

Infections urinaires 2025

les papiers qui m'ont interpellé, à défaut de me
fasciner

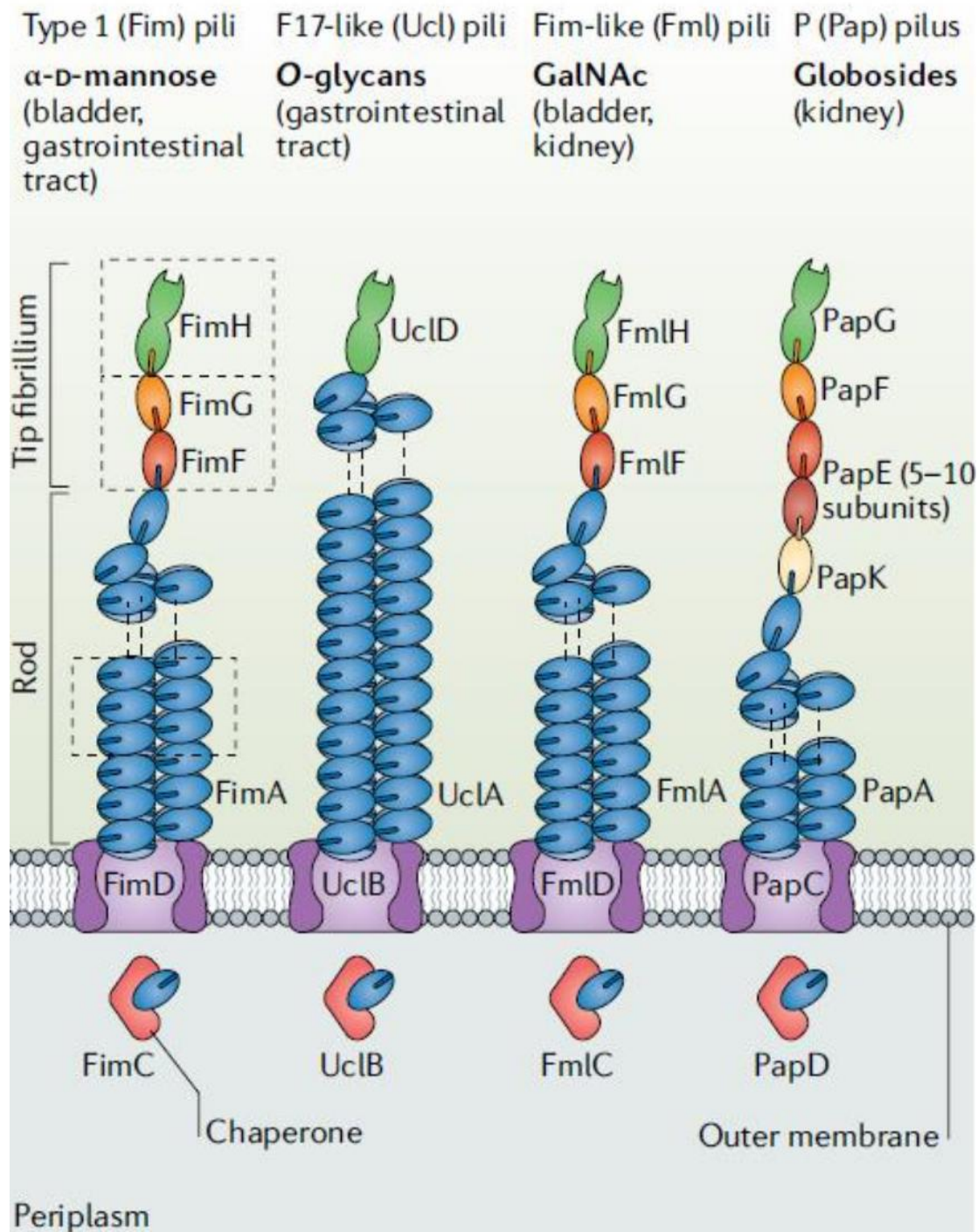
23 mars 2026

Dr Matthieu Lafaurie
Maladies Infectieuses
Hôpital saint-Louis
Paris

Monoclonal antibodies targeting the FimH adhesin protect against uropathogenic *E. coli* UTI

Edward D. B. Lopatto^{1,2†}, Jesús M. Santiago-Borges^{1,2,3†}, Denise A. Sanick^{1,2}, Sameer Kumar Malladi⁴, Philippe N. Azimzadeh^{1,2}, Morgan W. Timm^{1,2}, Isabella F. Fox^{4,5}, Aaron J. Schmitz⁴, Jackson S. Turner⁴, Shaza M. Sayed Ahmed⁴, Lillian Ortinau^{1,2,3}, Nathaniel C. Gualberto^{1,2}, Jerome S. Pinkner^{1,2}, Karen W. Dodson^{1,2}, Ali H. Ellebedy^{1,4,6*}, Andrew L. Kau^{1,2,3*}, Scott J. Hultgren^{1,2,6*}

- UPEC et *K. pneumoniae* expriment des pili de type 1, dont l'extrémité est constituée de l'**adhésine FimH**, qui lie le mannose.
- FimH est essentielle pour :
 - (i) la colonisation de la vessie,
 - (ii) l'ascension bactérienne vers les reins
 - (iii) l'invasion des cellules de l'urothélium vésical
 - (iv) la formation de biofilms intracellulaires dans les cellules luminales de la vessie,
- Vaccin ciblant FimH: réduction de 73 % des infections urinaires récurrentes causées par UPEC ou *Klebsiella* spp. lors d'un essai clinique de phase 1A/1B (Eldridge et al. 2021).
- Efficacité de la vaccination contre FimH associée à une réponse anticorps qui inhibe la fixation de FimH.



- **Dans cette étude:**
 - Génération d'anticorps monoclonaux de souris, immunisées avec lectine FimH de *E. coli* et *K.p*
 - Cross-réactivité des ces anticorps versus 4 épitopes structuraux FimH distincts (classe 1 à 4)
 - Création d'Ac chimériques murin/humains
- Cribrages anticorps avec tests d'affinité multiples en fonction anticorps et épitopes de FimH: les anticorps de classe 1 montrent la réactivité la plus importante.
- **Tests d'interférence et de blocage de la liaison entre *E. coli* et *K. pneumoniae* et mucine de sous maxillaire bovine (BSM)** (glycoprotéines mannosylées): inhibition variable, de 0 à 85% versus contrôles. Inhibition de plus de 50% avec 8 anticorps seulement.

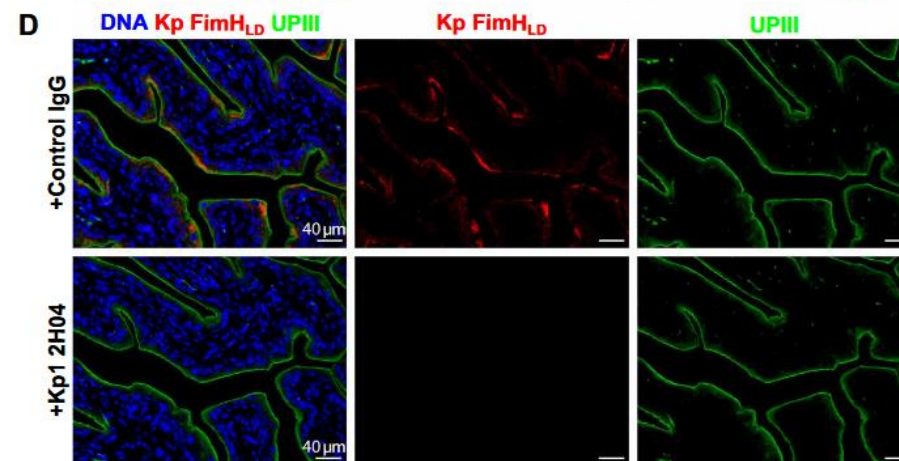
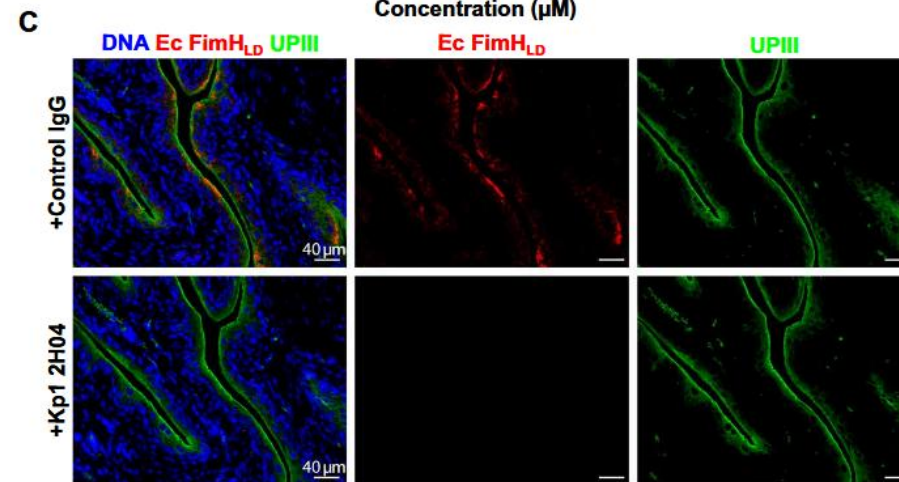
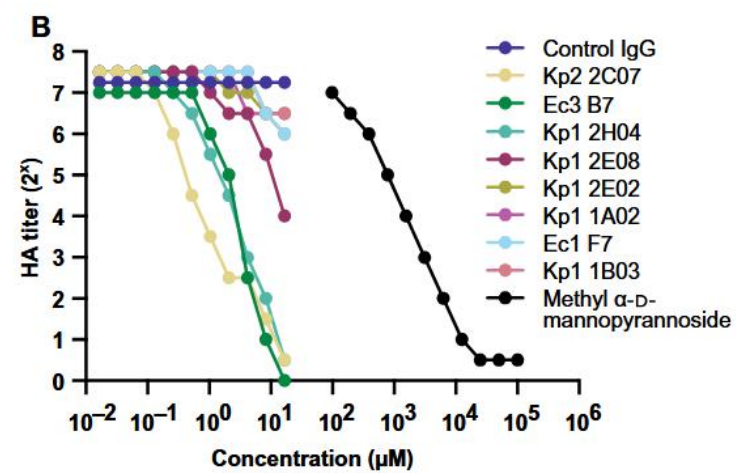
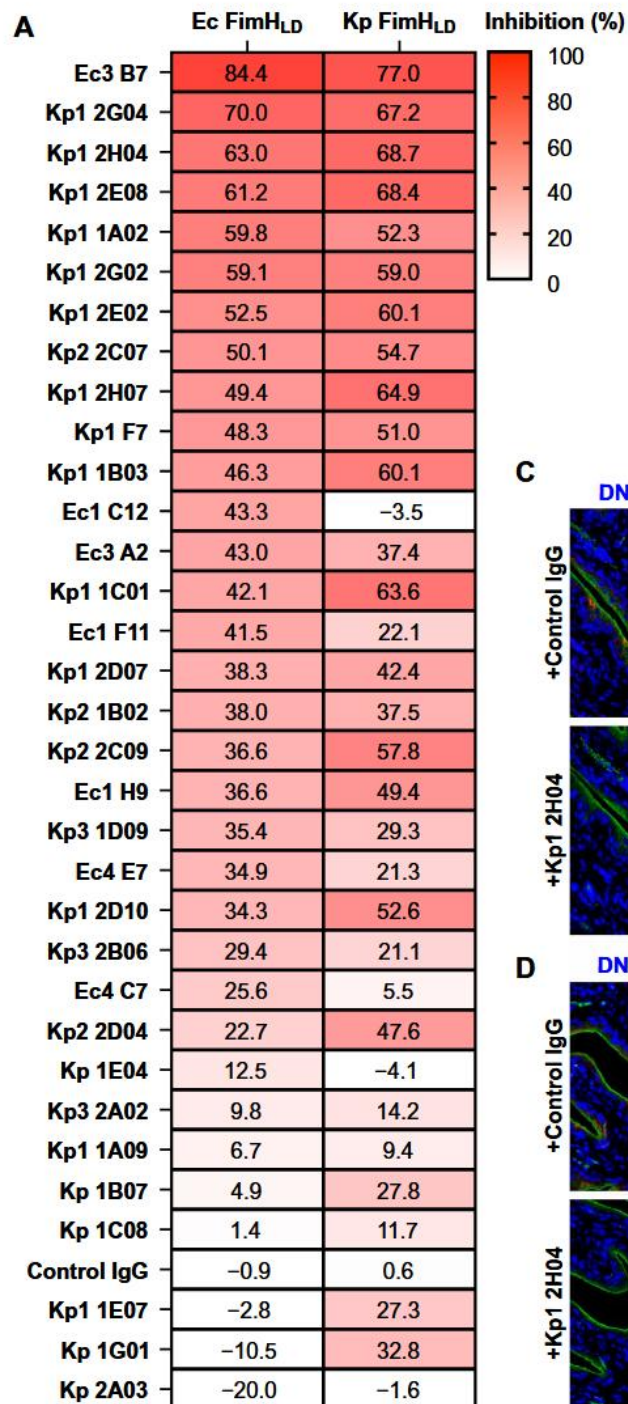
- Sélection des anticorps avec la liaison la plus importante à FimH type1 pour tester leur abilité à inhiber l'héماغلutation des GR de cobaye mannose dépendante et induite par *E. coli* et *K. p*:

