

TRAITEMENT D'UNE INFECTION BACTÉRIENNE : QUELLES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES ?

Marie-Josée Caballero, Samy Figueiredo

Département d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale. Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : samy.figueiredo@aphp.fr

INTRODUCTION

Avec le contrôle et l'éviction de la porte d'entrée, l'antibiothérapie représente toujours la pierre angulaire du traitement curatif des infections bactériennes tant communautaires que nosocomiales. Or, le problème émergent de la (multi)résistance bactérienne aux antibiotiques et la diminution du nombre de nouveaux antibiotiques développés chaque année font craindre une diminution future de l'efficacité clinique des antibiotiques. En réponse à ce problème majeur de santé publique, des stratégies complémentaires ou alternatives à l'administration d'antibiotiques sont développées pour le traitement préventif et curatif des infections bactériennes [1-4]. Ces nouvelles approches comprennent la lutte contre les facteurs de virulence (toxines, biofilm), la vaccination et la modulation de l'immunité de l'hôte, la protection ou la régulation du microbiote et la phagothérapie.

Cette revue a pour but de présenter les principes, les avantages et les limites de ces différentes pistes thérapeutiques.

1. LUTTE CONTRE LES FACTEURS DE VIRULENCE

Les bactéries pathogènes produisent des facteurs de virulence, c'est-à-dire des molécules leur permettant de ne pas être détruites par les systèmes de défense de l'hôte, de se déplacer, d'envahir des tissus profonds et/ou de détruire les cellules de l'hôte.

1.1. AGENTS DIRIGÉS CONTRE LES TOXINES ET LES SYSTÈMES DE SÉCRÉTION BACTÉRIENS

Ces molécules peuvent être soit des anticorps, soit des inhibiteurs chimiques. Parmi les bactéries qui concernent l'anesthésiste-réanimateur,

l'action de ces molécules a principalement été évaluée contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Clostridium difficile*.

On sait que la présence de la leucocidine de Pantan-Valentine (LPV) chez *S. aureus* est associée à une mortalité élevée et que l'administration de β -lactamine seule peut augmenter la sécrétion de cette toxine [5]. Chez des patients hospitalisés en réanimation pour pneumonie nécrosante à *S. aureus* possédant la LPV, une amélioration clinique a été notée lorsque, en plus de l'antibiothérapie classique, cette toxine était inhibée par l'administration concomitante de clindamycine, de linézolide ou d'immunoglobulines [6]. Plus récemment, Rouha et al. ont identifié un anticorps humain monoclonal capable d'inhiber l' α -hémolysine et 4 leucocidines de *S. aureus*, dont la LPV [7].

Les systèmes de sécrétion de type III permettent à de nombreuses bactéries à Gram négatif (BGN) dont *P. aeruginosa* d'injecter directement leurs toxines dans les cellules humaines, comme le ferait une seringue. Alors que les toxines injectées sont très variables, les composants des appareils de sécrétion de type III sont, de manière intéressante, relativement conservés entre espèces. L'élément PcrV est notamment une cible de choix puisqu'il est situé à l'extrémité de la « seringue » et permet l'insertion du pore de translocation sur la membrane de la cellule humaine visée. Cette protéine PcrV est la cible de deux anticorps, KB001 (KaloBios) et MEDI3902 (AstraZeneca). KB001 a été évalué dans deux études cliniques [8, 9], dont un essai randomisé contrôlé réalisé chez 35 patients ventilés mécaniquement et colonisés à *P. aeruginosa*. Cet essai a surtout montré la bonne tolérance de KB001, ainsi qu'une tendance vers moins de développement de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à *P. aeruginosa* [9]. Les études concernant cette molécule, et notamment son efficacité, n'ont malheureusement pas été poursuivies. Un essai de phase I évaluant la tolérance de MEDI3902 chez des volontaires sains vient d'achever son recrutement (NCT02255760, résultats non publiés).

C. difficile est un bacille à Gram positif anaérobie à l'origine de diarrhées post-antibiothérapie pouvant survenir par épidémies, associées à une morbi-mortalité importante, et souvent récurrentes. *C. difficile* est la première cause d'infections associées aux soins aux USA [10]. La pathogénie de cette bactérie implique la sécrétion des toxines A et B. Dans 2 essais indépendants, prospectifs, randomisés contre placebo (MODIFY I et II), l'administration d'un anticorps monoclonal humain (bezlotoxumab, ZINPLAVA™) dirigé contre la toxine B a démontré une diminution significative du taux de récives de colite à *C. difficile* (17 % vs 28 % dans MODIFY I et 16 % vs 26 % dans MODIFY II, $p < 0,001$) chez des patients adultes traités pour un premier épisode ou une récive de colite à ce germe [11]. La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation de cette molécule pour la prévention de la récive de colite à *C. difficile*.

