10 and 35–49	62	60

Pivmecillinam 7j > 3j

Lutters, Cochrane Database Syst Rev. 2008



💡 âgées → toutes IU à risque de complication

→ Gouper les patients avec des FDR de complication → résultats +/- extrapolables aux autres FDR

# IU : limites des classifications

❖ Nombreuses... homogènes ?

**NICE** National Institute for  
Health and Care Excellence  
**Urinary tract infection**



**IDSA Practice Guidelines**



Diagnostic et antibiothérapie  
des infections urinaires bactériennes  
communautaires de l'adulte



Guidelines

**Urological Infections**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

Evaluation of medicinal products indicated for treatment  
of bacterial infections - Scientific guideline



GUIDANCE DOCUMENT

**Uncomplicated Urinary Tract Infections:  
Developing Drugs for Treatment Guidance for  
Industry**

AUGUST 2019

# IU : limites des classifications

- ❖ Quizz : dans 1 ou plusieurs de ses « guidelines/guidance » :
  - 1 pyélonéphrite est par définition une IU « compliquée » ?
  - L'efficacité d'antibiotiques parentéraux (C3G+Inhibiteur par exemple) pour traiter des IU à risque de complications est validée par une étude comportant 50% de cystites à risque de complication et 50% de pyélonéphrites simples ?
  - La présence de signes cliniques et un culture mono-microbienne d'*E. coli* à  $10^3$  CFU/mL ne permet pas de retenir le diagnostic d'IU ?

# IU compliquées : limites des classifications

## ❖ Europe vs USA... :

- définitions et facteurs de risque de complication hétérogènes ++

	cUTI	
Category	EMA	FDA
Symptoms	A minimum number of signs/symptoms compatible with an ongoing process in the urinary tract, such as flank or pelvic pain, CVA tenderness, dysuria, frequency, or urgency	≥2 of chills or rigors or warmth associated with fever (>38°C), flank or pelvic pain, dysuria, frequency or urgency, CVA tenderness (malaise is also mentioned in another section of the guidance document)
Host factors	≥1 of indwelling catheter, urinary retention, obstruction, neurogenic bladder AP is mentioned separately from cUTI, but it is not further defined	≥1 of indwelling urinary catheter, neurogenic bladder, obstructive uropathy, azotemia caused by intrinsic renal disease, urinary retention (including retention caused by BPH) AP is a subset of cUTI regardless of underlying abnormalities of the urinary tract

NB : « uncomplicated » vs  
« complicated »

# IU compliquées : limites des classifications

**Table 4. Definition of Complicated Urinary Tract Infection**

Complicated UTI (n = 14)	No. (%)
How is complicated UTI defined?	
Both host factors and systemic involvement	9 (64)
Only host factors	3 (21)
Only systemic involvement	1 (7)
Complicated UTI not further defined	1 (7)
Which host factors are part of complicated UTI criteria? <sup>a</sup>	
Obstructive uropathy	11 (92)
Functional or anatomical abnormalities of the urinary tract	10 (83)
Indwelling catheter or nephrostomy tube	9 (75)
Intrinsic renal disease	8 (67)
Urinary retention in men due to BPH	5 (42)
Urinary retention in general	3 (25)
Male sex (regardless of urinary retention)	2 (17)
Diabetes mellitus	2 (17)
Systemic lupus erythematosus	2 (17)
Pregnancy	1 (8)
Immunocompromised state	1 (8)
Kidney transplant recipient	1 (8)

47 études 2019-2022

Traitement ou prophylaxie des IU

IU à risque de complication (14) :

-si uropathie (92%)

-si sepsis ou pyélo (7%)

-selon facteurs liés à hôte (21%)

-les 2 (64%)

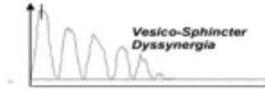
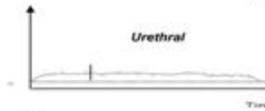
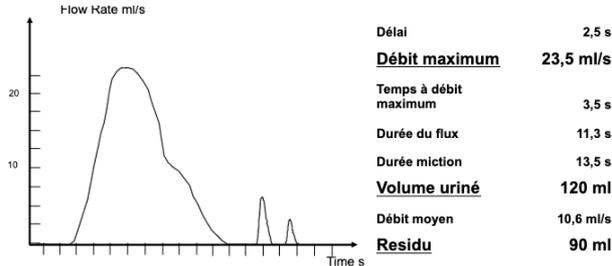
→ Uropathie = FDR de complication +++

→ Facteurs liés à hôte... +/- considérés  
grossesse, immunodépression, greffe rénale =  
1/14 études...

