

Les infections urinaires  
épidémiologie, physio-pathologie et  
perspectives

Dr. S. Malavaud

EOH CHUToulouse-Rangueil

DE QUOI PARLE-T-ON?

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

Diapositives réalisées par le comité des  
référentiels de la SPILF à partir des  
Recommandations publiées en Juin 2014  
Actualisation 11 décembre 2015

**Recommandations 2015  
de bonne pratique pour la  
prise en charge et la prévention des  
Infections Urinaires Associées aux Soins  
(IUAS) de l'adulte**

Diapositives réalisées  
par le groupe de travail et revues par le groupe  
recommandation le 8 Avril 2015

# IUBC

## Physio-pathologie

### 1. Infections ascendantes: la règle

→ Germes de la flore périnéale (urètre distal)

- Flore digestive: entérobactéries, entérocoques ± anaérobies
- Flore cutanée: SCN, corynébactéries
- Flore génitale: *Lactobacillus*, Strepto B

### 2. Infections parenchymateuses hématogènes: l'exception

- Staphylocoques, Streptocoques

### 3. Sexuellement transmises

# Facteurs favorisant l'IUBC ascendante

## 1. F. Physiologiques

- Femme urètre court
- Femme enceinte action relaxante progestérone
- ↗ résidu post-mictionnel
- Femme âgée carence oestrogénique  
modifications de la flore  
↘ pression intra\_uréthrale

2. F. Pathologiques toute anomalie organique ou fonctionnelle → ↗ résidu

3. F. liés au micro-organisme → **le changement de paradigme:**

La bactériurie asymptomatique est considérée comme une colonisation bactérienne stable du tractus urinaire, proche du commensalisme d'autres muqueuses

Perte de l'expression ou « décadence » des gènes de virulence favorise le portage chronique et l'adaptation à l'environnement de l'hôte

Le traitement des bactériuries asymptomatiques de l'IU récidivante de la femme jeune est inutile et dangereux (Wagenlehner, 2012)

# IUBC: modification de la terminologie

Recommandations 2008	Recommandations 2014
IU simple	IU simple
IU compliquée	IU à risque de complication ou avec FDR de complication
Prostatite	IU masculine
	IU du sujet âgé

Prise en compte des éléments de gravité : PNA ou IU masculine associée à:

- sepsis grave
- choc septique
- indication à un drainage chirurgical ou instrumental des voies urinaires (hors sondage vésical simple)

# IUBC: Facteurs de risque de complications

- Homme
- Grossesse
- Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 mL/mn)
- Immunodépression sévère
- sujets âgés
  - > 65 ans « fragile » :  $\geq 3$  critères de la classification de Fried :
    - perte de poids involontaire au cours de la dernière année
    - vitesse de marche lente
    - faible endurance
    - faiblesse/fatigue
    - activité physique réduite
  - > 75 ans (sauf exception)
- Le diabète **n'est plus** considéré comme un facteur de risque



# IUBC: diagnostic, l'ECBU

- Chez un patient symptomatique avec leucocyturie  $> 10^4$  GB/ml, les seuils de bactériurie sont :

Espèces bactériennes	Seuil de significativité (UFC/ml)	
	Homme	Femme
<i>E. coli, S. saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoque, <i>C. urealyticum, P. aeruginosa, S. aureus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$

- Il n'est pas recommandé de pratiquer un ECBU de contrôle en cas d'évolution clinique favorable dans les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires masculines (sauf exception : IU sur lithiase...)

# IUBC

- Cystite récidivante

Au moins 4 épisodes d'IU pendant 12 mois consécutifs

- Colonisation urinaire

Présence d'un micro-organisme dans les urines sans signe clinique associé

- Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte ( $10^5$ ufc/ml)
- La leucocyturie n'intervient pas dans la définition
- À dépister dans 2 situations uniquement:
  - Avant chirurgie en contact avec les urines
  - Grossesse à partir du 4<sup>ème</sup> mois

# Et la bandelette urinaires?

- Chez la femme, bonne valeur prédictive négative
  - Si BU négative (leucocytes  $\ominus$  et nitrites  $\ominus$ ), rechercher en priorité un autre diagnostic
- Chez l'homme, bonne valeur prédictive positive
  - Si BU positive (leucocytes  $\oplus$  et nitrites  $\oplus$ ) IU à confirmer par ECBU
  - Une BU négative n'exclut pas le diagnostic d'IU masculine

# IUAS

Présentation des IUAS = IU communautaires

mais penser à l'IUAS si:

- Dispositif endo-urinaire ou manœuvre récente sur les voies urinaires avec °T > 38 ou < 36°C, hypoTA, hématurie, douleur lombaire, AEG, malaise, léthargie → ECBU.

