



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance de fosfomycine trométamol en antibioprophylaxie
dans les infections urinaires récidivantes - Etude rétrospective
multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2016 à 14 heures
au Pôle Recherche de la Faculté
Par Nathanaël GERARD

JURY

Président : Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE
Madame le Docteur Nadine LEMAITRE**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Adeline MAMBIE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations.....	2
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	4
Résumé.....	5
Introduction.....	7
Patients et Méthodes.....	9
1. Type d'étude.....	9
2. Population, lieu et période de l'étude.....	9
3. Définitions.....	10
4. Critères d'inclusion.....	12
5. Critères d'exclusion.....	12
6. Données recueillies.....	12
6.1. Méthode de recueil.....	12
6.2. Caractéristiques des patients.....	12
6.3. Histoire de l'infection.....	13
6.4. Facteurs de risque de complication.....	13
6.5. Facteurs favorisants.....	14
6.6. Explorations complémentaires.....	14
6.7. Prise en charge.....	14
6.8. Critères de jugement.....	15
7. Analyse statistique.....	15
Résultats.....	16
1. Patients inclus.....	16
2. Caractéristiques des patients.....	16
3. Histoire de l'infection.....	20
4. Prise en charge antérieure.....	22
5. Antibioprophylaxie.....	24
6. Critères de jugement.....	25
6.1. Critère de jugement principal.....	25
6.2. Critères de jugements secondaires.....	26
Discussion.....	28
Conclusion.....	33
Références bibliographiques.....	34
Annexes.....	43

Liste des abréviations

ATCD : Antécédent.
BLSE : β -lactamase à spectre étendu.
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire.
E-BLSE : Entérobactéries productrices d'une β -lactamase à spectre étendu.
ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines.
E. coli : *Escherichia coli*.
FT : Fosfomycine trométamol.
FQ : Fluoroquinolones.
IC : Intervalle de confiance.
IU : Infection urinaire.
IUM : Infection urinaire masculine.
IMC : Indice de masse corporelle (kg/m^2).
IRM : Imagerie par résonance magnétique.
PNA : Pyélonéphrites aiguës.
Q1 : Premier quartile.
Q3 : Troisième quartile.
Q1-Q3 : Espace interquartile.
RPM : Résidu post-mictionnel.
S. saprophyticus : *Staphylococcus saprophyticus*.
TDM : Tomodensitométrie.
TMP : Triméthoprimé.
TMP SMX : Triméthoprimé + sulfaméthoxazole.
TNF : Tumor Necrosis Factor.
TOT : Trans-Obturator Tape.
TVT : Tension free Vaginal Tape.
UFC : Unité formant une colonie.
VIH : Virus d'Immunodéficiência Humaine.

Liste des figures

Figure 1 : Centres hospitaliers participant à l'étude.

Figure 2 : Répartition des patients par centre de recueil.

Figure 3 : Répartition des sexes et statut hormonal des patientes.

Figure 4 : Facteurs de risque de complication des IU.

Figure 5 : Facteurs favorisant les IU.

Figure 6 : Modalités de prescription de FT dans le cadre de l'antibioprophylaxie.

Figure 7 : Effets indésirables attribués à FT.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Seuil de significativité des bactéries uropathogènes les plus fréquentes.

Tableau 2 : Age, IMC, score de comorbidité de Charlson.

Tableau 3 : Délai entre le début des IU récidivantes et l'inclusion dans l'étude.

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur présentation clinique.

Tableau 5 : Bactéries uropathogènes mises en évidence sur ECBU.

Tableau 6 : Molécules utilisées pour traiter les épisodes aigus au cours des 6 mois précédant l'instauration de l'antibioprophylaxie.

Tableau 7 : Antécédent d'antibioprophylaxie à visée urinaire et molécules utilisées.

Tableau 8 : Traitements prophylactiques autres qu'antibiotiques.

Tableau 9 : Explorations complémentaires et avis spécialisés, avant l'initiation de l'antibioprophylaxie par FT.

Tableau 10 : Durée de l'antibioprophylaxie par FT.

Tableau 11 : Nombre d'épisodes d'IU au cours des six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie et des six mois précédant la dernière consultation.

Tableau 12 : Critère de jugement principal : variation relative du nombre d'épisodes d'infections urinaires.

Résumé

Contexte : Les infections urinaires (IU) récidivantes sont très invalidantes et entraînent des problèmes de prise en charge pour le praticien. Les dernières recommandations françaises proposaient une antibioprophylaxie chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué. Seules les IU récidivantes sans facteur de risque de complication étaient abordées. Fosfomycine trométamol (FT) était l'une des deux molécules proposées.

Patients et Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique décrivant l'efficacité et la tolérance de FT, en prise hebdomadaire pendant au moins six mois, pour des patients ayant des IU récidivantes avec ou sans facteur de risque de complication. L'objectif principal était de décrire la variation relative du nombre d'épisodes d'IU entre les six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie et les six mois précédant la dernière consultation. Les objectifs secondaires étaient de décrire la tolérance du traitement et l'émergence de résistances bactériennes.

Résultats : Notre série comportait 30 patients dont 13 cystites récidivantes à risque de complications, 11 pyélonéphrites récidivantes, et 2 IU masculines récidivantes. Seuls 5 patients n'avaient pas de facteurs de risque de complication. Le nombre d'épisodes d'IU a significativement diminué, passant en moyenne de 6.7 épisodes (4.88 - 8.52) pendant les six mois précédant l'antibioprophylaxie par FT à 1.13 épisodes (0.56 - 1.7) pendant les six mois précédant la dernière consultation. La moyenne de la variation relative du nombre d'épisodes d'IU est de 0.796 (écart-type=0.272, $p<0.0001$). Sept patients (23.3%) ont présenté des effets indésirables mineurs imputables à FT, sans qu'aucun patient n'interrompe le traitement. Un cas de résistance transitoire d'*E. coli* à la fosfomycine a été reporté.

Conclusion : Une antibioprophylaxie d'au moins six mois par FT permet une baisse significative du nombre d'épisodes d'IU dans les cystites et les pyélonéphrites avec et sans facteurs de risque de complication ainsi que dans les IU masculines récidivantes, avec une tolérance satisfaisante. Ces résultats sont à confirmer par une étude randomisée, prospective, multicentrique et sur un échantillon de plus grand effectif.

Introduction

Les données épidémiologiques des IU récidivantes sont mal connues puisque les études concernent des populations particulières et n'ont été réalisées que dans des pays occidentaux. Les IU récidivantes chez les femmes de dix-huit à soixante-quatre ans sans facteur de risque de complication ont une incidence de 102/100.000 [1] aux Etats-Unis.

Les recommandations françaises de 2008 pour la prise en charge des infections urinaires (IU) bactériennes communautaires ont été actualisées en 2014 puis en décembre 2015 [2]. La stratégie de prise en charge des cystites aiguës récidivantes, définies par la survenue d'au moins 4 épisodes sur une période de 12 mois, y est établie, pour les cystites sans risque de complication uniquement. Les modalités de traitement des cystites avec facteurs de risque de complication, des pyélonéphrites (PNA) et des infections urinaires masculines (IUM) récidivantes ne sont par contre pas abordées.

Une antibioprophylaxie peut être proposée, lorsque des épisodes de cystites sont très fréquents (au moins un épisode par mois) et en cas d'échec des autres mesures [2-6,8]. Elle n'est que suspensive, mais elle permet une diminution significative de la fréquence des cystites lorsqu'elle est prescrite pour une durée d'au moins six mois [2,7]. En revanche, une antibioprophylaxie plus longue reste controversée et peu étudiée [4,7].

Outre l'efficacité, il est essentiel lors de la prescription d'antibiotiques au long cours de prendre en compte notamment la tolérance, l'émergence de résistances bactériennes et l'impact sur le microbiote intestinal [9-11]. Selon des données de pharmacovigilance, la nitrofurantoïne doit désormais être proscrite dans cette indication [12,13]. Seules deux molécules peuvent être utilisées, hors autorisation de mise sur le marché :

- Triméthoprimé Sulfaméthoxazole (TMP SMX) malgré un taux de résistance souvent élevé à *E. coli* [14-19], principal micro-organisme rencontré dans les infections urinaires communautaires [19].
- Fosfomycine trométamol (FT) dont l'impact écologique semble satisfaisant. Son spectre couvre l'ensemble des bactéries

uropathogènes, en dehors de *S. saprophyticus*. La sensibilité de *E. coli* à la fosfomycine reste très bonne [11,14,16-19] et la majorité des *E. coli* producteurs de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) y sont sensibles [11,14,16-25].

A notre connaissance, il n'existe que très peu de publications sur l'utilisation de FT en antibioprofylaxie dans les cystites aiguës, les PNA avec facteurs de risque de complication et les IUM récidivantes [2,4,7,8,26-29].

L'objectif principal de notre travail était de décrire l'efficacité d'une antibioprofylaxie par FT supérieure ou égale à six mois, dans les IU récidivantes comprenant des cystites et des PNA avec et sans facteur de risque de complication ainsi que des IUM. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance du traitement par le patient, et l'émergence de résistances bactériennes.

Patients et Méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, multicentrique.

2. Population, lieu et période de l'étude

Les patients inclus sont des femmes et des hommes âgés de plus de 15 ans et 3 mois, ayant bénéficié d'une prise en charge par un médecin spécialiste en Maladies Infectieuses, en consultation et/ou en hospitalisation, quelque soit son parcours de soin antérieur. Les patients sous antibioprofylaxie prolongée par FT faisaient l'objet d'un registre par les médecins prescripteurs.

Le recrutement a été effectué dans trois centres du département du Nord (59) (Figure 1) : le service de Maladies Infectieuses du Centre Régional Universitaire de Lille (CHRU), le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier de Seclin, le service de Médecine Interne Polyvalente et d'Infectiologie du Centre Hospitalier de Douai, et un centre du Pas-de-Calais (62) : le Centre Hospitalier de Boulogne-sur-Mer, entre le 15 février 2014 et le 15 juillet 2016.