# IU à risque de complication liées à une uropathie

## ❖ Screening chronophage et essentiel :

- $\geq 80\%$  des situations ?
- Interrogatoire extensif +++ ...IU, mictions...
  - Echo avec recherche de résidu
  - Calendrier mictionnel
  - +/- débitmétrie, bilan urodynamique



Stockage Symptômes de la phase de remplissage (irritatifs)	Vidange Symptômes de la phase mictionnelle (obstructifs)	Symptômes de la phase post mictionnelle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nycturie</li> <li>• Pollakiurie (diurne)</li> <li>• Urgenturie</li> <li>• Incontinence urinaire (IU)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faiblesse du jet</li> <li>• Jet en arrosoir</li> <li>• Jet hésitant</li> <li>• Jet haché</li> <li>• Gouttes terminales</li> <li>• Miction par poussée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation de vidange vésicale incomplète</li> <li>• Gouttes retardataires</li> </ul>

1<sup>er</sup> jour Date: \_\_\_\_\_

Heure	Volume d'urine (ml)	Sensation de besoin	Fuites urinaires (x)	Changement de protection (x)	Boissons	
					Volume (dl)	Type
		0 1 2 3 4				

Level

urologue !

# IU à risque de complication liées à l'hôte... hétérogènes ++

## ❖ Facteurs de risque de complication liés à l'hôte...

- Spécificités ++ → situations complexes et distinctes
  - Physiopathologie
  - Microbiologie
  - Diagnostique
  - Thérapeutique

## ❖ Exemples...complexes !

- IU et transplantation rénale
- IU et polykystose
- IU à répétition

# IU et transplantation rénale...

## ❖ Spécificités ( $\leq 1$ an post-greffe ++):

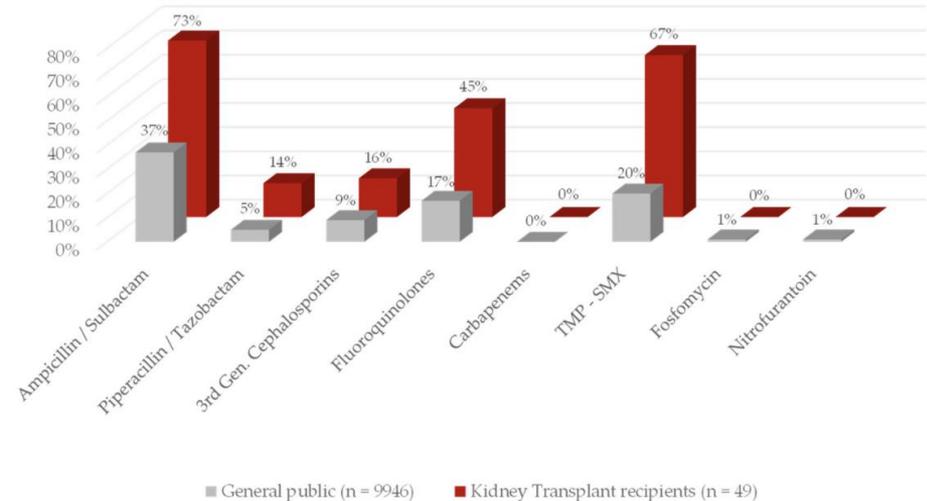
- immunodépression
- sonde urinaire, sondes JJ
- colonisation urinaire ++
- prophylaxie des inf. opportunistes par cotrimoxazole...
- Traitements fréquents :
  - Ex : 207 transplantations suivies 30 j
    - 130/207 patients (63%) suspects d'IU  $\rightarrow$  68 (32%) IU confirmées
    - 127 (61%) reçoivent 180 traitements ATB (prophylaxies exclues)

# IU et transplantation rénale...

- ❖ Spécificités ++ ( $\leq 1$  an post-greffe) :
  - Épidémiologie nosocomiale, évolutive

UTI within the First Month (n = 63)		UTI in 2–12 Months (n = 35)		UTI after 12 Months (n = 31)	
Organism	%	Organism	%	Organism	%
<i>Escherichia coli</i>	63.4	<i>Escherichia coli</i>	54.3	<i>Escherichia coli</i>	54.8
<i>Klebsiella</i> spp.	22.2	<i>Klebsiella</i> spp.	14.3	<i>Klebsiella</i> spp.	19.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	6.4	<i>Enterococcus faecalis</i>	8.6	<i>Enterococcus faecalis</i>	12.9
Negative culture	3.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8.6	<i>Proteus</i> spp.	
<i>Citrobacter</i> spp.	1.6	<i>Proteus</i> spp.	5.7	Negative culture	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.6	Negative culture	5.7		
<i>Serratia</i> spp.	1.6	<i>Citrobacter</i> spp.	2.8		