Syndrome vésical irritatif souvent absent

- Vessie neurologique, avec fièvre, majoration de la contracture, signes neurovégétatifs, modification aspect des urines → ECBU

- Patient âgé,
  1. avec aggravation troubles cognitifs ou de la dépendance, apparition/aggravation incontinence urinaire ,  $\pm$  SFU ou fièvre  $>37^{\circ}9C \rightarrow$  ECBU
  2. Avec une bactériurie + signes évocateurs d'IU  
 $\rightarrow$  ne pas passer à côté d'un autre site d'infection (pneumopathie ++)

- Après ablation de sonde: s. locaux (miction douloureuse, pollakiurie, douleur sus-pubienne) dans 25% des cas.  
    si persistance: penser à l'IUAS
- Odeur, filaments, urines troubles: non spécifique d'IU

# IUAS: diagnostic

- Colonisation: ancienne bactériurie asymptomatique
  - Sondé: 1 Urocultures  $\geq 10^3$ /ml, < 3 germes
  - Non sondé: : 1 Urocultures  $\geq 10^3$ /ml: contamination?
- Patient Symptomatique,  
t°>38°C ou SF urinaires

## ET

- En l'absence de dispositif endo-urinaire → **ECBU**:
  - **Cytologie**: GB  $\geq 10^4$ /ml,
  - **Uroculture**:  $\geq 10^3$ /ml chez l'homme et pour *E.coli* dans les deux sexes et  $\geq 10^4$ /ml chez la femme et les pathogènes autres que *E.coli* au plus 1 ou 2 espèces
- Avec SV en cours ou dans les 7 j précédents: **Uroculture**  $\geq 10^5$ /ml (ou  $10^4$  levures/ml), 1 ou 2 espèces au plus

# Associées aux soins

Si survient :

- plus de 48 heures après une chirurgie au contact avec les urines
- En présence d'un dispositif endo-urinaire ou moins de 7 jours après l'ablation de celui-ci



- IUAS: Quand faire un ECBU?
  - Recherche étiologique devant un tableau infectieux, ou infection urinaire symptomatique
  - Indispensable avant chirurgie urologique en contact avec les urines (y compris avant changement de sonde JJ) → but: obtenir la stérilité des urines, y compris par tt préventif des colonisations
  - Controversé avant endoscopie urinaire diagnostique

- Quand **NE PAS** faire un ECBU ?
  - avant sondage vésical
  - à l'ablation de la sonde (vésicale ou endo-urétérale)
  - au changement de sonde vésicale
  - sur le simple aspect ou l'odeur des urines
  - chez le patient en auto ou hétéro-sondage
  - en dépistage avant chirurgie cardio-vasculaire et orthopédique
  - en systématique chez le transplanté ou l'immunodéprimé, vessies neurologiques, porteurs de matériel urologique (y compris en Réa) asymptomatiques.

# EPIDEMIOLOGIE

# IUBCommunautaires

## IU très fréquentes en pratique de ville

50% des femme, 12% des hommes auront au moins 1 IU au cours de leur vie (Brumbaugh, 2012)

- 11 millions de consultations + 1,7 millions de passages aux urgences/an aux USA
- En 2000: 3,5 milliards de US\$ !

11% des femmes de plus de 18 ans font une IU chaque année

- 25% feront une récurrence dans l'année, malgré traitement AB
- 3% des infections chroniques

**E. coli: 80-90% des IUC**

## Facteurs de risque

- Cystites non compliquées: activité sexuelle, spermicides, ATCD IU enfance et IU maternelles, gr sanguins
- Cystites chroniques: ATCD IU, anomalies fctelles vessie

## IU récidivantes

- Consommation AB +++ → 1/3 de la flore fécale est modifiée par 5 j d'AB (Dethlefsen 2008)
- évolution des résistances: ↗ prévalence des E.coli R dans les IUBC:
  - 3 à 25% d'E.coli FQR et 5% chez les femmes 15-65 ans
  - 5% BLSE
- Réservoir d'UPEC MR

## Quelques moyens de prévention simples

- Hygiène corporelle (périnéale)
  - Quotidienne
  - Après les rapports
  - Après les selles
- Boire suffisamment
- Traiter une constipation
- Éviter
  - les vêtements (pantalons) serrés
  - Les spermicides

