

Infections urinaires : faisons tomber les dogmes

Alternatives aux antibiotiques dans les infections urinaires récidivantes

Aurélien Dinh

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Raymond-Poincaré, APHP

Université Paris Saclay

Analyse de la situation

- Infections urinaires fébriles ?
- Bactériuries asymptomatiques : NON !

Asymptomatic Bacteriuria Treatment Is Associated With a Higher Prevalence of Antibiotic Resistant Strains in Women With Urinary Tract Infections

Tommaso Cai,¹ Gabriella Nesi,⁵ Sandra Mazzoli,⁷ Francesca Meacci,⁷ Paolo Lanzafame,² Patrizio Caciagli,³ Liliana Mereu,⁴ Saverio Tateo,⁴ Gianni Malossini,¹ Cesare Selli,⁸ and Riccardo Bartoletti⁶

CID 2015;61 (1 December)

- Infections urinaires non fébriles +++

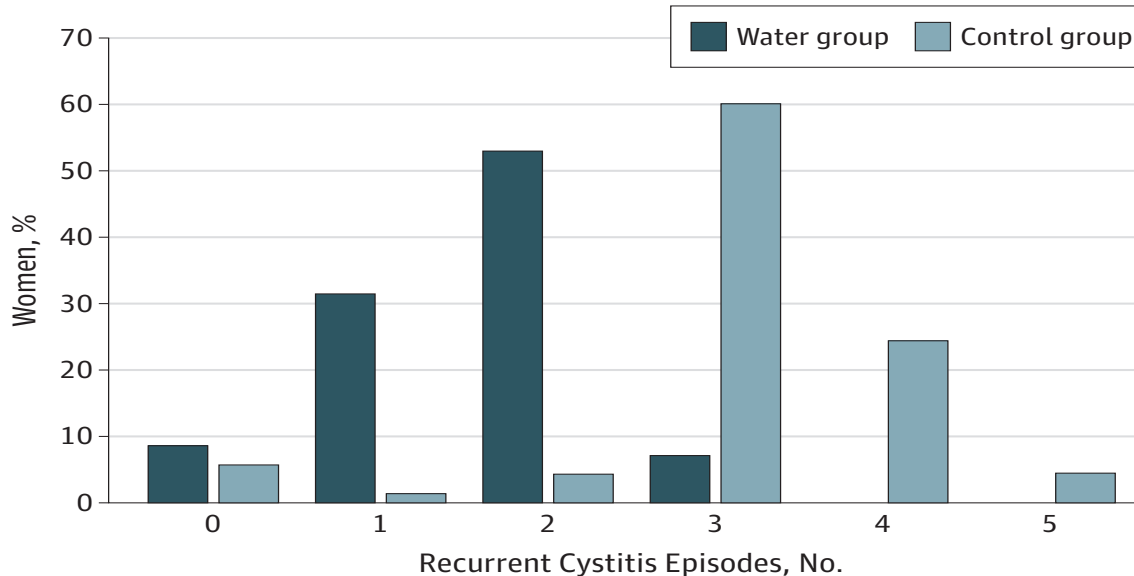
Que disent les recommandations ?

- Hydratation (>1,l/j), miction non retenue, régularisation du transit (IV-C)
- Arrêt spermicide (III-C)
- Canneberge (36mg/j PAC) (IV-C)
- Oestrogénothérapie locale (IV-C)

- Mesures hygiène et hyper hydratation : pas d'argument pour le recommander
- Oestrogénothérapie locale : probablement efficace
- Prophylaxie immunoactive OM-89 : recommandée
- Probiotiques (*Lactobacillus* spp.) : pas de recommandation
- Canneberge : pas de recommandation
- D-mannose : pas de recommandation
- Instillations of acide hyaluronique+chondroïtine (GAG) : pas de recommandation

Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections A Randomized Clinical Trial

Thomas M. Hooton, MD; Mariacristina Vecchio, PharmD; Alison Iroz, PhD; Ivan Tack, MD, PhD;
Quentin Dornic, MSc; Isabelle Seksek, PhD; Yair Lotan, MD



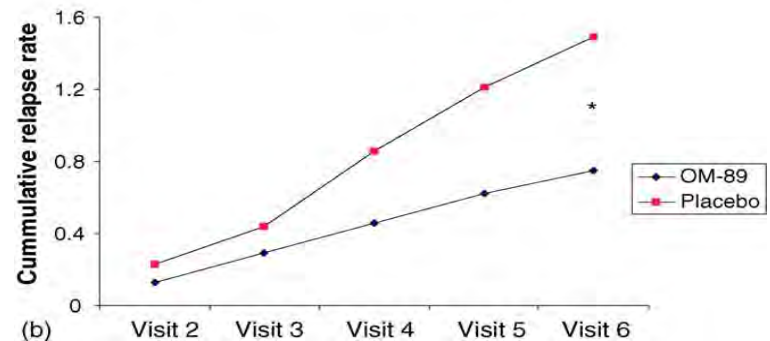
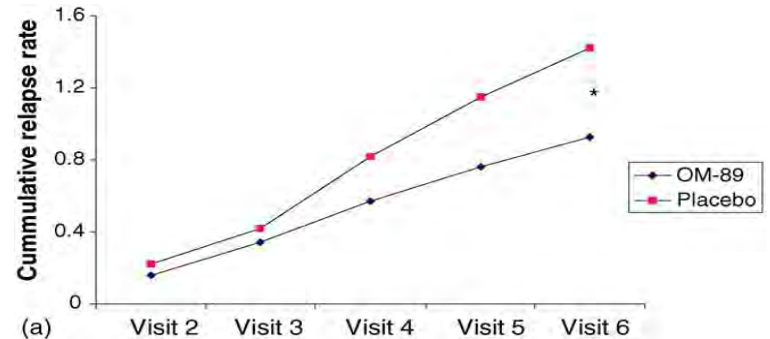
- Essai randomisé 2013-2016
- Suivi sur 12 mois
- 140 patientes (≥ 3 IU/an)
- +1500mL/j vs contrôle

Prophylaxie immuno active

A Long-Term, Multicenter, Double-Blind Study of an *Escherichia Coli* Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections

Hartwig W. Bauer^a, Schanaz Alloussi^b, Günther Egger^c, Hans-Martin Blümlein^d, Gabriel Cozma^{e,*}, Claude C. Schulman^f
on behalf of the Multicenter UTI Study Group¹

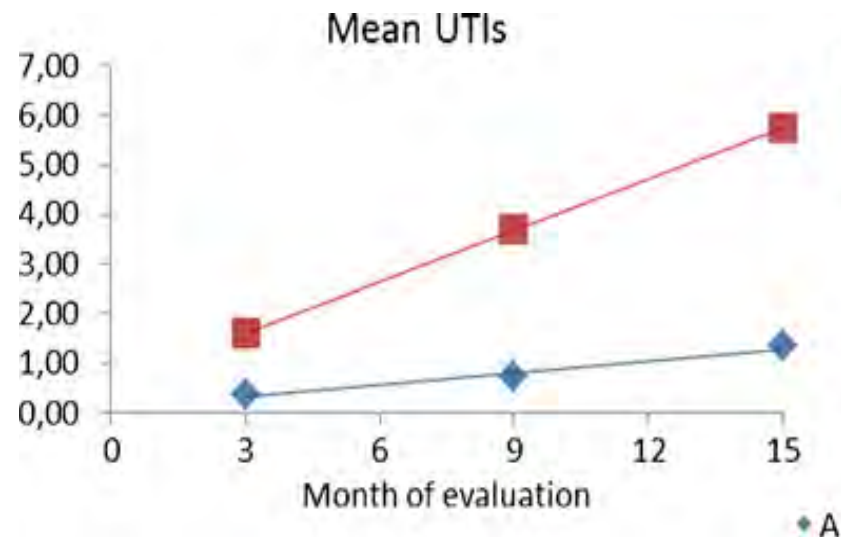
- Essai randomisé double aveugle vs placebo
- 453 patientes adultes
- IU à l'inclusion avec ECBU +
- OM-89 : 1 capsule/j pdt 90j
- 3 mois sans traitement
- Puis les 10ers j de M7, M8, M9
- Suivi 1 an
- Taux d'IU total : 0,84 vs 1,28
- Réduction de 34% ($p < 0,003$)



Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics

M. F. Lorenzo-Gómez · B. Padilla-Fernández · F. J. García-Criado · J. A. Mirón-Canelo · A. Gil-Vicente · A. Nieto-Huertos · J. M. Silva-Abuin

- Essai multicentrique
- 319 patientes >1 IU dans les 6 derniers mois
- Bras A : Uromune® (1/j pdt 3 mois)
- Bras B : sulfamethoxazole/trimethoprim 200/40 mg/j pdt 6 mois
- Résultats M3 : 0,36 IU vs 1,60 ($P < 0,0001$), respectivement
- Idem M9 et M15 ($P < 0.0001$)



Canneberge

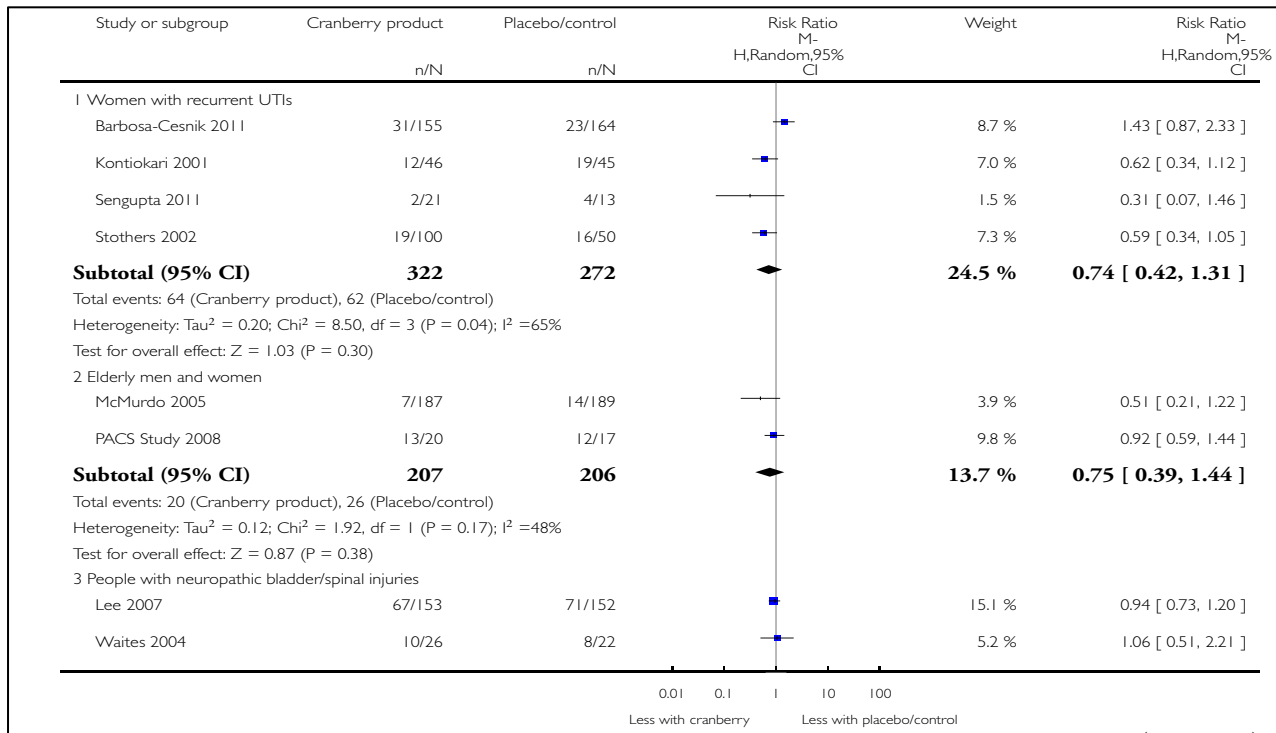
Efficacité vs placebo

Review: Cranberries for preventing urinary tract infections

Comparison: 1 Cranberry products versus placebo/control

Outcome: 1 Participants with one or more UTIs at follow-up

Analysis 1.1. Comparison 1 Cranberry products versus placebo/control, Outcome 1 Participants with one or more UTIs at follow-up.