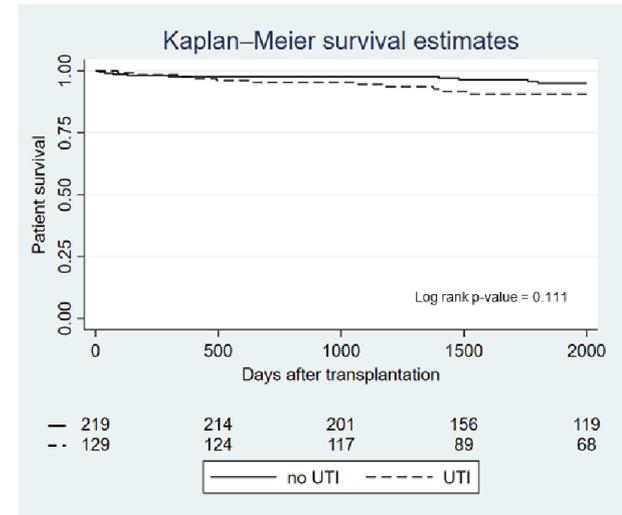
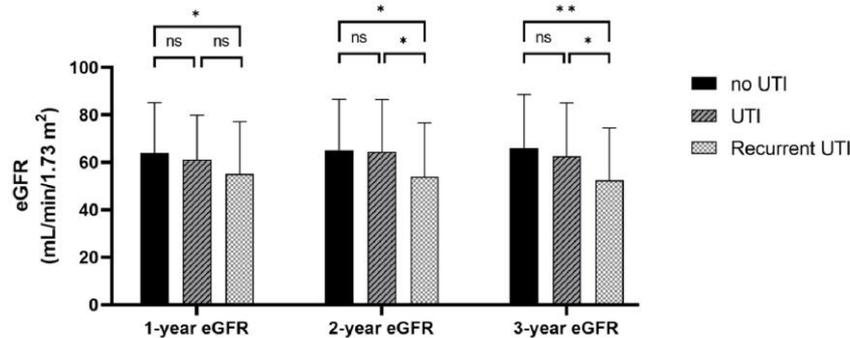
résistance accrue



# IU et transplantation rénale...

## ❖ Spécificités ++ ( $\leq 1$ an post-greffe) :

- Impact négatif des IU sur la survie et la fonction rénale à 3 ans
- non amélioré par le traitement des colonisations



Santithanmakorn Biomedicines. 2022

Strohaecker J, J Clin Med. 2021

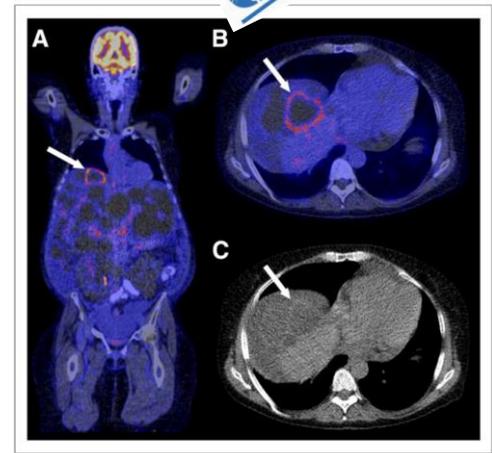
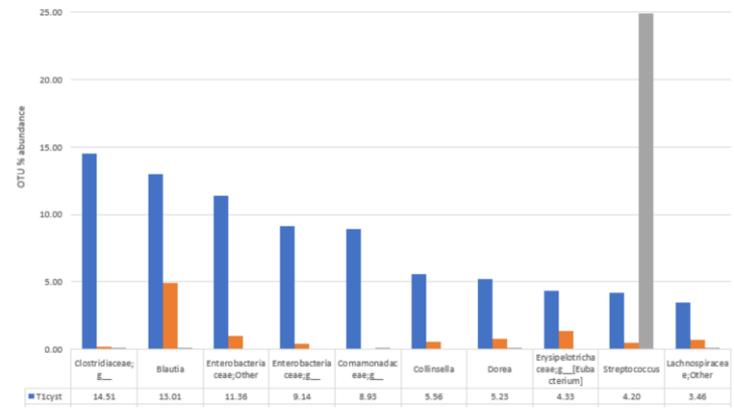
Coussement J, Curr Opin Infect Dis. 2022

# IU et polykystose...

COMPLEX

## ❖ Tout est spécifique !

- diagnostic de localisation : place du PET-TDM...
- diagnostic microbiologique : hémocultures ou ponction de kyste
- épidémiologie microbienne : anaérobies, gram-, etc...
- microbiome :



Suwabe T, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(7):1369-79.

- insuffisance rénale (80% stade  $\geq$  4) et transplantation ++
- traitements antibiotiques : liposolubles ++, Taux échec : 50%

# IU récidivantes...

COMPLEX

$\geq 2$  IU en 6 mois, ou  $\geq 3$  IU en 12 mois (IDSA, EAU)

$\geq 4$  IU en 12 mois (SPILF)

Fréquemment... 1 à 2 cystites / mois

❖ Ce que le clinicien voit : signes cliniques +/- typiques et...

« 16 ECBU en 14 mois... »

- ECBU polymicrobiens, stériles, flores polymorphes
- ECBU + à des isolats différents (genre, espèce)
- et/ou des ECBU + à un même isolat
  - d'antibiogramme différent
  - d'antibiogramme similaire

# IU récidivantes

- Des ECBU polymicrobiens, stériles, + à des isolats différents, + à un même isolat (d'antibiogramme différent ou similaire)

→ diagnostic ?

