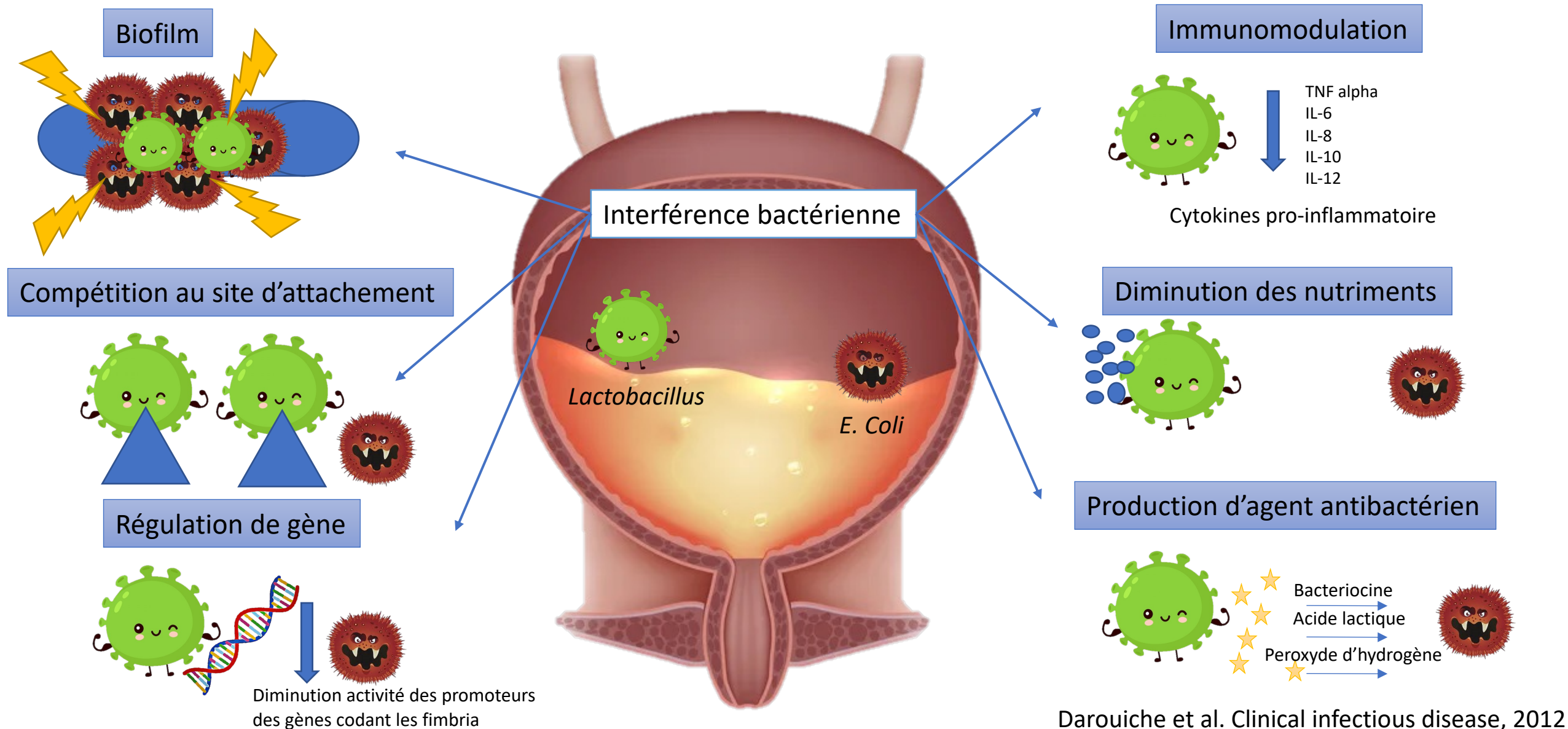


Best-of JNI

Infections urinaires

Dr Kevin Bouiller, service de maladies infectieuses, CHU
Besançon

Interférence bactérienne



Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

- Etude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo
- Monocentrique
- En Inde
- 2014-2016

- Femme non ménopausée
- 18-45 ans
- ≥ 3 épisodes d'IU dans l'année précédente
- ECBU stérile à l'inclusion
- Exclusion : immunodépression, grossesse, comorbidités, ATB dans les 2 dernières semaines

Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

112,5 milliards de lactobacillus et bifidobacterium lyophilisés et vivantes



Oral

1 milliard de CFU de 3 souches de lactobacillus



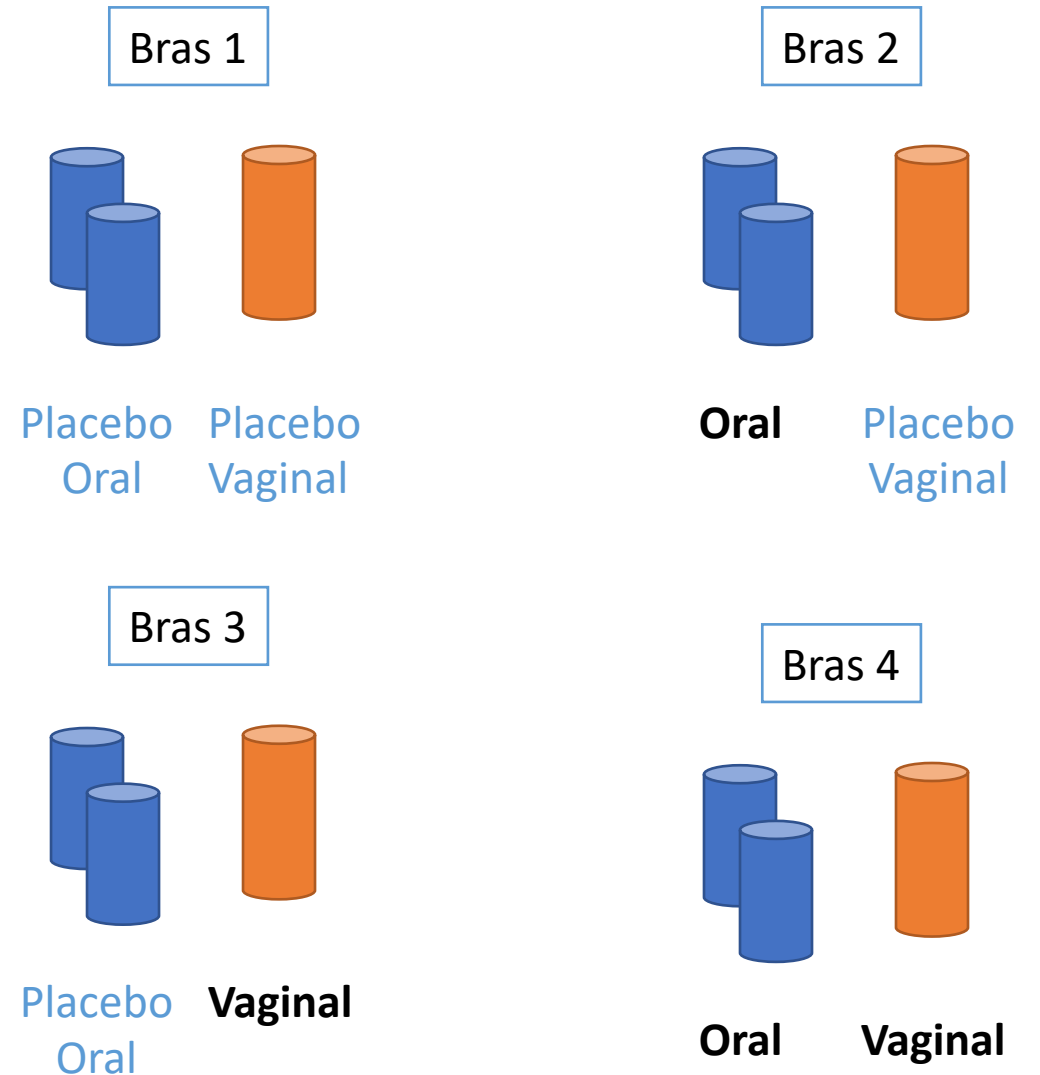
Vaginal

Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

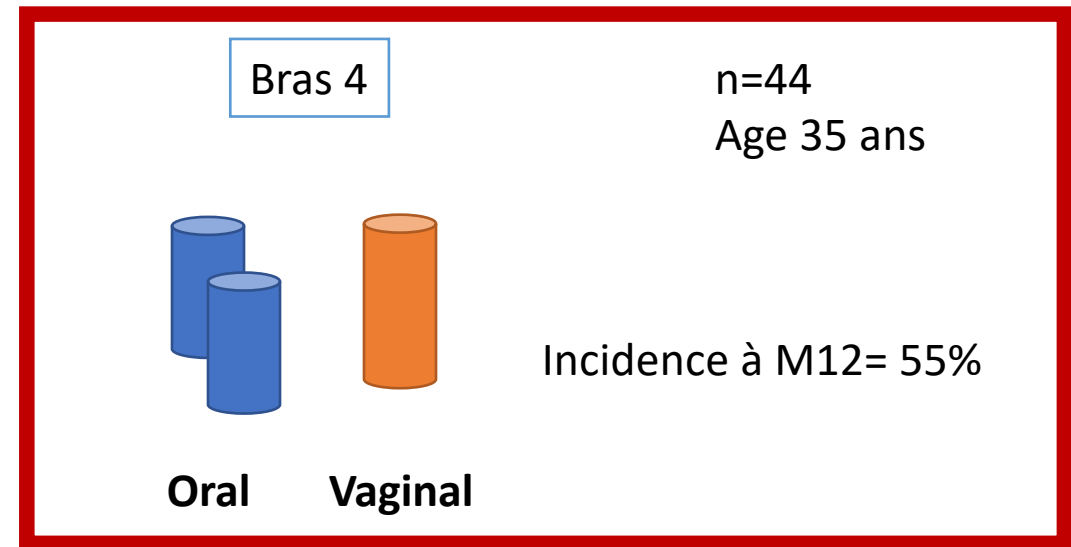
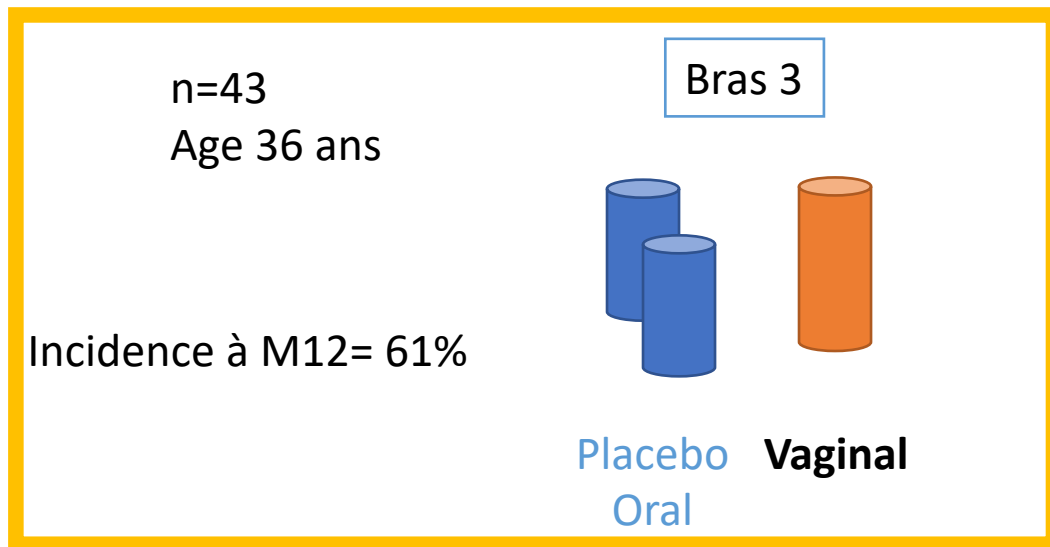
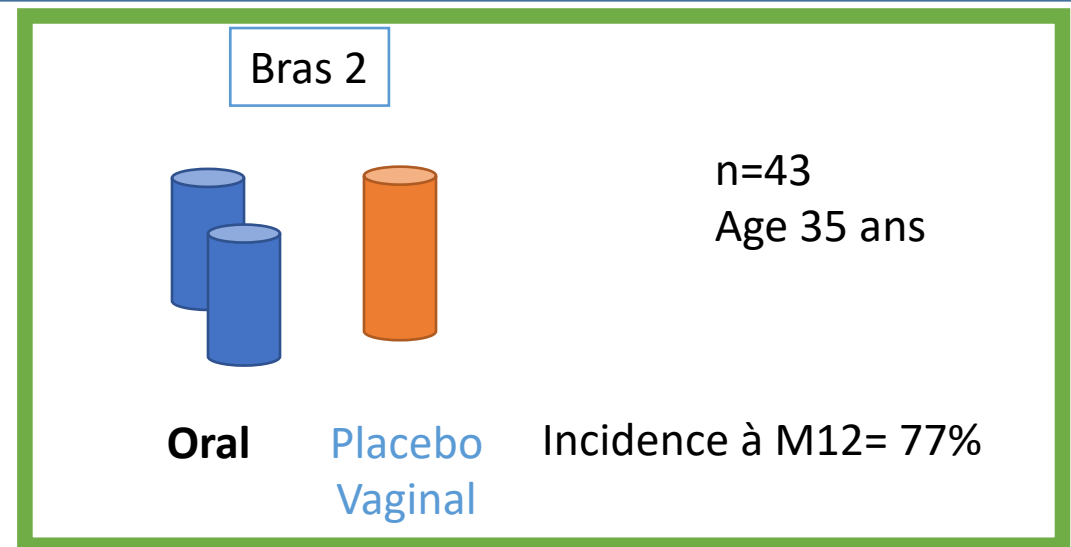
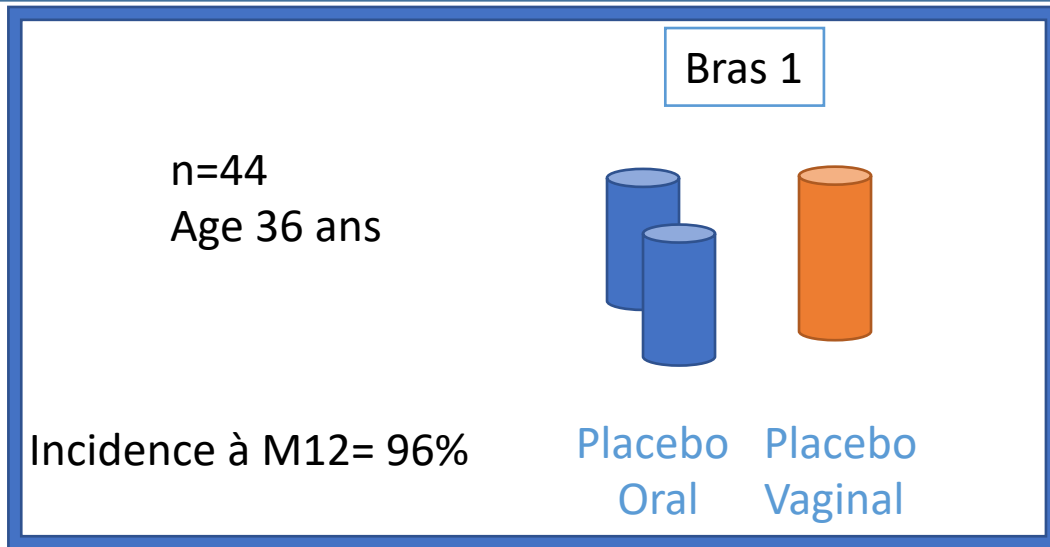
- Pendant 8 jours consécutifs,
- 1 fois par mois
- Pendant 4 mois

- Recueil données cliniques
- ECBU
- PV avec qRT-PCR (microbiote vaginal)
- M1,M2,M3,M4,M6 clinique
- Puis tous les mois par téléphone

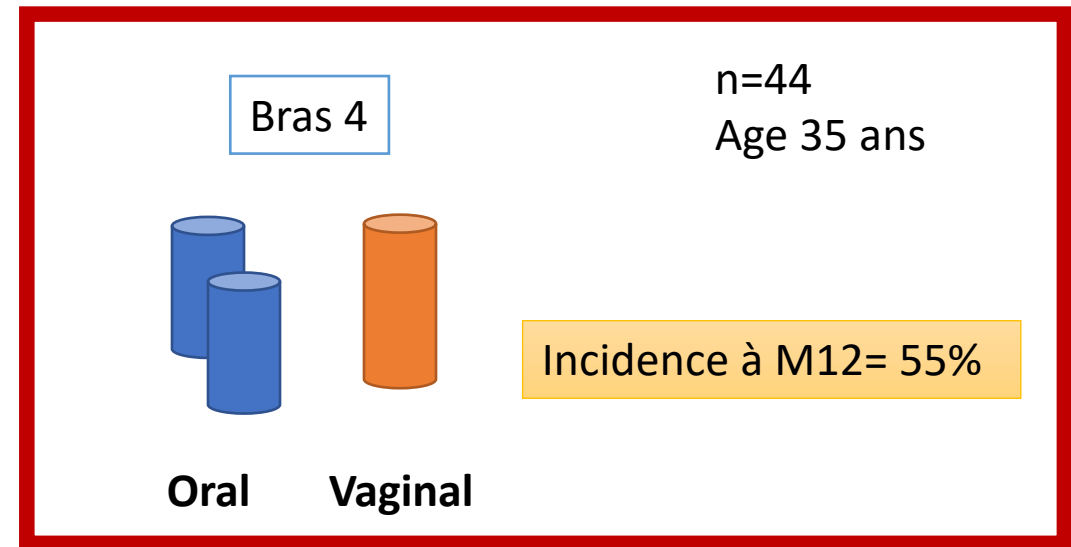
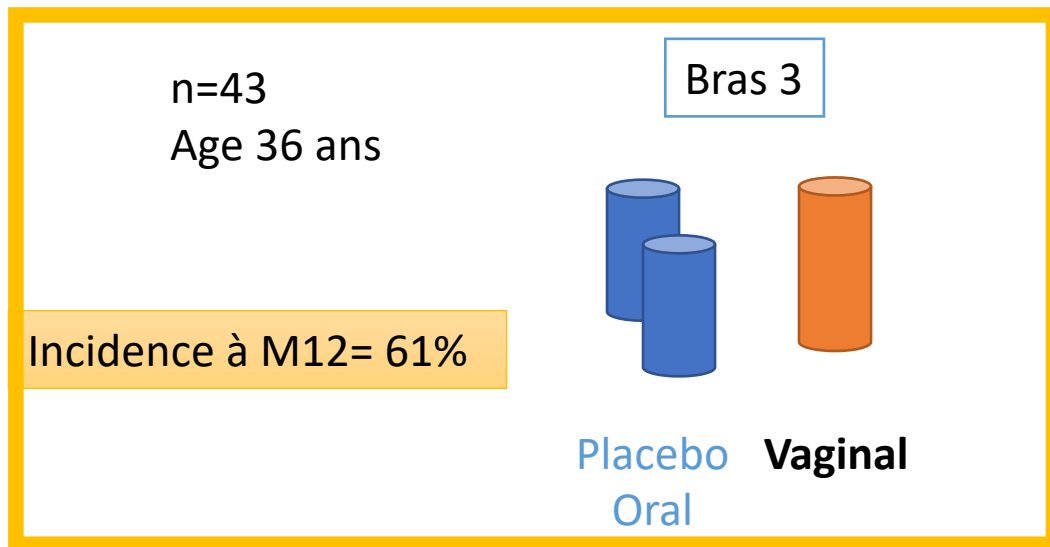
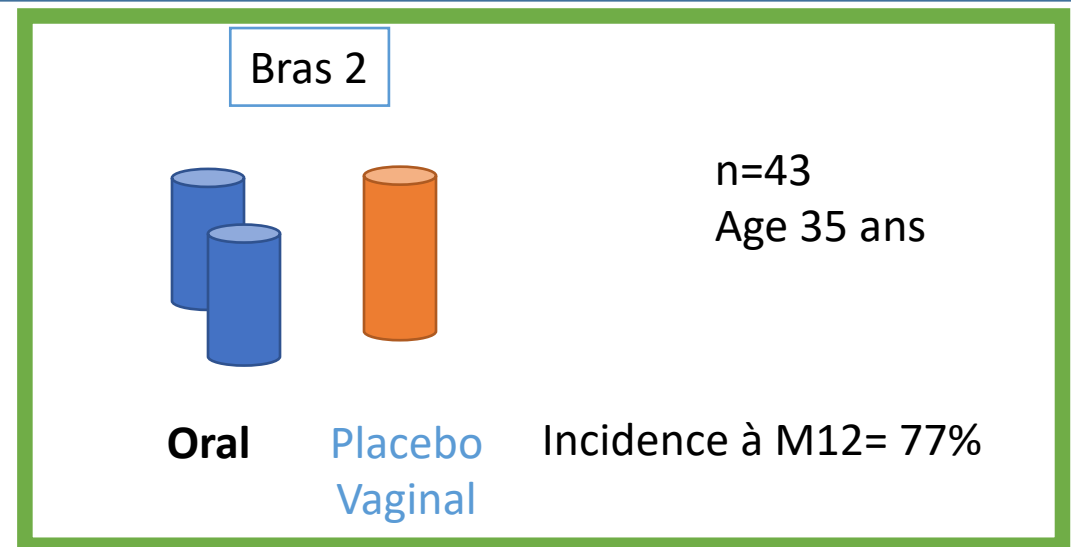
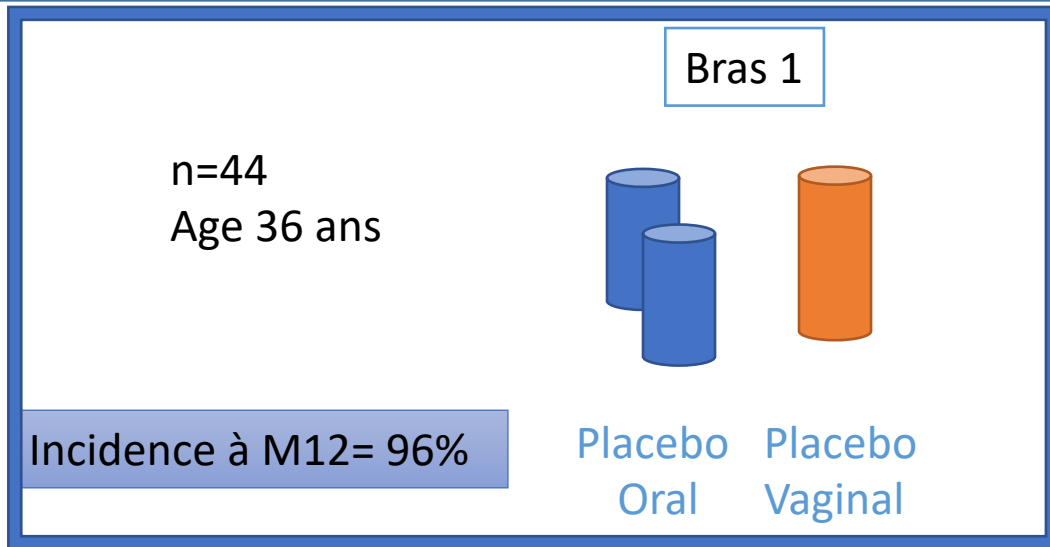
- **Objectif principal:**
- Nombre et incidence d'IU symptomatique
 - M4 et M12
- **Objectif secondaire**
 - Echelle de Lickert sur amélioration des IU



Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

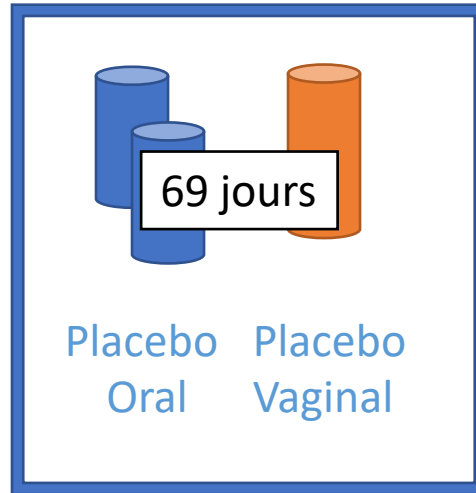


Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

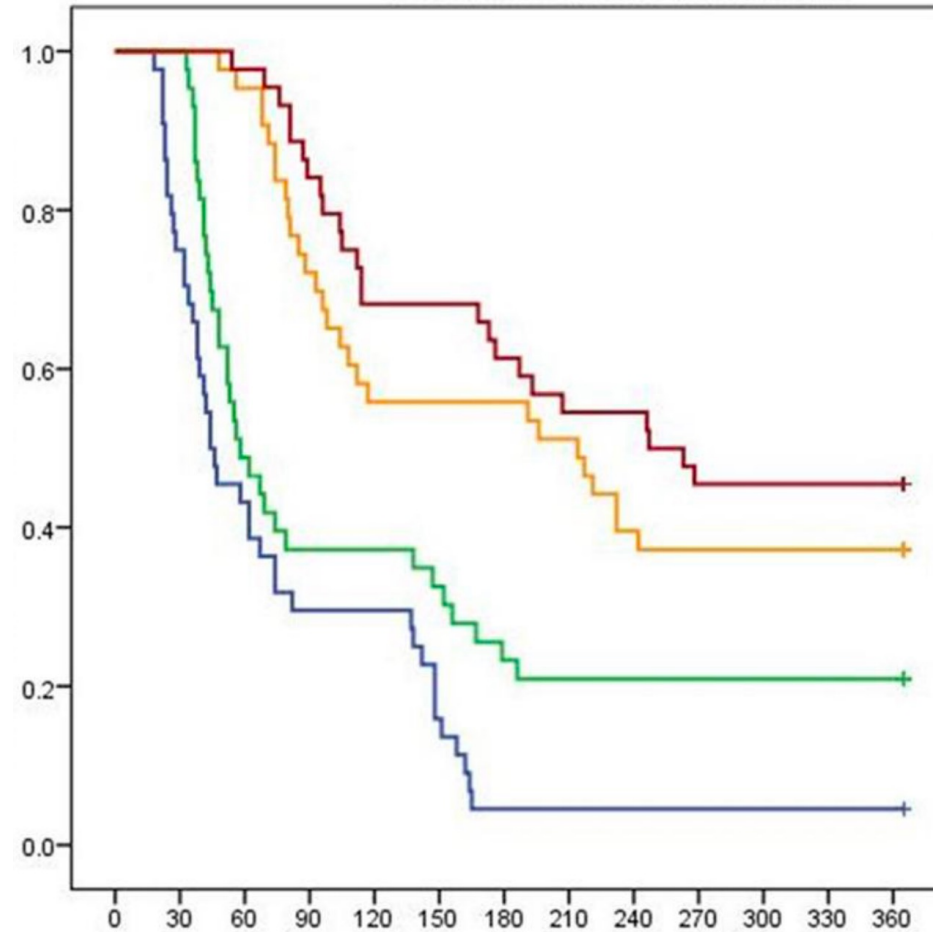
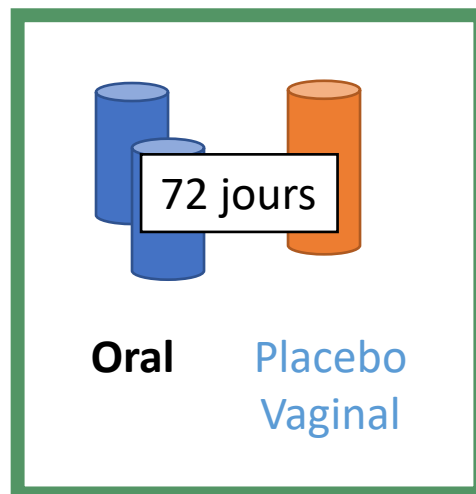


Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

Gr1

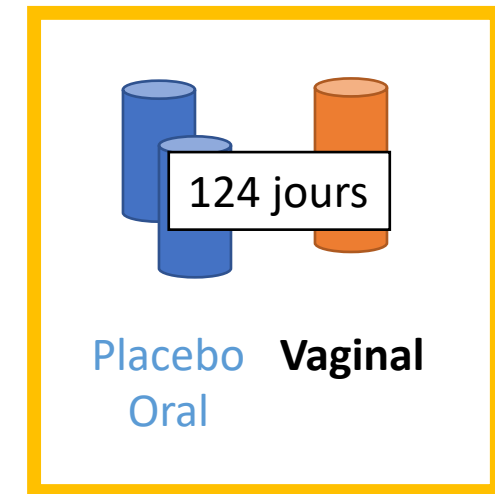


Gr2

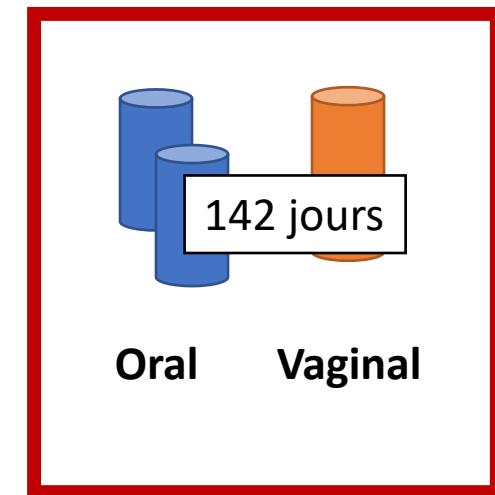


Durée jusqu'à la première IU

Gr3



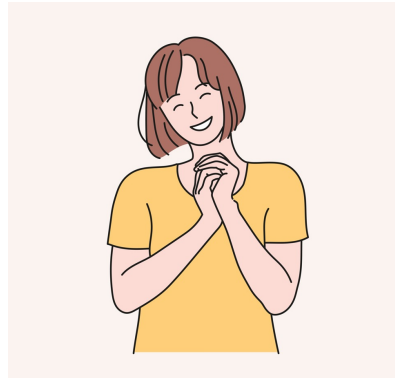
Gr4



Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale

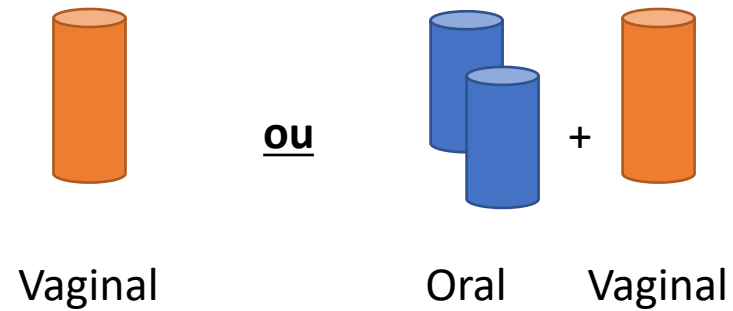
Vaginal Microbiota (Relative Quantification)		G1 ^a	G2 ^a	G3 ^a	G4 ^a	P Value (Between Groups)
<i>Escherichia coli</i>	Pre	3.37 ± 1.3	6.61 ± 7.2	4.63 ± 3.01	4.86 ± 2.8	.404
	Post	4.55 ± 1.4 ^b	1.70 ± 2.1 ^c	0.96 ± 1.03 ^{c,d}	1.01 ± 0.96 ^{c,d}	<.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pre	1.77 ± 0.7	3.75 ± 4.2	4.01 ± 2.2	3.48 ± 2.1	.242
	Post	2.67 ± 1.8	1.61 ± 1.3	1.34 ± 1.03 ^d	1.13 ± 0.9 ^d	.73
<i>Proteus mirabilis</i>	Pre	2.83 ± 1.6	3.51 ± 2.9	4.18 ± 1.0	4.84 ± 3.2	.29
	Post	3.07 ± 2.6	4.17 ± 2.5	2.54 ± 1.1 ^d	1.60 ± 0.8 ^{b,d}	.046
<i>Bifidobacterium</i>	Pre	1.67 ± 1.6	2.52 ± 3.2	2.02 ± 1.4	2.64 ± 2.8	.788
	Post	2.20 ± 2.8	5.73 ± 4.6	4.09 ± 3.04	5.97 ± 2.7 ^d	.065
<i>Lactobacillus</i>	Pre	0.68 ± 0.5	2.65 ± 3.4	1.32 ± 1.5	0.73 ± 0.6	.94
	Post	1.12 ± 0.6	1.31 ± 0.8	3.71 ± 3.02 ^d	4.16 ± 3.4 ^{c,d}	0.008

Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale



Treatment Group ^a /Improvement Compared to Baseline	Very Much Improved	Much Improved	Minimally Improved	No Change	Minimally Worse	Much Worse	Very Much Worse
G1 2-9%	0 (0%)	4 (9.1%)	5 (11.4%)	22 (50.0%)	13 (29.5%)	0 (0%)	0 (0%)
G2	0 (0%)	1 (2.3%)	9 (20.9%)	25 (58.1%)	8 (18.6%)	0 (0%)	0 (0%)
G3 69-74%	11 (25.6%)	19 (44.2%)	10 (23.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)
G4	9 (20.5%)	24 (54.5%)	10 (22.7%)	1 (2.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Prévention de la cystite récidivante : probiotique par voie orale et/ou vaginale



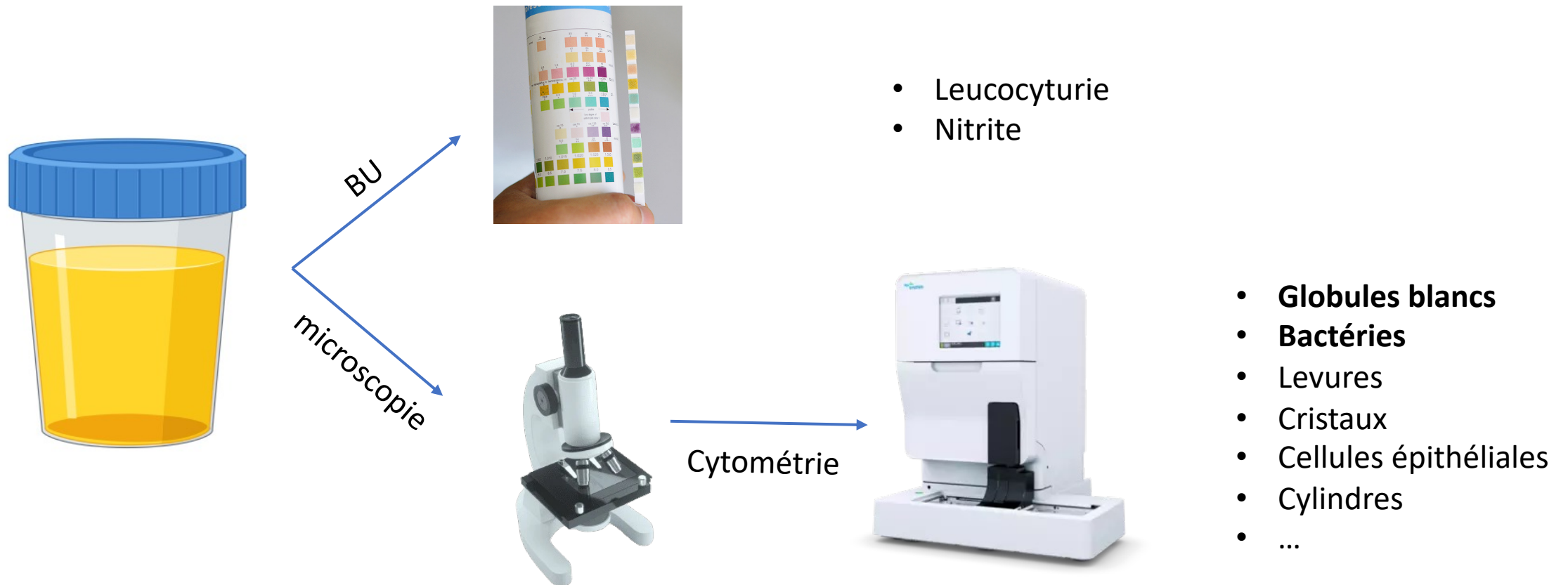
Conclusion

- Pendant 8 jours consécutifs,
- 1 fois par mois
- Pendant 4 mois

Chez la femme non ménopausée

Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

Analyse urinaire



Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

- Etude rétrospective multicentrique
- USA, 2017-2019
- Aux urgences
- Inclusion des patients avec analyse urinaire et ECBU (<24h)
- Exclusion des patients <18 ans et patients avec matériel

Infection urinaire

- Bactériurie > 10⁵ CFU/mL
- Symptômes urinaires (>1):
 - Fièvre
 - Frisson
 - Hypotension
 - Nausée, vomissement
 - Confusion
 - Obstruction des voies urinaires

Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

33392 patients avec test urinaire

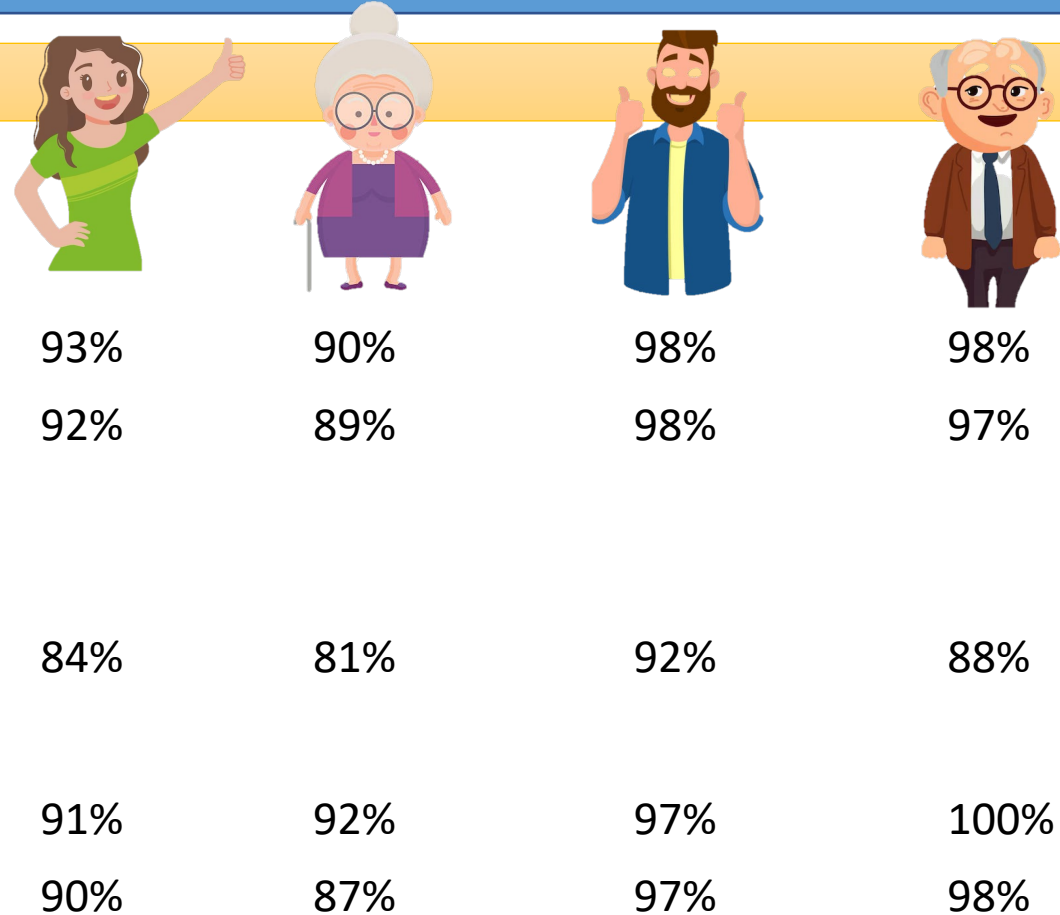
	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Leucocyturie				
≥ trace	90%	49%	33%	95%
≥ 1+	88%	50%	23%	94%
≥ 2+	21%	80%	23%	79%
Nitrite				
Présence	48%	83%	43%	86%
Globule blanc (x10⁶/mL)				
≥5	92%	44%	32%	95%
≥10	84%	55%	35%	92%
≥20	70%	66%	37%	89%
Bactéries (/hpf)				
5-50	20%	77%	20%	77%
>50	72%	71%	41%	90%



Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

33392 patients avec test urinaire

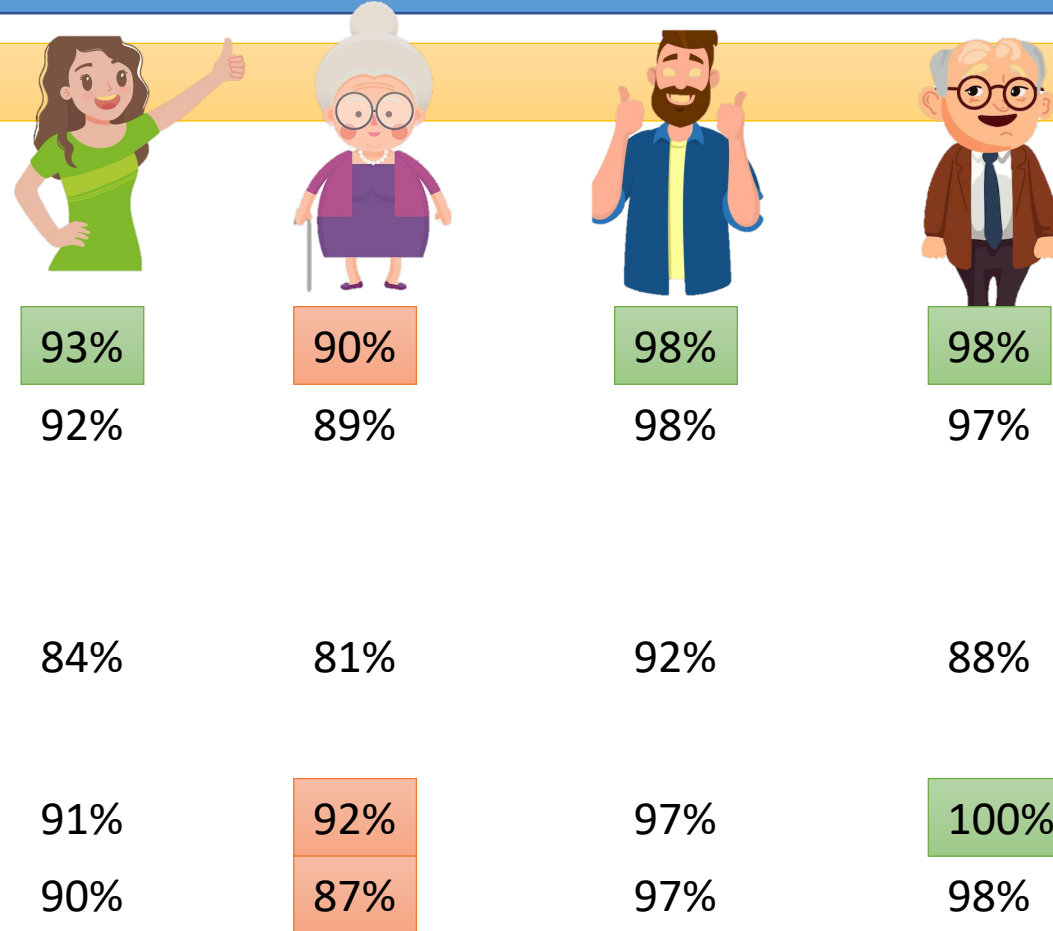
	VPN
Leucocyturie	
≥ trace	95%
≥ 1+	94%
≥ 2+	79%
Nitrite	
Présence	86%
Globule blanc	
≥5	95%
≥10	92%
≥20	89%
Bactéries (/hpf)	
5-50	77%
>50	90%



Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

33392 patients avec test urinaire

	VPN
Leucocyturie	
≥ trace	95%
≥ 1+	94%
≥ 2+	79%
Nitrite	
Présence	86%
Globule blanc	
≥5	95%
≥10	92%
≥20	89%
Bactéries (/hpf)	
5-50	77%
>50	90%



Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

33392 patients avec test urinaire

	VPN
Leucocyturie	
≥ trace	95%
≥ 1+	94%
≥ 2+	79%
Nitrite	
Présence	86%
Globule blanc	
≥5	95%
≥10	92%
≥20	89%
Bactéries (/hpf)	
5-50	77%
>50	90%

AUC: 0,70
VPN=96%

Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

33392 patients avec test urinaire

	VPN
Leucocyturie	
≥ trace	95%
≥ 1+	94%
≥ 2+	79%
Nitrite	
Présence	86%
Globule blanc	
≥5	95%
≥10	92%
≥20	89%
Bactéries (/hpf)	
5-50	77%
>50	90%

AUC: 0,70
VPN= 96%

AUC: 0,70
VPN= 95%



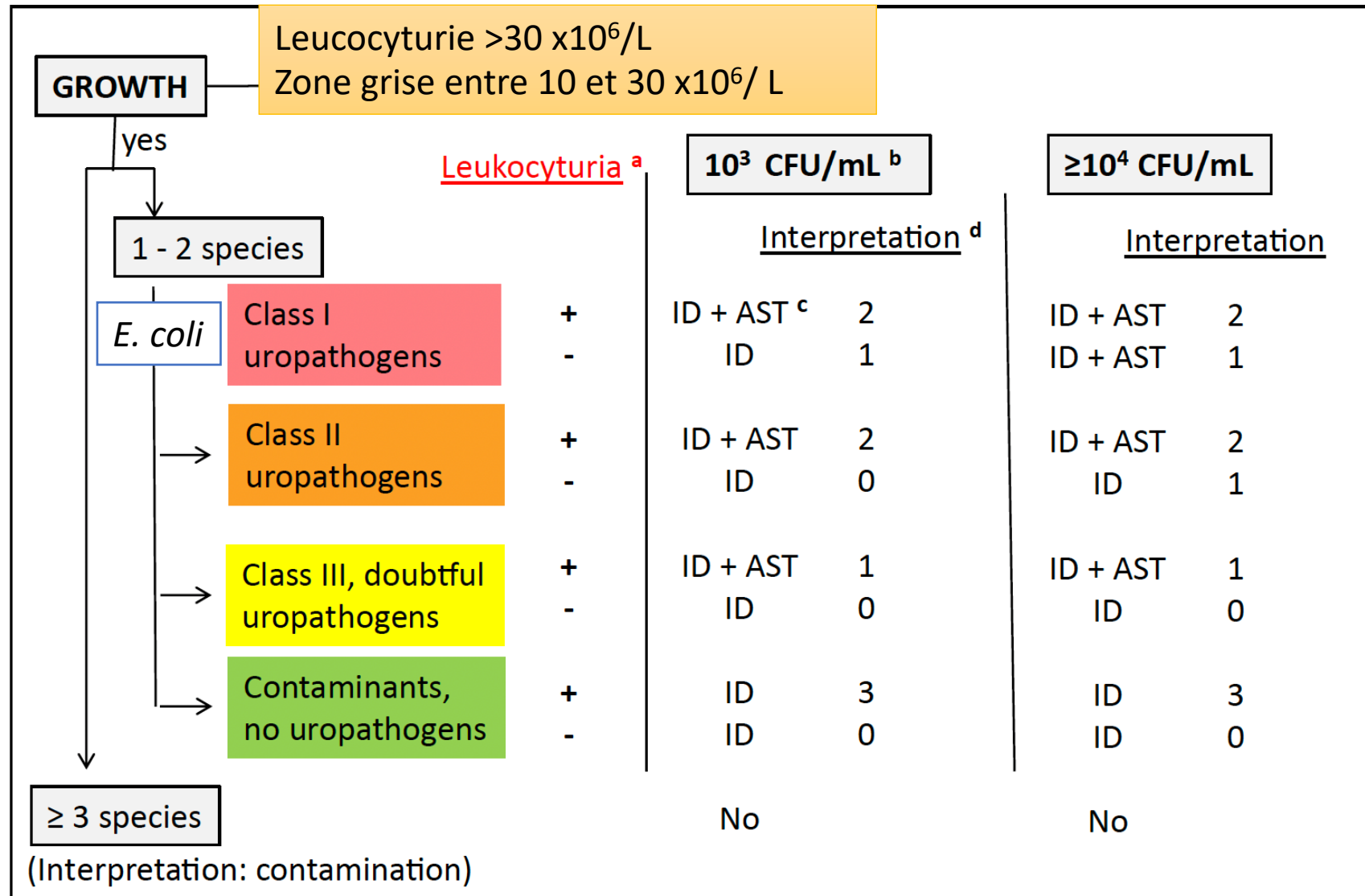
Diminution de 45% des ECBU réalisés

Performance de l'analyse des urines pour prédire une infection urinaire

Conclusions

- 1 Leucocyturie et nitrite : meilleur modèle pour éliminer une IU, SAUF chez la femme >65 ans
- 2 Intérêt des GB et compte bactérien (automates) : à définir!

Recommandations européennes sur les analyses urinaires 2023



Bactériurie asymptomatique et risque de bactériémie

Etude de cohorte rétrospective multicentrique

2017-2022, 68 hôpitaux aux US

Patients avec bactériurie asymptomatique (sauf *S. aureus* et *Candida*)

Objectif:

- Prévalence de bactériémie d'origine urinaire (ECBU et hemoc positives au même germe)

11 590 patients hospitalisés avec bactériurie asymptomatique

74% de femmes

Prévalence de bactériémie = 1,4%

Table 3. Receipt of Empiric Antibiotic Therapy in Patients With Asymptomatic Bacteriuria, Stratified by 2% Risk for Bacteremia From a Presumed Urinary Source

Receipt of antibiotics	Estimated risk of bacteremia, % (No.)	
	<2% (n = 9092)	≥2% (n = 1947)
Received on day of or day after urine culture obtained	69.5% (6323)	89.4% (1741)
Did not receive on day of or day after urine culture	30.5% (2769)	10.6% (206)

Pour un cut-off de risque de bactériémie à 2%:

- 6323 patients ont été traités par excès
- 206 patients supplémentaires auraient dû être traité

Table 2. Risk Factors for Bacteremia in Hospitalized Adults With Asymptomatic Bacteriuria, Multivariable Model

Variable (n = 11 039)	No. (%)	aOR (95% CI)	P value ^a
Age, median (IQR), y	78.3 (67.9-86.6)	1.01 (1.00-1.02)	.09
Male sex	2851 (25.8%)	1.45 (1.02-2.05)	.04
Hypotension (SBP<90)	828 (7.5%)	1.86 (1.18-2.93)	.008
≥2 SIRS criteria	3315 (30.0%)	1.72 (1.21-2.46)	.003
Dementia without AMS	4846 (43.9%)	1.38 (0.97-1.96)	.08
AMS (with or without dementia)	975 (8.8%)	0.5 (0.21-1.18)	.11
Change in urine color or character	2082 (18.9%)	1.36 (0.92-2.02)	.12
Fatigue	2985 (27.0%)	1.53 (1.08-2.17)	.02
Urinary retention	860 (7.8%)	1.87 (1.18-2.96)	.01
UA WBC/hpf >25	6477 (58.7%)	3.31 (2.10-5.21)	<.001
Log serum WBC, median (IQR) ^b	2.2 (1.9-2.5)	3.38 (2.48-4.61)	<.001