1.2. AGENTS DIRIGÉS CONTRE L'ADHÉRENCE/INVASION BACTÉRIENNE ET LE BIOFILM

Les bactéries utilisent des éléments situés à leur surface (pili, fimbriae, adhésines) pour adhérer et envahir les cellules hôtes. C'est notamment un facteur

de virulence important pour *E. coli* uropathogène, principal agent responsable d'infections urinaires. De petites molécules ont été développées afin d'interférer avec les liaisons entre fimbriae et cellules épithéliales et semblent montrer une efficacité sur des modèles animaux [12, 13]. Les proanthocyanidines sont des flavonoïdes présents dans de nombreux végétaux comme la canneberge avec des propriétés anti-adhésives connues, par exemple contre l'adhérence d'*E. coli* à l'urothélium [14]. Une étude expérimentale de Margetis et al [15] a montré, *ex vivo* et *in vivo* chez la souris, un effet inhibiteur concentration-dépendant des proanthocyanidines de canneberge sur la croissance bactérienne ainsi qu'une inhibition de l'adhésion bactérienne sur les cellules épithéliales, avec un effet bénéfique sur la mortalité.

La constitution d'un biofilm par les bactéries, sur des surfaces inertes (cathéters, prothèses, sonde vésicale) ou sur des tissus (valves cardiaques), représente un mécanisme physiopathologique important dans le développement, la persistance et la récurrence des infections. C'est aussi un challenge thérapeutique puisque le biofilm constitue une matrice extra-cellulaire qui englobe et protège les bactéries par rapport aux défenses anti-infectieuses de l'hôte et aux antibiotiques. C'est une problématique d'importance, notamment pour les patients porteurs de cathéters de longue durée. De manière intéressante, l'utilisation de verrou hépariné pour assurer le maintien de la perméabilité du cathéter a été associée à une augmentation de la formation du biofilm par *S. aureus* [16]. Différentes méthodes de lutte contre le biofilm ont été décrites : l'utilisation de cathéters réalisés à partir de nouveaux biomatériaux (polysulfobetaine, polymère de méthylcellulose aux propriétés anti-adhésion « glycocalyx-like ») [17, 18], d'un verrou basé sur des dérivés nitrés (sans antibiotique ni héparine) [19] ou d'autres substances donneuses de NO [20]. Leurs bénéfices en termes de devenir clinique du patient restent à être démontrés dans des études humaines et/ou de meilleure qualité.

1.3. AGENTS DIRIGÉS CONTRE LES VOIES DE COMMUNICATION BACTÉRIENNE (QUORUM SENSING)

Le quorum sensing (QS) est un système de communication entre bactéries (aussi bien à Gram positif qu'à Gram négatif) qui leur permet de réagir en tant que groupe à des changements dans leur environnement. Le QS implique la production, la détection et la réponse à des signaux extra-cellulaires appelés « auto-inducteurs ». Après un certain degré de croissance bactérienne, ces signaux sont produits et conduisent à une coordination dans l'expression des gènes, notamment ceux codant pour des facteurs de virulence (formation de biofilm, etc...) [21, 22]. L'ensemble des mécanismes permettant d'interférer avec le QS sont désignés par le terme Quorum Quenching (QQ). Les inhibiteurs du QS les plus étudiés sont les furanones halogénés et certains antibiotiques, principalement les macrolides [23]. Par exemple, l'azithromycine n'a pas d'effet bactéricide ou bactériostatique sur *P. aeruginosa*, mais inhibe le QS *in vitro*. L'effet de l'azithromycine i.v. sur la prévention des PAVM à *P. aeruginosa* a été étudié dans un essai contrôlé randomisé (versus placebo), en double aveugle, sur 92 patients ventilés mécaniquement et colonisés par *P. aeruginosa* [24].