## ❖ Cystite aiguë simple (vraiment ?) récidivante ?

- Femme jeune sans uropathie, ni anomalie de terrain

## ❖ Cystite aiguë à risque de complication récidivante

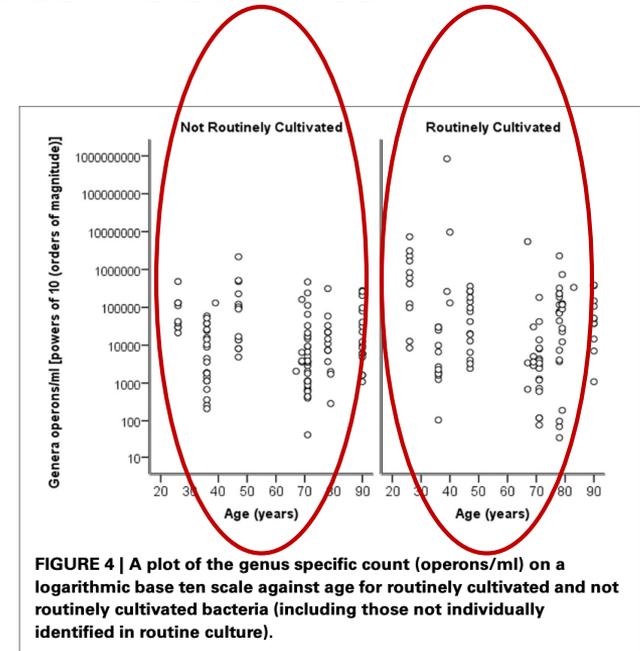
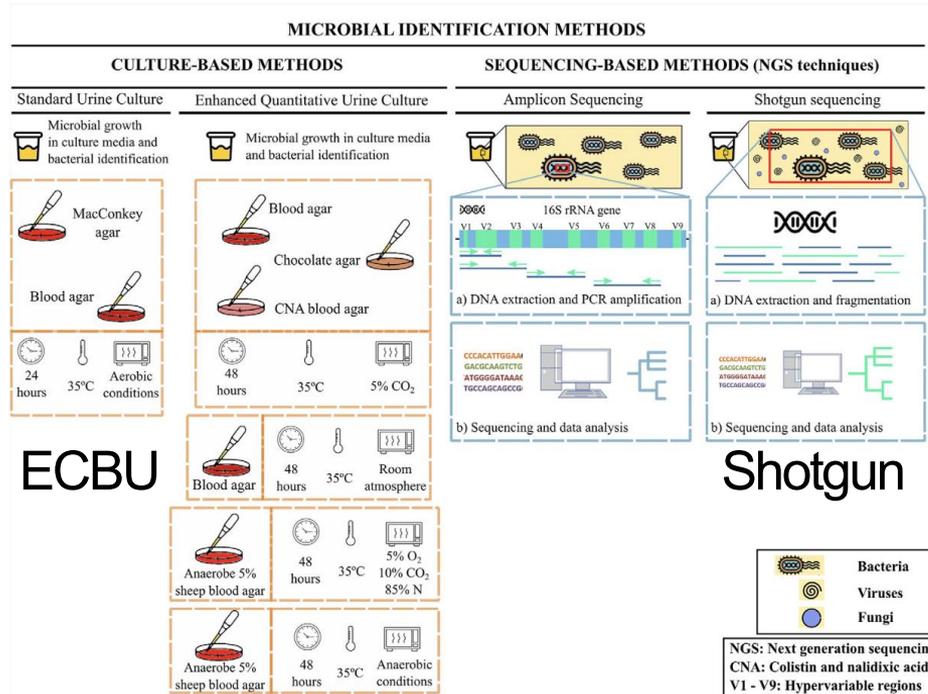
- Anomalie urologique (anatomique ou fonctionnelle) ou de terrain

## ❖ Cystite chronique ?

- Définition ?... Simple et/ou à risque de complication ?

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

- Méthodes de mise en évidence des flores microbiennes



Bactéries, virus, etc...