Inhibition variable et à concentration variable mais parfois très importante et plus importante que celle du α -D-mannopyranoside.

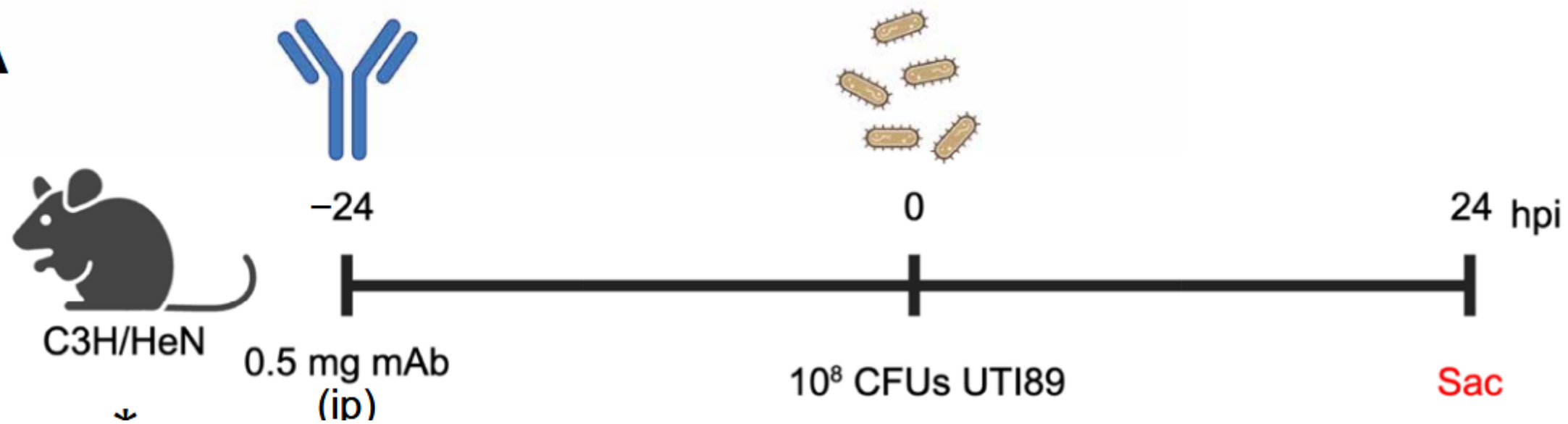
- Blocage complet de la liaison de l'anticorps Kp 2H04 à se fixer sur la paroi de la vessie.