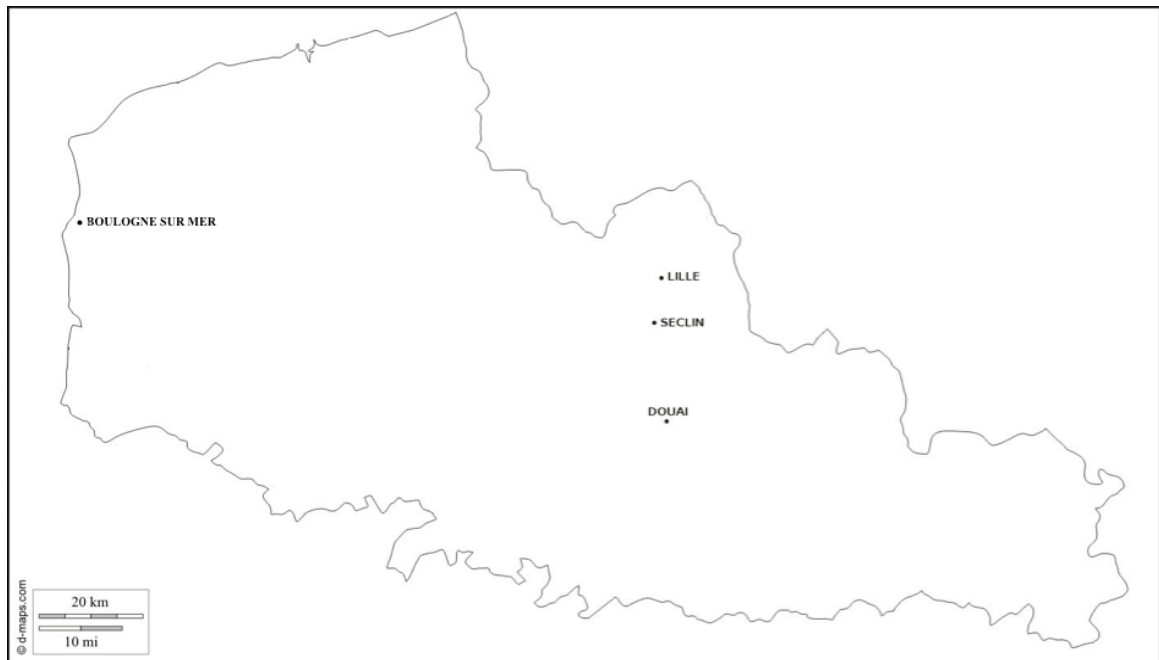


Figure 1 : Centres hospitaliers participant à l'étude.

3. Définitions

Les définitions suivantes sont celles des recommandations françaises.

- Cystite aiguë : syndrome mictionnel irritatif pouvant associer brûlures ou douleurs à la miction, pollakiurie, impériosités, hématurie macroscopique, en l'absence de signes cliniques de vulvo-vaginite, associé à une leucocyturie $> 10^4/\text{ml}$ et/ou présence de nitrites à la bandelette urinaire [2,8,30]. Si la réalisation d'un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) est indiqué, le seuil de significativité dépend des micro-organismes identifiés (Tableau 1).
- PNA : association inconstante d'un syndrome mictionnel irritatif, d'une fièvre ou de frissons, d'une lombalgie, troubles digestifs, associée à une bactériurie significative [2,31] (Tableau 1).

Bactéries uropathogènes les plus fréquentes	Seuil de significativité (UFC /mL)
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	10 ³
Autres entérobactéries que <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> *, <i>P. aeruginosa</i> *, <i>C. urealyticum</i> *, entérocoques	10 ³ pour les hommes 10 ⁴ pour les femmes

* *P.aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*, *S.aureus* = *Staphylococcus aureus*,
C.urealyticum = *Corynebacterium urealyticum*.

Tableau 1 : Seuil de significativité des bactéries uropathogènes les plus fréquentes.

- IU récidivantes : survenue d'au moins 4 épisodes en 12 mois [3].
- Colonisation urinaire : mise en évidence de bactérie(s) sur un prélèvement urinaire, en l'absence de signes cliniques associés. [2].
- IU à risque de complication : cystite aiguë ou PNA associée à au moins un critère parmi : un âge de plus de 75 ans, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, le sexe masculin, la grossesse, l'immunodépression, l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les patients dont l'âge est compris entre 65 et 75 ans sont également à risque de complication s'ils présentent au moins trois critères de Fried, parmi un amaigrissement involontaire au cours des douze derniers mois, une faible endurance, une vitesse de marche lente, une activité physique réduite, une asthénie [2].
- Immunodépression : diminution ou disparition de l'activité des défenses immunitaires. Certains traitements et certaines maladies peuvent entraîner une immunodéficience, transitoire ou permanente [34]. Il n'est pas établi de lien entre une augmentation du risque de complication dans les infections urinaires pour chaque situation d'immunodépression. Un accord professionnel précise de retenir comme facteur de risque de complication tous les cas d'immunodépression humorale ou cellulaire grave [2] : hémopathie, Virus

d'Immunodéficience Humaine (VIH), immunomodulateurs, greffe, chimio/radiothérapie, insuffisance hépatocellulaire...

4. Critères d'inclusion

Patients de plus de 15 ans et 3 mois présentant des infections urinaires récidivantes, ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie par FT d'une durée supérieure ou égale à 6 mois.

5. Critères d'exclusion

- Colonisation urinaire bactérienne.
- Antibioprophylaxie autre que FT et/ou d'une durée inférieure à six mois.
- Patients de moins de 15 ans et 3 mois.

6. Données recueillies

6.1. Méthode de recueil

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical de chaque patient (support papier et informatique via le logiciel SILLAGE). Certains patients ont été contactés par téléphone pour obtenir certaines données manquantes. Les données ont été saisies sur une fiche de recueil standardisé (Annexe 2).

6.2. Caractéristiques des patients

- L'âge et le sexe [35].
- Le poids (kg), la taille (cm) et l'indice de masse corporelle (kg/m^2) [36,37].
- L'indice de comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge [38,39].
- Les antécédents (ATCD) documentés d'allergie aux antibiotiques.
- La notion de vie maritale, de nouveau partenaire dans l'année [40,41], de ménopause [42,43].

6.3. Histoire de l'infection

- Délai mesuré en mois, entre la survenue d'épisodes urinaires récidivants et le début de l'antibioprophylaxie par FT.
- Nombre d'épisodes aigus survenus au cours des six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie par FT.
- Caractérisation de l'infection récidivante : cystites aiguës et/ou PNA, qu'elles soient simples ou à risque de complication ; IUM.
- Molécules antibiotiques utilisées pour traiter les épisodes aigus au cours des six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie par FT, et leur efficacité le cas échéant.
- Bactérie(s) uropathogène(s) identifiée(s) et les ATCD d'IU à β -lactamase à spectre étendu (BLSE). Les ECBU ont le plus souvent été réalisés dans des laboratoires d'analyses de ville, amenés par le patient ou faxés au praticien.
- Différents traitements autres qu'antibiotiques prescrits au cours des IU récidivantes [2,44] : les dérivés de canneberge [45,46], les oestrogènes locaux [6,47-49] et les probiotiques [2,6].
- Antécédent d'antibioprophylaxie à visée urinaire.
- Existence ou non de troubles mictionnels [43] entre les épisodes aigus.

6.4. Facteurs de risque de complication

- Anomalie anatomique ou fonctionnelle urologique.
- Insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min).
- Immunodépression, grossesse évolutive.
- Chirurgie pelvienne [35], bandelettes vaginales par voie rétro-pubienne (TVT) ou trans-obturatrice (TVO).

6.5. Facteurs favorisants

- Diabète [50,51].
- Premier épisode d'infection urinaire avant 15 ans [41,43], ATCD d'infection urinaire au 1^{er} degré (mère, sœur ou fille) [52].
- Hydratation insuffisante ou abondante, mictions retenues ou suspendues [41].
- Relation entre les symptômes et l'activité sexuelle [40,41], notion de sécheresse vaginale.
- Constipation chronique.

6.6. Explorations complémentaires

- ECBU.
- Réalisation d'un calendrier mictionnel.
- Prise en charge spécialisée en Urologie, Gastro-Hépat-Entérologie, Gynécologie-Obstétrique et/ou Sexologie.
 - Echographie abdo-pelvienne, recherche et mesure d'un résidu post-mictionnel, uro-tomodensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne.
 - Bilan urodynamique, cystoscopie, cystographie par voie rétrograde.

6.7. Prise en charge

- Posologies prescrites : un ou deux sachets par semaine, en une ou deux prises.
 - Nécessité ou non, et causes d'une éventuelle adaptation posologique après initiation du traitement.
 - Durée de l'antibioprophylaxie.
 - Traitements associés : dérivés de canneberge, oestrogènes locaux, probiotiques et/ou autres.

6.8. Critères de jugement

- Critère de jugement principal :

Pour étudier l'efficacité de FT, nous avons recueilli la variable A : nombre d'épisodes survenus au cours des six mois précédant l'instauration de l'antibioprophylaxie et la variable B : nombre d'épisodes survenus au cours des 6 mois précédant la dernière consultation. Pour pondérer ces résultats nous avons calculé le rapport $(A-B)/A$. Plus ce rapport est proche de 1, plus l'antibioprophylaxie est efficace. Plus il est proche de 0, moins elle est efficace.

La réponse clinique était définie par la résolution des signes cliniques sans prise d'un autre antibiotique. L'échec sous FT était défini par la réapparition des signes cliniques avec un examen cytbactériologique positif et nécessité d'un autre traitement antibiotique.