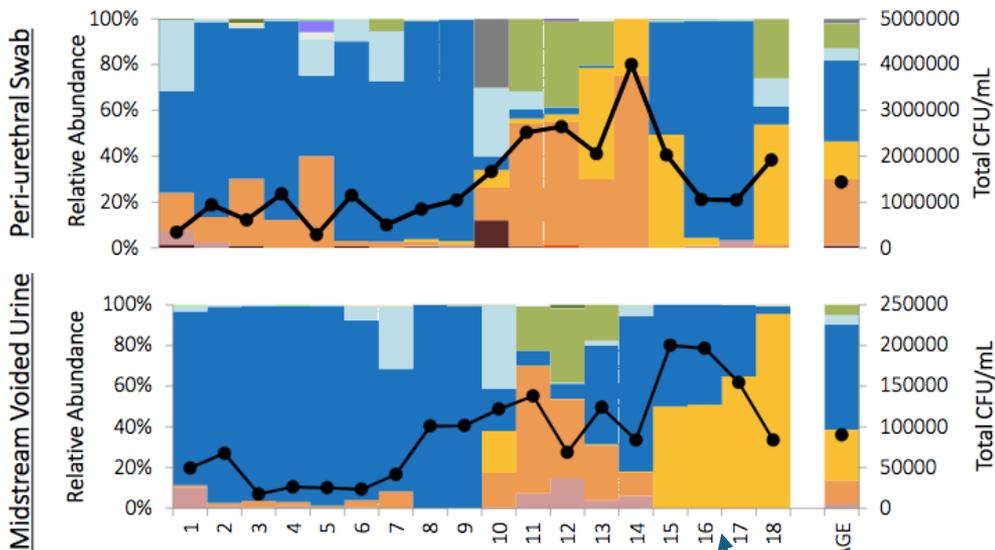
EQUIC

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

## ❖ Isolats différents...

- EQUC suivi longitudinal

- péri-urétral



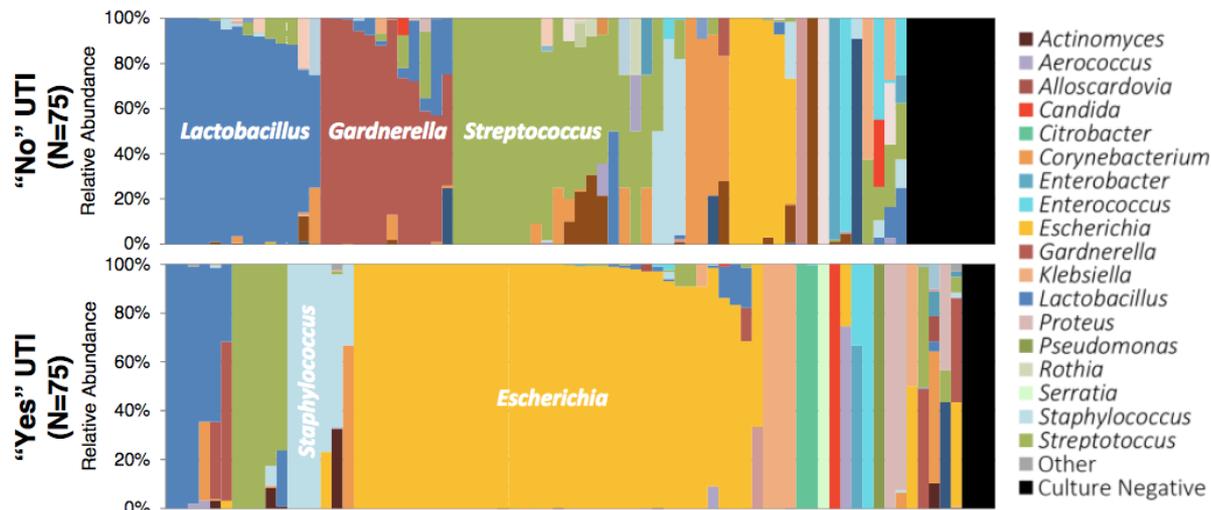
- urines

IU  
(symptômes)

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

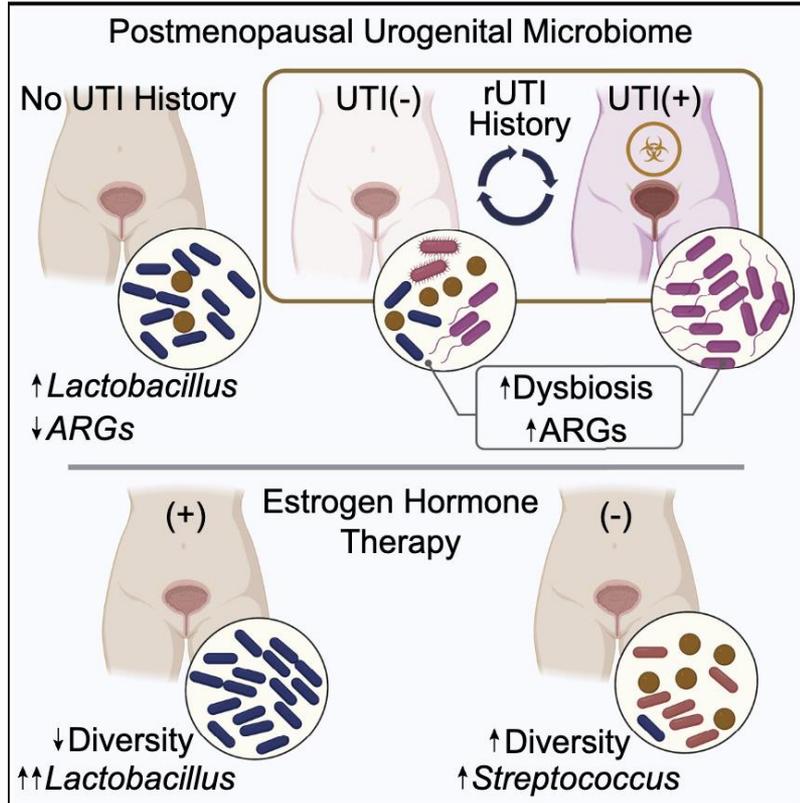
## ❖ Isolats différents...

- EQUC dans une cohorte de patients avec/sans IU → dysbiose !



# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

## ❖ Isolats différents... → dysbiose ?



multifactorielle ?

antibiotiques

hormonale

dysbiose vaginale

etc...