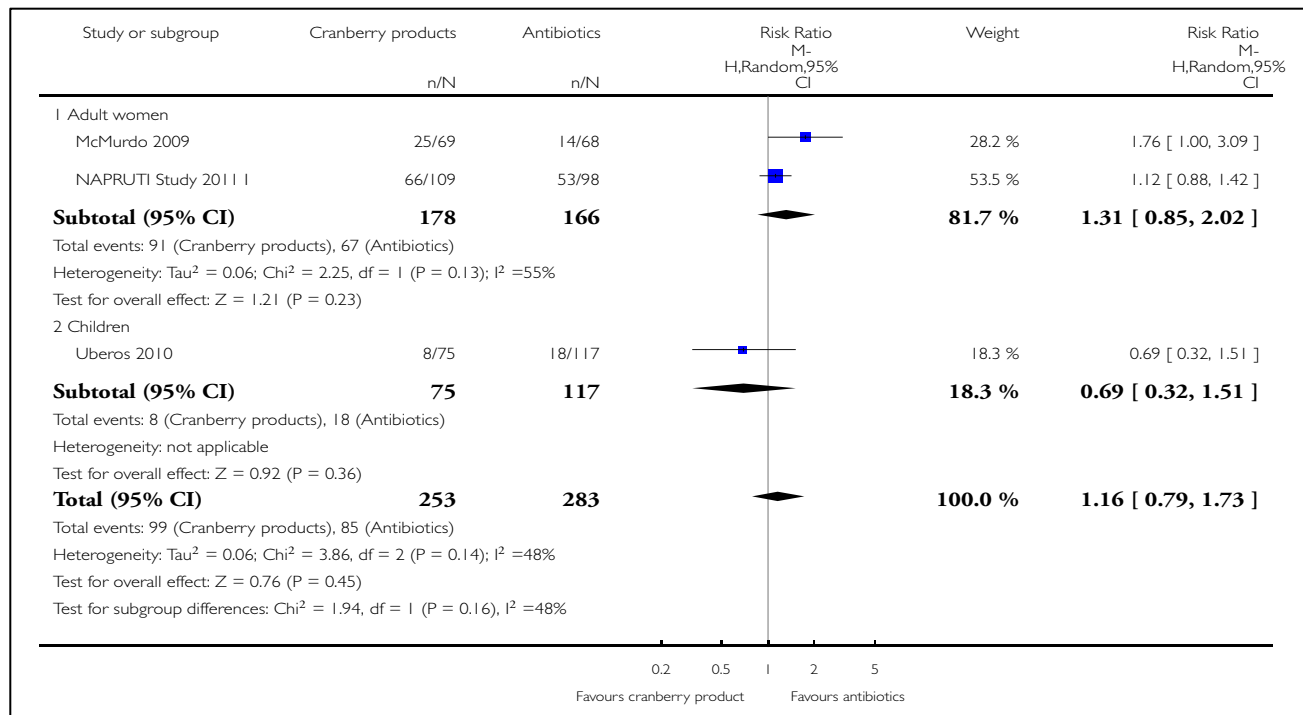
Efficacité vs ATB

Analysis 2.1. Comparison 2 Cranberry products versus antibiotics, Outcome 1 Repeat symptomatic UTI.

Review: Cranberries for preventing urinary tract infections

Comparison: 2 Cranberry products versus antibiotics

Outcome: 1 Repeat symptomatic UTI



A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of a Combination of Propolis and Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB®) in Preventing Low Urinary Tract Infection Recurrence in Women Complaining of Recurrent Cystitis

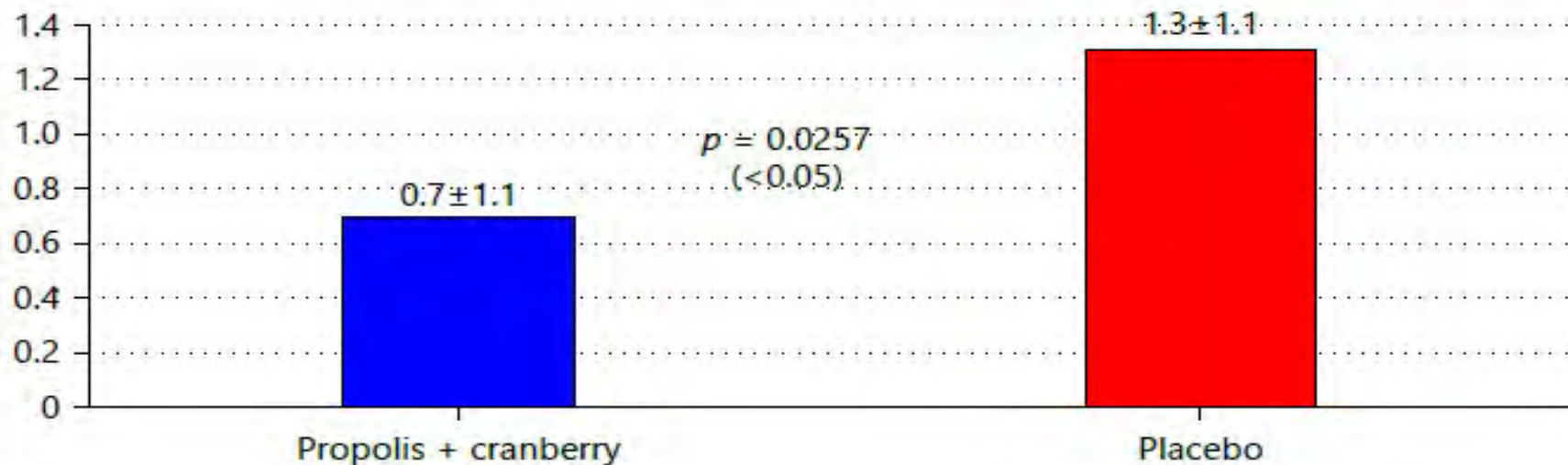
Franck Bruyère^{a,b} Abdel Rahmène Azzouzi^c Jean-Philippe Lavigne^{d,e}
 Stéphane Droupy^f Patrick Coloby^g Xavier Game^h Gilles Karsentyⁱ
 Bertrand Issartel^j Alain Ruffion^{k,l} Vincent Misrai^m Albert Sotto^{d,n}
 Francois-André Allaert^{o,p}