# IUAS

•IU = 1<sup>ère</sup> infection associée aux soins

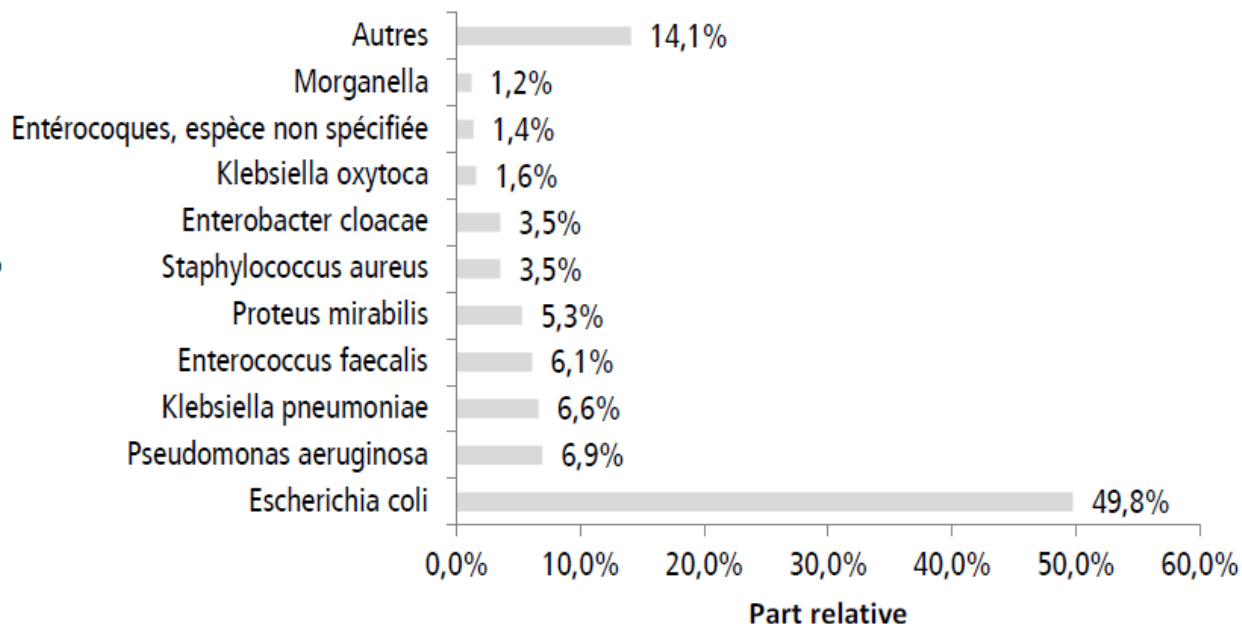
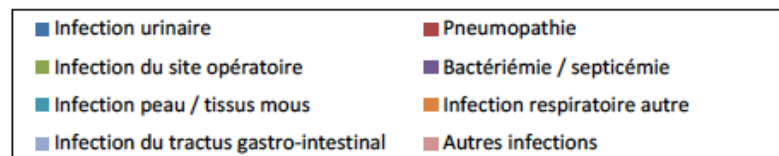
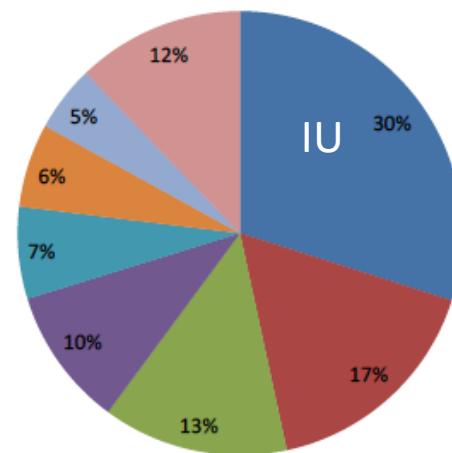
**E.coli: 30-50%**

**sur sonde: 80%IUAS**

- Coûts directs IUAS, en France  
574 € (hors hospitalisation)