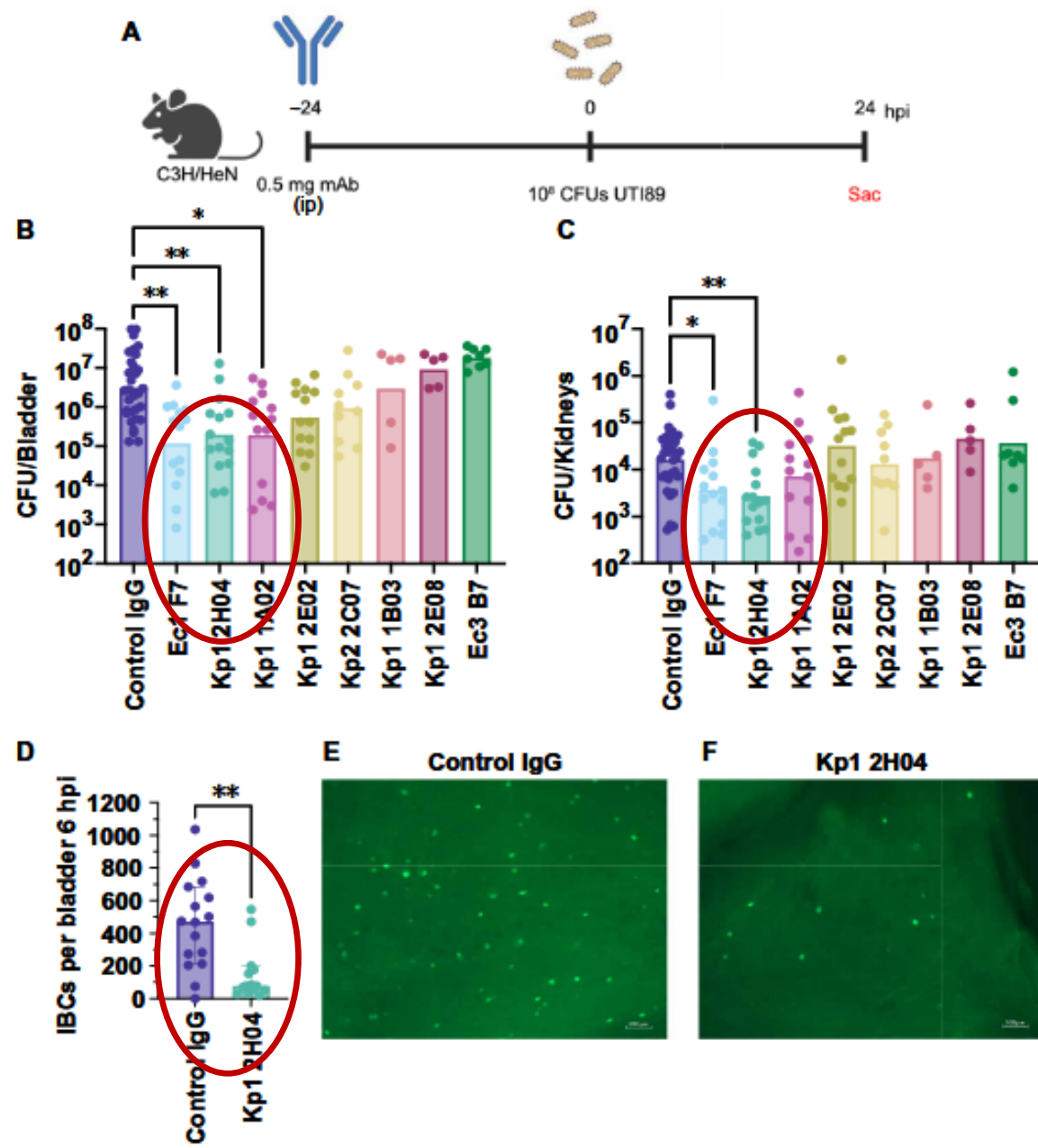
- **Modèle murin:**

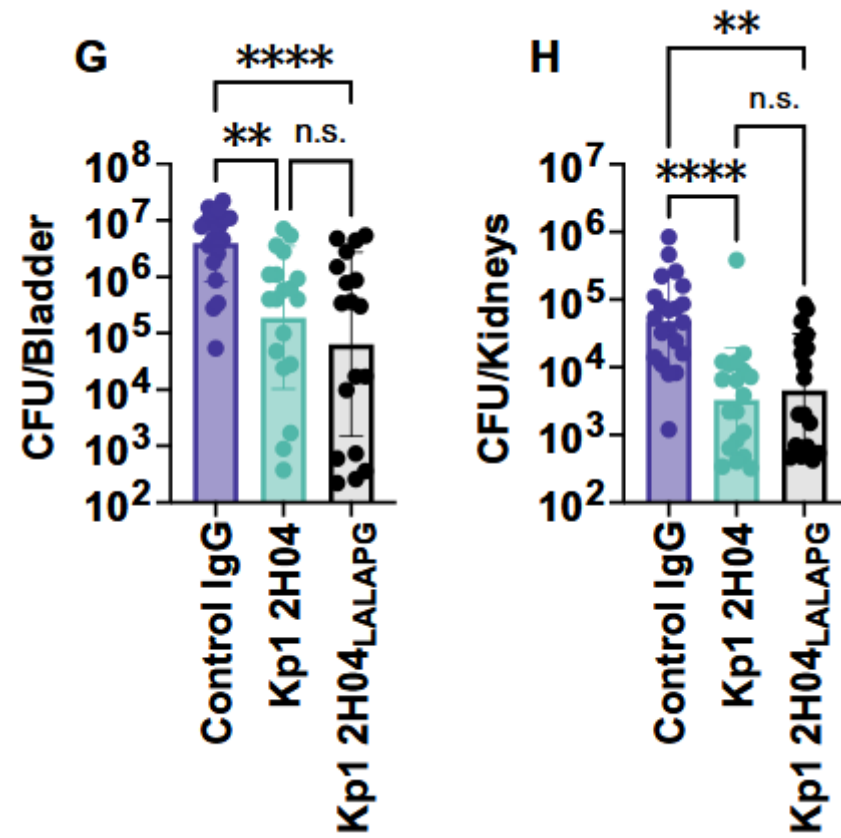
- Criblage de 8 anticorps dans un modèle prophylactique de classes 1 à 3 — Ec1 F7, Kp1 2H04, Kp1 1A02, Kp1 2E02, Kp1 1B03, Kp1 2E08, Kp2 2C07 et Ec3 B7
 - haute affinité à la région de *tip* de FimH,
 - inhibent la fixation de FimH d'*E. coli* aux cellules
- Administration par injection intrapéritonéale à une dose de 0,5 mg par souris, 24 heures avant l'infection par la souche *E. coli* UTI89.
- Infections provoqués par instillation transurétrale de bactéries.
- Souris sacrifiées à 7 ou 14 j
- Compte bactérien vessie et reins.



A







Probable interaction directe AC avec FimH plutôt que rôle Fc de l'anticorps Kp1 2H04

- Potentiel thérapeutique prometteur pour prévenir les infections urinaires à *UPEC* et *K. pneumoniae*, tout en épargnant les antibiotiques.
- Base de l'identification d'anticorps anti-FimH plus efficaces
- Base afin d'inhiber d'autres adhésines uropathogènes bactériennes
- Avantages uniques par rapport aux antibiotiques :
 - éviter la sélection de résistances aux antibiotiques,
 - maintenir une efficacité prolongée.
- Indications potentielles de ces anticorps:
 - patient.e.s souffrant d'infections urinaires récidivantes, souvent soumis à une prophylaxie antibiotique,
 - pour les patients à haut risque d'UTI, comme ceux nécessitant un sondage, où *UPEC* et *K. pneumoniae* peuvent coloniser de manière répétée et prolongée les cathéters.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Methenamine hippurate as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in older women—a triple-blind, randomised, placebo-controlled, phase IV trial (ImpresU)

Silje Rebekka Heltveit-Olsen^{1,*}, Egill Snaebjörnsson Arnljots^{2,3,4},
Pär-Daniel Sundvall^{2,3,4}, Ronny Gunnarsson^{2,3,4}, Anna Kowalczyk⁵,
Maciej Godycki-Cwirko⁵, Tamara N. Platteel⁶, Wim G. Groen^{7,8}, Sara Sofia Lithén¹,
Sofia Sundvall^{3,4}, Christina Åhrén^{9,10}, Nils Grude^{1,11}, Theo J.M. Verheij⁶,
Cees M.P.M. Hertogh^{7,8}, Morten Lindbæk¹, Sigurd Høye¹

- Hippurate de méthénamine (Hm): antiseptique utilisé en Scandinavie depuis plusieurs années.
- Potentiel de développement de résistance faible
- Bonne tolérance
- L'acidité des urines facilite la transformation de l'Hm en formaldéhyde avec activité antibactérienne contre staphylocoques, entérocoques et *E. coli*. Il est aussi efficace contre les diverses espèces de *Proteus* et de *Pseudomonas* si urine très acide. *E. aerogenes* résistant.
- Essai ALTAR : non-infériorité de Hm vs antibiotiques à faible dose pour la prévention des infections urinaires à répétition de la femme (âge moyen 50 ans).

Qu'en est-il chez les femmes âgées?

- Etude randomisée, contre placebo, en triple aveugle
- Efficacité Hm, prévention UTI récurrentes (rUTI), chez les femmes ≥ 70 ans
- Définition rUTI: ≥ 2 cures d'antibiotiques pour UTI en 6 mois et/ou $\geq 3/1$ an
- Randomisation:
 - Hm 1gx2/jour pendant 6 mois
 - Placebo 1 cpx2/j pendant 6 mois
- Follow-up: 6 mois post prophylaxie
- Multicentrique:
 - Norvège, Suède, Pologne, Pays-bas
 - Stratification par pays

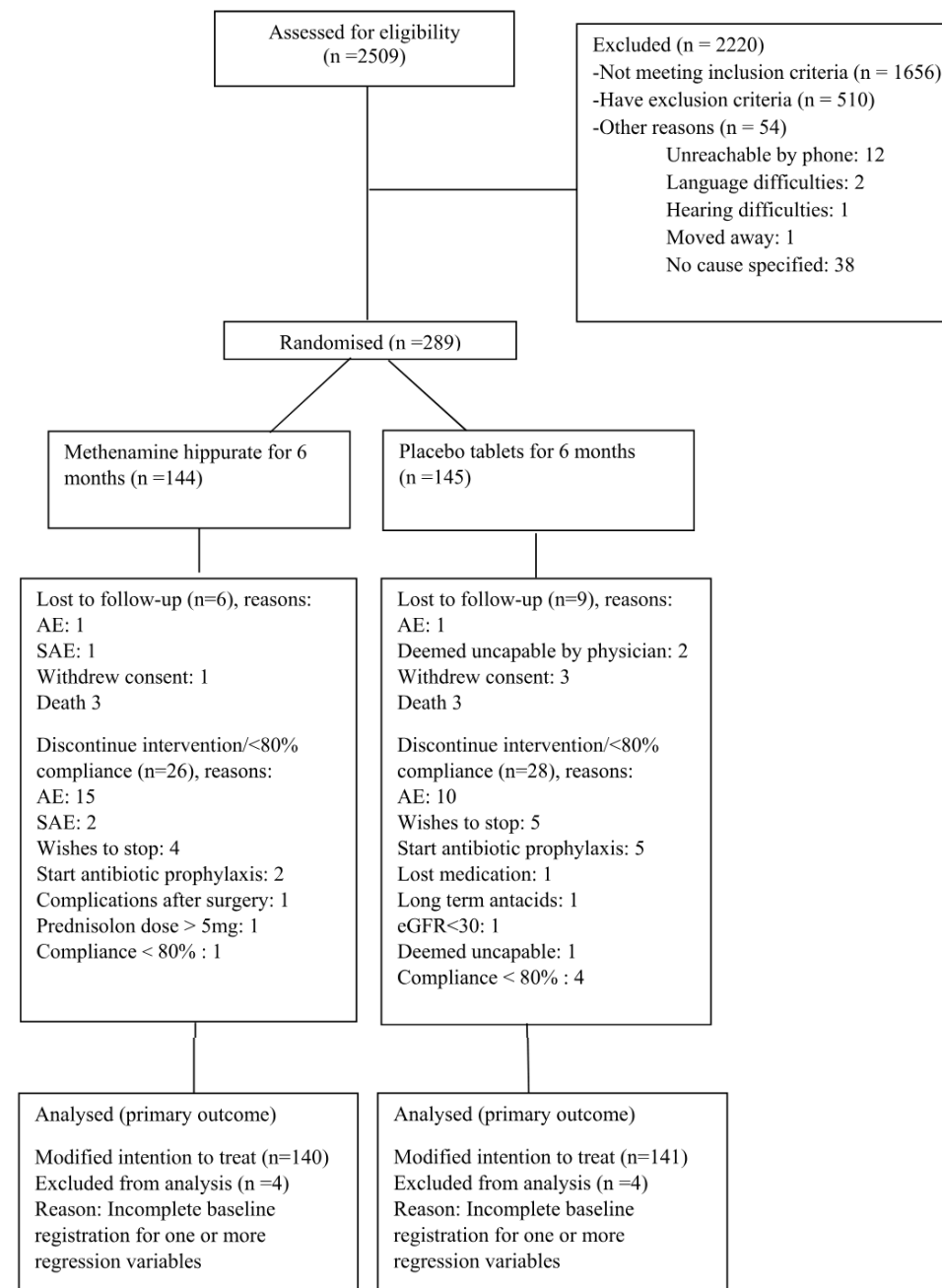
- **Critère principal de jugement:** nombre d'épisodes de traitement antibiotique pendant les 6 mois de prophylaxie.
- **Critères secondaires:**
 - nombre d'épisodes de traitement antibiotique pendant les 6 mois de follow-up post prophylaxie
 - Sévérité des rUTI (échelle 1 à 6)
 - Durée des rUTI rapportées par les patientes
 - Safety
- Différence attendue 25 % de réduction d'UTIs
- Objectif inclusions: 400 patientes dont 25% perdues de vue pour pouvoir analyser 298 patientes