Groups	Propolis + cranberry (<i>n</i> = 42)	Placebo (<i>n</i> = 43)
Age, years, mean ± SD	53.0±17.4	53.0±19.2
BMI, kg/m ² , mean ± SD	24.5±5.1	24.2±3.8
Number of cystitis episodes in the previous year, mean ± SD	6.1±3.2	6.4±3.9
24-h water consumption <1.5 L, <i>n</i> (%)	3 (7.1)	11 (25.6)
Chronic constipation, <i>n</i> (%)	7 (16.6)	7 (16.3)
Menopause, <i>n</i> (%)	23 (54.8)	28 (65.1)
Number of micturitions/day, mean ± SD	7.6±23.9	7.5±2.6
Symptoms during cystitis, <i>n</i> (%)		
Urine burns	35 (85.4)	31 (75.6)
Dysuria	14 (34.1)	11 (26.8)
Urinary leakage	9 (22.0)	3 (7.3)
Urgencies	26 (63.4)	19 (46.3)
Hematuria	6 (14.6)	9 (22.0)
Smelly urine	17 (41.5)	20 (48.8)

A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of a Combination of Propolis and Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB®) in Preventing Low Urinary Tract Infection Recurrence in Women Complaining of Recurrent Cystitis

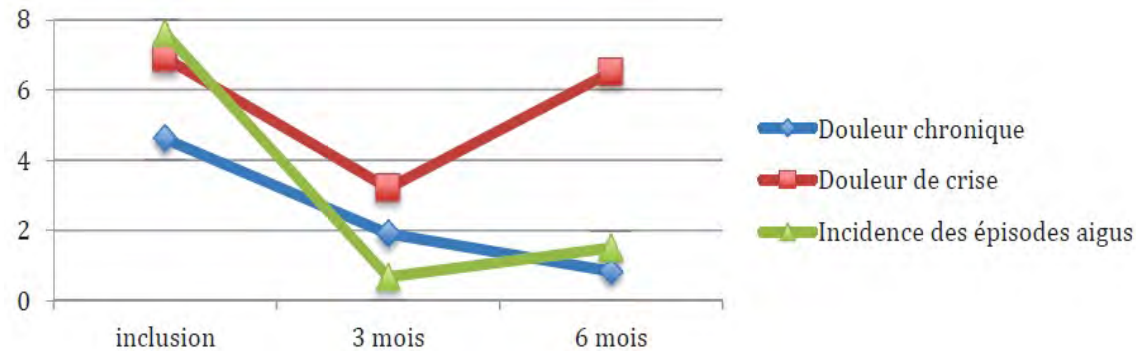
Franck Bruyère^{a,b} Abdel Rahmène Azzouzi^c Jean-Philippe Lavigne^{d,e}
Stéphane Droupy^f Patrick Coloby^g Xavier Game^h Gilles Karsentyⁱ
Bertrand Issartel^j Alain Ruffion^{k,l} Vincent Misrai^m Albert Sotto^{d,n}
Francois-André Allaert^{o,p}



AUTRE

Hypnothérapie

L'hypnose comme outil thérapeutique chez les patientes souffrant de cystites récidivantes: étude préliminaire: résultats intermédiaires
Claire Manton



- 15 patientes avec FDR de complication (vidanges incomplètes, prolapsus, hystérectomie, radiothérapie)
- 3 séances d'hypnothérapie
- Suivi 1 an
- Réduction symptômes, douleurs et des dépressions anxieuses de moitié

Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial

Jutta Bleidorn¹, Ildikó Gágyor^{*†2}, Michael M Kochen², Karl Wegscheider³ and Eva Hummers-Pradier¹

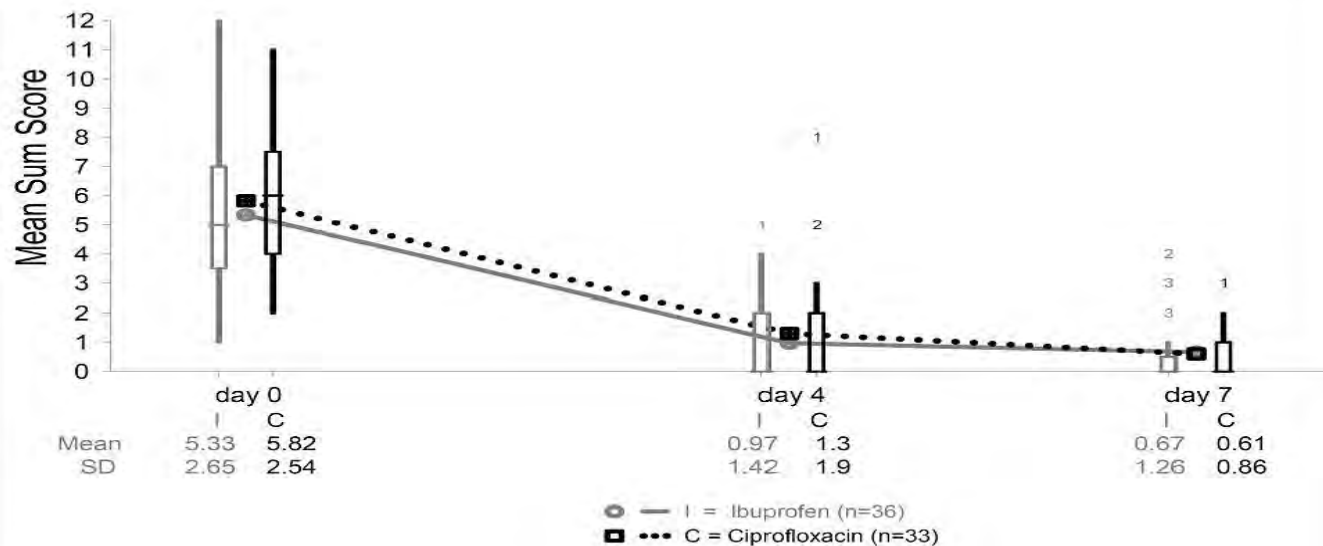


Figure 2 Symptom course Days 0 to 7. Symptom course, mean sum score (range 0 to 12) Days 0 to 7.

Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial

Jutta Bleidorn¹, Ildikó Gágyor^{*†2}, Michael M Kochen², Karl Wegscheider³ and Eva Hummers-Pradier¹

	Ibuprofen n = 36	Ciprofloxacin n = 33	P-value
Day 0 to 9	12/36 (33.3%)	6/33 (18.2%)	0.247
Day 0 to 4	5/12	4/6	0.62

Secondary antibiotic treatment due to persistent or recurrent symptoms, per protocol analysis

○ — I = Ibuprofen (n=36)
■ ... C = Ciprofloxacin (n=33)

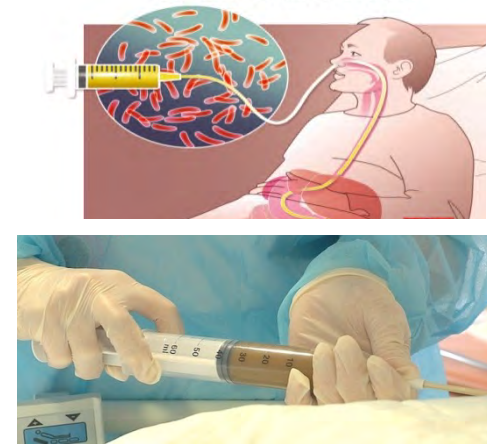
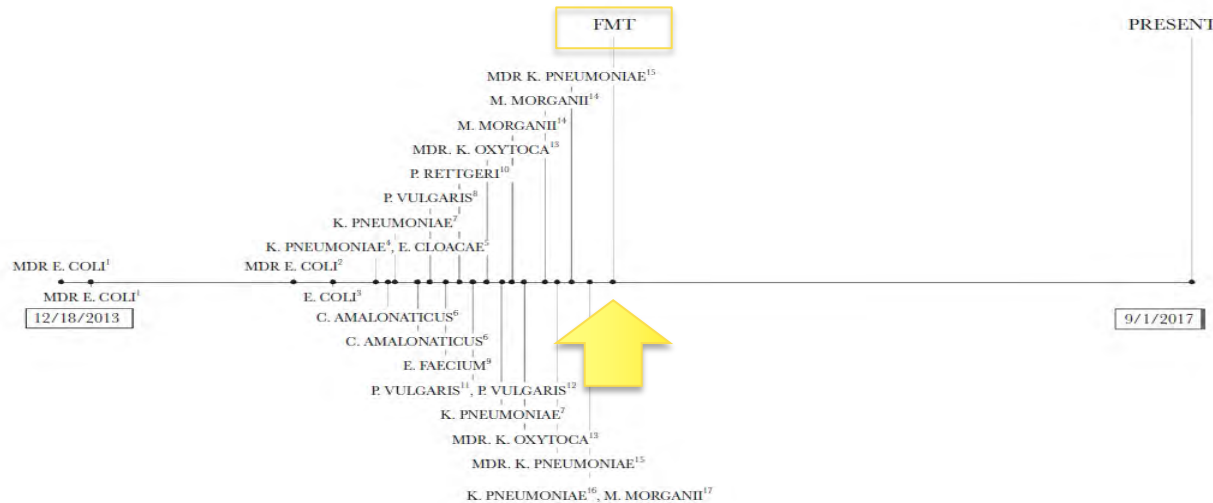
Figure 2 Symptom course Days 0 to 7. Symptom course, mean sum score (range 0 to 12) Days 0 to 7.

Le futur

Fecal Microbiota Transplant for Refractory *Clostridium difficile* Infection Interrupts 25-Year History of Recurrent Urinary Tract Infections

Tiffany Wang,¹ Colleen S. Kraft,^{2,3} Michael H. Woodworth,² Tanvi Dhere,⁴ and Molly E. Eaton²

- Patiente de 83 ans
- Méningome cérébral, hémangiomes cérébraux
- 25 ans d'IU récidivantes
- 20 IU de novembre 2013 à octobre 2015
- Allergie : FQ, Fura, CTX
- Multiples preventions, Multiples cures ATB
- ICD >> TMF



Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency

Raseen Tariq,¹ Darrell S. Pardi,¹ Pritish K. Tosh,² Randall C. Walker,² Raymund R. Razonable,² and Sahil Khanna¹

- 8 patients (6 femmes)
- Âge médian 78,5 ans
- ≥ 3 IU/an
- n UTI avant vs après FMT : 4 vs 1

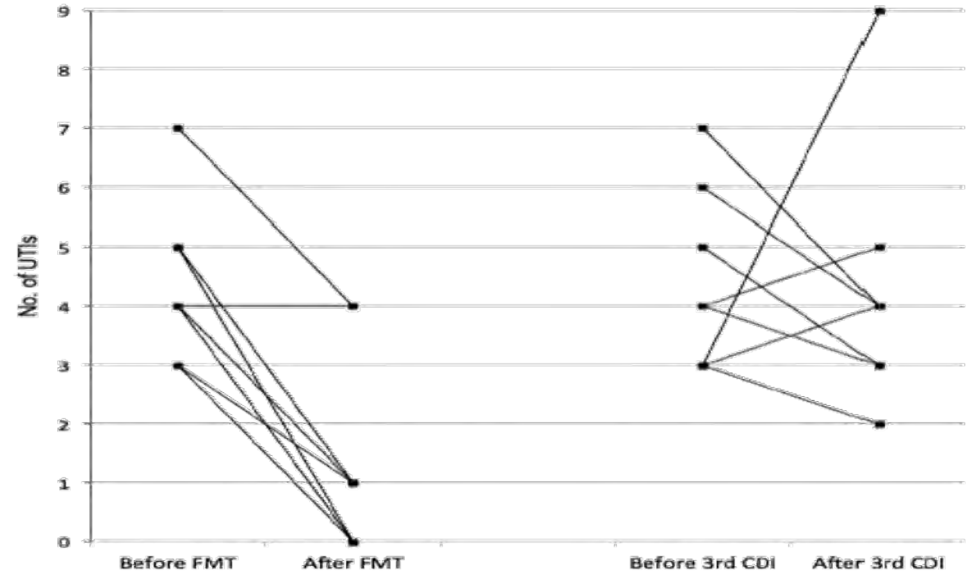


Figure 1. Frequency of urinary tract infections. Graph shows the number of infections 1 year before and 1 year after fecal microbiota transplantation and 1 year before and 1 year after the third *Clostridium difficile* infection episode in the control group. Each square and line represent 1 patient.