- Critères de jugement secondaires :

Nous avons étudié la tolérance de FT en recueillant les divers effets indésirables (nausées, diarrhées, mycose vaginale) et en cas d'échec, l'émergence de résistances bactériennes sur l'ECBU. Les critères du Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM) étaient appliqués par le laboratoire.

7. Analyse statistique

Les données des fiches de recueil ont été saisies sur le logiciel Microsoft Excel 2011, puis analysées par le logiciel SAS 9.3. Le critère de jugement principal, évaluant l'évolution relative du nombre d'épisodes aigus, a été analysé par le test t de Student, de comparaison de moyennes à une norme.

Les indicateurs de dispersion utilisés pour les autres données recueillies sont les moyennes pour les variables qualitatives à choix binaire ; les moyennes et médianes et leur IC à 95% et les espaces interquartiles pour les variables quantitatives.

Résultats

1. Patients inclus

Trente patients ont été inclus dans les quatre centres hospitaliers (Figure 2).

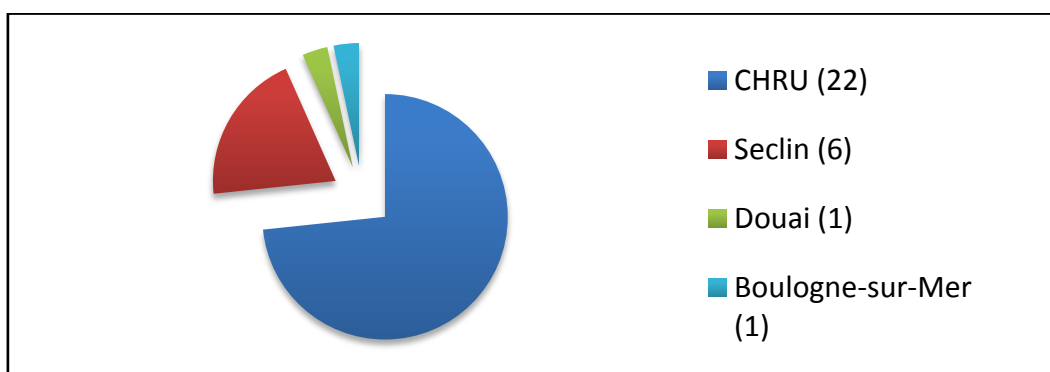


Figure 2 : Répartition des patients par centre de recueil.

2. Caractéristiques des patients

L'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et le score de comorbidité de Charlson sont décrits dans le Tableau 2. L'IMC était supérieur à 30 pour trois patientes et les données étaient manquantes pour sept patientes. Le sexe féminin prédominait, et les patientes ménopausées étaient plus nombreuses (Figure 3).

	Age	IMC n=23	Score de Charlson ajusté sur l'âge
Moyenne	45.73	24.21	1.67
Ecart-type	17.74	3.94	1.77
IC à 95%	39.11 - 52.36	22.51 - 25.92	1.01 - 2.33
Valeur minimale	17	17.1	0
Valeur maximale	78	32.1	8
Médiane	46	23.7	2

Tableau 2 : Age, IMC, score de comorbidité de Charlson.

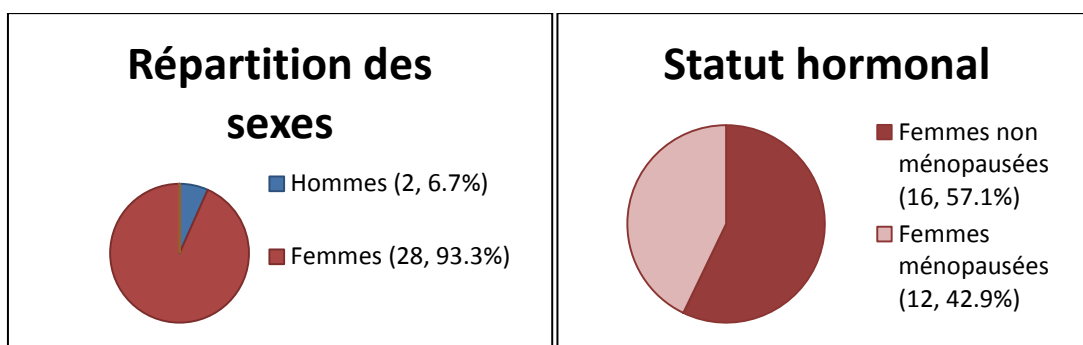


Figure 3 : Répartition des sexes et statut hormonal des patientes.

La grande majorité des patients présentaient des facteurs de risque de complication (≥ 1 facteur pour 25 patients). Ces données sont détaillées dans la Figure 4.

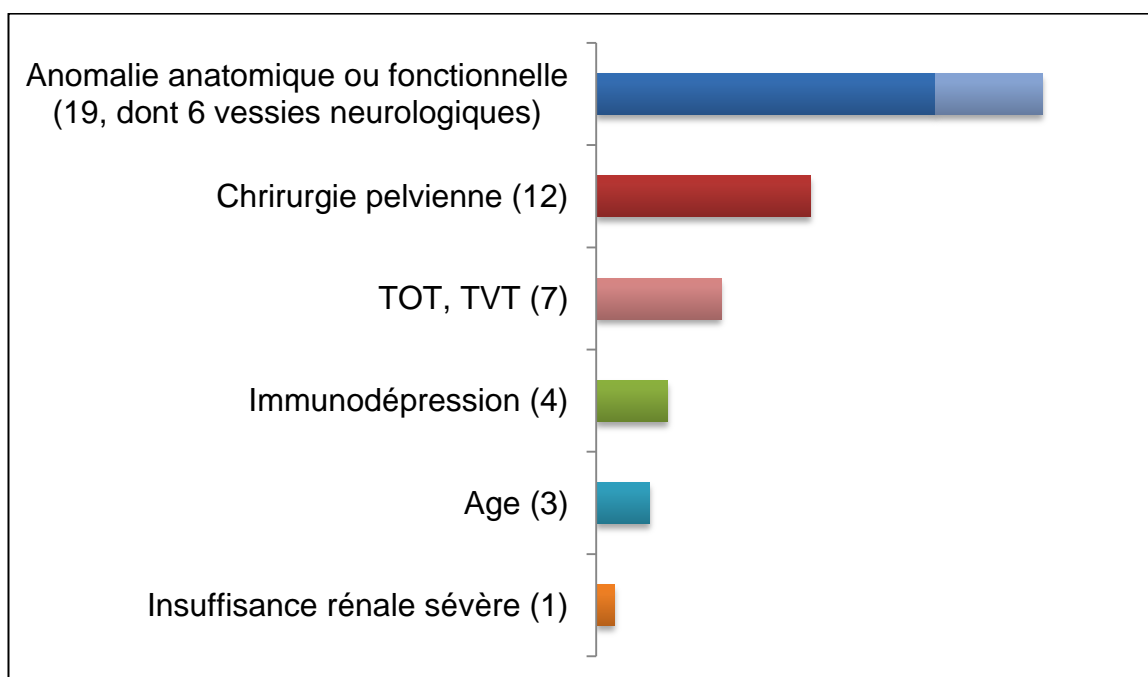


Figure 4 : Facteurs de risque de complication des IU.

En ce qui concerne les douze actes chirurgicaux identifiés, il s'agissait d'une complication d'une ostéosynthèse dorsolombaire en contexte traumatique, d'une rupture vésicale ayant suivi une réimplantation urétérale, d'une pose de sonde JJ sur rein unique, d'une chirurgie de déchirure périnéale per-partum, de réimplantation urétérale en contexte d'endométriose pour deux patientes, d'une transplantation

rénale, de trois hystérectomies dont une en contexte néoplasique et une pour une patiente présentant une polykystose rénale. Deux patientes avaient bénéficié d'une chirurgie de reflux vésico-urétéral, et d'une chirurgie de rectocèle pour l'une d'elles. Sept patientes avaient bénéficié de la pose de brides ou bandelettes sous-urétrales. Six patients présentaient une vessie neurologique dont les contextes cliniques étaient divers : spina bifida, sclérose en plaques, myélite transverse, méningoradiculite bilharzienne, traumatique et post-opératoire. Quatre patientes étaient immunodéprimées. Une patiente avait bénéficié d'une greffe rénale et trois patientes prenaient un traitement immunosuppresseur : anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor) dans le cadre d'un rhumatisme psoriasique, immunoglobulines pour un cas de myélite transverse et interféron pour une patiente souffrant d'une sclérose en plaques. Deux patientes présentaient une cystocèle et/ou un rectocèle. Une patiente présentait une vessie post-radique après chirurgie d'une néoplasie de l'endomètre. Il n'y avait pas de femme enceinte dans notre série.

La quasi-totalité des patients (29 patients sur 30) présentaient des facteurs favorisant les IU (Figure 5). L'existence ou non de certains facteurs favorisant n'a pu être recueilli pour : la notion de mictions retenues ou suspendues pour quatre patientes, d'hydratation anormale pour trois patientes, d'ATCD de premier épisode d'IU avant 15 ans ou au 1^{er} degré (mère, sœur, fille) pour deux patientes, de sécheresse vaginale pour une patiente.