Enrolment

Allocation

Follow up

Analysis



Participant baseline characteristics

Characteristics	Treatment allocation	
	Methenamine hippurate (<i>n</i> = 144), <i>n</i> (%)	Placebo (<i>n</i> = 145), <i>n</i> (%)
Country		
Norway	40 (28)	41 (28)
Sweden	50 (35)	50 (34)
Poland	4 (2.8)	6 (4.1)
The Netherlands	50 (35)	48 (33)
Site of residence		
Care home	1 (0.69)	3 (2.1)
Nursing home	1 (0.69)	2 (1.4)
Home dwelling	142 (99)	140 (97)
Mean age, years (SD)	79 (5.8)	78 (5.4)
Mean UTI episodes last 12 mo (SD)	3.5 (1.4)	3.5 (1.5)
Comorbidity		
Diabetes mellitus	31 (22)	26 (18)
BMI ≥ 30	26 (18)	26 (18)
Urinary bladder dysfunction ^a	34 (24)	42 (29)
Mild abnormality urinary tract ^b	28 (19)	42 (29)
Local oestrogen treatment	51 (35)	46 (32)
Sexually active	34 (24)	31 (21)
Previous urinary tract stone ^c	14 (9.7)	10 (6.9)
Previous pyelonephritis	25 (17)	23 (16)
Previous urosepsis	8 (5.6)	1 (0.69)
Urease-producing bacteria, baseline urine	8 (5.6)	11 (7.6)
Mean urine pH, baseline urine	5.6 (0.81)	5.8 (0.87)

- Pendant la prophylaxie:
111/141 patientes épisodes d’UTI dans le groupe placebo vs 87/140 patients dans le groupe Hm
- Pendant le follow-up post prophylaxie:
82/141 patientes épisodes d’UTI dans le groupe placebo vs 133/140 patientes dans le groupe Hm

Primary outcome 1a and secondary outcome 2a

Research question	Follow-up	Imputation of missing UTI data			Without imputation of missing UTI data					
		mITT			Per-protocol			Complete case		
		N	IRR (CI)	p	N	IRR (CI)	p	N	IRR (CI)	p
Primary outcome, 1a										
1a Number of UTI antibiotic treatments	6 m	281	0.75 (0.57–1.0)	0.049	217	0.68 (0.49–0.97)	0.031	271	0.77 (0.58–1.0)	0.078
Secondary outcome, 2a										
2a Number of UTI antibiotic treatments	12 m	281	1.7 (1.3–2.3)	<0.001	203	1.8 (1.2–2.7)	0.0026	267	1.7 (1.3–2.3)	<0.001

IRR, incidence rate ratio; mITT, modified intention-to-treat analysis; UTI, urinary tract infection.

- Pas différence en termes d’intensité des UTI.
- 14 effets indésirables graves (SAE) (7/7)
- SAE: jugés non liés ou probablement non liés au traitement

- L'hippurate de méthénamine réduit la fréquence des infections urinaires récidivantes chez les femmes âgées, avec une estimation d'une réduction de 25 %.
- Avantage théorique par rapport à la prophylaxie antibiotique à faible dose, en raison du faible potentiel de résistance bactérienne et de sa bonne tolérance.
- Cependant, l'arrêt du traitement après 6 mois semble augmenter le risque de récurrences d'infections urinaires (mécanisme à explorer, suppression du rôle protecteur de la bactériurie asymptomatique?).

ORIGINAL ARTICLE

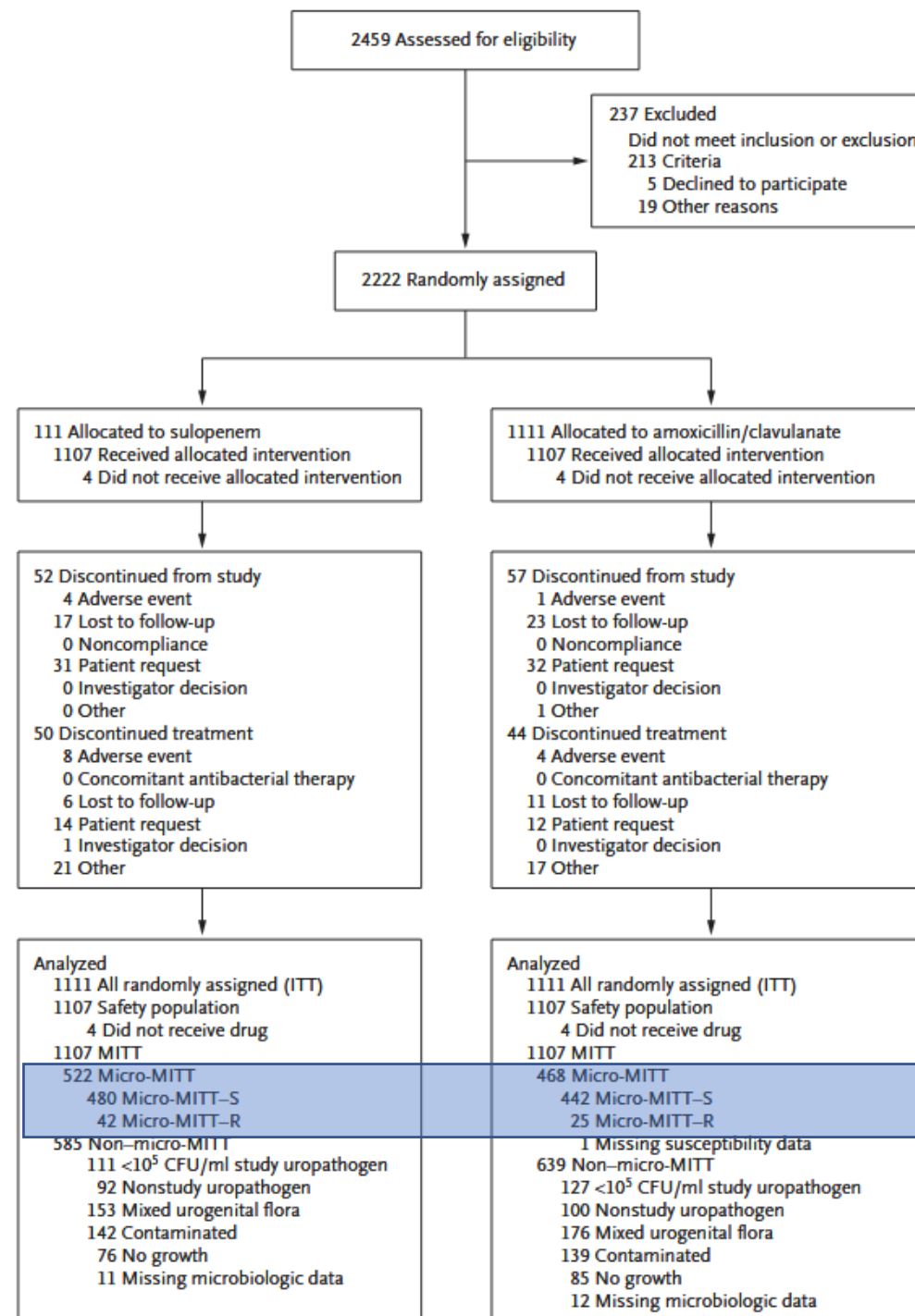
Sulopenem versus Amoxicillin/Clavulanate for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection

Sailaja Puttagunta, M.D.,¹ Steven I. Aronin, M.D.,² Jayanti Gupta, Ph.D.,³ Anita F. Das, Ph.D.,⁴ Kalpana Gupta, M.D., M.P.H.,⁵ and Michael W. Dunne, M.D.¹

- BLSE: 10% des Enterobacterales responsables des infections urinaires chez les femmes
- « Besoin d'un traitement oral à large spectre »
- Sulopénème etzadroxil-probénécide: prodrogue du sulopénème et probénécide (retarde l'excrétion rénale du sulopénème, concentration plasma et tissulaire prolongée)
- Spectre: idem ertapénème
- Sulopénème: étudié dans deux essais cliniques précédents (Dunne et al, CID, 2023; Dunne et al CMI 2025)
 - ⇒
 - infections urinaires compliquées et les infections intra-abdominales compliquées: non-infériorité n'a pas été démontrée.
 - dans le seul essai antérieur sur les infections urinaires non compliquées: non-infériorité, principalement grâce à une supériorité observée chez les patients résistants à l'agent comparateur, la ciprofloxacine...

- **Objectif principal:** évaluer la non-infériorité du sulopénème versus amoxicilline-a. clavulanique pour traiter des infections urinaires non compliquées de la femme
- **Critère de jugement principal:** succès global défini par guérison clinique (résolution signes cliniques, pas de reprise d'antibiotiques) et éradication microbiologique ($<10^3$ UCF/mL) à J12. (TOC).
- **Objectifs secondaires:** efficacité clinique, succès microbio, safety.
- Essai phase 3, randomisé, multicentrique, en double aveugle, 139 sites aux US.
- **Critères d'inclusion:** femme, ≥ 18 ans, signes et symptômes d'infection urinaire non compliquée (pollakiurie, urgenturie, douleurs/brûlures per mictionnelles, douleurs sus-pubiennes= **cystite**), BU positive pour nitrites ou leucocytes ou pyurie.
- **Critères d'exclusion:** signes/symptômes de pyélonéphrite, anomalies anatomique connue des voies urinaires, rétention d'urine, vessie neurologique, sonde urinaire, ECBU polymicrobien, infection urinaire fongique.

- Randomisation: 1/1: sulopénème etzadroxil/probénécide 500 mg/500 mg bd vs amoxiclav: 875 mg/125mg bd pendant 5 jours.
- **Suivi patientes:** baseline, J5 (fin de traitement), J12 (TOC) et J28.
- **Statistiques:**
 - safety: toutes les patientes randomisées
 - critère principal: évalué si ttt antibiotique et ECBU positif à Enterobacterales $\geq 10^5$ UFC/mL (pyo, entérocoques et *S. saprophyticus* exclus), EB sensibles et résistantes à amoxi-clav et sulopénème.
 - Effectif prévu: 505 patientes par groupe, avec hypothèse d'un taux de succès global de 60%, marge de non-infériorité à 10%. Prévus 21% des patients avec EB résistante.