Phagothérapie

Case Report

Bacteriophage therapy for refractory *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection

A. Khawaldeh,^{1†} S. Morales,² B. Dillon,¹ Z. Alavidze,³ A. N. Ginn,¹
L. Thomas,¹ S. J. Chapman,¹ A. Dublanche,⁴ A. Smithyman²
and J. R. Iredell^{1,5}

- Patiente de 67 ans, amputation périnéale pour adéno K
- Double J bilatérales
- *Pseudomonas aeruginosa* traité par genta, ceftazidime, CPF, mero
- Pdt 2 ans !!
- Administration pyophage 051007 intravésical x2/j pdt 10j
- Mero + Coli à J6
- Pas de récurrence à 1 an

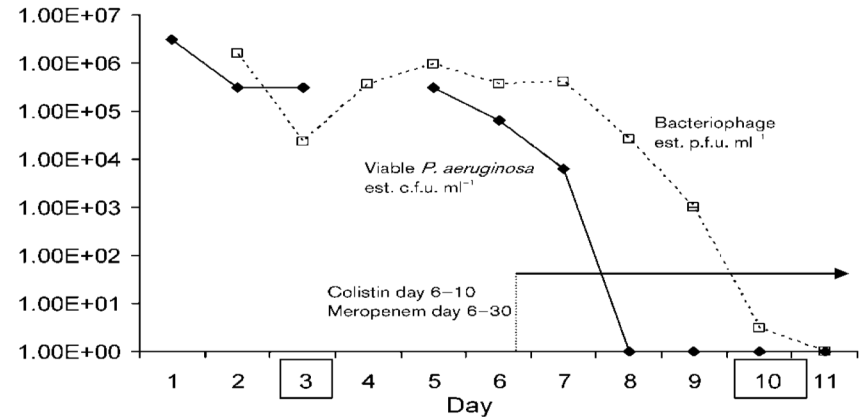


Fig. 1. Logarithmic plot of early morning urine viable *P. aeruginosa* (c.f.u. ml⁻¹) and bacteriophage (p.f.u. ml⁻¹) counts. Antibiotic administration and catheter change and removal (days 3 and 10, respectively; boxed) are indicated.

STUDY PROTOCOL

Open Access

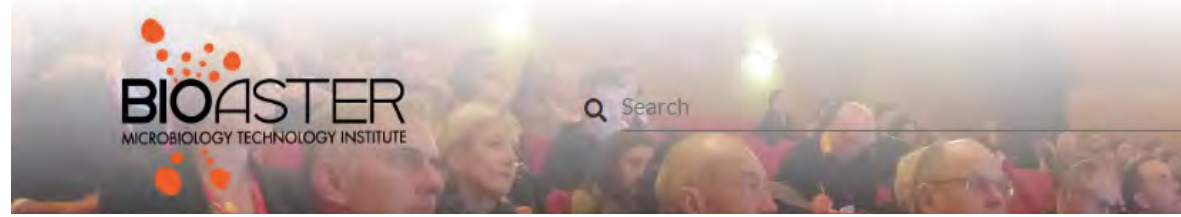
Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial



Lorenz Leitner^{1,2}, Wilbert Sybesma¹, Nina Chanishvili³, Marina Goderdzishvili³, Archil Chkhotua⁴, Aleksandre Ujmajuridze⁴, Marc P. Schneider¹, Andrea Sartori¹, Ulrich Mehnert¹, Lucas M. Bachmann⁵ and Thomas M. Kessler^{1*}

- Pre RTUP si CFU $\geq 10^4$ /mL
- Randomisation : Pyo bacteriophage/placebo/ATB (7j)
- Critère d'évaluation : SF IU/bactériurie/nécessité ATB

« Nous sommes actuellement en phase pré-clinique, nous entamons les études de pharmacocinétique et d'efficacité chez la souris avec la société Bioaster. Comme vous pouvez le constater nous sommes au tout début du projet et les études cliniques sont encore loin ».



BIOASTER AND PHERCYDES PHARMA JOIN FORCES TO EXPLORE THE USE OF PHAGE THERAPY TO TREAT COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