- Prévention: coût-bénéfice+++

Microorganisme



- Prévalence

- ENP 2012: 29.9% des IAS, 1er site anatomique, -14.9% entre 2006 et 2012

- tx Prev: 1,6%

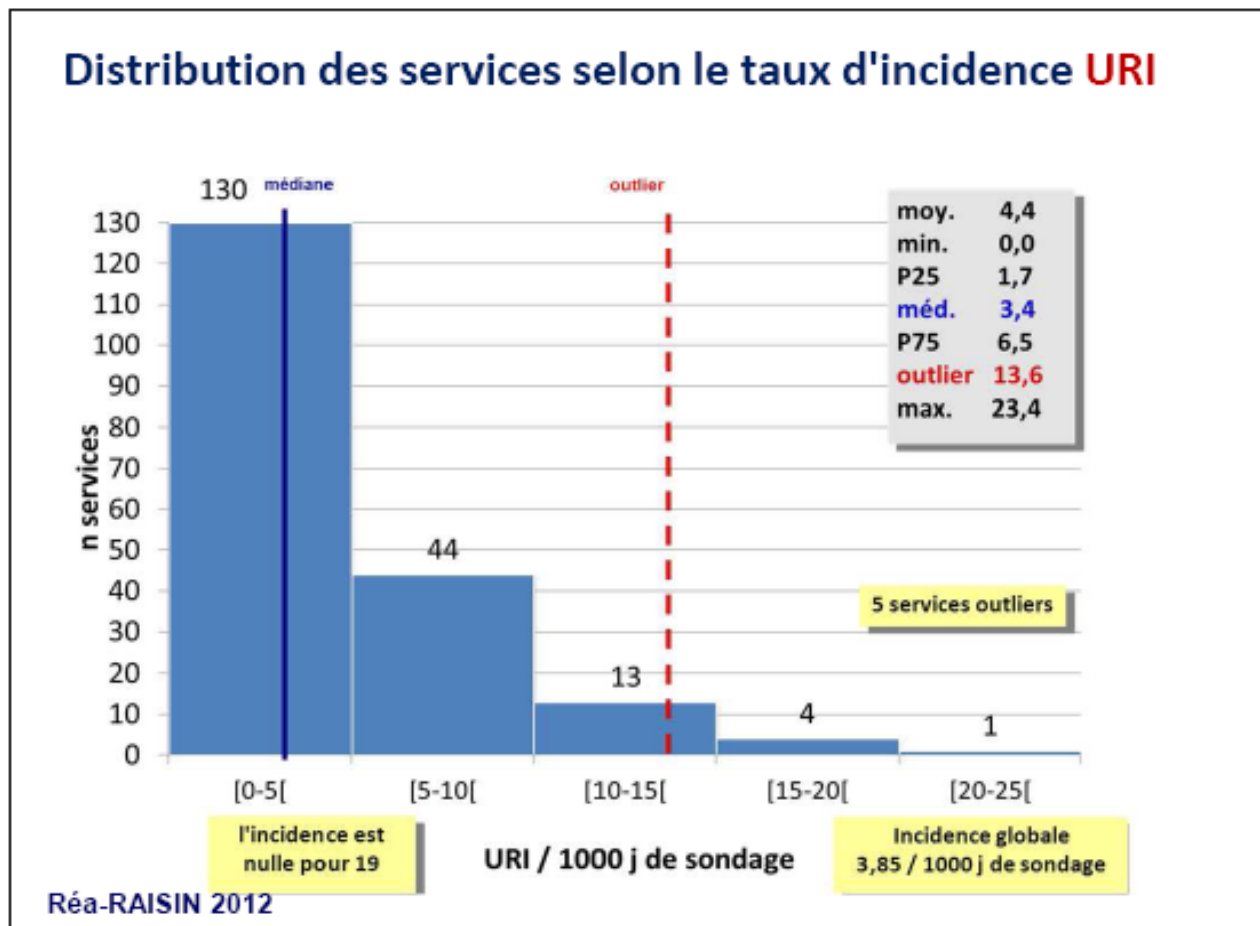
- ECDC 2011-2012: tx P: 1.2%; 19% des IAS

- Incidence:

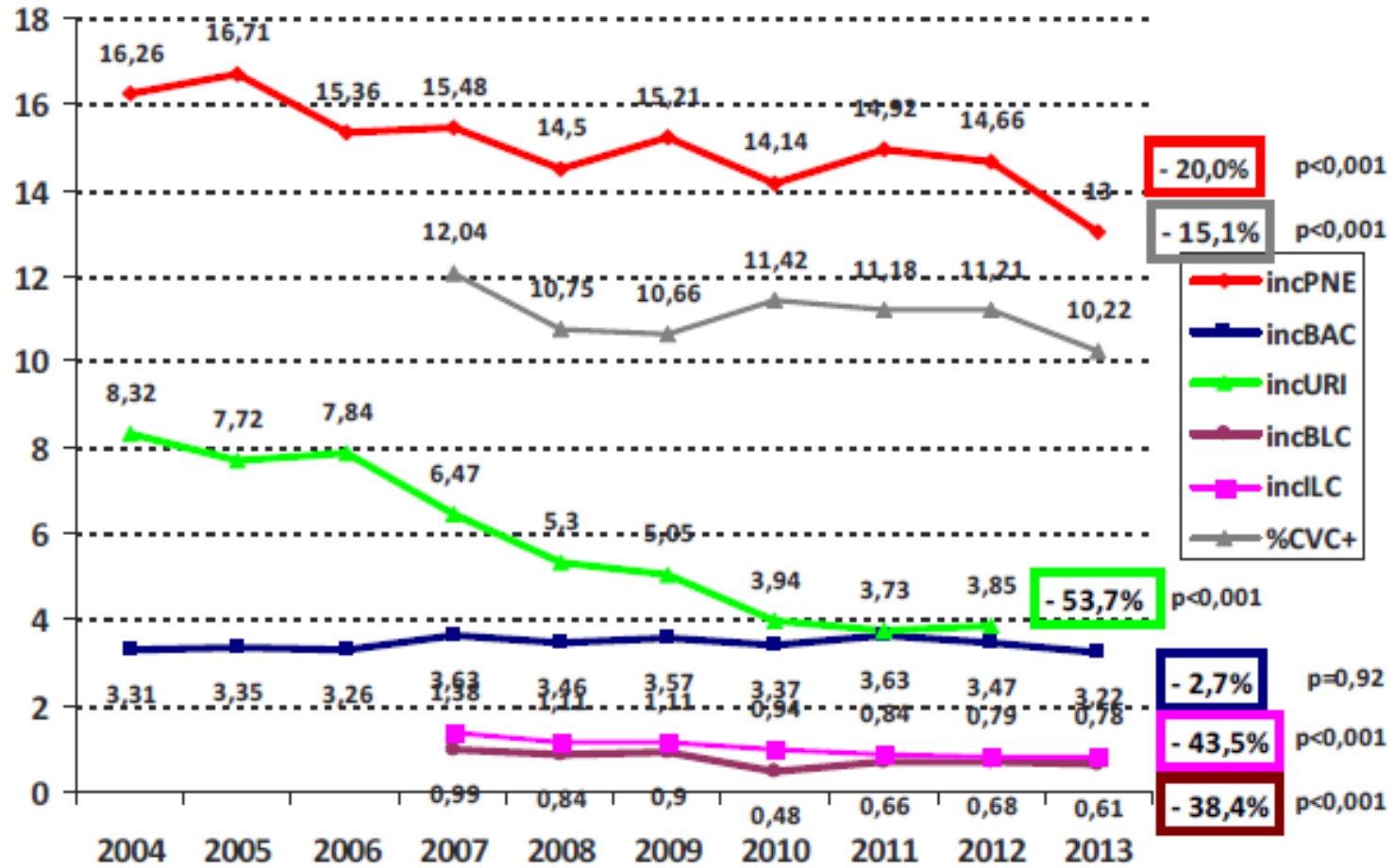
- 1 à 2%,

- + en réa et LS

- 3,7 p 1000j SV



# Tendances 2004-2013





	Bouza et al, 2001 <sup>1</sup>		Merle et al, 2002 <sup>2</sup>	Hidron et al, 2008 <sup>3</sup>	InVS/Raisin, 2012 <sup>4</sup>	
Nombre de patients	3442		705	9377	4737	1439
Microorganisme (%)	SU	SU = 0				SU
<i>E. coli</i>	25,1	40,5	13	21,4	49,8	39,5
<i>Enterococcus spp</i>	13,2	15,7	21	14,9	7,5	9,7
<i>P. aeruginosa</i>	10,5	4,1	25	10	6,9	10,2
<i>Proteus spp</i>	7,3	7,4	NP	NP	5,3	5,1
<i>Klebsiella spp</i>	10,0	9,9	NP	7,7	7,7	7,7
<i>S. aureus</i>	3,7	3,3	11	2,2	3,5	5,5
<i>Enterobacter spp</i>	5,0	2,5	NP	4,1	NP	4
SCN	1,8	3,4	8	2,5	NP	NP
<i>Candida</i>	16,4	6,6	3	21	NP	2,6
<i>Autres</i>	4,1	5,0	19	16,2	15,3	15,7

1. Incidence IUAS 141 ETS 25 pays européens
2. Urologie CHU Rouen
3. Incidence IUAS USA
4. Prévalence France

Rôle croissant des levures  
Fréquence élevée de BMR

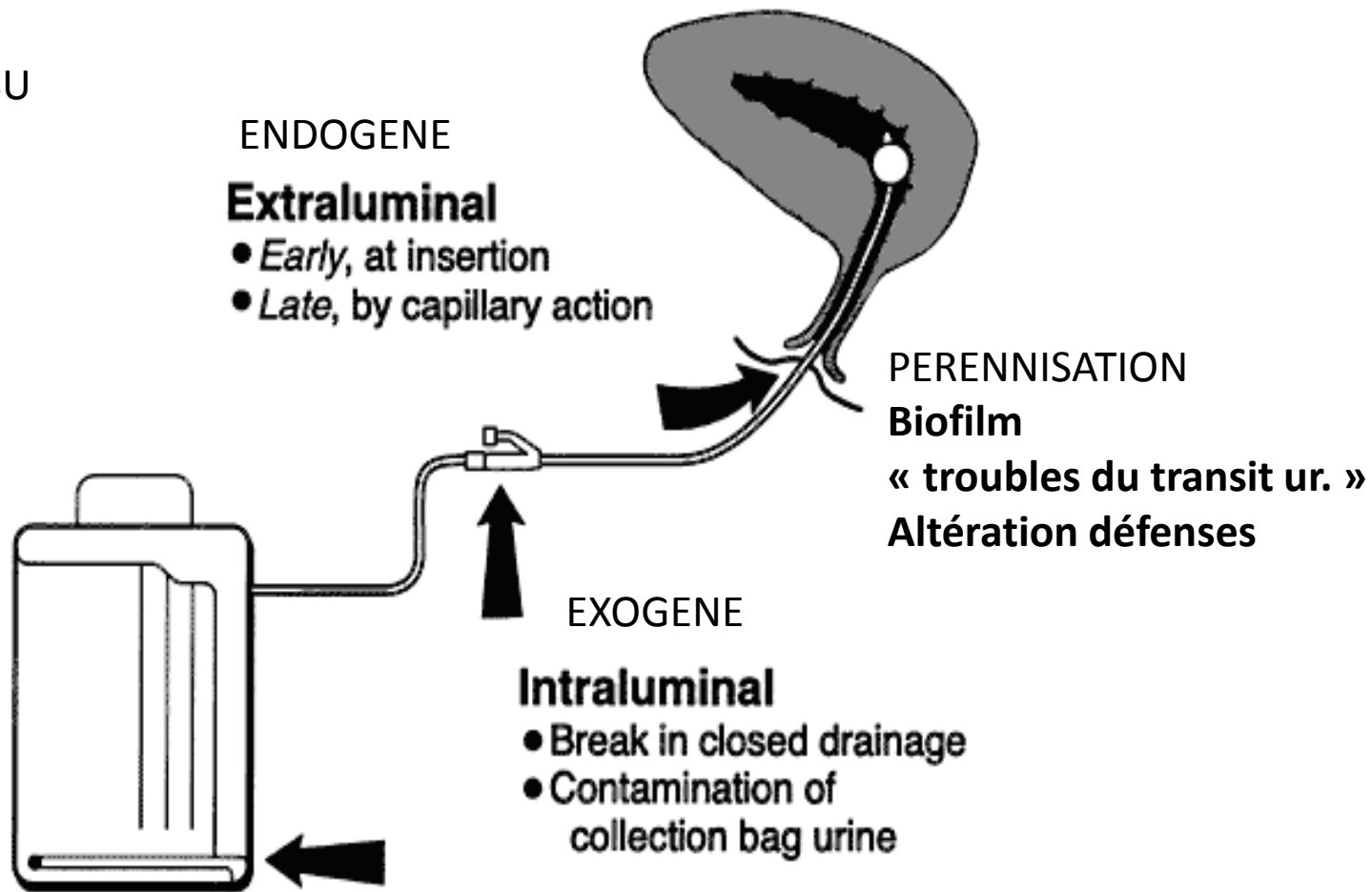
## « IU » sur sonde : 3 modes de contaminations