Résultats

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics in the Microbiologic-Modified Intent-to-Treat Population.*			
Parameter	Sulopenem, n/N (%)	Amoxicillin/Clavulanate, n/N (%)	Total, n/N (%)
Age (years)			
N	522	468	990
Mean (SD)	50.3 (17.31)	48.6 (17.18)	49.5 (17.26)
Median	52.0	50.0	51.0
Min., max.	18, 91	18, 93	18, 93
Age group (FDA)			
<65 years	400 (76.6)	372 (79.5)	772 (78.0)
≥65 years	122 (23.4)	96 (20.5)	218 (22.0)
Age group (EMA)			
<65 years	400 (76.6)	372 (79.5)	772 (78.0)
65–74 years	73 (14.0)	67 (14.3)	140 (14.1)
75–84 years	42 (8.0)	22 (4.7)	64 (6.5)
≥85 years	7 (1.3)	7 (1.5)	14 (1.4)
Gender			
Female	522 (100.0)	468 (100.0)	990 (100.0)
Diabetes at baseline			
N	522	468	990
Present	86 (16.5)	68 (14.5)	154 (15.6)
Absent	436 (83.5)	400 (85.5)	836 (84.4)
BMI‡			
N	522	468	990
Mean (SD)	29.1 (6.3)	29.1 (6.6)	29.1 (6.4)
Median	28.1	27.9	28.0
Min., max.	15.5, 67.4	17.6, 59.8	15.5, 67.4
Creatinine clearance (ml/minute)			
N	519	461	980
Mean (SD)	83.9 (27.9)	85.0 (29.3)	84.4 (28.6)
Median	83.1	83.7	83.4
Min., max.	8.2, 178.1	16.4, 182.0	8.2, 182.0
Categorized creatinine clearance (ml/minute)			
<60	113 (21.8)	86 (18.7)	199 (20.3)
≥60	406 (78.2)	375 (81.3)	781 (79.7)

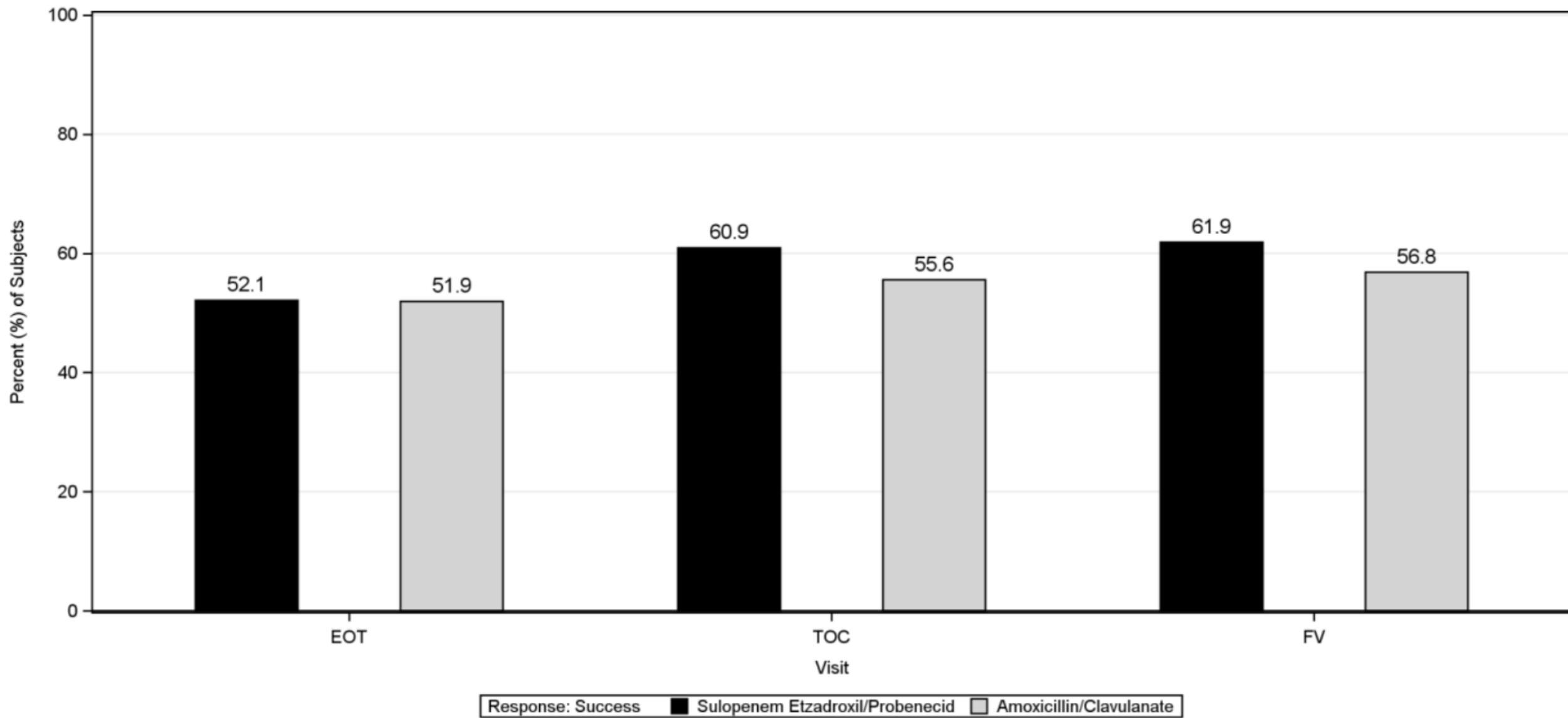
For patients in the micro-MITT population, the most commonly identified pathogens in both groups were *E. coli* (81.8%), *K. pneumoniae* (10.9%), and *P. mirabilis* (2.7%). ESBL: 98 patients, 9.9%.

Table 2. Overall Response, Clinical Response, and Microbiologic Response at Day 12 — Microbiologic-Modified Intent-to-Treat Population.*

Outcome	Sulopenem, n (%) (N=522)	Amoxicillin/Clavulanate, n (%) (N=468)	Difference, Percentage Points (95% CI)	P Value
Overall response at day 12				
Success	318 (60.9)	260 (55.6)	5.4 (−0.8 to 11.5)	0.0437
Failure	177 (33.9)	185 (39.5)		
Indeterminate	27 (5.2)	23 (4.9)		
Clinical success at day 12	397 (76.1)	358 (76.5)	−0.4 (−5.7 to 4.9)	
Microbiologic success at day 12	390 (74.7)	315 (67.3)	7.4 (1.8 to 13.1)	

Table 3. Overall Response, Clinical Response, and Microbiologic Response at Day 12 — Microbiologic-Modified Intent-to-Treat–Susceptible Population.*

Outcome	Sulopenem, n (%) (N=480)	Amoxicillin/Clavulanate, n (%) (N=442)	Difference, Percentage Points (95% CI)
Overall response at day 12			
Success	296 (61.7)	243 (55.0)	6.7 (0.3 to 13.0)
Failure	160 (33.3)	177 (40.0)	
Indeterminate	24 (5.0)	22 (5.0)	
Clinical success at day 12	371 (77.3)	339 (76.7)	0.6 (–4.8 to 6.1)
Microbiologic success at day 12	361 (75.2)	295 (66.7)	8.5 (2.6 to 14.3)



Legend: EOT – end of treatment (i.e., day 5), TOC – test of cure, FV – final visit (i.e. day 28).

Table 4. Reasons for Overall Failure at Day 12 — Microbiologic-Modified Intent-to-Treat Population.*

Number of Non-Responders/Reasons for Overall Failure at Day 12	Sulopenem, n (%) (N=522)	Amoxicillin/Clavulanate, n (%) (N=468)
Total number of non-responders	177 (33.9)	185 (39.5)
Urine culture at day-12 visit demonstrates $\geq 10^3$ CFU/ml of the baseline uropathogen (microbiologic failure only)	74 (14.2)	93 (19.9)
No resolution or worsening of symptoms of uncomplicated UTI present at trial entry and/or new uncomplicated UTI symptoms (clinical failure only)	70 (13.4)	50 (10.7)
Urine culture $\geq 10^3$ and at least one symptom not resolved (both clinical and microbiologic failure)	32 (6.1)	38 (8.1)
Antibacterial therapy alone	1 (0.2)	4 (0.9)
Death due to uncomplicated UTI	0 (0.0)	0 (0.0)
Receipt of nonstudy antibacterial therapy for uncomplicated UTI	10 (1.9)	4 (0.9)

Table 5. Summary of Adverse Events — Safety Population.*

Parameter	Sulopenem, n (%) (N=1107)	Amoxicillin/Clavulanate, n (%) (N=1107)
Patients who experienced at least one		
AE	211 (19.1)	136 (12.3)
TEAE	209 (18.9) [†]	136 (12.3)
TEAE by maximum severity		
Mild	149 (71.3)	96 (70.6)
Moderate	54 (25.8)	37 (27.2)
Severe	5 (2.4)	3 (2.2)
TEAE leading to discontinuation of study drug	8 (0.7)	4 (0.4)
TEAE leading to discontinuation from study	4 (0.4)	1 (0.1)
SAE	0 (0.0)	5 (0.5)
Drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE leading to premature discontinuation of study drug	0 (0.0)	2 (0.2)

The most common adverse events, reported in more than 2% of patients

- diarrhea (sulopenem, 90, [8.1%]; amoxicillin/clavulanate, 45 [4.1%])
- nausea (sulopenem, 48 [4.3%]; amoxicillin/clavulanate, 32 [2.9%])
- headache (sulopenem, 24 [2.2%]; amoxicillin/clavulanate, 17 [1.5%])

Conclusion

- Sulopénème non inférieur à amoxicilline-acide clavulanique pour le traitement des cystites non compliquées de la femme
- Un peu plus d'effets indésirables, non graves
- Carbapénème par voie orale: bonne ou mauvaise nouvelle?