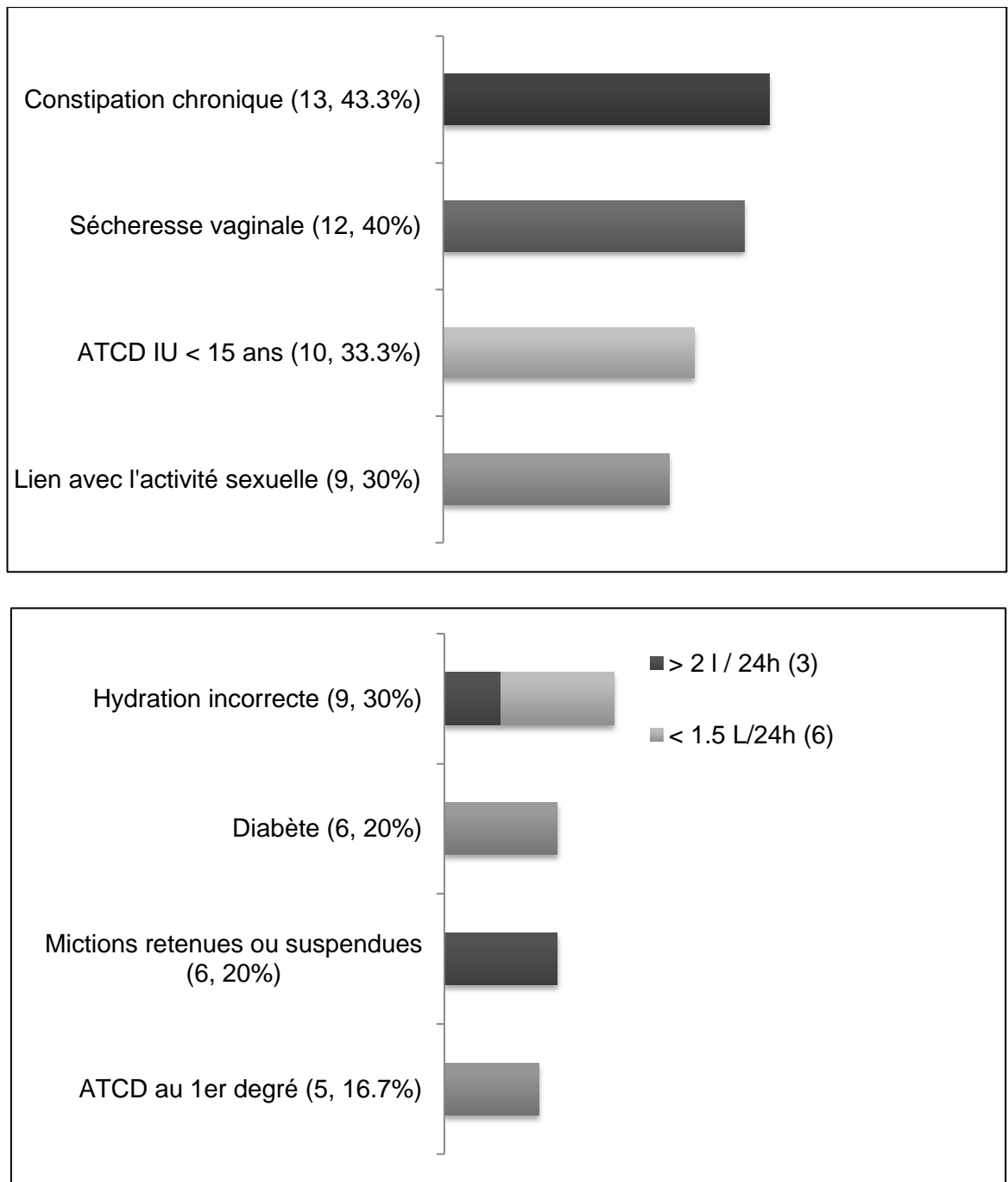


Figure 5 : Facteurs favorisant les IU.

Dix patients (33.3%) présentaient des allergies documentées ou constatées par le prescripteur : cinq aux β -lactamines (16.7%), cinq aux fluoroquinolones (FQ) (16.7%), trois au TMP SMX (10%).

3. Histoire de l'infection

Le délai entre le début des IU récidivantes et l'inclusion dans l'étude était hétérogène dans la série (Tableau 3). Deux patientes présentaient des formes cliniques particulières. La première était suivie depuis 18 ans malgré une chirurgie de reflux vésico-urétéral à l'âge de 2 ans. La seconde était suivie depuis 31 ans suite à une déchirure périnéale pendant un accouchement par voie basse, et elle présentait également une duplicité pyélo-urétérale non opérée.

Moyenne	5 ans, 3 mois
Médiane	3 ans, 3 mois
Valeurs minimale / maximale	6 mois / 31 ans
Q1	1 an, 5 mois
Q3	5 ans, 7 mois

Tableau 3 : Délai entre le début des IU récidivantes et l'inclusion dans l'étude.

Les patients présentaient des épisodes d'IU récidivantes à type de cystites, de PNA, de cystites et de PNA, ou d'IUM (Tableau 4).

	Cystites	PNA	Cystites et PNA	IUM	
IU simples	4	0	1	X	5
IU à risque de complication	13	5	5	2	25
Total	17	5	6	2	30

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur présentation clinique.

Pour la patiente présentant des cystites aiguës et des PNA récidivantes sans facteur de risque de complication, les investigations para-cliniques n'ont pas mis en évidence d'uropathie sous-jacente. Les dix patientes souffrant de PNA récidivantes avec facteurs de risque de complication avaient des présentations cliniques diverses. Cinq patientes avaient bénéficié d'une chirurgie pelvienne, dont deux qui étaient porteuses de brides ou de bandelettes sous-urétrales. Une patiente ne pouvait pas bénéficier d'une chirurgie urologique adaptée en raison d'une insuffisance cardiaque

terminale. Une patiente présentait une sonde JJ sur rein unique. Une patiente était sous anti-TNF α pour un rhumatisme psoriasique. Deux patientes présentaient une vessie neurologique. Les deux IUM concernaient des patients présentant tous les deux une vessie neurologique, suite à une méningoradiculite bilharzienne pour l'un, et compliquant une ostéosynthèse dorsolombaire en contexte traumatique pour l'autre.

Dix-huit patients (60%) présentaient des troubles mictionnels entre les épisodes aigus. Les symptômes étaient une pollakiurie diurne et/ou des impériosités pour 6 patients (20.7%), une pollakiurie nocturne pour sept patients (24.1%), une dysurie pour onze patients (37.9%), des brûlures mictionnelles pour huit patients (27.6%), des fuites urinaires pour quatre patients (13.8%). Ces données étaient manquantes pour une patiente. Aucune anomalie de l'arbre urinaire n'était mise en évidence par les explorations complémentaires pour trois patientes.

Sur le plan microbiologique, la majorité des micro-organismes en cause étaient des *E. coli* (80%). La distribution des bactéries uropathogènes est détaillée dans le Tableau 5. Quinze patients (50%) avaient des ATCD d'IU à BLSE.

<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus spp</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
24	3	1	1	1	1

Tableau 5 : Bactéries uropathogènes mises en évidence sur ECBU.

4. Prise en charge antérieure

Au cours des six mois précédant l'instauration de l'antibioprophylaxie par FT, les épisodes aigus ont été traités par différentes molécules, présentées dans le Tableau 6. Nous ne savons pas dans quelle mesure ces épisodes étaient traités de manière probabiliste ou documentée.

	Patients		Efficacité	
	n = 28	%	n = 28	%
FQ	12	42.9	12	100
TMP SMX	11	39.3	11	100
FT	10	35.7	10	100
Autres β -lactamines que céfixime	10	35.7	10	100
Céfixime	8	28.6	7	87.5
Furadantine	8	28.6	7	87.5
Aminosides	1	3.6	1	100

Tableau 6 : Molécules utilisées pour traiter les épisodes aigus au cours des six mois précédant l'instauration de l'antibioprophylaxie.

Au cours de la prise en charge antérieure, quinze patients (50%) avaient déjà bénéficié d'une antibioprophylaxie à visée urinaire, que ce soit en prise continue, selon un schéma post-coïtal ou en association dans le cadre d'un antibio-cycle (Tableau 7). Un excès de données manquantes ne nous permettait pas d'analyser la durée moyenne et la ou les cause(s) de l'arrêt du traitement (tentative de sevrage, inefficacité, inobservance, effets indésirables).

	Patients	
	n = 30	%
Antécédent d'antibioprophylaxie	15	50
FT	8	26.7
TMP SMX	5	16.7
Antibio-cycle : association β -lactamines et FT	5	16.7
Furanes	3	10
FQ	1	3.3

Tableau 7 : ATCD d'antibioprophylaxie à visée urinaire et molécules utilisées.

Des traitements prophylactiques autres qu'antibiotiques ont été pris par les patients (Tableau 8). Nous ne sommes pas en mesure d'analyser leurs durées ni dans quelle mesure ils ont été efficaces.

	Patients	
	n = 30	%
Traitements associés	28	93.3
Jus de canneberge et dérivés	26	86.7
Oestrogènes locaux	9/28	32.1
Phytothérapie	3	10
Probiotiques	1/28	3.6
Homéopathie	1	3.3

Tableau 8 : ATCD de traitements prophylactiques autres qu'antibiotiques.

Tous les patients ont bénéficié d'exams complémentaires avant l'instauration de l'antibioprophylaxie par FT ; le parcours de soin comprenait souvent des consultations spécialisées. Ces données sont énumérées dans le Tableau 9.

		Patients	
		n = 30	%
Explorations complémentaires	Réalisées	30	100
	Anormales	19	63.3
Avis spécialisés	Urologique	29	96.7
	Gynécologique	25/28	89.3
	Gastro-Entérologique	17	56.7
	Sexologique	2	6.7
Echographie abdo-pelvienne		30	100
Recherche du résidu post-mictionnel		24	80
Uro-TDM		24	80
Bilans urodynamiques		14	46.7
Cystographie par voie rétrograde		13	43.3
Cystoscopie		12	40
Calendrier mictionnel		3	10

Tableau 9 : Explorations complémentaires et avis spécialisés, avant l'initiation de l'antibioprophylaxie par FT.

5. Antibio prophylaxie

Les modalités de prescription de FT dans le cadre de l'antibio prophylaxie sont détaillées dans la Figure 6.