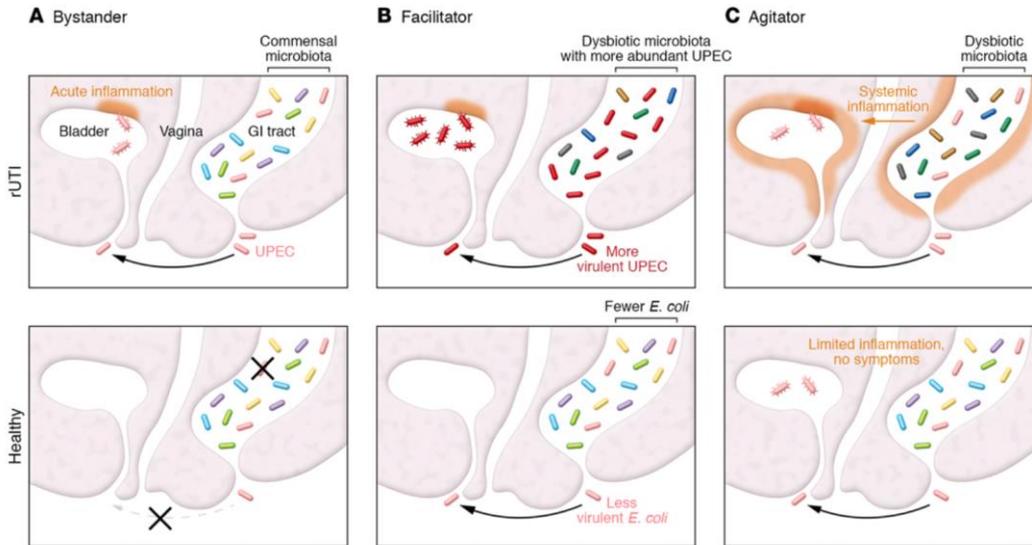
\*ARG =

antimicrobial résistance genes

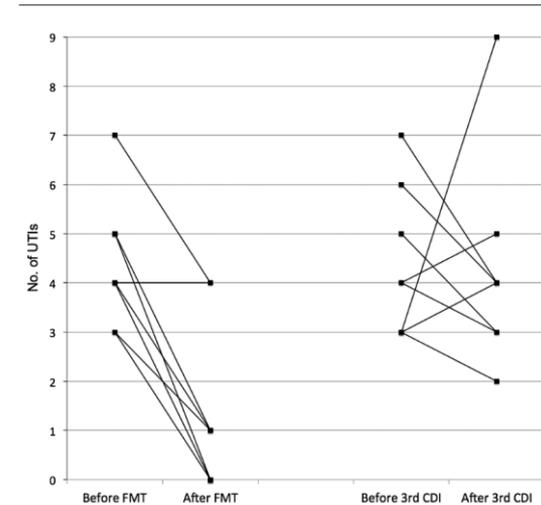
# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

## ❖ Isolats différents... restaurer l'eubiose ?

transplantation de microbiote fécal ?



Jones-Freeman. *Mucosal Immunol* 2021



**Figure 1.** Frequency of urinary tract infections. Graph shows the number of infections 1 year before and 1 year after fecal microbiota transplantation and 1 year before and 1 year after the third *Clostridium difficile* infection episode in the control group. Each square and line represent 1 patient.

Tariq, R. *Clin. Infect. Dis.* 2017

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

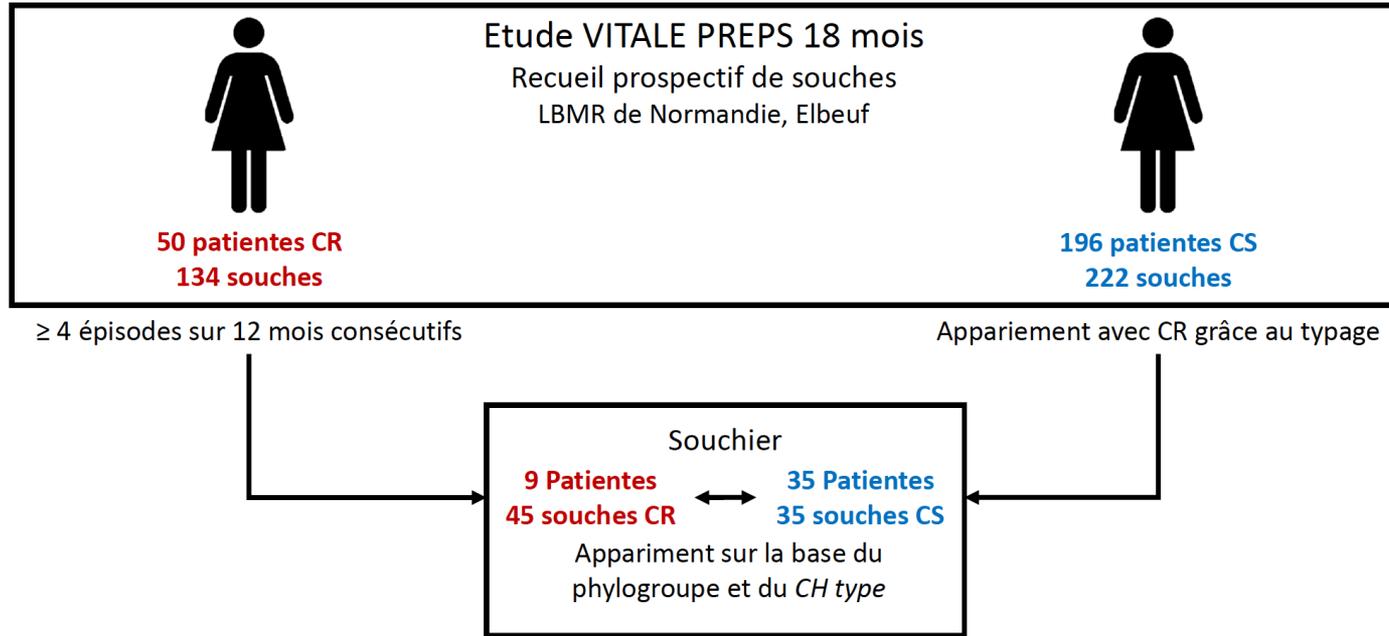
## ❖ Isolats similaires... ça se complique...