L'administration d'azithromycine i.v. n'était pas associée à une diminution significative du taux de PAVM à *P. aeruginosa* (critère de jugement principal). Cette étude n'a pu être poursuivie jusqu'au nombre d'inclusions initialement prévues et présente donc un manque de puissance. L'inhibition du QS a aussi été utilisée dans les dispositifs médicaux, comme l'utilisation de cathéters veineux imprégnés en 5-FU (agent anticancéreux qui inhibe la virulence de *P. aeruginosa in vitro*) chez des patients de réanimation [25], sans que cette pratique ne se soit diffusée depuis.

2. MODULATION DE L'IMMUNITÉ DE L'HÔTE ET VACCINATION

2.1. THÉRAPEUTIQUES CIBLANT LES RÉCEPTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE DE L'HÔTE

Les cellules de l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages) possèdent des récepteurs de reconnaissance de pathogènes (récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires) comme les Toll-like receptors (TLR) ou les Nod-like receptors. Lorsque ces récepteurs se lient à des « motifs moléculaires associés aux pathogènes » (Pathogen Associated Molecular Patterns = PAMPs), différentes voies de signalisation cellulaire sont activées et aboutissent à la réponse immunitaire innée. Dans le cas des TLR, deux moyens de moduler les réponses médiées par ces récepteurs sont possibles : soit en utilisant des agonistes, qui vont augmenter la réponse inflammatoire, soit en utilisant des antagonistes qui vont au contraire la freiner. La réponse pro-inflammatoire peut être protectrice et conduire à l'élimination du pathogène. Elle peut aussi être délétère et entraîner des défaillances d'organes chez l'hôte si elle est excessive. Les études précliniques réalisées sur modèle murin ont montré des résultats encourageants liés à l'administration préventive d'agonistes des TLR (lipopolysaccharide (= LPS), flagelline) en termes de protection contre les infections à *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* ou *E. faecium* résistant à la vancomycine [26, 27]. A notre connaissance, ces effets n'ont pas été confirmés chez l'être humain. L'utilisation d'antagonistes des TLR a été évaluée chez des patients en sepsis, sans effet positif démontré en termes de diminution de la mortalité [28, 29].

2.2. PEPTIDES ANTIMICROBIENS

Tous les organismes pluricellulaires (comme les animaux), qui interagissent de leur naissance à leur mort avec des micro-organismes comme les bactéries, produisent naturellement des peptides antimicrobiens [30]. Ces peptides antimicrobiens naturels ont servi de modèles pour le développement de peptides antimicrobiens de synthèse qui agissent le plus souvent par immunomodulation plutôt que par action antibactérienne directe. Ici encore, ces molécules ont principalement été évaluées sur des modèles animaux d'infection avec des résultats encourageants qui doivent être confirmés chez l'Homme [31].

2.3. ADMINISTRATION D'ANTICORPS

L'utilisation d'anticorps capables de se lier aux bactéries et de neutraliser celles-ci ou leurs facteurs de virulence a été évaluée chez l'animal et chez l'Homme, comme nous l'avons vu plus haut avec le bezlotoxumab dirigé contre la toxine B de *C. difficile*. Un essai récent prospectif randomisé en double-aveugle (versus placebo) a évalué l'intérêt de l'administration de trimoduline, une préparation d'anticorps polyclonaux contenant des IgG, IgM et IgA, chez 160 patients ayant une pneumopathie communautaire nécessitant une ventilation mécanique. Il n'y avait pas de différence significative en termes de nombre de jours sans ventilation mécanique, même si une analyse post-hoc des résultats semblait montrer un effet bénéfique de la trimoduline dans un sous-groupe de patients avec C-Reactive Protéine (CRP) élevée et IgM bas. Les auteurs proposent d'utiliser ces marqueurs pour cibler une population plus susceptible de bénéficier de l'administration de trimoduline pour un éventuel essai clinique de phase III ultérieur [32].