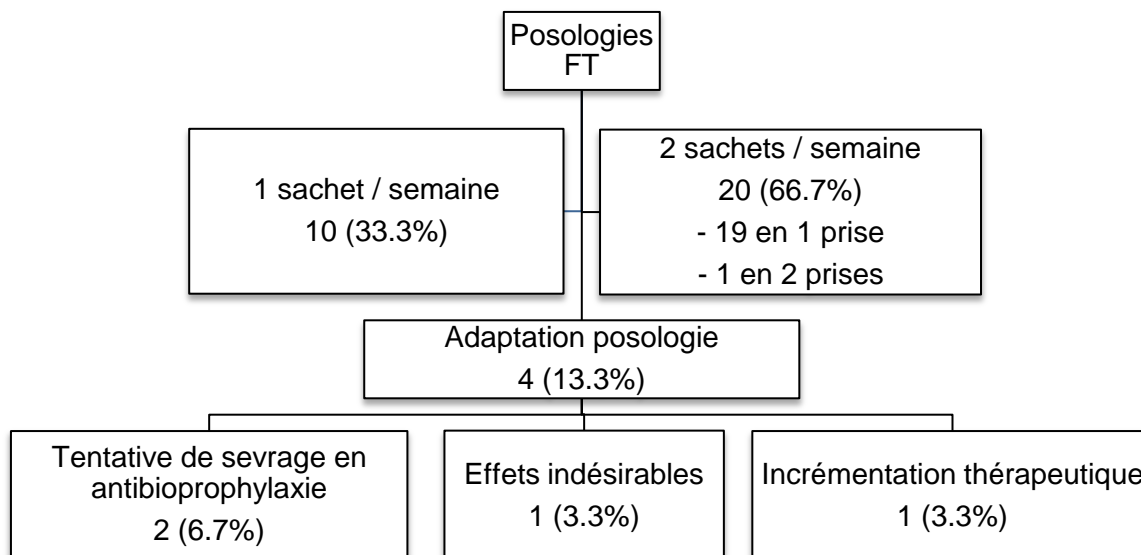


Figure 6 : Modalités de prescription de FT dans le cadre de l'antibio prophylaxie.

La durée de traitement par FT était supérieure à six mois. Elle est décrite dans le Tableau 10.

	Durée (mois)
Moyenne	10.67
Ecart-type	5.85
IC à 95%	8.48 - 12.85
Valeurs minimale / maximale	6 - 29
Médiane	8.5
Q1	6
Q3	14

Tableau 10 : Durée de l'antibio prophylaxie par FT.

Des traitements à visée prophylactique étaient associés à l'antibio prophylaxie pour quatorze patients (46.7%). Huit patients étaient traités par dérivés de canneberge (26.7%), cinq patientes étaient traitées par oestrogènes locaux (17.9%), une patiente était traitée par probiotiques (3.3%), et une patiente était traitée par

homéopathie (3.3%). Aucun d'entre eux n'était initié en même temps que l'antibioprophylaxie.

6. Critères de jugement

6.1. Critère de jugement principal

La symptomatologie de deux patientes n'a pas été améliorée par FT. Le traitement a été arrêté pour l'une d'elle suite à la découverte d'une souche résistante à la fosfomycine lors de récurrences d'IU. L'autre patiente a présenté cinq épisodes d'IU contre six avant l'instauration du traitement, ce qui a amené à remplacer FT par TMP SMX s'avérant inefficace également.

Le Tableau 11 précise la distribution des variables A : nombre d'épisodes d'IU survenus dans les six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie et B : nombre d'épisodes d'IU survenus dans les six mois précédant la dernière consultation.

	A : nombre d'épisodes dans les six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie	B : nombre d'épisodes dans les six mois précédant la dernière consultation
Moyenne	6.7	1.13
Ecart-type	4.89	1.53
IC à 95%	4.88 - 8.52	0.56 - 1.7
Valeurs minimale/maximale	1 - 22	0 - 5
Médiane	6	0.5
Q1	4	0
Q3	6	2

Tableau 11 : Nombre d'épisodes d'IU au cours des six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie et des six mois précédant la dernière consultation.

Le critère de jugement principal, défini par le rapport $(A-B)/A$, est analysé dans le Tableau 12, par le test t de Student, de comparaison de moyennes à une norme.

Rapport (A-B)/A

A : nombre d'épisodes dans les six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie.

B : nombre d'épisodes dans les six mois précédant la dernière consultation.

Effectif	30
Moyenne	0.796
Médiane	0.916
Q1	0.666
Q3	1
Ecart-type	0.272
Variance	0.074
p	< 0.0001

Tableau 12 : Critère de jugement principal : variation relative du nombre d'épisodes d'infections urinaires.

6.2. Critères de jugements secondaires

L'ensemble des effets indésirables imputables à la prise de FT est regroupé dans la Figure 7. Un ECBU a mis en évidence l'émergence d'une souche résistante pour une patiente. Elle a présenté quatre épisodes d'IU avant et après l'instauration du traitement ; la fréquence des épisodes d'IU a diminué dans un premier temps, puis un ECBU a mis en évidence un *E. coli* résistant à la fosfomycine lors des deuxièmes et quatrièmes récurrences. L'antibioprophylaxie a été interrompue pour cette patiente. Cependant, l'antibiogramme d'un l'ECBU réalisé lors d'un l'épisode d'IU ultérieur objectivait la présence d' *E. coli* sensible a la fosfomycine. Il n'a pas été rapporté de cas d'échec de l'antibioprophylaxie par inobservance dans la série.

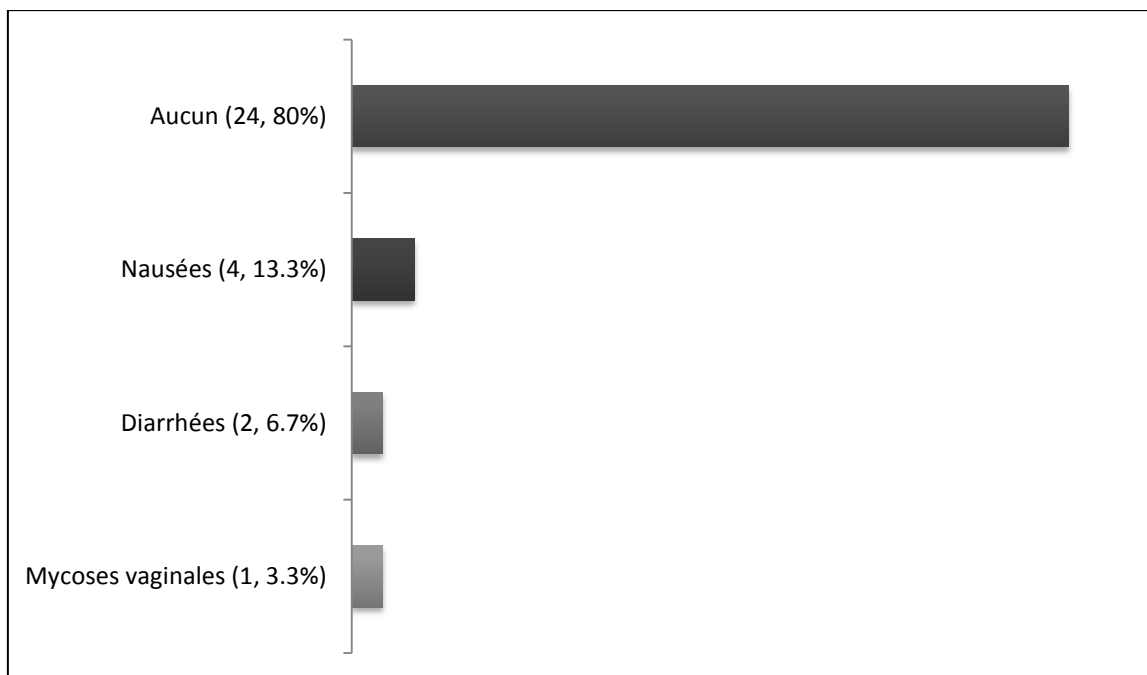


Figure 7 : Effets indésirables attribués à FT.

Discussion

A notre connaissance, notre série de patients est la première décrivant l'efficacité et la tolérance de FT prescrite au moins six mois dans les IU récidivantes comprenant des cystites et des PNA avec facteur de risque de complication. Chez nos patients, une antibioprophylaxie d'au moins six mois par FT a montré une efficacité en diminuant significativement le nombre d'épisodes d'IU.

FT est une molécule ancienne ayant une efficacité démontrée dans les cystites simples [2,5,7]. Cette molécule a été privilégiée dans les dernières recommandations en raison de son moindre impact écologique et du faible taux de résistance de *E. coli* à la fosfomycine. Par ailleurs, elle garde une activité sur la plupart des souches d'entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) comme le montre une méta-analyse de 2010 [19]. Dans cette étude, la sensibilité à la fosfomycine était supérieure à 90% sur les souches d'E-BLSE avec une efficacité proche de 94% dans les cystites aiguës compliquées ou non à *E. coli* productrice de BLSE. Toutes ces raisons font de FT une molécule à préférer au TMP [9,11,14-25]. Dans un contexte d'émergence des E-BLSE [53-55] (Annexe 3), la prescription de FT doit cependant être raisonnée, une étude a en effet récemment mis en évidence une augmentation de la prévalence des E-BLSE résistantes à la fosfomycine en Espagne [56]. Dans notre série, une seule patiente a développé une souche résistante à la FT au cours du traitement.