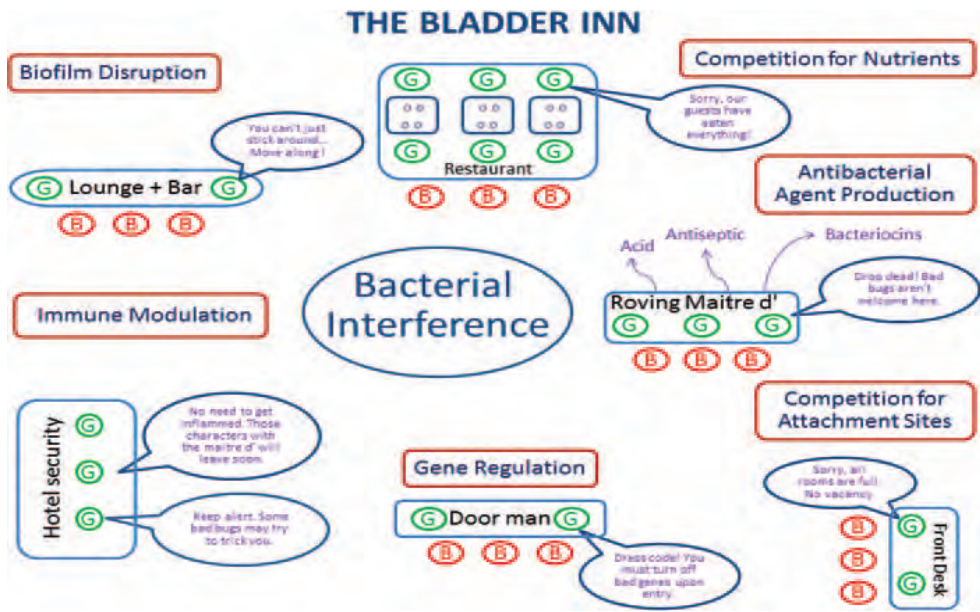
Posted on 18 July 2019



Compétition bactérienne

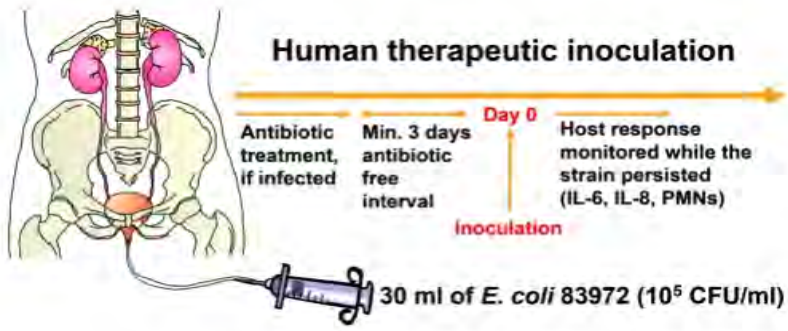
Bacterial Interference for Prevention of Urinary Tract Infection

Rabih O. Darouiche^{1,2,3,4} and Richard A. Hull⁵



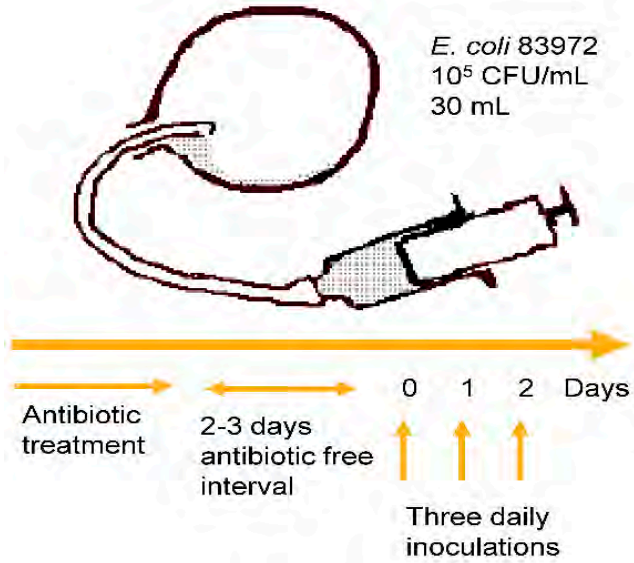
Comment ça marche ?

Inoculation of different human hosts with a single *E. coli* strain
Identification of genome alterations in re-isolates from different hosts



Human therapeutic inoculation is safe and protects against symptomatic UTI

(Wullt, J Urology, 2010)



Stratégie préventive originale des infections urinaires symptomatiques chez les patients porteurs d'une vessie neurologique : l'interférence bactérienne, état de l'art

A. Dinh et al. Prog. Urol. 2018

Auteur	Population étudiée	Mode d'ictonnel	Type d'étude	Source E. coli	Nombre de patients colonisés à 1 mois	ATD US à l'inclusion Moyenne	US au cours de la colonisation par la souche non pathogène	Durée moyenne de colonisation
Derouiche et al. 2005	27 BI depuis > 12 mois	8 OC (7 vs 1); 16 CSP (2 vs 4); 3 SBO (2 vs 1)	Essai randomisé vs placebo Double insu (21 : groupe expérimental, 6 : groupe placebo)	83972	13/21 (61,9%)	3 IU /année précédente (2-5)	1,6 vs 3,5 par an (p=0,03)	10 mois
Derouiche et al. Urology 2011	27 BI depuis > 12 mois	7 SBO (8 vs 4); 6 CSP (4 vs 3); 13 OC (9 vs 4); 1 étu périen (groupe) (11 : groupe expérimental, 10 : groupe placebo)	Essai randomisé vs placebo Double insu (11 : groupe expérimental, 10 : groupe placebo)	HU2117	17/45 (37,7%)	4,4 IU /année précédente (2-8)	0 pendant la colonisation; 0,5 (groupe expérimental) vs 1,68 par patient-année (groupe témoin) (p=0,02)	5,2 (1-12)
Sunden et al. J Urol 2010	20 patients dont 8 BI / 7 HD idiopathique; 3 neurologie pépérique; 2 post-chirurgie d'urologie; Anémété ID	12 OC; 8 inition spontanée Double insu avec cross-over (3 vs 7)	Essai randomisé vs placebo Double insu avec cross-over (3 vs 7)	83972	13/20 (65%)	4 IU /année précédente (3-7)	13 vs 5 par an (p=0,009)	10 mois
Hill et al. J of Urol 2000	21 BI depuis 13-4 mois (5-24)	13 OC; 6 CSP; 1 SBO; 1 étu périen non randomisée	Cohorte comparative non randomisée	83972	14/21 (66,7%)	3,1 IU par an (2-7)	0 pour 18,4 patient-année	12,3 (2-40)
Derouiche et al. Urology 2001	44 BI depuis > 18 mois	19 OC; 8 étu périen; 6 SBO; 11 CSP	Cohorte prospective Étude avant/après	83972	30/44 (68,1%)	3,7 IU par patient-année	0,86 par patient-année vs 3,77 avant colonisation (p<0,001)	8,7 (1-53)
Trautner et al. Infect/Contrôl Hosp Epidemiol 2007	12 BI depuis > 12 mois	SBO et CSP	Cohorte prospective Étude avant/après	HU2117	10/12 (83,3%)	> 1 IU /année précédente	0,15 vs 2,72 cas pour 100 patient-jours	1,6 (0,5-5,5)
Prasad et al. Spinal Cord 2009	13 BI depuis 15 ans (1,3-35)	13 OC	Cohorte prospective	83972	8/13 (61,5%)	2,2 IU par patient-année	0,77 par patient-année	1,97 (0,33-6,6)