2.4. VACCINATION

L'utilisation de la vaccination, qui reste toujours un outil majeur de lutte contre les infections, est une piste de plus en plus envisagée pour lutter contre les infections associées aux soins (IAS). Les principaux vaccins actuellement en cours de développement sont dirigés contre *S. aureus*, *C. difficile* et *P. aeruginosa* [33]. *S. aureus* est une des principales bactéries responsables d'IAS, notamment de bactériémies ou d'infections de matériel. Deux vaccins anti-*S. aureus* ont été étudiés chez l'Homme : StaphVAX, qui n'a pas permis de diminuer l'incidence des bactériémies à *S. aureus* dans 2 études multicentriques chez plus de 5 000 patients hémodialysés chroniques [34, 35] et V710, dont l'utilisation en préopératoire de chirurgie cardiaque (versus placebo) n'était pas associée à moins d'infections à *S. aureus* et, surtout, était associée à une mortalité plus élevée des patients qui développaient une infection à *S. aureus* [36]. Les vaccins contre *C. difficile* les plus avancés visent à développer une réponse immune contre les toxines A et B de cette bactérie, afin d'empêcher le développement la maladie. Plusieurs essais cliniques de phase II et III sont en cours afin d'évaluer leur efficacité. Concernant *P. aeruginosa*, un essai prospectif randomisé versus placebo a été réalisé chez 800 patients de réanimation ventilés mécaniquement (52 centres, 6 pays européens) et n'a pas confirmé les effets bénéfiques sur la mortalité initialement décrits avec le vaccin VLA43 [37]. Les difficultés liées à cette stratégie de vaccination sont :

- La nécessité de cibler une espèce bactérienne contre laquelle vacciner le patient.
- La difficulté d'obtenir un vaccin efficace contre l'ensemble des sérotypes de l'espèce bactérienne visée (ceci implique de cibler des antigènes relativement conservés au sein de cette espèce).
- Le temps plus ou moins long entre l'injection du vaccin et le développement d'anticorps efficaces par l'hôte.

3. PROTECTION ET MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL

De manière générale, les interventions visant à moduler le microbiote ont pour but de diminuer la proportion de micro-organismes pathogènes (stratégie de décolonisation/décontamination), ou d'augmenter/restaurer la proportion de micro-organismes bénéfiques. De nombreuses études et méta-analyses ont ainsi évalué l'efficacité de la décontamination digestive sélective (DDS) en réanimation et montré son efficacité sur la prévention de la survenue de certaines infections nosocomiales et sur la mortalité. La généralisation de l'application de la DDS reste cependant limitée, notamment par la crainte de l'émergence de bactéries multi-résistantes [38]. Les différentes méthodes de restauration d'un microbiote bénéfique reposent sur l'utilisation de probiotiques (micro-organismes vivants, bactéries ou levures, possédant un effet bénéfique sur la flore intestinale et donc sur l'hôte, ex : *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*), prébiotiques (substances non vivantes possédant un effet bénéfique sur la flore, ex : lactulose utilisé chez le cirrhotique) ou de symbiotiques (association de probiotiques et prébiotiques). L'efficacité de ces molécules en réanimation a été évaluée dans une méta-analyse récente rassemblant les données de 30 études et presque 3 000 patients [39]. L'utilisation de probiotiques était associée à une diminution significative du taux global d'infections (Risque Relatif = 0,8, IC95 : 0,7-0,9, $p = 0,009$), et de PAVM en particulier (RR = 0,7, IC95 : 0,6-0,9, $p = 0,002$). L'absence d'effet sur la mortalité et la durée de séjour, une importante hétérogénéité des molécules et des doses administrées et de probables biais de publication limitent la force des recommandations concernant l'utilisation clinique de ces molécules. De manière intéressante, ces molécules ont aussi été étudiées dans le contexte péri-opératoire dans le but de prévenir les complications post-chirurgicales, notamment les infections de site opératoire (ISO). Une méta-analyse récente, rassemblant les données de 31 études et environ 3 000 patients, a montré que l'utilisation de symbiotiques était plus efficace que les prébiotiques ou probiotiques seuls, et permettait de réduire les taux d'ISO (RR = 0,3 ; IC95 : 0,1-0,6), de pneumonies (RR = 0,3 ; IC95 : 0,1-0,9), de sepsis (RR = 0,1 ; IC95 : 0-0,9) ainsi que les durées de séjour et d'antibiothérapie [40]. Les limites de cette méta-analyse sont les mêmes que celles concernant la méta-analyse citée ci-dessus [39].