Plusieurs travaux ont pu mettre en évidence des mécanismes d'adhérences, d'invasion et de formation de communautés bactériennes intracellulaires d'*E. coli* dans l'urothélium ainsi que leur possible rôle dans les IU récidivantes [57-61]. Ces communautés bactériennes peuvent développer des fonctions de biofilms et de Quorum Sensing leur permettant de s'isoler des défenses immunitaires et de l'action des antibiotiques [62,63]. Le renouvellement de l'urothélium étant de trois à six mois [64], cela pourrait en partie justifier la nécessité de poursuivre une antibioprophylaxie d'au moins six mois afin de limiter des phénomènes de réinfection endogène. Ainsi, les recommandations actuelles françaises et européennes préconisent d'instaurer

une antibioprophylaxie continue ou selon un schéma post-coïtal d'au moins six mois par TMP ou FT, lorsque les cystites aiguës récidivantes sans facteur de risque de complication surviennent au moins une fois par mois et en cas d'échec des autres mesures [2,6,8,65,66].

Ces recommandations se basent sur des essais qui ont démontré l'efficacité de cette stratégie mais avec une fréquence parfois élevée d'effets indésirables (>20%) [2,4]. Parmi ces études, une seule était randomisée en double aveugle comparant FT à un placebo. Cette étude a suivi 317 femmes non enceintes qui présentaient des cystites aiguës récidivantes sans facteur de risque de complication pendant un an. FT était administré à la posologie de trois grammes tous les dix jours pendant les six premiers mois. Le nombre d'IU par patient-année était de 0,14 dans le bras antibiotique contre 2,97 dans le bras placebo ($p < 0,001$). La tolérance du traitement était excellente, et aucune résistance sous traitement n'a été décrite contrairement à notre série [7].

Dans notre étude, FT a également été efficace chez les patients ayant des PNA récidivantes. L'utilisation d'une antibioprophylaxie pour les PNA récidivantes a surtout été décrite chez l'enfant ayant une pathologie de reflux [67] avec des résultats hétérogènes. Une méta-analyse Cochrane de 2011 ne démontrait pas d'efficacité significative d'une antibioprophylaxie par nitrofurantoïne (proscrite dans cette indication depuis [12,13]), ou TMP SMX chez l'enfant dans les PNA récidivantes et préconisait de l'instaurer au cas par cas [68]. Dans notre série, les patients ayant des infections urinaires masculines avaient aussi une vessie neurologique. Dans ce contexte particulier, l'antibioprophylaxie incluant FT a déjà montré une efficacité en antibiocyte dans différentes publications [70,71].

La fréquence des épisodes d'IU n'a pas été diminuée sous FT pour seulement deux patientes. Elles présentaient des cystites récidivantes avec facteur de risque de complication, et l'une d'elles présentait également des PNA récidivantes. Dans seulement un cas, il s'agissait d'un possible échec par l'apparition d'une résistance d'*E. coli* à la fosfomycine, qui n'a été que transitoire. Dans l'autre cas, une cause non infectieuse (douleurs neuropathiques hypogastriques) pourrait être à l'origine de la persistance de certains signes cliniques.

Dans notre série, la tolérance du traitement a été excellente y compris pour des posologies de six grammes par semaine. Seuls des effets indésirables mineurs imputables à FT ont été colligés sans que le traitement ne soit interrompu pour aucune d'elles. Il s'agissait de troubles digestifs le plus souvent, à une fréquence légèrement supérieure à celle établie par le Vidal 2015 (entre 1/10 et 1/100). La tolérance est également très satisfaisante dans d'autres études, y compris celles utilisant des posologies élevées [7]. Cependant, nous nous avons peu de données pour des prescriptions très prolongées. Dans notre étude, onze patients ont bénéficié d'au moins douze mois d'antibioprophylaxie.

La majorité de nos patients avait des troubles mictionnels entre les épisodes, ce qui souligne l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire dont la pierre angulaire est l'Urologue. En effet, l'antibioprophylaxie n'est que suspensive et seul le traitement étiologique urologique, quand il est possible, permet une amélioration des symptômes au long cours.

Les limites de notre étude étaient nombreuses. Le caractère rétrospectif de notre recueil implique des biais de rappel et d'information, et son niveau de preuve scientifique est faible (IV.C). Il n'était pas possible d'évaluer l'impact de FT sur la qualité de vie des patients de manière standardisée et reproductible. Nos patients provenaient de plusieurs centres de consultation / services d'hospitalisation, mais un recrutement régional constituait également un biais de sélection, la population du Nord-Pas-de-Calais n'étant pas forcément représentative de la population générale. Les patients de notre série, en majorité suivis au CHRU de Lille, présentaient des situations cliniques très invalidantes (en moyenne 6.7 épisodes d'IU au cours des six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie par FT) et anciennes (le délai médian était de 3 ans et 3 mois avant l'inclusion des patients dans notre étude). Nos résultats démontrent une baisse significative des épisodes d'IU sous FT, mais la taille de notre effectif ne nous permet pas d'étudier indépendamment son efficacité dans les cystites aiguës, les PNA et les IUM récidivantes. Les modalités de prescription de FT étaient par ailleurs hétérogènes. La posologie recommandée est un sachet par semaine ou tous les dix jours (recommandations françaises [2] ou européennes [8]). Dans notre étude, la posologie variait entre un et deux sachets par semaine avec

des modalités de prise parfois différentes (deux sachets le même jour ou avec un intervalle de 72 heures). La prise de prophylaxies non antibiotiques par certains patients (46.7%) en même temps que l'antibioprophylaxie constitue un biais de confusion. Ces traitements semblaient inefficaces puisque les patients ont été inclus dans l'étude, en revanche un effet synergique en association à l'antibioprophylaxie ne peut être exclu.

En perspective, d'autres alternatives à l'antibioprophylaxie que les dérivés de canneberge, les oestrogènes locaux et les probiotiques ont été étudiées et présentent pour certaines des résultats prometteurs. Selon une méta-analyse Cochrane de 2012, l'efficacité des dérivés de canneberge n'a pas été démontrée en prévention de récurrences d'IU par rapport à un placebo ou aux antibiotiques [45,46,72,73], malgré la démonstration de son efficacité *in vitro* [74,75]. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux définir une stratégie thérapeutique. Son avantage est un moindre impact écologique [45,72,73]. Elle peut être proposée à la dose de 36 mg/j de proanthocyanidine dans les cystites aiguës récurrentes à *E. coli* [2,8]. Seules certaines préparations en vente en pharmacie présentent ce dosage pour un coût non négligeable, constituant leur principal inconvénient. Les oestrogènes ont démontré une efficacité significative sur la récurrence des IU par rapport à un placebo chez des femmes ménopausées, lorsqu'ils sont administrés par voie locale uniquement [6,47-49]. Les lactobacilles interagissent avec l'adhérence et la colonisation des bactéries uropathogènes [76,77], cependant l'analyse de neuf études par la base Cochrane de 2015 [78] n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité des probiotiques par rapport à un placebo, à l'absence de traitement ou aux antibiotiques [79-84]. Des études complémentaires sur de plus grands effectifs et avec moins de biais méthodologiques sont nécessaires pour valider ce traitement. L'acide ascorbique [85-87] et l'hippurate de méthéamine [88] n'ont pas démontré d'efficacité significative. L'acupuncture semble avoir un rôle positif dans la prévention des récurrences d'IU [89] mais des études complémentaires sont nécessaires pour démontrer son efficacité. Plusieurs études mettent en évidence une efficacité significative du D-Mannose [90-93] et de l'administration intra-vésicale d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate [94-97]. Elles doivent cependant être confirmées par des études de plus grande puissance. Les immunostimulants par

voie orale (URO-VAXOM ou OM89) ou sous forme d'ovule (UROVAC) ont démontré des résultats significatifs [43,98-103] mais leurs modalités thérapeutiques doivent encore être précisées. Enfin, une meilleure identification des facteurs génétiques semble par ailleurs prometteuse pour améliorer la prise en charge thérapeutique des IU récidivantes [104,105].

Conclusion

Malgré ses limites, notre travail a mis en évidence l'intérêt d'une antibioprophylaxie par FT d'au moins six mois dans les IU récidivantes, y compris avec facteurs de risque de complication. L'efficacité, la tolérance et le faible taux de résistance font de FT une antibioprophylaxie de premier choix dans cette indication en l'associant de façon systématique avec une prise en charge multidisciplinaire et notamment urologique. Une étude randomisée multicentrique, prospective sur un plus grand effectif semble nécessaire pour en évaluer les limites et les modalités optimales de prescription.

Références bibliographiques

1. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ. Urologic Diseases of America Project. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology*. 2016 Apr;90:50-5.
2. Mise au point, diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF. 2015.
3. Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol*. 2005;7(1):11-7.
4. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
5. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009 Feb;58(2):91-102.
6. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women, a review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Aug;13(3):359-67.
7. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):420-7.
8. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections. *European Association of Urology* 2015:19-20.
9. Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Querry AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical Appraisal of Fosfomycin in the Era of Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec;59(12):7355-61.
10. Liste des antibiotiques critiques, rapport de l'Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé, actualisation 2015.
11. Urine microbiota and urinary tract symptoms. Amarenco G. *Prog Urol*. 2015 Sep;25(11):625-7.
12. Nitrofurantoïne - Restriction d'utilisation en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels de santé. AFSSAPS, 12/03/2012.

13. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int.* 2009 Mar;103(5):567-9.
14. Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) : www.onerba.org
15. Vellinga A, Tansey S, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW, Cormican M. Trimethoprim and ciprofloxacin resistance and prescribing in urinary tract infection associated with *Escherichia coli*: a multilevel model. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Oct;67(10):2523-30.
16. Heytens S, Boelens J, Claeys G, DeSutter A, Christiaens T. Uropathogen distribution and antimicrobial susceptibility in uncomplicated cystitis in Belgium, a high antibiotics prescribing country : 20-year surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Sep 17.
17. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. Résultats français de l'ARESC Study : aspects cliniques et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques dans la cystite de la femme. Conséquences pour le traitement probabiliste. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2012 Feb;42(2):66-75.
18. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy. *Med Clin (Barc)* . 2011 Jan 15;136:1-7.
19. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC Study : an international survey of the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Nov;34(5):407-13.
20. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum betalactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50.
21. Falagas ME, Rafailidis PI. Fosfomycin: the current status of the drug. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 1;61:1144-6.
22. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plestat P et al. Alternatives to carbapenems in EBSL-producing *E.coli* infections. *Med Mal Infect* 2013;43:62-6.
23. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother.* 2010 Oct;22(5):355-7.

24. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22;168(17):1897-902.
25. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. Jan 2007;29:62-5.
26. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, Almirante B. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec 14;60(3):1854-8.
27. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, Gardiner BJ, Frauman AG. Fosfomycin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61(7):1141-3.
28. Cunha BA, Gran A, Raza M. 2015. Persistent extended-spectrum β -lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Apr;45(4):427–9.
29. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, Frauman AG, Grayson ML. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(4):101–5.
30. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153–62.
31. Afssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2008 Nov 26;385:S203–52.
32. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. IDSA Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
33. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria : review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Aug;28 Suppl 1:S42–8.
34. Dossiers d'information de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, www.inserm.fr.
35. Stapleton A. Prevention of recurrent urinary-tract infections in women. *Lancet*. 1999;353:7–8.
36. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *J Urol* 2012. 2012 Feb;79(2):266–9.
37. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The association between obesity and urinary tract infection. *Eur J Intern Med* 2013;24:127–31.

38. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83.
39. Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity can be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care* 1996;34:73–84.
40. Hooton TM, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;365:468-74.
41. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000 Oct; 182(4):1177-82.
42. Jackson SL, Boyko IJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause. *Am J Med.* 2004;117:903.
43. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000 Jan;30:152-6.
44. Beerepoot AJ, Geerlings SE, Van Haarst EP, Mensing N, Ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. *J Urol.* 2013 Dec;184(6):1981-9.
45. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 1;52(1):23-30.
46. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
47. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:CD005131.
48. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women : effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2001;98:1045-52.
49. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
50. Hirji I, Guo Z, Andersson SW, et al. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications* 2012;26:513-6.
51. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281-8.

52. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, Stamm WE, Hooton TM. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. 2010 Aug;184(2):564-9.
53. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrašević A, Cantón R, et al. The European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(28).
54. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Mar;68(3):562-8.
55. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):159-66.
56. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009- 2011). *Rev Esp Quimioter*. 2013 Mar;26(1):43-6.
57. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med*. 1981;304:1062-6.
58. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia Coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*. 2001;69:4572-9.
59. Berry RE, Klumpp DJ, Schaeffer AJ. Urothelial cultures support intracellular bacterial community formation by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2009;77:2762-72.
60. Rosen DA, Hooten TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLOS Med*. 2007 Dec;4(12).
61. Scott VCS, Haake DA, Churchill BM, Justice SS, Kim JH. Intracellular bacterial communities: a potential etiology for chronic lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2015 Sep;86(3):425-31.
62. Eto DS, Sundsbak JL, Mulvey MA. Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2006 Apr;8(4):704–17.
63. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 May;54(5):1855–63.

64. Levy Ho P, Kurtova A, Chan KS. Normal and neoplastic urothelial stem cells: getting to the root of the problem. *Nat Rev Urol* . 2012 Oct;9(10):583-94.
65. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J*. 2015 Jun;26(6):795-804.
66. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE . Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990 Aug 8;264(6):703-6.
67. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370:2367-76.
68. Williams G, et al. Long term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3).
70. Poirier C, Dinh A, Salomon J, Grall N, Andremont A, Bernard L. Antibiotic cycling prevents urinary tract infections in spinal cord injury patients and limits the emergence of multidrug resistant organism. *J Infect*. 2015 Oct;71(4):491-3
71. Salomon J, Denys P, Merle C, Chartier-Kastler E, Perronne C, Gaillard JL, Bernard L. Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up--an observational prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):784-8.
72. Beerepoot MA, et al. Cranberries vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 2011;171(14):1270-8.
73. McMurdo ME, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):389-95.
74. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated E.coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007;177(6):2357-60.
75. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated E.coli to uroepithelial cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1085-6.
76. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *J Urol*. 2006 Feb;24(1):28-32.
77. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women : a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006;66(9):1253-61.

78. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 23;(12):CD008772.
79. Beerepoot MA, et al. Lactobacilli vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, non inferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012;172(9):704-12.
80. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1212-7.
81. Petricevic L, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141(1):54-7.
82. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes and Infec.* 2002;4:319-24.
83. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001 Jun 30;322(7302):1571.
84. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care.* 1994 Dec;12(4):239-43.
85. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(7):783-7.
86. Castello, T.; Girona, L.; Gomez, M.R.; Mena, M.A.; Garcia, L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord.* 1996;34:592-3.
87. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide.* 2001 Dec;5(6):580-6.
88. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;(10):CD003265.
89. Aune A, Alraek T, Li Hua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand. J. Prim. Health Care* 1998 Mar;16(1):37-9.
90. Altarac S, Papes D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int.* 2014;113(1):9–10.

91. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J. Urol.* 2014 Feb;32(1):79-84.
92. Wellens A, Garofalo C, Nguyen H, Van Gerven N, Slättegård R, Hernalsteens JP, Wyns L, Oscarson S, De Greve H, Hultgren S, Bouckaert J. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *Plos One.* 2008 Apr 30;3(4).
93. Felipe I, Bochio EE, Martins NB, Pacheco C. Inhibition of macrophage phagocytosis of *Escherichia coli* by mannose and mannan. *Braz J Med Biol Res.* 1991; 24(9):919-24.
94. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, Autorino R. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):645-51.
95. Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, Salonia A, Torella M, De Sio M, Autorino R, Carbone A, Romancik M, Tomaskin R, Damiano R. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J.* 2014 Sep;8:(9-10).
96. Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Saitta S, Speciale P, Palomba S, Perino A, Granese R, Adile B. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;54(5):537-40.
97. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans : a review. *Neurourol Urodyn.* 2013 Jan;32(1):9-18.
98. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno- active *E. coli* fractions : a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002 Jun;19(6):451-6.
99. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Feb;33(2):111-9.
100. Kulchavenia EV, Breusov AA. Efficacy of uro-vaxom in recurrent infectious-inflammatory diseases of the urogenital system. *Urologiia.* 2011 Jul-Aug;(4):7-11.
101. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blumlein HM, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *E.coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005 Apr;47(4):542-8.

102. Billips BK, Yaggie RE, Cashy JP, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. A live-attenuated vaccine for the treatment of urinary tract infection by uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 2009 Jul 15;200(2):263-72.
103. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Virseda-Rodríguez ÁJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, Vicente-Arroyo MJ, Mirón-Canelo JA. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Jun 3;5:50.
104. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Current Opinion in Infect Dis*. 2015 Febr;28(1):88-96.
105. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 May;36(3):616-48.

Annexes

Annexe 1 : Fiche de recueil patient.....44

Annexe 2 : Score de comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge.....48

Annexe 3 : Epidémiologie des E-BLSE basée sur l'auto-évaluation respective d'experts de 39 pays (2013) [53]49

Annexe 1 : Fiche de recueil patient.**FICHE DE RECUEIL PATIENT**Numéros Patient/Centre
...../.....**Caractéristiques patient**

Age :
 Sexe : 1 Masculin 2 Féminin
 Poids/Taille/IMC (kg/cm/kg.m⁻²): / /
 Score de Charlson :
 Vie maritale 1 Oui 2 Non
 Notion de nouveau partenaire dans l'année : 1 Oui 2 Non
 Ménopause : 1 Oui 2 Non

Allergie documentée aux antibiotiques : 1 Oui 2 Non
 ... aux β-lactamines : 1 Oui 2 Non
 ... aux FQ : 1 Oui 2 Non
 ... au TMP SMX : 1 Oui 2 Non
 ... autres : 1 Oui 2 Non

Histoire de l'infection

Délai (mois):
 Nombre d'épisodes, dans les 6 mois avant ATB prophylaxie :
 Episodes récidivants de : Cystites aiguës simples : 1 Oui 2 Non
 Cystites aiguës à risque de complication : 1 Oui 2 Non
 PNA simples : 1 Oui 2 Non
 PNA à risque de complication : 1 Oui 2 Non
 IUM : 1 Oui 2 Non

Antibiotiques utilisés pour traiter les épisodes aigus au cours des 6 derniers mois :

Furadantine		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisée : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Céfixime		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisé : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Autres β-lactamines		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisées : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
FQ		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisées : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
TMP SMX		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisé : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
FT		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisé : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Aminosides		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
	...si utilisés : efficacité :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

ATCD IU à BLSE :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Microbiologie : E.coli :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Klebsiella :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Autre bactérie:	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Traitement(s) associé(s) :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Canneberge :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Oestrogènes locaux :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Probiotiques :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Autres :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
ATCD d'ATBprophylaxie :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : TMP :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : FT :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : FQ :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Furanes :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Autres :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Facteurs de risques de complication 1 Oui 2 Non

Anomalie anatomique ou fonctionnelle :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...dont vessie neurologique :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Clairance créatinine < 30ml/min :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Immunodépression :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Grossesse évolutive :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
TOT/TVT :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Chirurgie pelvienne :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Facteurs favorisants 1 Oui 2 Non

Diabète :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Première IU <15 ans :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Hydratation/24h <1,5L :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Hydratation/24h >2L :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Mictions retenues/suspendues :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Sécheresse vaginale / dyspareunie :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Activité sexuelle (lien avec symptômes) :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
ATCD 1 ^{er} degré (mère, sœur, fille) :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Constipation (>3mois) :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Troubles de la miction entre les épisodes :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Pollakiurie diurne :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Pollakiurie nocturne :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Impériosités :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Dysurie :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Brûlures mictionnelles :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Fuites urinaires :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Explorations complémentaires

Indiquées :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Normales :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Si réalisées :

Avis Urologique :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Avis Gynécologique :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Avis Gastro-entérologique :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Avis Sexologique :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Echographie abdo-pelvienne :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
RPM fait :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
RPM normal :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Uro-TDM :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
IRM pelvis :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
BUD :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Cystoscopie :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Cystographie par voie rétrograde :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Calendrier mictionnel :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Prise en charge

FT 1 sachet/semaine :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
FT 2 sachets/semaine :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : en 1 prise :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : en 2 prises :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Adaptation posologie :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : effets indésirables :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : respect de l'écologie bactérienne :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : incrémentation thérapeutique :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
Traitements associés :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Canneberge :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Oestrogènes locaux :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Probiotiques :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : Autres :	1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Au total :

Durée ATBprophylaxie (mois) : ...