Bactériurie asymptomatique et risque d'ISO ou IU post opératoire

Etude de cohorte rétrospective multicentrique
2017-2019, 112 hôpitaux de Vétérans aux US
Chirurgie non urologique et non cardiaque
ECBU dans les 30 jours avant la chirurgie
Objectifs:
- IU et ISO dans les 30 jours post chirurgie

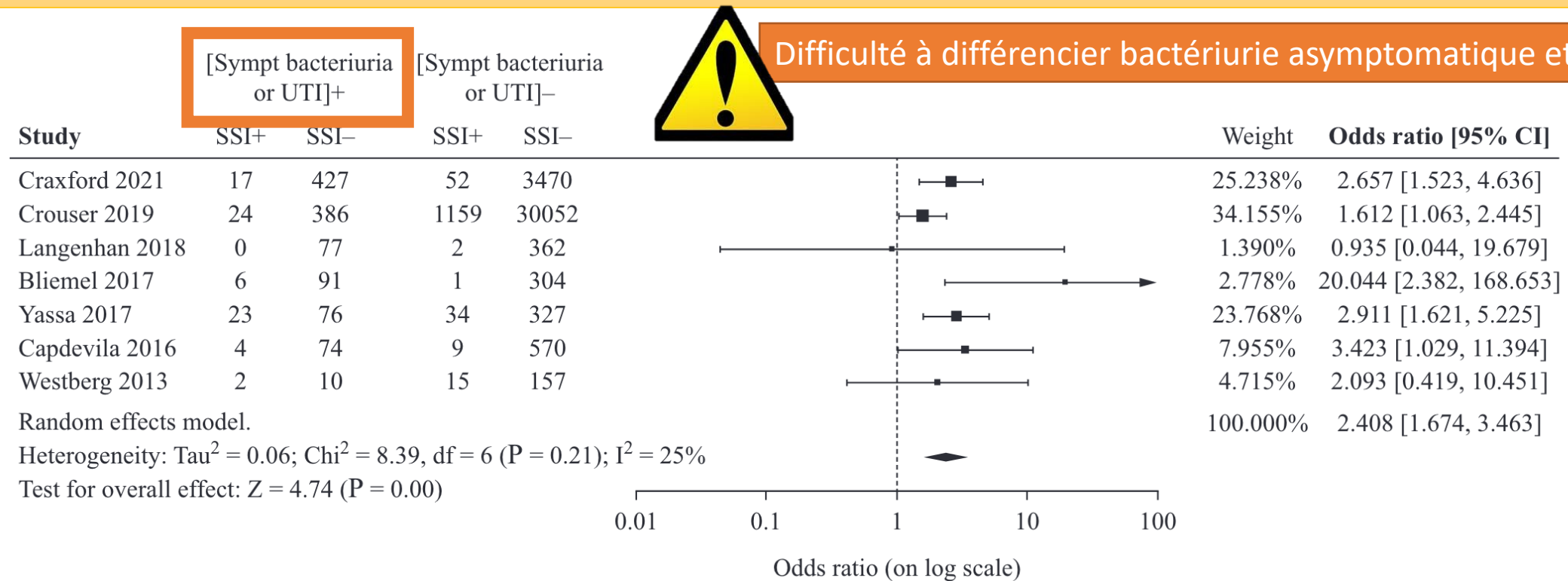
250 389 patients inclus
89% d'hommes
ECBU réalisé dans 10% de la population

Une bactériurie asymptomatique pré-opératoire n'est pas associée à un sur-risque d'IU ni d'ISO post chirurgicale

Balanced study population	Independent factor	Postoperative outcome	AOR (95% CI)
All eligible surgical procedures	30-d Preoperative urine culture performed vs not performed	SSI	0.99 (0.90-1.10)
		UTI	1.18 (0.98-1.40)
Orthopedic and neurosurgery	30-d Preoperative urine culture performed vs not performed	SSI	0.93 (0.76-1.12)
		UTI	1.27 (0.97-1.65)

IU et risque d'ISO post chirurgie de fracture du col fémoral

- Revue systématique de la littérature
- Exclusion des bactériuries asymptomatiques



Une IU pré-opératoire est associée à une augmentation de **2,4 fois** le risque d'ISO post chirurgie du col

Nouvelle définition des IU pour les essais cliniques

- Méthode DELPHI
- 46 experts du monde entier (infectiologue, gériatre, urologue, microbiologiste, médecin généraliste, urgentiste)

Nouvelle définition des IU pour les essais cliniques

Domain	Specifics	3 points	2 points	1 point	0 points
Symptoms and signs	Major Dysuria Urinary urgency Urinary frequency Minor Suprapubic pain or tenderness Flank pain Perineal pain Urinary incontinence Macroscopic haematuria Recognition of urinary sediment	Two or more new-onset major symptoms Add 1 point if woman aged ≥ 65 years	One new-onset major symptom or two new-onset minor symptoms	One new-onset minor symptom or inability to express or experience symptoms (eg, delirium, dementia, or spinal cord injury)	
Systemic criteria	Fever (oral temperature $\geq 38.3^\circ\text{C}$) C-reactive protein $\geq 10\text{ mg/L}$ Procalcitonin $\geq 0.5\text{ ng/L}$ White blood cell count $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$ Bacteraemia	<div style="border: 2px solid black; padding: 10px;"> <p>Total UTI score</p> <p>Definite UTI ≥ 8 points</p> <p>Probable UTI 5–7 points</p> <p>Possible UTI 3–4 points</p> <p>No UTI 0–2 points</p> </div> <p>UTI with systemic involvement if ≥ 1 criterion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fever without other cause • Flank pain or costovertebral angle tenderness • Systolic blood pressure < 90 mm Hg without other cause • Elevated inflammatory levels without other cause • Bacteraemia (same pathogen as urine culture) • Renal abscess • Pyonephrosis 			No systemic criteria
Pyuria	In either midstream urine or single catheterised sample	≥ 200 leukocytes per μl or ≥ 50 leukocytes per hpf	10–200 leukocytes per μl or 5–50 leukocytes per hpf Subtract 1 point if woman aged ≥ 65 years		
Culture results	Uropathogens: Enterobacterales, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , and <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	One or two uropathogens: for midstream urine $\geq 10^4$ CFU/mL, for <i>Escherichia coli</i> $\geq 10^3$ CFU/mL is sufficient; for single catheter $\geq 10^3$ CFU/mL Subtract 1 point if woman aged ≥ 65 years Or Bacteraemia (same pathogen as urine culture)		Mixed flora or Other pathogen or No growth, but pretreated with antimicrobials	No growth, not pretreated with antimicrobials or Urine culture not performed

Nouvelle définition des IU pour les essais cliniques

Conclusions

- 1 Nouvelle définition des IU avec un consensus d'expert large et varié
- 2 Validation de ces critères, au vu de l'absence de gold standard ?
- 3 Cette définition pourra persister que si elle est utilisée dans les essais cliniques à venir

Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées

Analyse des résultats de 13 essais cliniques de phase III soumis à la FDA (2011-2019)

IU compliquée :

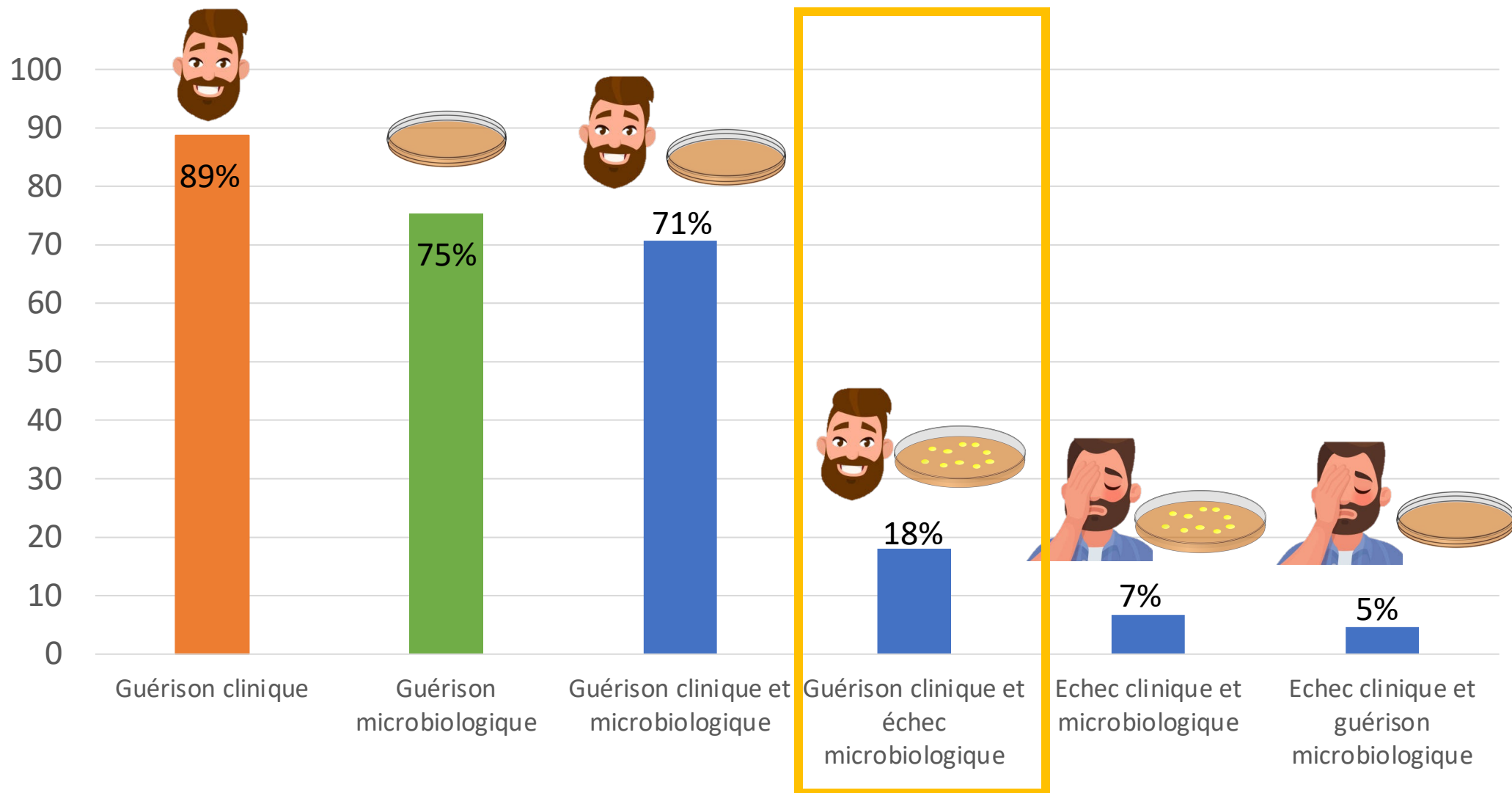
- Leucocyturie + bactériurie (ou bactériémie)
- Signes locaux urinaires et systémiques (fièvre, douleur lombaire)
- Anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire +/- matériel endo-urinaire