Toute antibiothérapie systémique peut avoir des conséquences délétères sur le microbiote intestinal, comme le développement d'une infection à *C. difficile* ou la sélection de bactéries multirésistantes. Différentes stratégies ont été développées pour prévenir l'altération du microbiote intestinal (dysbiose) lors d'une antibiothérapie. L'administration orale d'une β -lactamase de manière concomitante à l'administration intraveineuse d'une β -lactamine permettrait d'inactiver l'excès de β -lactamine excrété dans l'intestin et de prévenir la survenue de la dysbiose. Ceci pourrait être particulièrement intéressant pour la ceftriaxone, dont on sait que plus de la moitié de la dose i.v. est excrétée dans la bile et arrive dans l'intestin sous forme active [41]. Dans 2 essais cliniques multicentriques et randomisés de phase 2a, la co-administration de SYN-004 (ribaxamase), une β -lactamase de classe A, a par exemple permis de dégrader

entièrement la ceftriaxone dans le tube digestif de 26 patients sans modifier la pharmacocinétique (PK) plasmatique de cet antibiotique [41]. L'administration de DAV132, une molécule de charbon activé adsorbant non-spécifique, a été évaluée dans un essai randomisé chez 28 volontaires sains traités par moxifloxacin. DAV132 permettait de diminuer de 99 % la quantité de moxifloxacin excrétée dans les selles (sans en altérer la PK plasmatique) et de préserver la richesse du microbiote intestinal. Une analyse complémentaire *ex-vivo* permettait de démontrer que DAV132 peut absorber la plupart des antibiotiques couramment utilisés en clinique (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes) [42].

Dans le cas des infections récidivantes à *C. difficile* (> 3 épisodes), la transplantation de microbiote fécal (TMF) est la thérapeutique la plus efficace, comme l'ont montré plusieurs études prospectives contrôlées randomisées [43, 44]. Pour cette indication, la TMF est ainsi recommandée avec un grade A1 dans les dernières recommandations européennes [45], même si les modalités exactes de son administration restent à standardiser [46].

4. MICROBES VS MICROBES : PHAGOTHÉRAPIE

Les bactériophages sont des virus capables de détruire les bactéries, dont la première utilisation date d'avant la découverte des antibiotiques. Avec l'essor de l'antibiothérapie, l'usage thérapeutique des phages est resté très limité dans les pays occidentaux alors qu'il s'est poursuivi dans les pays de l'ex-Europe de l'Est. Depuis quelques années, il existe un certain regain d'intérêt pour ce traitement, notamment pour les infections à bactéries multi- ou totorésistantes. Néanmoins, les avantages théoriques de la phagothérapie (spécificité d'action contre certaines espèces bactériennes voire contre certaines souches précises, bactéricidie rapide, pas d'effet sur les cellules humaines ni sur le microbiote de l'hôte) sont contrebalancés par d'importantes limites (nécessité de conduire/ acheminer le phage sur le site infecté, donc avec une application préférentiellement locale, inefficacité sur les bactéries intracellulaires, manque de cadre réglementaire) qui rendent difficiles son application en pratique clinique [47].