Nombre d'épisodes dans les 6 mois précédents la dernière consultation : ...

Effets indésirables :		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : nausées		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : diarrhées		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : mycoses vaginales :		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non
...si oui : autres :		1 <input type="checkbox"/> Oui	2 <input type="checkbox"/> Non

Si échec :Emergence de résistances bactériennes sur ECBU : 1 Oui 2 NonLien avec inobservance : 1 Oui 2 Non

Formes cliniques :

Commentaires :

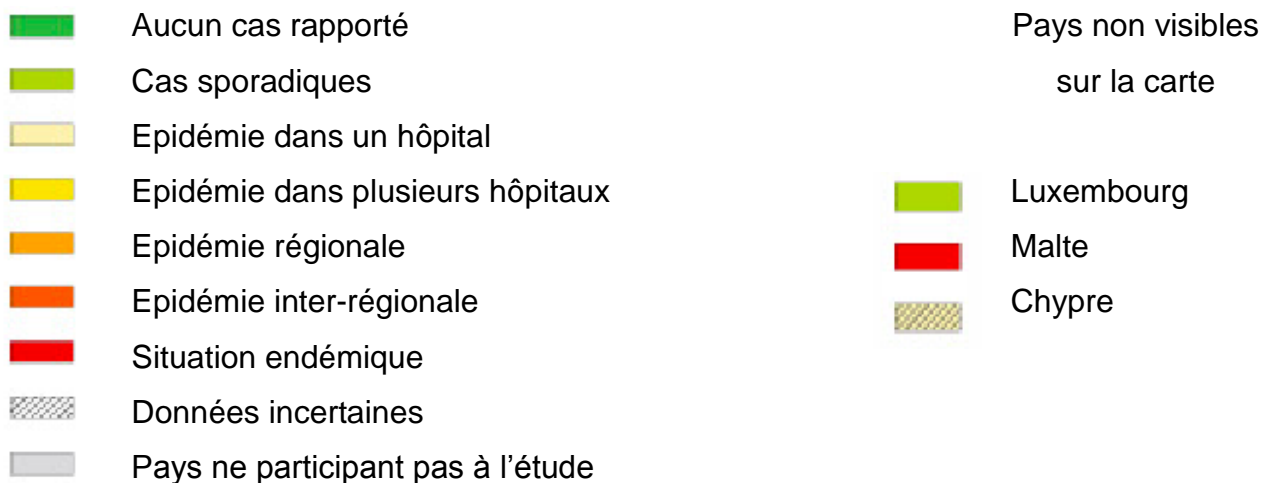
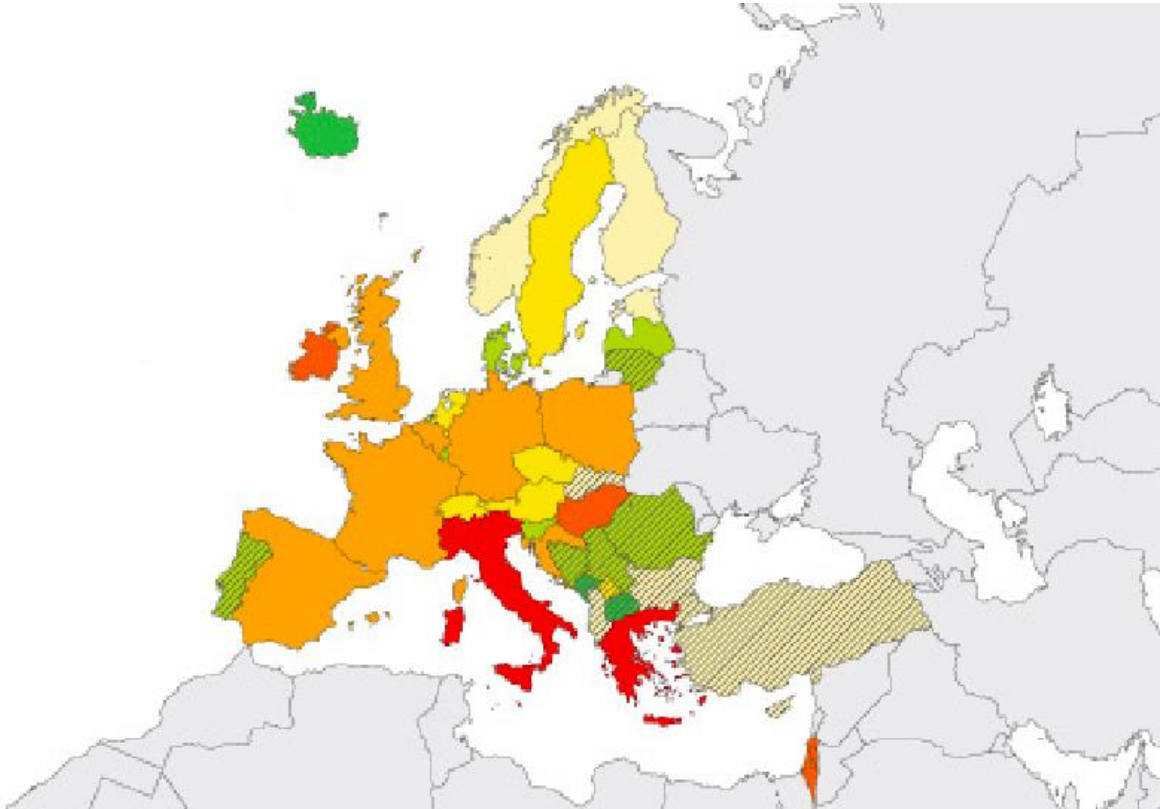
.....

Annexe 2 : Score de comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge.

COMORBIDITES	POINTS
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Ulcère gastro-duodéal	1
Hépatopathie légère (pas d'hypertension portale)	1
Diabète non compliqué	1
Diabète compliqué	2
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale modérée/sévère	2
Tumeur solide non métastatique	2
Leucémie	2
Lymphome, myélome	2
Hépatopathie modérée/sévère	3
Tumeur solide métastatique	6
SIDA	6
Total	/33

AGE	POINTS
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-99 ans	4
90-99 ans	5

Annexe 3 : Epidémiologie des entérobactéries BLSE basée sur l'auto-évaluation respective d'experts de 39 pays (2013). [53]



AUTEUR : Nom : GERARD

Prénom : Nathanaël

Date de Soutenance : Jeudi 6 Octobre 2016

Titre de la Thèse : Efficacité et tolérance de la fosfomycine trométamol en antibioprophylaxie dans les infections urinaires récidivantes - Etude rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Fosfomycine trométamol, antibioprophylaxie, infections urinaires récidivantes, infections urinaires avec facteurs de risque de complication

Résumé : **Contexte :** Les infections urinaires (IU) récidivantes sont très invalidantes et entraînent des problèmes de prise en charge pour le praticien. Les dernières recommandations françaises proposaient une antibioprophylaxie chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué. Seules les IU récidivantes sans facteur de risque de complication étaient abordées. Fosfomycine trométamol (FT) était l'une des deux molécules proposées.

Patients et Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique décrivant l'efficacité et la tolérance de FT, en prise hebdomadaire pendant au moins six mois, pour des patients ayant des IU récidivantes avec ou sans facteur de risque de complication. L'objectif principal était de décrire la variation relative du nombre d'épisodes d'IU entre les six mois précédant le début de l'antibioprophylaxie et les six mois précédant la dernière consultation. Les objectifs secondaires étaient de décrire la tolérance du traitement et l'émergence de résistances bactériennes.

Résultats : Notre série comportait 30 patients dont 13 cystites récidivantes à risque de complications, 11 pyélonéphrites récidivantes, et 2 IU masculines récidivantes. Seuls 5 patients n'avaient pas de facteurs de risque de complication. Le nombre d'épisodes d'IU a significativement diminué, passant en moyenne de 6.7 épisodes (4.88 - 8.52) pendant les six mois précédant l'antibioprophylaxie par FT à 1.13 épisodes (0.56 - 1.7) pendant les six mois précédant la dernière consultation. La moyenne de la variation relative du nombre d'épisodes d'IU est de 0.796 (écart-type=0.272, $p < 0.0001$). Sept patients (23.3%) ont présenté des effets indésirables mineurs imputables à FT, sans qu'aucun patient n'interrompe le traitement. Un cas de résistance transitoire *d'E. coli* à la fosfomycine a été reporté.

Conclusion : Une antibioprophylaxie d'au moins six mois par FT permet une baisse significative du nombre d'épisodes d'IU dans les cystites et les pyélonéphrites avec et sans facteurs de risque de complication ainsi que dans les IU masculines récidivantes, avec une tolérance satisfaisante. Ces résultats sont à confirmer par une étude randomisée, prospective, multicentrique et sur un échantillon de plus grand effectif.

Composition du Jury :

Président : **Monsieur le Professeur Arnauld Villers**

Asseseurs : **Monsieur le Professeur Eric Senneville**

Madame le Docteur Nadine Lemaitre

Directeur de thèse : **Madame le Docteur Adeline Mambie**