Impact of aminoglycosides on survival rate and renal outcomes in patients with urosepsis: a multicenter retrospective study

David Rozenblat^{1,11*} , Arnaud Serret-Larmande^{2,13}, Alexis Maillard³, Romain Arrestier⁴, Sarah Benghanem^{5,12}, Julien Charpentier⁵, Michael Darmon^{3,12}, Vincent Das⁶, François Dépret^{7,12}, Jean Luc Donay⁸, Hervé Jacquier⁹, Hélène Poupet¹⁰, Jean-Michel Molina^{1,12} and Matthieu Lafaurie¹

Contexte & objectifs

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

Caron et al. Med Mal Infect. 2018

Urosepsis/Choc septique urinaire = Bêta-lactamine + Aminoside

PNA avec signes de gravité

qSOFA ≥ 2 sans choc septique
(anciennement sepsis sévère) ou
geste urologique urgent :

C3G parentérale + amikacine
si allergie : aztréonam + amikacine

Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 6 mois :
-choix selon la documentation
microbiologique antérieure :
pipéracilline-tazobactam + amikacine
si souche sensible
-à défaut carbapénème + amikacine

Choc septique :

C3G parentérale + amikacine
si allergie : aztréonam + amikacine

Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 6 mois, ou amox-clav/C2G-C3G/FQ < 6 mois, ou voyage en zone d'endémie EBLSE :
carbapénème + amikacine

→ Niveau de preuve d'amélioration du pronostic avec une bithérapie : limité

→ Surrisque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) lié à la néphrotoxicité des aminosides

Paul et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 - Sjövall et al. J Infect. 2017

Méthodes

Objectifs

Evaluer l'impact d'un traitement antibiotique empirique comprenant un aminoside *versus* sans aminoside sur la survie et le pronostic rénal des patients admis en réanimation pour urosepsis

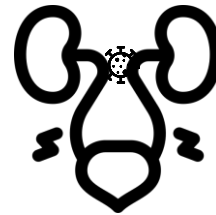


Etude rétrospective
multicentrique

(4 réanimations d'IDF)

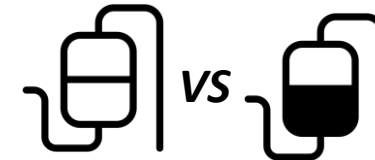


Adultes hospitalisés en
réanimation de **2015 à 2022**



Urosepsis

Sepsis/choc septique à
point de départ urinaire



**Antibiothérapie probabiliste avec
aminosides VS sans aminoside**



**Score de propension
(IPTW)**

Critères de jugement

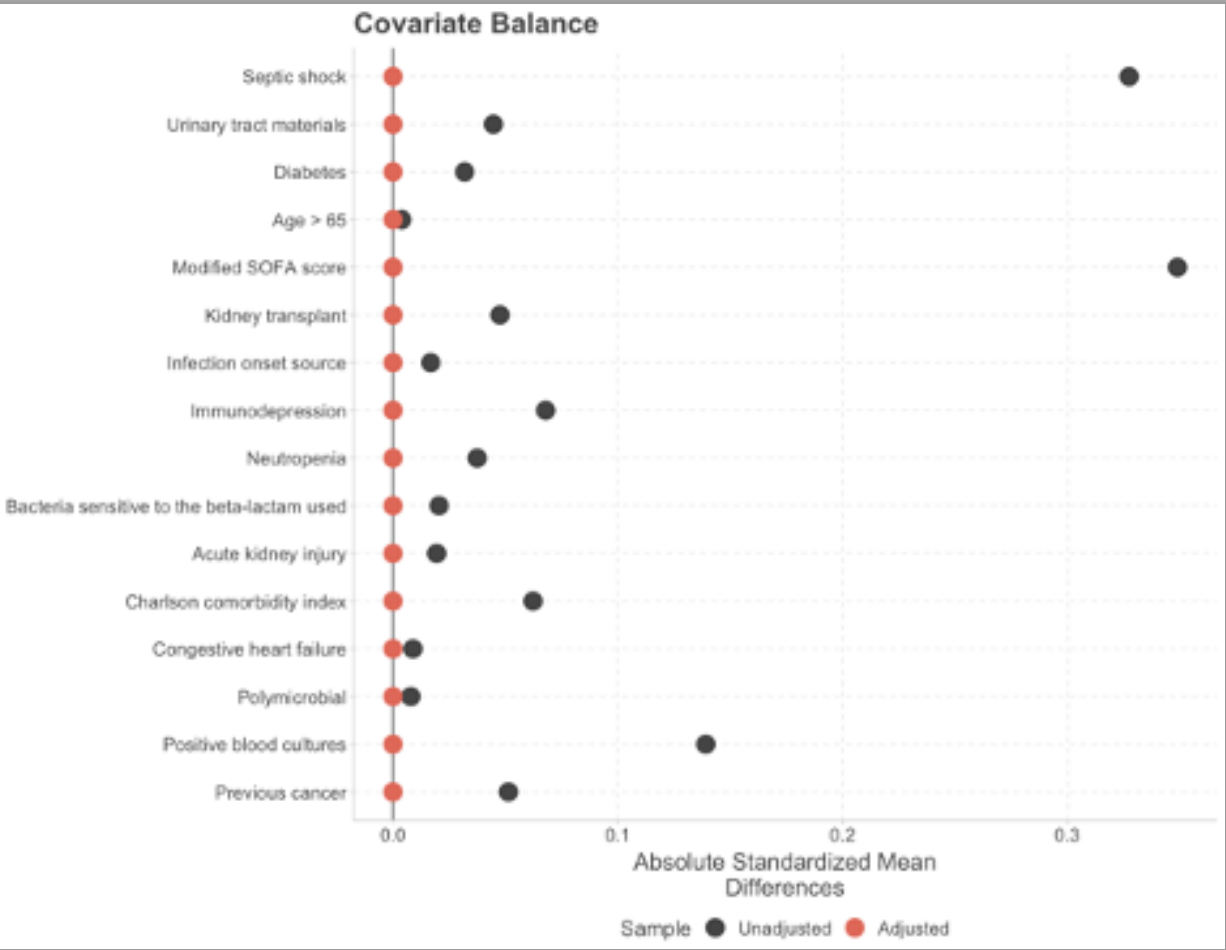
- **Principal** : mortalité à J30
- **Secondaires** : récupération rénale à J30, la nécessité de dialyse dans les 30 jours, le MAKE 30 et la durée de séjour en réanimation

Table 1 Baseline patient characteristics

Variables	Without AG (n = 136)	With AG (n = 444)	Total (n = 580)
Age (median, IQR)	69 (58–78)	69 (58–77)	69 (58–77)
Male	66 (48.5%)	245 (55.2%)	311 (53.6%)
Infection onset source			
Community-acquired	49 (36.0%)	161 (36.3%)	210 (36.2%)
Healthcare-associated	62 (45.6%)	182 (41.0%)	244 (42.1%)
Hospital-acquired	25 (18.4%)	101 (22.7%)	126 (21.7%)
Comorbidities			
Chronic kidney disease	38 (27.9%)	157 (35.4%)	195 (33.6%)
Hemodialysis	0 (0.0%)	14 (3.2%)	14 (2.4%)
Kidney transplant	13 (9.6%)	68 (15.3%)	81 (14.0%)
Uropathy ^a	32 (23.5%)	128 (28.8%)	160 (27.6%)
Diabetes	39 (28.7%)	144 (32.4%)	183 (31.6%)
Congestive heart failure	16 (11.8%)	60 (13.5%)	76 (13.1%)
Previous malignancy ^b	62 (45.6%)	185 (41.7%)	247 (42.6%)
Immunosuppression ^c	37 (27.2%)	154 (34.7%)	191 (32.9%)
Charlson comorbidity index (median, IQR)	6 (4–8)	5.5 (4–8)	6 (4–8)
Admission characteristics			
SAPS II score (median, IQR)	44 (33–54)	48 (37–61)	46 (36–60)
SOFA score (median, IQR)	5 (3–7)	7 (5–10)	7 (4–9)
Septic shock	44 (32.4%)	291 (65.5%)	335 (57.8%)
Acute kidney injury	105 (77.2%)	343/430 (79.8%)	448/566 (79.2%)
KDIGO stage 1	49 (46.7%)	149 (43.4%)	198 (44.2%)
KDIGO stage 2	29 (27.6%)	87 (25.4%)	116 (25.9%)
KDIGO stage 3	27 (25.7%)	107 (31.2%)	134 (29.9%)
Mechanical ventilation	17 (12.5%)	98 (22.1%)	115 (19.8%)
Neutropenia ^d	1 (0.7%)	19 (4.3%)	20 (3.4%)
Urgent urinary diversion ^e	34 (25.0%)	112 (25.2%)	146 (25.2%)

Variables	Without AG (n = 136)	With AG (n = 444)	Total (n = 580)
Microorganism			
Enterobacterales	113 (83.1%)	384 (86.5%)	497 (85.7%)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (8.1%)	16 (3.6%)	27 (4.7%)
<i>Escherichia coli</i>	78 (57.4%)	261 (58.8%)	339 (58.4%)
<i>Klebsiella spp</i> ^f / <i>Citrobacter koseri</i>	28 (20.6%)	96 (21.6%)	124 (21.4%)
Inducible AmpC Enterobacterales ^g	14 (10.3%)	38 (8.6%)	52 (9.0%)
3GC-R Enterobacterales	22 (16.2%)	75 (16.9%)	97 (16.7%)
<i>Enterococcus spp</i>	13 (9.6%)	62 (14.0%)	75 (12.9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (8.1%)	35 (7.9%)	46 (7.9%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (4.4%)	6 (1.4%)	12 (2.1%)
Other pathogens	4 (2.9%)	22 (5.0%)	26 (4.5%)
Polymicrobial	24 (17.6%)	76 (17.1%)	100 (17.2%)
Positive blood culture	64 (47.1%)	272 (61.3%)	336 (57.9%)
ESBL-producing Enterobacterales colonization/infection in the 6 prior months	23 (16.9%)	67 (15.1%)	90 (15.5%)
GNB resistant to the BL used	12/113 (10.6%)	28/362 (7.7%)	40/475 (8.4%)
GNB resistant to the AG used	–	23/325 (7.1%)	–
GNB susceptible to at least one antibiotic used	101/113 (89.4%)	354/362 (97.8%)	455/475 (95.8%)
Antibiotic therapy			
3GC	51 (37.5%)	163 (36.7%)	214 (36.9%)
Cefepime	7 (5.1%)	9 (2.0%)	16 (2.8%)
Piperacillin-tazobactam	45 (33.1%)	131 (29.5%)	176 (30.3%)
Carbapenems ^h	31 (22.8%)	144 (32.4%)	175 (30.2%)
Amikacin	–	380 (85.6%)	–
Gentamicin	–	63 (14.2%)	–
Vancomycin	9 (6.6%)	49 (11.0%)	58 (10.0%)
Other antibiotics ⁱ	19 (14.0%)	33 (7.4%)	52 (9.0%)