Système ouvert: 100% BU

après 3J

Système clos: 100% BU

après 30 j



# PHYSIO-PATHOLOGIE

... un peu de science, l'ex d'E.coli  
uropathogène (UPEC)

# Le cycle infernal de l'IU

1. Auto-infection, par voie ascendante, à partir flore « périnéale » de l'urètre distal >>> transmission croisée
2. Ascension: rôle des flagelles
3. Adhésion cellules urothéliales en ombrelle: rôle des fimbriae → colonisation
4. Pénétration endo-cellulaire → inflammation aiguë
5. Multiplication endo-cellulaire → « indigestion », apoptose+ exfoliation
6. Infection des cellules sous-jacentes, immatures
7. Réarrangement cytosquelette + biofilm → communautés bactériennes intra-cellulaires CBIC= réservoirs quiescents
8. Différentiation terminale cellule → multiplication UPEC → s.cliniques

# Les facteurs de l'hôte (vessie)

## Défenses

- Longueur de l'urètre
- Flot d'urine
- pH acide, sels, acides organiques, métabolites...
- Récepteurs solubles (P. TH), lactoferrine, IgA sécrétoires
- Défensines
- Glycolalyx: polarisation négative masque les récepteurs de la cellule en ombrelle

## Mais...

Uroplakines (UPK1a +++ Martinez, 2000) portent des récepteurs reconnus par les adhésines bactériennes (FimH et P)