CONCLUSION

De nombreuses pistes thérapeutiques sont en cours de développement pour le traitement préventif ou curatif des infections bactériennes, en alternative ou en complément du traitement antibiotique classique. Peu nombreuses sont celles qui sont d'ores et déjà utilisables en pratique clinique : il s'agit essentiellement des traitements basés sur la modulation et la protection du microbiote intestinal (DDS, probiotiques/prébiotiques/symbiotiques, transplantation du microbiote fécal). Le développement de ces molécules, dont la plupart sont encore en phase préclinique, nécessite une approche transversale reliant recherche scientifique, industrie et médecine avec un investissement important en coût et en temps. Il apparaît donc une nouvelle fois primordial de préserver l'efficacité des antibiotiques en les utilisant à bon escient [48].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med* 2017;43:1464-1475.
- [2] Hauser AR, Meccas J, Moir DT. Beyond Antibiotics: New Therapeutic Approaches for Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2016; 63:89-95.
- [3] Czaplowski L, Bax R, Clokier M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, Gilmore BF, Hancock REW, Harper D, Henderson IR, Hilpert K, et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016;16:239-251.
- [4] Hancock REW, Nijnik A, Philpott DJ. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:243-254.
- [5] Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy M-E, Vandenesch F, Etienne J, Lina G. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Pantone-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:384-388.
- [6] Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou J-Y, Pasquier P, Stamm D, Brinquin L, Pelletier C, Vandenesch F, Floret D, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol* 2010;48:1952-1955.
- [7] Rouha H, Badarau A, Visram ZC, Battles MB, Prinz B, Magyarics Z, Nagy G, Mirkina I, Stulik L, Zerbs M, Jägerhofer M, Maierhofer B, et al. Five birds, one stone: neutralization of α -hemolysin and 4 bi-component leukocidins of *Staphylococcus aureus* with a single human monoclonal antibody. *mAbs* 2015;7:243-254.
- [8] Milla CE, Chmiel JF, Accurso FJ, VanDevanter DR, Konstan MW, Yarranton G, Geller DE, KB001 Study Group. Anti-PcrV antibody in cystic fibrosis: a novel approach targeting *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:650-658.
- [9] François B, Luyt C-E, Dugard A, Wolff M, Diehl J-L, Jaber S, Forel J-M, Garot D, Kipnis E, Mebazaa A, Misset B, Andreumont A, et al. Safety and pharmacokinetics of an anti-PcrV PEGylated monoclonal antibody fragment in mechanically ventilated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2012;40:2320-2326.
- [10] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198-1208.
- [11] Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, et al. Beztozumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2017;376:305-317.
- [12] Pinkner JS, Remaut H, Buelens F, Miller E, Aberg V, Pemberton N, Hedenström M, Larsson A, Seed P, Waksman G, Hultgren SJ, Almqvist F. Rationally designed small compounds inhibit pilus biogenesis in uropathogenic bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:17897-17902.
- [13] Totsika M, Kostakioti M, Hannan TJ, Upton M, Beatson SA, Janetka JW, Hultgren SJ, Schembri MA. A FimH inhibitor prevents acute bladder infection and treats chronic cystitis caused by multidrug-resistant uropathogenic *Escherichia coli* ST131. *J Infect Dis* 2013;208:921-928.
- [14] Lavigne J-P, Bourg G, Combescure C, Botto H, Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:350-355.
- [15] Margetis D, Roux D, Gaudry S, Messika J, Bouvet O, Branger C, Ponnuswamy P, Oufella HA, Dreyfuss D, Denamur E, Ricard J-D. Effects of Proanthocyanidins on Adhesion, Growth, and Virulence of Highly Virulent Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* Argue for Its Use to Treat Oropharyngeal Colonization and Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med* 2015;43:e170-178.
- [16] Shanks RMQ, Donegan NP, Graber ML, Buckingham SE, Zegans ME, Cheung AL, O'Toole GA. Heparin stimulates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Infect Immun* 2005;73:4596-4606.
- [17] Smith RS, Zhang Z, Bouchard M, Li J, Lapp HS, Brotske GR, Lucchino DL, Weaver D, Roth LA, Coury A, Biggerstaff J, Sukavaneshvar S, et al. Vascular catheters with a nonleaching poly-sulfobetaine surface modification reduce thrombus formation and microbial attachment. *Sci Transl Med* 2012;4:153ra132.