- Même genre, même espèce, même antibiogramme (ou  $\neq$  non discriminante)
  - isolat différent  $\rightarrow$  cf diapos précédentes
  - même isolat ?  
(*E. coli* pénicillinase à 4 reprises = ... le même ?)



Pas d'outil en routine pour répondre !

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils



# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

- Même couleur = même souche
- 90% des patientes ont eu  $\geq 2$  fois la même souche

→ fréquemment le même isolat !

→ parfois sur des durées très prolongées !

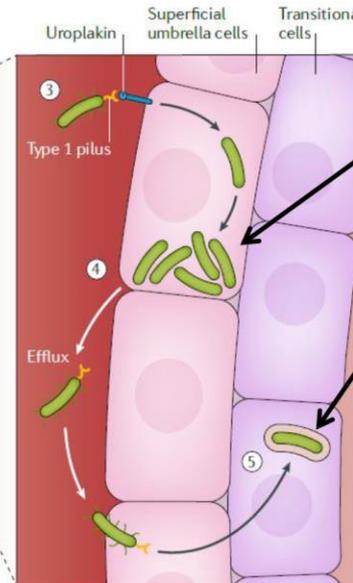
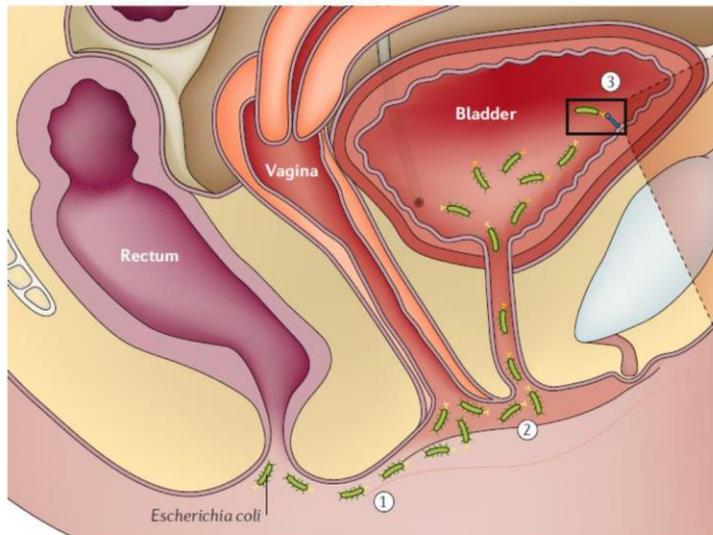
Historique des épisodes d'IU 

N° Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	$\Delta$ Dernier et premier épisode
Patiente 1	grey	grey	grey	grey	grey	grey	grey	red	red	374 jours
Patiente 2	purple	purple	purple	purple	white	white	white	white	white	331 jours
Patiente 3	grey	pink	pink	grey	pink	pink	white	white	white	231 jours
Patiente 4	grey	grey	blue	blue	grey	white	white	white	white	336 jours
Patiente 5	purple	purple	grey	blue	blue	white	white	white	white	292 jours
Patiente 6	grey	pink	pink	pink	white	white	white	white	white	274 jours
Patiente 7	purple	purple	purple	purple	grey	white	white	white	white	252 jours
Patiente 8	purple	purple	grey	purple	white	white	white	white	white	274 jours
Patiente 9	grey	grey	grey	white	white	white	white	white	white	226 jours

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

## ❖ Isolats similaires... ça se complique...

- ré-infections successives par pathogène virulent ?
- infection chronique ?