Résumé

- Comportementaux : Coïts, utilisation de spermicides = FDR identifiés dans cohorte observationnelle et études cas témoins. Impact de mictions non retenues, douche, hygiène = mal étudié
- Phytothérapie :
 - Herbes médicinales chinoises : petit échantillon, fort risque de biais élevé
 - Canneberge : probablement efficace, revue de la Cochrane : pas de différence significative mais hétérogénéité élevée. Plusieurs essais et une méta analyse ont retrouvé un effet positif
- Probiotiques : 7 RCT et une méta analyse Cochrane ⇒ pas d'effet significatif mais essais hétérogènes donc nécessité études en particulier avec *Lactobacillus*
- D-Mannose : 1 essai randomisé encourageant
- Methénamine : Meta analyse Cochrane de 13 études (1 seule chez patients présentant IU récidivantes). RCT en cours.
- Oestrogène : Méta analyse Cochrane en faveur de la réduction du risque IU (5 RCT)
- Instillation intra vésicale de GAG : 2 RCT de petite taille positifs
- Immunostimulants (urovaxom/uromunne) : efficace dans RCT de petite taille ou étude rétrospectives
- Vaccinations : contre facteurs de virulence des EPEC ⇒ études cliniques en cours
- Compétition bactérienne : 3 RCT et série avant/après : effet protecteur

En pratique

- 1) Analyse de la situation clinique
- 2) IUNF à répétition
- 3) Recherche FD
- 4) Mesures hygiénodiététiques : hydratation
- 5) Canneberge ou immunostimulant
- 6) ATB prophylaxie : WOCA

Conclusion

- Certainement 1 solution !
- Solution individualisée (patient/bactérie)
- Produit, rythme d'administration, pharmacopée, contraintes
- Possibilité d'associer différentes stratégies
- Pas d'algorithme : il faut essayer !

Merci

Comité d'infectiologie de l'AFU

Analyse de la situation clinique



IUNF à répétition



Recherche FD



Mesures hygiénodiététiques : hydratation



Canneberge ou immunothérapie



ATB prophylaxie : WOCA

Merci

Options alternatives à l'antibiothérapie en infectiologie urinaire ?

Présent et avenir **Aurélien Dinh**

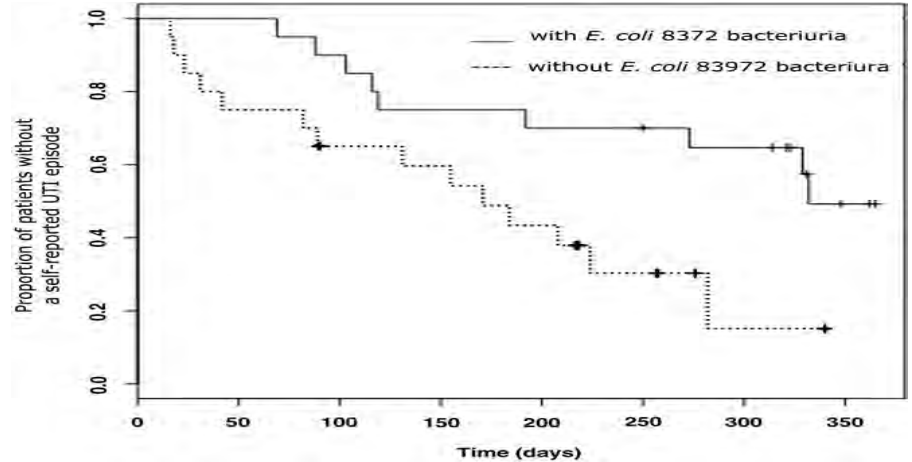
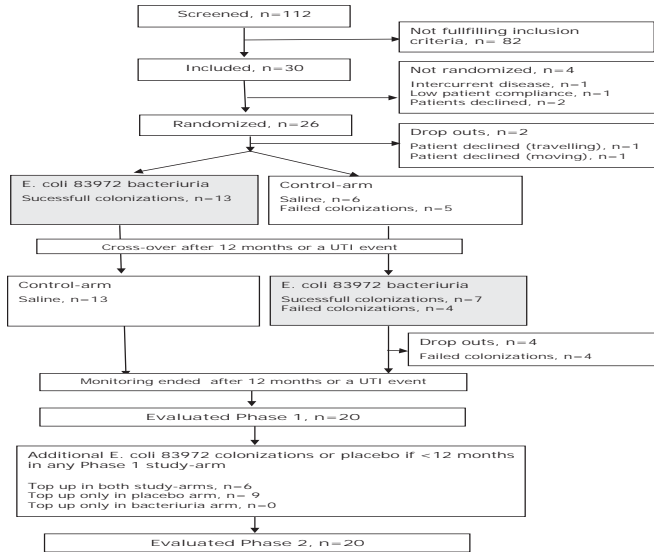
**Maladies Infectieuses et
Tropicales,
Hôpital Universitaire R. Poincaré,
Garches, APHP**

De quoi s'agit-il ?

- 2 souches *d'E. coli*
 - *E. coli* 83792 : n'exprime pas *P. fimbriae* (contient gène *pap*)
 - HU2117 : *E. coli* sauvage délétion de 800 pb codant pour le gène *papG*
- Capacité identique à coloniser la vessie et inhiber la formation de biofilm sur matériel
- *Lactobacillus*

Escherichia coli 83972 Bacteriuria Protects Against Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Patients With Incomplete Bladder Emptying

Fredrik Sundén, Lars Håkansson, Eva Ljunggren and Björn Wullt*



The journal of urology 2010

Conclusions

Avantages

- Efficace
- Peu d'EI (pas de réversion de la pathogénicité)
- Pas d'émergence de résistance bactérienne

Inconvénients

- Peu efficace (vs ATB ?)
- Difficultés à la mise en pratique
- Coût

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Enrolling by invitation	Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for MDRO UTI	<ul style="list-style-type: none"> Urinary Tract Infections 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Fecal microbiota transplant 	<ul style="list-style-type: none"> Washington University Saint Louis, Missouri, United States
2	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections	<ul style="list-style-type: none"> Recurrent Urinary Tract Infection 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Fecal Microbiota Transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> UCI Women's Healthcare Center Orange, California, United States
3	<input type="checkbox"/>	Available	Fecal Microbiota Transplantation (FMT): PRIM-DJ2727	<ul style="list-style-type: none"> Recurrent Clostridium Difficile Infection Multidrug-resistant Klebsiella Pneumoniae Urinary Tract Infection 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: Fecal Microbiota Transplantation (FMT) product PRIM-DJ2727 	