Guérison **clinique** (amélioration ou disparition des symptômes) et **microbiologique** (même germe $<10^3$ CFU/mL)

- J+5 de la fin du traitement (moyenne **J19**)= Test of cure
- Dernier suivi (moyenne **J31**)

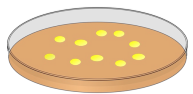
- 4842 patients inclus
- Moyenne 372 patients par essai (critère microbiologique et clinique)
- Trois essais négatifs (non-infériorité non atteinte)

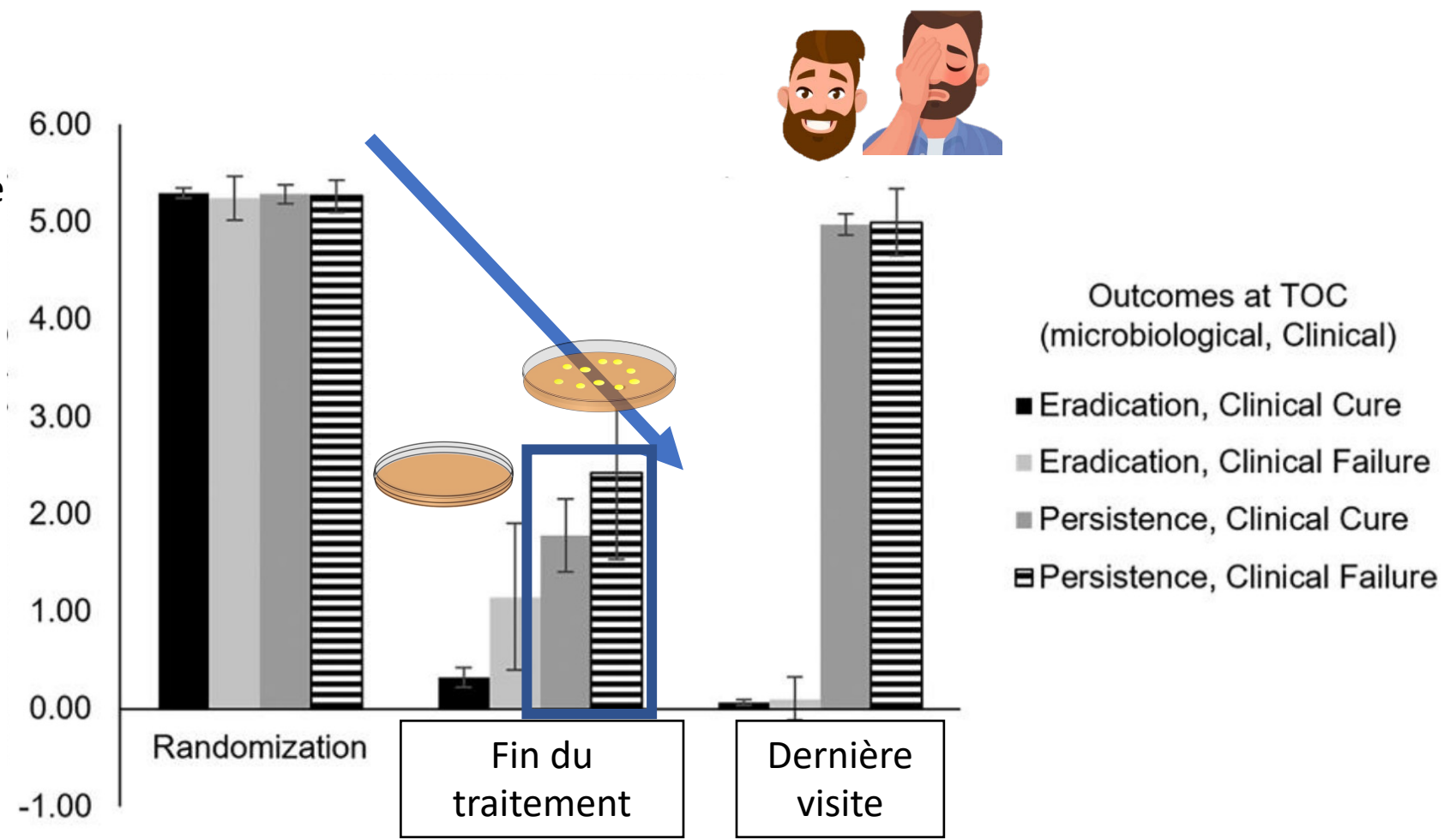
Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées



Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées

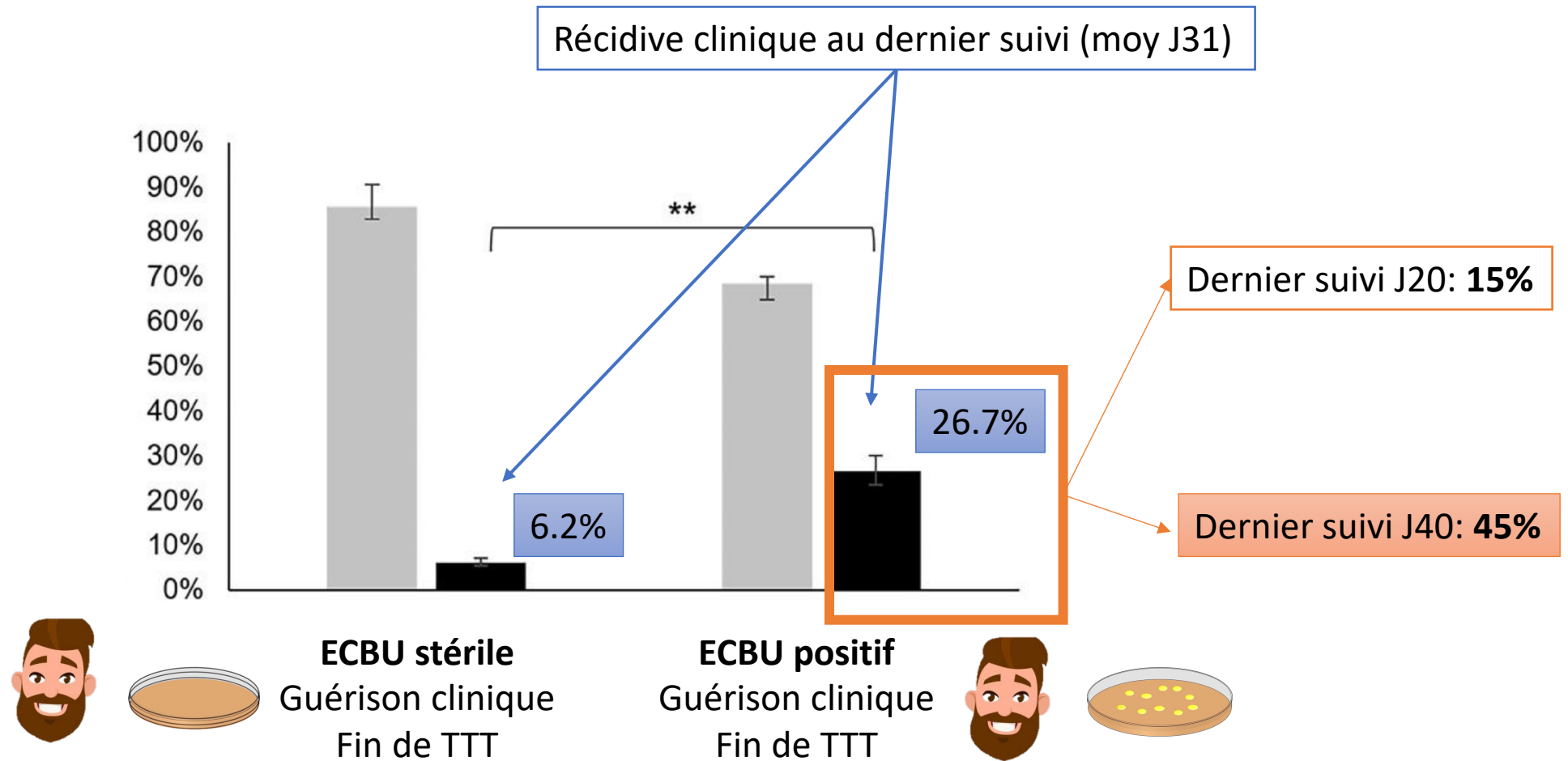
- 1 Diminution moins importante de la densité bactérienne dans les 2 groupes avec échec microbiologique
- 2 La densité bactérienne n'est pas prédictive de l'échec clinique


Densité bactérienne
(log CFU/mL)