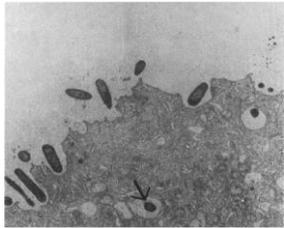
Communauté bactérienne intracellulaire (IBC)

Réservoir intracellulaire quiescent (QIR)

# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

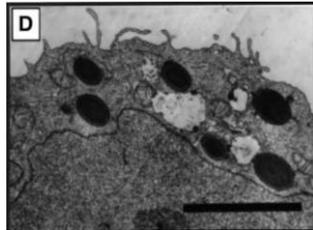
## ❖ Infections chroniques ++ ? Démonstré dans les modèles... quid chez ♀♂

McTaggart 1990



*E. Coli* intracellulaires

Klein 2020



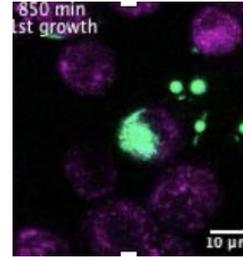
Fixation via *Fim H* indép. de virulence

Lewis 2016



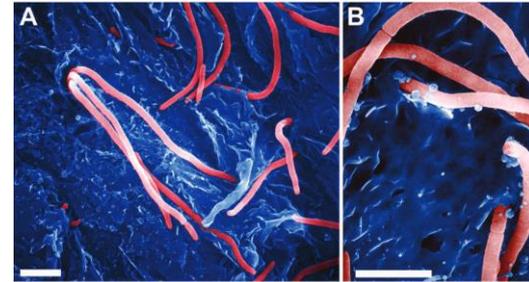
Internalisation (stretch)

Sharma, 2021



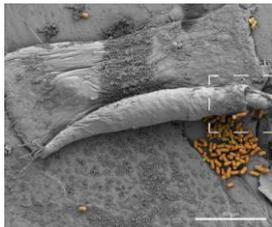
Communautés

Bower, 2005



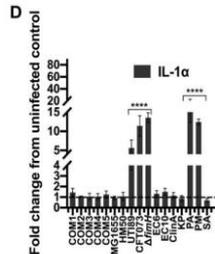
Filamentation

Flores 2024



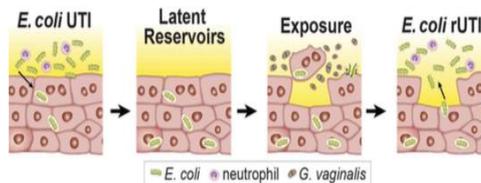
Exfoliation UPEC

Flores 2024



Inflammation UPEC

Gilbert 2017



Triggers d'activation réservoirs quiescent intra cellulaires

→ ATB à activité intracellulaire ?  
→ traitements prolongés ?

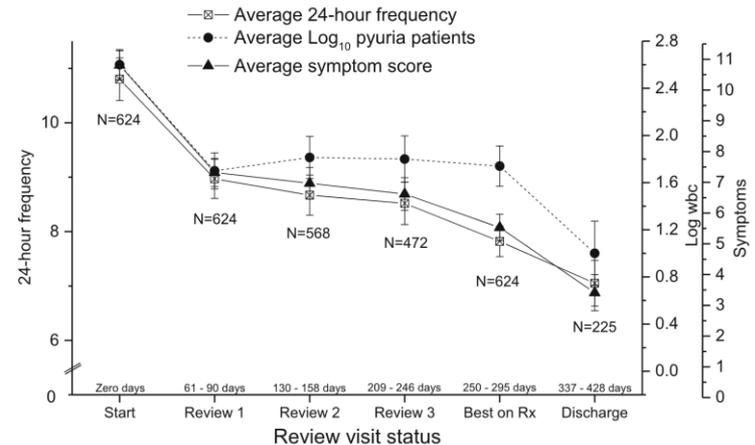
# IU récidivantes... vues *via* les nouveaux outils

## ❖ Infections chroniques... et si... ?

Recalcitrant chronic bladder pain and recurrent cystitis  
but negative urinalysis: What should we do?

- 624 femmes, 53 ans, symptômes IU, depuis 6,5 ans en moyenne
- bactériurie  $\leq 10^5$  CFU/mL (84%)
- traitement antibiotique 383 jours ! 🤔 🤔

→ Vers de nouvelles stratégies ?



# Infections urinaires complexes → N<sup>elles</sup> stratégies ?

## ❖ IU simples :

- groupe homogène et cohérent
- recommandations cohérentes, éprouvées, etc...

## ❖ IU à risque de complication :

- pour l'instant « tout ce qui n'est pas simple »
- recommandations pragmatiques : cadre global, utile ++ pour la clinique
- vers une distinction selon que le facteur de risque de complication est
  - une uropathie (obstructive ++)
  - lié à l'hôte

## ❖ IU complexes...

# Infections urinaires complexes → N<sup>elles</sup> stratégies ?

## ❖ IU complexes :

- IU à répétition (réinfections ? chroniques ? uropathie ? )
- surtout des IU à risque de complication liées à l'hôte
- caractéristiques distinctes d'autres IU à risque de complication
  - diagnostic / épidémiologie / traitement / filière de soins
  - taux d'échec thérapeutique important ++
- Nécessité d'implémentation clinique des nouveaux outils
- Recherche transversale ++

➔ Centre de recours pour les IU complexes

Merci de votre attention