-récepteurs Gal-Gal → adhésion

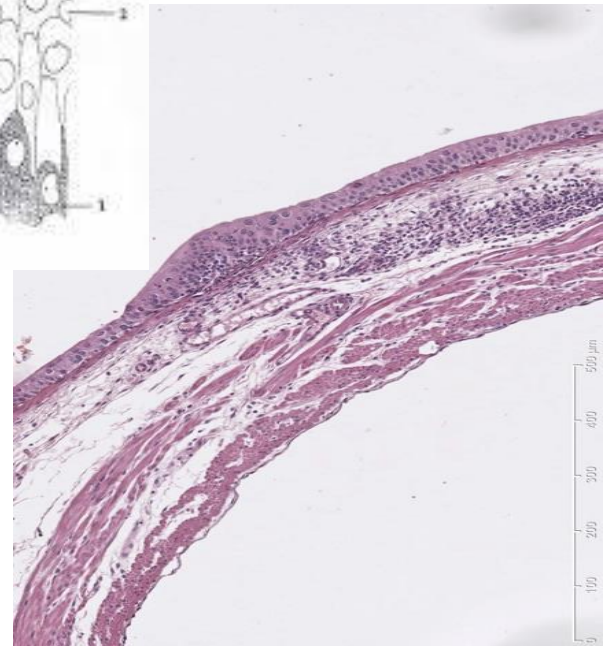
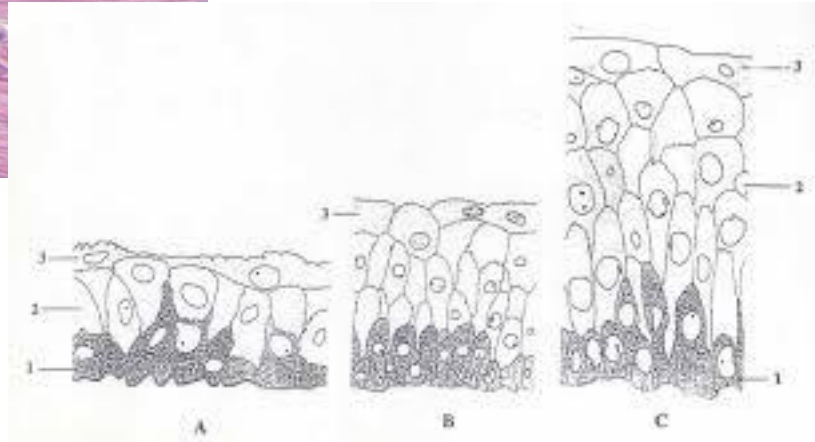
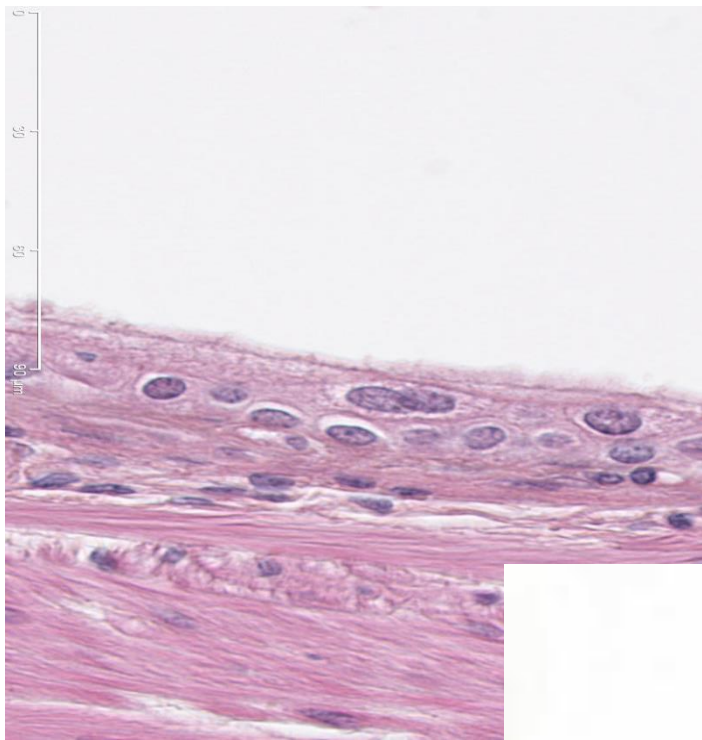
-Intégrines  $\alpha 3 \beta 1$  → internalisation de l'UPEC (Mulvey, 2001)

-Cascade inflammation → IL-6, IL-8, chémokines

(Schilling, 2001&2003)