Score de propension



91 patients par groupe

Analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité

Variables	Survived (n=519)	Died (n=61) 10,5%	Total (n=580)	p-Value
Septic shock	288 (55.5%)	47 (77.0%)	335 (57.8%)	0.129
Urinary tract materials	132 (25.4%)	14 (23.0%)	146 (25.2%)	0.158
Diabetes	162 (31.2%)	21 (34.4%)	183 (31.6%)	0.219
Age > 65	123 (23.7%)	17 (27.9%)	140 (24.1%)	0.945
Modified SOFA score (median, IQR)	2 (1-3)	4 (2-6)	2 (1-4)	<0.001
Kidney transplant	74 (14.3%)	7 (11.5%)	81 (14.0%)	0.301
Infection onset source	327 (63.0%)	43 (70.5%)	370 (63.8%)	0.233
Immunodepression	173 (33.3%)	18 (29.5%)	191 (32.9%)	0.510
Neutropenia	17 (3.3%)	3 (4.9%)	20 (3.4%)	0.770
Bacteria sensitive to the beta-lactam used	447/513 (87.1%)	56/60 (93.3%)	503/573 (87.8%)	0.091
Acute kidney injury	398/509 (78.2%)	50/57 (87.7%)	448/566 (79.2%)	0.157
Charlson comorbidity index (median, IQR)	5 (4-7)	7 (6-9)	6 (4-8)	0.010
Congestive heart failure	59 (11.4%)	17 (27.9%)	76 (13.1%)	0.026
Polymicrobial	84 (16.2%)	16 (26.2%)	100 (17.2%)	0.389
Positive blood cultures	294 (56.6%)	42 (68.9%)	336 (57.9%)	0.123
Previous cancer	157 (30.3%)	25 (41.0%)	182 (31.4%)	0.291
Aminoglycosides	398 (76.7%)	46 (75.4%)	444 (76.6%)	0.131

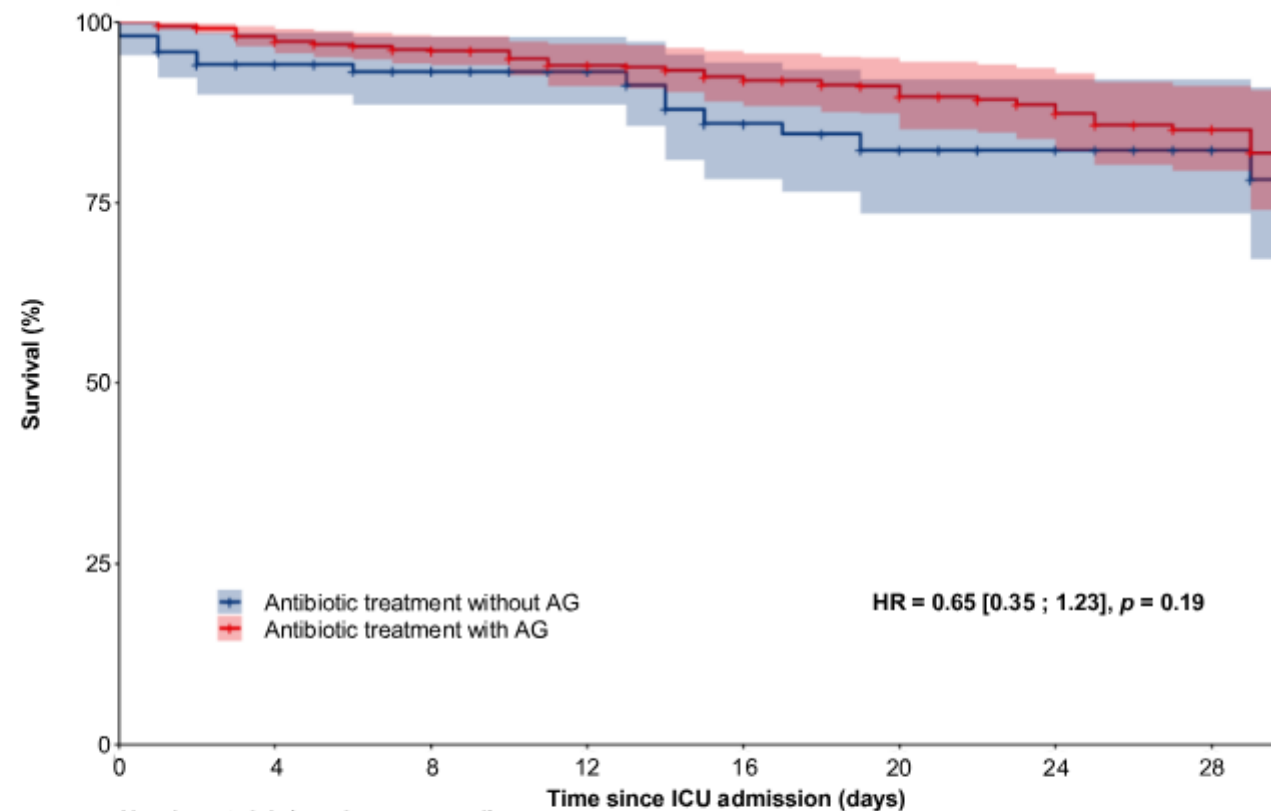


Fig. 1 Overall survival with and without aminoglycosides after propensity score weighting. Kaplan–Meier curves showing the probability of survival according to the empirical antibiotic therapy group (treatment with aminoglycosides (AG) compared to treatment without AG) after propensity score weighting. The p -value was obtained from the Cox Proportional-Hazards Model

Table 4 Outcomes in the propensity score-weighted population

Outcomes	Without AG (n = 91)	With AG (n = 91)	Total (n = 182)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p-value
Primary outcome					
Mortality at day 30	11 (12.1%)	7 (7.7%)	18 (9.9%)	0.65 (0.35; 1.23)	0.19
Secondary outcomes					
Lack of renal recovery at day 30*	12 (16.7%)*	10 (13.6%)*	22 (15.2%)*	0.88 (0.49; 1.56)	0.65
Need for RRT within 30 days	11 (12.1%)	10 (10.9%)	21 (11.5%)	1.01 (0.54; 1.87)	0.98
MAKE 30	20 (21.7%)	17 (18.9%)	37 (20.3%)	0.94 (0.60; 1.50)	0.81
ICU length of stay, day (median, IQR)**	3.00 (1–4)	2.00 (1–4)	2.00 (1–4)	1.07 (0.87; 1.31)	0.53

Table 3 Mortality at day 30 with and without aminoglycosides in patient subgroups

Subgroups	Death without AG (n = 15/136)	Death with AG (n = 46/444)
Septic shock (n = 335)	8/44 (18.2%)	39/291 (13.4%)
Positive blood culture (n = 336)	10/64 (15.6%)	32/272 (11.8%)
Kidney transplant (n = 81)	0/13 (0.0%)	7/68 (10.3%)
3GC-R Enterobacterales (n = 97)	2/22 (9.1%)	6/75 (8.0%)
Gram negative bacteria susceptible to the beta-lactam used (n = 435)	12/101 (11.9%)	32/334 (9.6%)
Gram negative bacteria resistant to the beta-lactam used (n = 40)	1/12 (8.3%)	1/28 (3.6%)

AG, aminoglycosides; 3GC-R, third-generation cephalosporin-resistant

Conclusion

- « Tendance » mais pas de réduction significative de la mortalité à J30 avec association d'un aminoside au traitement probabiliste chez les patients admis en réanimation pour urosepsis.
- L'utilisation des aminosides n'est pas associée à une augmentation de la toxicité rénale.
- Etude prospective randomisée nécessaire pour définitivement répondre à la question?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Pivmecillinam for Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection: New Efficacy Analysis

Thomas P. Lodise,^{1,✉} Anita F. Das,^{2,3} Niels Frimodt-Møller,^{4,✉} Kalpana Gupta,⁵ Keith A. Rodvold,^{6,✉} Anne Santerre Henriksen,^{7,8,✉} Morten O. A. Sommer,^{8,9,✉} Florian Wagenlehner,^{10,✉} and Keith S. Kaye^{11,✉}

CID 2025:81 (15 November)

- Pivmécillinam: amidinopénicilline, prodrogue orale du mécillinam,
- Utilisé pour le traitement des cystites en Europe et au Canada,
- Forte sélectivité pour la protéine de liaison à la pénicilline 2 (PBP-2),
- Risque minimal de résistance,
- Activité sur EB BLSE,
- Peu d'effets indésirables.

- Identification des études portant sur l'efficacité et la sécurité du pivmécillinam, incluant des données individuelles.
- Quatorze études répondaient à ces critères.
- En collaboration avec la FDA, ces études ont été examinées pour évaluer leur pertinence pour une réanalyse
- Trois essais contrôlés randomisés (1 contre placebo, 2 versus comparateur) ont été recommandés par la FDA pour la réanalyse principale car:
 - fournissaient l'ensemble des données individuelles d'efficacité requises
 - incluaient le schéma posologique recommandé de 185 mg de pivmécillinam (ou 200 mg de pivmécillinam chlorhydrate), trois fois par jour, pendant 3 à 7 jours
 - Ce dosage approuvé repose sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques démontrant une probabilité favorable d'atteinte de la cible thérapeutique pour le traitement des infections urinaires non compliquées

- **Critères d'inclusion**

- Femmes
- ≥ 18 ans
- Présentant au moins 2 symptômes parmi dysurie, pollakiurie, urgenturie, douleurs sous-pubienne (ou douleur lombaire, abdominale ou inguinale)
- Evidence d'une pyurie
- ECBU avant traitement

- **Critères d'exclusion**

- signes ou symptômes d'infection systémique ($>38^{\circ}\text{C}$, frissons)
- Manifestations cliniques suggérant une infection compliquée
- Prise d'antibiotiques pour infection urinaire dans les 72 heures

- L'analyse principale a été réalisée dans la population micro-ITT (*microbiological intention-to-treat*), qui incluait toutes les patientes randomisées présentant :
 - une culture d'urine de base positive ($\geq 10^5$ UFC/mL d'un uropathogène),
 - jusqu'à 2 espèces de micro-organismes maximum
 - aucun pathogène de base non sensible au comparateur actif.
- Succès global= succès clinique et succès microbiologique
 - *succès clinique*: résolution des signes/symptômes de la baseline et pas de nouveaux signes d'infection urinaire et pas d'autre traitement antibiotique reçu que ceux de l'essai,
 - *succès microbiologique*: éradication bactérienne ($<10^3$ CFU/mL)

Table 1. Efficacy Population and Analysis Sets for Reanalysis: Primary Efficacy Studies