- [18] Chauhan A, Bernardin A, Mussard W, Kriegel I, Estève M, Ghigo J-M, Beloin C, Semetey V. Preventing biofilm formation and associated occlusion by biomimetic glycocalyxlike polymer in central venous catheters. *J Infect Dis* 2014;210:1347-1356.
- [19] Chaftari A-M, Hachem R, Szvalb A, Taremi M, Granwehr B, Viola GM, Sapna A, Assaf A, Numan Y, Shah P, Gasitashvili K, Natividad E, et al. A Novel Nonantibiotic Nitroglycerin-Based Catheter Lock Solution for Prevention of Intraluminal Central Venous Catheter Infections in Cancer Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
- [20] Barraud N, Schleheck D, Klebensberger J, Webb JS, Hassett DJ, Rice SA, Kjelleberg S. Nitric oxide signaling in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms mediates phosphodiesterase activity, decreased cyclic di-GMP levels, and enhanced dispersal. *J Bacteriol* 2009;191:7333-7342.
- [21] Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a012427-a012427.
- [22] Le Berre R, Faure K, Nguyen S, Pierre M, Ader F, Guery B. Quorum sensing : une nouvelle cible thérapeutique pour *Pseudomonas aeruginosa*. *Médecine Mal Infect* 2006;36:349-357.
- [23] K Bhardwaj A, Vinothkumar K, Rajpara N. Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc* 2013;8:68-83.
- [24] van Delden C, Köhler T, Brunner-Ferber F, François B, Carlet J, Pechère J-C. Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38:1118-1125.
- [25] Walz JM, Avelar RL, Longtine KJ, Carter KL, Mermel LA, Heard SO, 5-FU Catheter Study Group. Anti-infective external coating of central venous catheters: a randomized, noninferiority trial comparing 5-fluorouracil with chlorhexidine/silver sulfadiazine in preventing catheter colonization. *Crit Care Med* 2010; 38:2095-2102.
- [26] Yu F, Cornicelli MD, Kovach MA, Newstead MW, Zeng X, Kumar A, Gao N, Yoon SG, Gallo RL, Standiford TJ. Flagellin stimulates protective lung mucosal immunity: role of cathelicidin-related antimicrobial peptide. *J Immunol Baltim Md* 1950 2010;185:1142-1149.
- [27] Kinnebrew MA, Ubeda C, Zenewicz LA, Smith N, Flavell RA, Pamer EG. Bacterial flagellin stimulates Toll-like receptor 5-dependent defense against vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. *J Infect Dis* 2010;201:534-543.
- [28] Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Vincent J-L, Angus DC, Aikawa N, Demeyer I, Sainati S, Amlot N, Cao C, Li M, Matsuda H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:1685-1694.
- [29] Opal SM, Leterre P-F, Francois B, LaRosa SP, Angus DC, Mira J-P, Wittebole X, Dugernier T, Perrotin D, Tidswell M, Jauregui L, Krell K, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013;309:1154-1162.
- [30] Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002;415:389-395.
- [31] Scott MG, Dullaghan E, Mookherjee N, Glavas N, Waldbrook M, Thompson A, Wang A, Lee K, Doria S, Hamill P, Yu JJ, Li Y, et al. An anti-infective peptide that selectively modulates the innate immune response. *Nat Biotechnol* 2007;25:465-472.
- [32] Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Singer M, Vincent J-L, Werdan K, Martin-Loeches I, Almirall J, Artigas A, Ignacio Ayestarán J, et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med* 2018.
- [33] Gagneux-Brunon A, Lucht F, Launay O, Berthelot P, Botelho-Nevers E. Vaccines for healthcare-associated infections: present, future, and expectations. *Expert Rev Vaccines* 2018;1-13.
- [34] Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, Yeoh H, Law D, Robbins JB, Schneerson R, Muenz L, Fuller S, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;346:491-496.
- [35] Fattom A, Matalon A, Buerkert J, Taylor K, Damaso S, Boutriau D. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: Phase III randomized study. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11:632-641.
- [36] Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, Corey GR, Carmeli Y, Betts R, Hartzel JS, Chan ISF, McNeely TB, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:1368-1378.

- [37] Bachelot-Fontaine L, Pinzolis T. Le candidat vaccin de Valneva contre le *Pseudomonas Aeruginosa* (VLA43) n'a pas confirmé son efficacité en Phase II/III. <http://www.valneva.com/fr/investisseurs-media/news/2016>. Accessed 9 May 2018.
- [38] Haak BW, Levi M, Wiersinga WJ. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:167-174.
- [39] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016;19:262.
- [40] Kasatpibal N, Whitney JD, Saokaew S, Kengkla K, Heitkemper MM, Apisarnthanarak A. Effectiveness of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Therapies in Reducing Postoperative Complications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;64:S153-S160.
- [41] Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, Sicard E, Rufiange M, Fedorak R, Carter C, Adams MH, Longstreth J, Whalen H, Sliman J. The Oral β -Lactamase SYN-004 (Ribaxamase) Degrades Ceftriaxone Excreted into the Intestine in Phase 2a Clinical Studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61.
- [42] de Gunzburg J, Ghozlane A, Ducher A, Le Chatelier E, Duval X, Ruppé E, Armand-Lefevre L, Sablier-Gallis F, Burdet C, Alavoine L, Chachaty E, Augustin V, et al. Protection of the Human Gut Microbiome From Antibiotics. *J Infect Dis* 2018;217:628-636.
- [43] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JFWM, Tijssen JGP, Speelman P, Dijkgraaf MGW, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415.
- [44] Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, Bakow B, Curran P, McKenney J, Tisch A, Reinert SE, Machan JT, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:609-616.
- [45] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 2:1-26.
- [46] Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, Chang H-J, Coward S, Goodman KJ, Xu H, Madsen K, Mason A, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1985-1993.
- [47] Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters* 2015;28:13-20.
- [48] Bretonnière C, Leone M, Milési C, Allaouchiche B, Armand-Lefevre L, Baldesi O, Bouadma L, Decré D, Figueiredo S, Gauzit R, Guery B, Joram N, et al. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med* 2015;41:1181-1196.