- Lésions vésicales, leucocyturie
- Enzymes d'exécution → apoptose

-Récepteurs TLR (TLR4+++ ) → réponse immunitaire





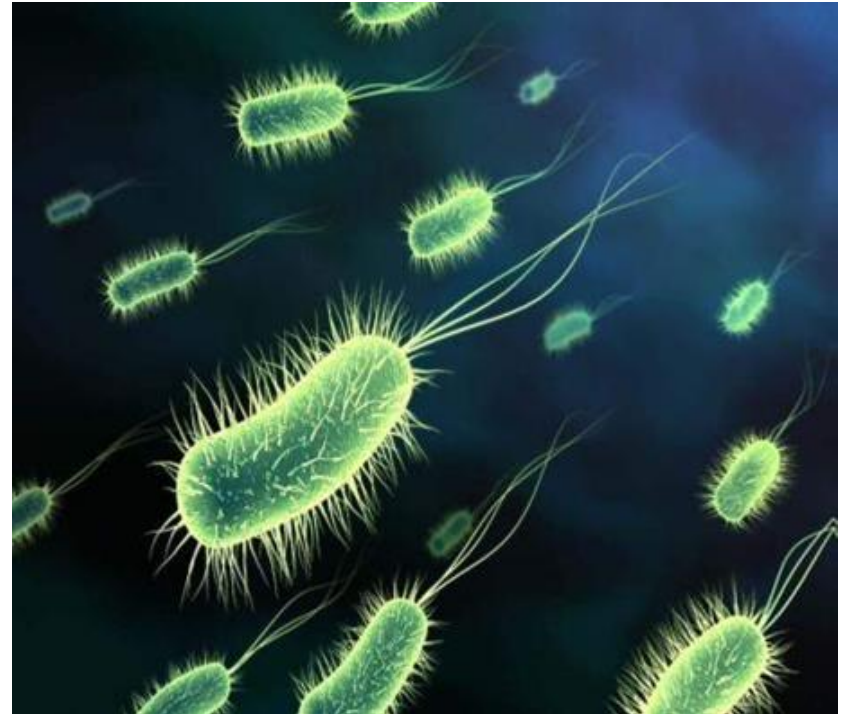
Mulvey, Infect Imm, 2001

# Facteurs de virulence des UPEC

## Adhésines

- Fimbriae type 1 FimH (*fim*): adhésion /R spécifiques UP, invasion, réponse inflammatoire, biofilm et CBIC (Martinez, 2000; Smith, 2010; Snyder, 2006; Ejrnaes, 2011; Wright, 2007; Hannan, 2012)
- Fimbriae P (*pap*): adhésion (pyélonéphrite), invasion dans (Svanborg, 2006)
  - 80% UPEC de PN
  - 60% des UPEC cystites aiguës
  - 20% des UPEC des bactériuries asymptomatiques

**Flagelles:** ascension, chemotactisme, Déplacement sur des surfaces « molles » telles que les épithéliums





## Systèmes d'acquisition du fer

### Protectines:

Ag capsulaires → protection/phagocytose et opsonisation

LPS → réponse inflammatoire

### Toxines

.... ↔ gènes organisés en îlots de pathogénicité

**nb gènes virulence UPEC > nb chez s. commensales** (Wiles 2008)

# Infections récidivantes et chroniques

Récurrences souche IU inaugurale ou réinfections?

IUA suivi cli+ECBU à J8-10 et J39-45, par ECP (Ejrnaes, 2011):

- 9% infections (*nouvelles souches*),  
Gr phylogénique B2
- 31% de récides,
- 55% persistances

Facteurs de risque

- prévalence portage péri-urétral souche dans les 14j précédents (Czaja, 2009)
- Bactériurie + leucocyturie dans les 3-4 j avant récive

CBIC s'atténuent → réservoirs intracellulaires quiescents, 4 à 10 UPEC non réplcatives, mais viables sans provoquer de réponse inflammatoire

- Protégées des défenses de l'hôte
- À l'abri des AB

## Cystites chroniques

> 10<sup>4</sup> ufc/ml, > 4 semaines (Hannan, 2012)

Probabilité % intensité réponse inflammatoire cli et bio, lors de l'IU inaugurale

## Bactériurie asymptomatique

bactérie	hôte
Perte de l'expression adhésines et flagelles ↗Capacité production biofilm ↗Capacité acquisition de fer	↘Expression des TLR4 ↘Réponse au LPS

Rôle UPEC dans Hyperactivité vésicale? Cystite interstitielle?

# AVENUES THERAPEUTIQUES NON ANTIBIOTIQUES

## 1. Approche compétitive:

- a) Approche vaccinale naturelle: colonisation par une souche non virulente d'E.coli
- b) Inoculation de ABU83972, dépourvue d'adhésines fctelles  
(Bergsten 2005 & 2007, Mobley 2012)

## 2. Approche inhibition de l'adhésion

- a) Vaccins anti FimH, voie locale ou systémique:  
protection/cystite Ä (Langermann 1997 & 2000; Poggio 2006; Wieser 2010)
- b) Immunothérapie active (extraits bactériens)
- c) Mannosides inhibiteurs de FimH, par voie orale: maintien des bactéries sous forme planctonique les rendant accessibles aux AB  
(Hanna, 2012; Cusumano, 2011)
  - Ne pénètrent pas dans la bactérie → pas de résistances prévisibles de type modification de porines ou efflux
  - Efficaces sur supports inertes (SV) (Guiton, 2012)

#### d) Les proanthocyanidines (de *Vaccinium macrocarpon*)

Action anti-adhésion canneberge (Sobota, 1984), efficacité clinique sur IU (Avorn, 1994), par (Zafriri, 1989)

-Fructose sur les pili type 1

-PAC, en particulier PAC A, sur pili type P; effet détectable entre 10 à 50mg/mL (Howell, 2010)

Aucune activité en l'absence de pili; mais activité résiduelle sur souches dépourvues de pili type 1 et P.

- Activité anti-flagelles (Hidalgo, 2015)

Mécanismes:

- Analogue des récepteurs cellulaires aux fimbriae, avec un effet-dose (Gupta 2000, Lavigne 2008, Howell, 2010)

- Contre-régulation génétique → moindre expression des pili P (Ahuja, 1998) ou changement de configuration (Hisano, 2012)

**CONCLUSION**

## L'infection urinaire:

- = signes cliniques → pas de prélèvements sans indication!
- on commence à parler de microbiote urinaire...  
Wolff, J. Clin. Microbio, 2012; Hilt, J. Clin. Microbio, 2014
- Souvent jugée banale et bénigne; pourtant morbidité ++ → poids en SP important
- Souvent traitée par antibiotique: participation à l'évolution des résistances bactériennes (ville++);
- Échecs + préservation des AB → voies alternatives de traitement devient un champ de recherche important

l'IU...n'a pas encore livré tous ses secrets!