Population	Ferry et al [13]		Menday [14]		Vik et al [15]	
	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 7 d	Placebo	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d	Cephalexin 250 mg qid for 7 d	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d	Ibuprofen 600 mg tid for 3 d
Randomized patients, ^a n (%)	287	291	219	222	189	194
Efficacy population, ^b n (%)	192 (66.9)	201 (69.1)	207 (94.5)	208 (93.7)	170 (89.9)	169 (87.1)
Reason for exclusion						
Male or female aged <18 y	0	1 (0.3)	6 (2.7)	3 (1.4)	0	0
No evidence of pyuria	82 (28.6)	69 (23.7)	N/A	N/A	14 (7.4)	21 (10.8)
Did not have 2 symptoms ^c	22 (7.7)	22 (7.6)	7 (3.2)	12 (5.4)	1 (0.5)	3 (1.5)
Signs of complicated urinary tract infection	0	0	0	0	6 (3.2)	2 (1.0)
Microbiological intention-to-treat analysis set, n (%)	137 (71.4)	134 (66.7)	127 (61.4)	132 (63.5)	105 (61.8)	119 (70.4)
Reason for exclusion						
No positive urine culture	55 (28.6)	67 (33.3)	74 (35.7)	59 (28.4)	65 (38.2)	50 (29.6)
Pathogen nonsusceptible to comparator ^d	N/A	N/A	6 (2.9)	17 (8.2)	N/A	N/A

Table 2. Demographic and Baseline Characteristics for Reanalysis: Primary Efficacy Studies (Microbiological Intention-to-Treat Analysis Set)

	Ferry et al [13]		Menday [14]		Vik et al [15]	
	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 7 d (N = 137)		Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d (N = 127)	Cephalexin 250 mg qid for 7 d (N = 132)	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d (N = 105)	Ibuprofen 600 mg tid for 3 d (N = 119)
Characteristic		Placebo (N = 134)				
Age, y						
Mean (standard deviation)	44.6 (19.1)	45.2 (17.7)	31.8 (17.4)	31.2 (17.2)	28.9 (11.0)	28.7 (9.4)
Median (range)	42.0 (18–82)	44.0 (18–83)	25.0 (18–85)	23.5 (18–87)	25.0 (18–59)	25.0 (18–58)
Clinical signs and symptoms, n/total n ^a (%)						
Urinary frequency	135/137 (98.5)	128/134 (95.5)	117/121 (96.7)	125/126 (99.2)	92/94 (97.9)	96/96 (100)
Urinary urgency	N/A	N/A	113/120 (94.2)	121/126 (96.0)	93/94 (98.9)	96/96 (100)
Dysuria	135/137 (98.5)	127/134 (94.8)	120/121 (99.2)	118/126 (93.7)	91/94 (96.8)	93/96 (96.9)
Suprapubic pain ^b	76/137 (55.5)	74/134 (55.2)	0/87 (0.0)	0/85 (0.0)	N/A	N/A
Baseline pathogens, n (%)						
Gram-negative Enterobacterales						
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0	0	0	0	2 (1.7)
<i>Citrobacter</i> species	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0
<i>Enterobacter</i> species	2 (1.5)	5 (3.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.9)	2 (1.7)
<i>Escherichia coli</i>	121 (88.3)	107 (79.9)	104 (81.9)	107 (81.1)	88 (83.8)	96 (80.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.9)	1 (0.8)
<i>Klebsiella</i> species	6 (4.4)	8 (6.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.7)	0	9 (7.1)	13 (9.8)	0	1 (0.8)
Gram-positive pathogen						
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	2 (1.7)
<i>Enterococcus</i> species	4 (2.9)	6 (4.5)	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (1.5)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (1.5)	6 (4.5)	7 (5.5)	6 (4.5)	12 (11.4)	15 (12.6)
Monomicrobial gram-negative infection	129 (94.2)	121 (90.3)	119 (93.7)	125 (94.7)	93 (88.6)	102 (85.7)
Monomicrobial gram-positive infection	6 (4.4)	12 (9.0)	7 (5.5)	7 (5.3)	12 (11.4)	17 (14.3)
Polymicrobial infection	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0

Table 3. Reanalysis of 3 Primary Studies at Test of Cure Visit (Microbiological Intention-to-Treat Analysis Set)

		Ferry et al [13]		Menday [14]		Vik et al [15]	
End Point	Response at Test of Cure Visit	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 7 d (N = 137)	Placebo (N = 134)	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d (N = 127)	Cephalexin 250 mg qid for 7 d (N = 132)	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d (N = 105)	Ibuprofen 600 mg tid for 3 d (N = 119)
Overall response	Success, ^a n (%)	85 (62.0)	14 (10.4)	91 (71.7)	100 (75.8)	69 (65.7)	26 (21.8)
	Difference	51.6	...	−4.1	...	43.9	...
	95% CI for the difference	41.2–62.0	...	−15.6 to 7.4	...	31.2–56.5	...
	Failure, n (%)	45 (32.8)	110 (82.1)	29 (22.8)	24 (18.2)	35 (33.3)	91 (76.5)
	Indeterminate, n (%)	7 (5.1)	10 (7.5)	7 (5.5)	8 (6.1)	1 (1.0)	2 (1.7)
Clinical response	Success, n (%)	87 (63.5)	31 (23.1)	105 (82.7)	112 (84.8)	81 (77.1)	45 (37.8)
	Difference	40.4	...	−2.2	...	39.3	...
	95% CI for the difference	28.9–51.9	...	−11.9 to 7.6	...	26.6–52.1	...
	Failure, n (%)	43 (31.4)	93 (69.4)	20 (15.7)	12 (9.1)	16 (15.2)	65 (54.6)
	Indeterminate, n (%)	7 (5.1)	10 (7.5)	2 (1.6)	8 (6.1)	8 (7.6)	9 (7.6)
Microbiological response	Success, ^b n (%)	119 (86.9)	35 (26.1)	97 (76.4)	106 (80.3)	78 (74.3)	64 (53.8)
	Difference	60.7	...	−3.9	...	20.5	...
	95% CI for the difference	50.7–70.8	...	−14.7 to 6.9	...	7.4–33.7	...
	Failure, n (%)	8 (5.8)	86 (64.2)	18 (14.2)	16 (12.1)	27 (25.7)	55 (46.2)
	Indeterminate, n (%)	10 (7.3)	13 (9.7)	12 (9.4)	10 (7.6)	0	0

Table 4. Per-Pathogen Success at Test of Cure Visit in Reanalysis of 3 Primary Studies (Microbiological Intention-to-Treat Analysis Set)

End Point	Ferry et al [13]		Menday [14]		Vik et al [15]	
	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 7 d (N = 137)	Placebo (N = 134)	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d (N = 127)	Cephalexin 250 mg qid for 7 d (N = 132)	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg tid for 3 d (N = 105)	Ibuprofen 600 mg tid for 3 d (N = 119)
Overall success, n/N1 (%)						
<i>Escherichia coli</i>	77/121 (63.6)	10/107 (9.3)	77/104 (74.0)	82/107 (76.6)	60/88 (68.2)	21/96 (21.9)
<i>Klebsiella</i> species ^a	3/6 (50.0)	1/8 (12.5)	2/6 (33.3)	2/4 (50.0)	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1 (100)	N/A	6/9 (66.7)	8/13 (61.5)	N/A	0/1 (0.0)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1/2 (50.0)	0/6 (0.0)	4/7 (57.1)	6/6 (100)	7/12 (58.3)	4/15 (26.7)
Clinical success, n/N1 (%)						
<i>Escherichia coli</i>	79/121 (65.3)	23/107 (21.5)	87/104 (83.7)	92/107 (86.0)	69/88 (78.4)	38/96 (39.6)
<i>Klebsiella</i> species ^a	3/6 (50.0)	4/8 (50.0)	4/6 (66.7)	2/4 (50.0)	1/2 (50.0)	1/1 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1 (100)	N/A	7/9 (77.8)	10/13 (76.9)	N/A	0/1 (0.0)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1/2 (50.0)	0/6 (0.0)	5/7 (71.4)	6/6 (100)	9/12 (75.0)	4/15 (26.7)
Microbiological success, n/N1 (%)						
<i>Escherichia coli</i>	109/121 (90.1)	21/107 (19.6)	82/104 (78.8)	87/107 (81.3)	65/88 (73.9)	52/96 (54.2)
<i>Klebsiella</i> species ^a	5/6 (83.3)	2/8 (25.0)	3/6 (50.0)	3/4 (75.0)	2/2 (100)	0/1 (0.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1 (100)	N/A	6/9 (66.7)	8/13 (61.5)	N/A	0/1 (0.0)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1/2 (50.0)	3/6 (50.0)	4/7 (57.1)	6/6 (100)	10/12 (83.3)	10/15 (66.7)

Table 5. Sustained Overall Response at Follow-up Visit in 1 Primary Study in Reanalysis (Microbiological Intention-to-Treat Analysis Set)

Overall Response Success ^a	Ferry et al [13]	
	Pivmecillinam Hydrochloride 200 mg, 3 Times Daily for 7 d	Placebo
Long-term follow-up, ^b n/total n (%)	56/94 (59.6)	14/70 (20.0)
Sustained response, ^c n/total n (%)	49/94 (52.1)	10/70 (14.3)

^aFor test of cure (TOC), denominator represents number of patients in the microbiological intention-to-treat analysis set; for long-term follow-up and sustained response, denominator represents number of patients with available data.

^bLong-term follow-up visit at days 35–49.

^cSustained response was defined as success at both the TOC and long-term follow-up visit; sustained overall response was defined based on sustained clinical response and microbiological response at the follow-up visit.

Discussion: doses de pivmécillinam

- Des doses plus élevées de pivmécillinam ont été étudiées dans certains essais contrôlés randomisés précédents
- Mais le schéma posologique approuvé a été soutenu par des données issues de la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique. Ces données démontrent une amélioration de la probabilité d'atteinte des taux cibles (pourcentage de temps au-dessus de la concentration inhibitrice minimale [%T > CMI]) avec le régime de 200 mg tid, comparé aux régimes de 400 mg bid ou 200 bid.
- De plus, les données d'efficacité clinique de l'étude de Ferry et ses collègues ont montré de meilleurs résultats avec 200 mg (bid/tid) pendant 7 jours, comparé à 400 mg bid pendant 3 jours.

- Confirmation des résultats des études séparées et avec les critères FDA
- Dose pivmécillinam et fréquence de prise à discuter
- Succès cliniques relativement bas comme dans les autres études