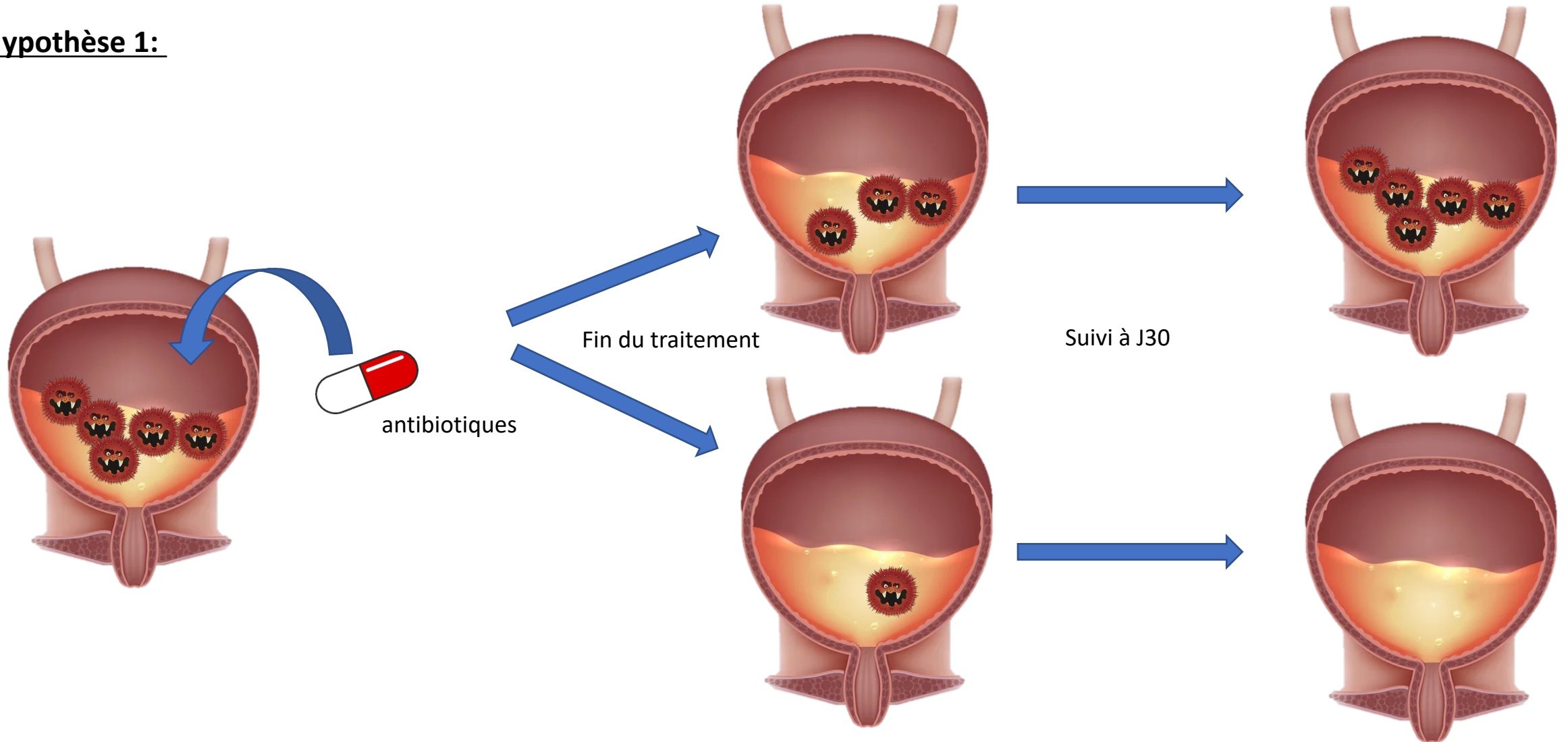
Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées

Risque de rechute clinique plus important dans le groupe discordant (ECBU pos / Clinique nég) par rapport à guérison total (ECBU nég/ Clinique nég)



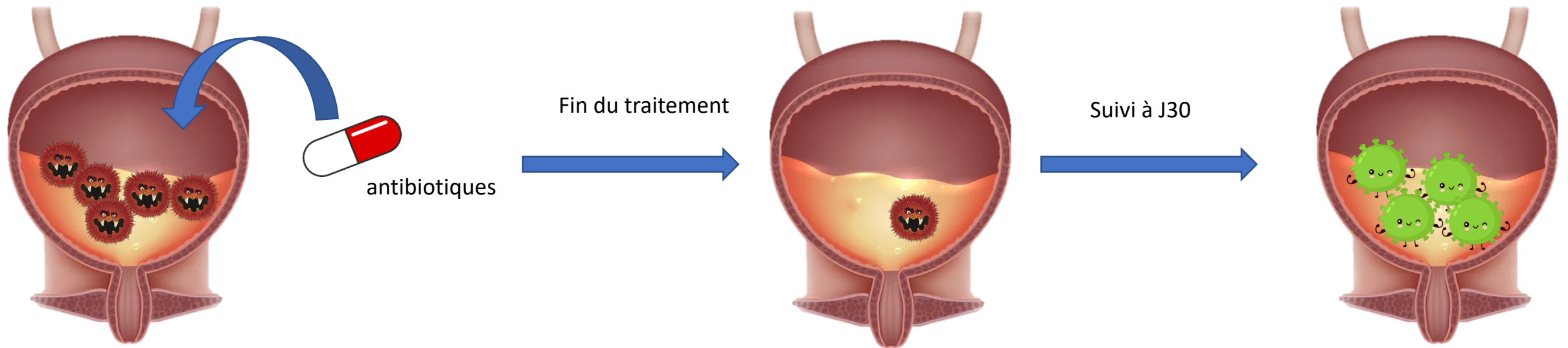
Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées

Hypothèse 1:



Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées

Hypothèse 2:



Intérêt du critère microbiologique pour évaluer l'efficacité du traitement des IU compliquées

Conclusions

1 Bactériurie asymptomatique à la fin du traitement est associée à un sur-risque de récurrence/nouvelle infection?

Ne doit pas modifier les bonnes pratiques cliniques

ECBU de contrôle associé à:

- 2
- Une augmentation de l'antibio-résistance
 - Une augmentation de la consommation d'antibiotique
 - Une augmentation de la durée de séjour

3 Le critère de jugement composite clinique et microbiologique à la fin du traitement semble utile dans les études même si ne reflète pas la pratique clinique

Sulopenem (carbapeneme PO) dans le traitement des IU complexes et PNA

Essai de phase III, multicentrique, comparatif en double aveugle

- Pyélonéphrite
- IU compliquée: SAD, vessie neurologique, anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire

Ertapenem IV

5 jours

Ciprofloxacine

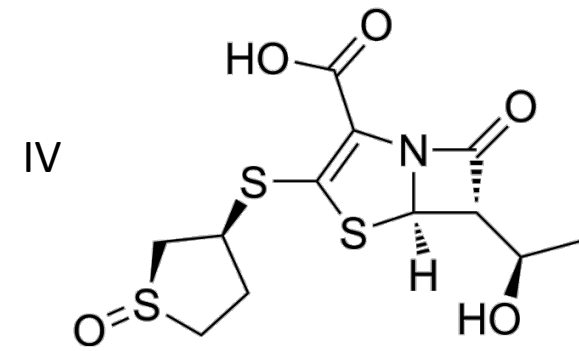
Amox+ac clavulanique

Durée totale: 7-10j

Sulopenem 1g 1/j IV

Sulopenem/et zadroxil + probenicide
500 mg x2/j

- Etude de non-infériorité (marge de 10%)
- Critère de jugement principal = clinique + microbiologique à J21



PO



Prodrogue (sulopenem etzadroxil)
+ probenicide

Sulopenem (carbapenem PO) dans le traitement des IU complexes et PNA

- Age 58 ans
- 40% d'homme
- PNA 60%
- *E. coli* 76%
- *E. coli* BLSE 25%

444 patients (sulopenem) / 440 (ertapenem)



Critère composite=
clinique+microbiologique

68%

74%

-6,1% (-12,0 ; -0,1)



Critère clinique

89%

88%

1,0% (-3,1 ; 5,1)



Critère microbiologique

71%

78%

-6,8% (-12,5 ; -1,1)

Sulopenem (carbapenem PO) dans le traitement des IU complexes et PNA

Conclusions

- 1 Sulopenem n'a pas atteint son objectif de non-infériorité dans les IU complexes et PNA
- 2 Résultats similaires dans les IU simples de la femme
- 3 Nouvel essai de phase III en cours (étude REASSURE)

Fosfomycine-trometamol en relais des IU avec bactériémie à *E. coli* MDR

- Analyse post-hoc de l'essai FOREST (fosfomycine IV vs ceftriaxone ou méropenème)
- Essai randomisé en ouvert multicentrique
- 22 hôpitaux en Espagne entre 2014-2018
- *E. coli* MDR = résistance à moins un ATB de 3 groupes différent
- Relais oral possible à J4 si bonne évolution:
 - Fosfomycine-trometamol/48h
 - Cefuroxime-axetil, SXT, ciprofloxacine, amox-ac clavulanique

Critère de jugement : critère composite clinique et microbiologique à J5 post traitement

Fosfomycine-trometamol en relais des IU avec bactériémie à *E. coli* MDR

108/143 (75%) : relais PO

Outcomes	Oral fosfomycin	Other oral drugs	Risk difference (2-sided 95% CI)	2-sided P value
Clinical and microbiological cure at TOC All patients	48/61 (78.7) ^a	38/47 (80.9) ^b	-2.2 (-17.5 to 13.1)	0.38
Rechute	15%	4%	10,7 (-0,8 ; 22,2)	0,03

Autres études de la littérature

Wald-dikler et al. :

- Etude rétrospective
- IU compliqué/ PNA
- Fosfo-trometamol (n=110) vs ertapenem (n=212)
- Guérison clinique 65% vs 64%
- Rechute 34% vs 27%

Ten Doesschate et al. :

- Etude randomisée
- IU fébrile de la femme
- Fosfo-trometamol (n=25) vs cipro (n=49)
- Guérison clinique 75% vs 65%
- Rechute 4% vs 0%

Fosfomycine-trometamol en relais des IU avec bactériémie à *E. coli* MDR

Conclusions

- 1 Fosfomycine-trométamol semble être une option raisonnable dans le relais oral des IU à *E. coli* BLSE
- 2 Sur-risque de rechute à explorer

Take home messages

1

Les probiotiques (*Lactobacillus*) par voie orale et vaginale OU vaginale seule diminuent le risque d'IU récidivante chez les femmes non ménopausées

2

Leucocyturie et nitrite : meilleur modèle pour éliminer une IU, SAUF chez la femme >65 ans

Intérêt des GB et compte bactérien par cytométrie de flux : à définir!

3

Le risque de bactériémie après bactériurie asymptomatique est de 2%

4

Une bactériurie asymptomatique pré-opératoire n'est pas associée à un sur-risque d'IU ni d'ISO post chirurgicale

Une IU pré-opératoire est associée à une augmentation de 2,4 fois le risque d'ISO post chirurgie du col

5

Nouvelle définition des IU avec un consensus d'expert large et varié, validation ?

6

Le critère de jugement composite clinique et microbiologique à la fin du traitement semble utile dans les études même si ne reflète pas la pratique clinique

7

Sulopenem n'a pas atteint son objectif de non-infériorité dans les IU simples, complexes et PNA

8

Fosfomycine-trométamol semble être une option raisonnable dans le relais oral des IU à *E. coli* BLSE