

Étude ALTAR : l'hippurate de méthénamine est-il une solution de rechange efficace et sûre à l'antibioprophylaxie des infections urinaires récurrentes chez la femme?

Mérodie Larose^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Ahmed El-Gamal³, Christine Hamel^{1,2,4,5}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Candidat au Pharm.D. au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Montréal (Québec) Canada;

⁵Rédactrice en chef, *Pharmactuel*, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 23 juillet 2022; Accepté après révision par les pairs le 10 novembre 2022

Titre de l'article : *Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicenter, open label, randomised, non-inferiority trial.* BMJ 2022;376:e068229¹.

Auteurs : Harding C, Mossop H, Homer T, Chadwick T, King W, Carnell S et coll.

Commanditaire : National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme. Les auteurs déclarent que le commanditaire n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude et la rédaction de l'article et n'a pas participé à la collecte, à l'analyse et à l'interprétation des données de l'étude.

Cadre de l'étude : En 2000, Foxman et coll. ont effectué un sondage en ligne auprès de 2000 femmes aux États-Unis. Au total, 10,8 % des patientes ont signalé une infection urinaire dans les 12 mois précédents². C'est l'infection la plus courante en consultation externe. De plus, de 20 % à 44 % des femmes subissent des infections urinaires récurrentes^{3,4}.

L'antibioprophylaxie est très efficace et réduit le taux de récurrence des infections urinaires d'environ 80 %⁵. Par contre, le problème de la résistance aux antibiotiques est préoccupant, puisqu'il y a chaque année quelque 2,8 millions d'infections provoquées par des agents pathogènes résistants aux États-Unis, causant 35 000 morts⁶. Certains auteurs estiment que la mortalité mondiale annuelle pourrait atteindre 10 millions de personnes en 2050, selon les scénarios les plus pessimistes⁷. L'Organisation mondiale de la Santé considère la résistance aux antibiotiques, exacerbée par le mésusage et la surutilisation, comme l'une des 10 plus grandes menaces pour la santé publique dans le monde⁸. En raison de ce problème inquiétant, plusieurs solutions de rechange aux antibiotiques ont été étudiées en prophylaxie des infections urinaires, comme des vaccins, le D-mannose, les canneberges ainsi que les probiotiques⁹⁻¹³. L'efficacité de ces solutions n'a pas été établie jusqu'à maintenant, souvent en raison du trop faible nombre de patientes étudiées.

L'hippurate de méthénamine, un antibactérien non antibiotique se convertissant en formaldéhyde en présence d'urine acide, possède une activité contre les staphylocoques, les entérocoques et *Escherichia coli* (*E. coli*)¹⁴. Il est aussi efficace contre les diverses espèces de *Proteus* et de *Pseudomonas*, mais seulement si l'urine est très acide¹⁴. Il est à noter qu'*Enterobacter aerogenes* est habituellement résistant à la méthénamine¹⁴. Des études préliminaires et une revue systématique semblent indiquer que la méthénamine pourrait être efficace en prophylaxie des infections urinaires récurrentes, mais les données présentées sont à ce jour insuffisantes pour l'intégrer à la pratique¹⁵⁻²¹. L'étude ALTAR a donc été menée pour évaluer davantage l'efficacité et l'innocuité de l'hippurate de méthénamine comparativement à certains antibiotiques utilisés en prophylaxie des infections urinaires récurrentes.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude multicentrique de non-infériorité à répartition aléatoire. Le devis était ouvert pour les participantes, les chercheurs ainsi que les médecins traitants.

Patients : Les sujets étaient des femmes de 18 ans et plus qui devaient avoir eu au moins trois infections urinaires symptomatiques dans les douze derniers mois ou au moins deux dans les six mois précédant le recrutement. Ces patientes étaient suivies en clinique spécialisée d'urologie ou de gynéco-urologie. Celles présentant un dysfonctionnement neurogène ou des anomalies corrigibles du tractus urinaire pouvant entraîner des infections urinaires ont été exclues, tout comme les femmes enceintes ou qui allaitaient au moment de l'étude.

Pour toute correspondance : Christine Hamel, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, 950, rue Principale, Cowansville (Québec) J2K 1K3, CANADA; Téléphone : 450 266-4342, poste 35539; Courriel : christine.hamel.ciussse-chus@sss.gouv.qc.ca

Les chercheurs ont estimé qu'ils devaient recruter 87 participantes par groupe pour être certains à 90 % que la limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral de 95 % dépasse la marge de non-infériorité. La taille d'échantillon souhaitée était de 240 participantes compte tenu du taux d'attrition attendu d'environ 25 %.

Interventions : Les patientes étaient réparties aléatoirement dans un ratio 1:1, soit dans un groupe recevant pendant 12 mois une antibioprofylaxie, soit dans un autre recevant de l'hippurate de méthénamine. La répartition aléatoire était stratifiée selon le statut ménopausique ainsi que le nombre d'infections urinaires dans la dernière année (moins de quatre infections ou quatre infections et plus).

Le choix de l'antibioprofylaxie était laissé à la discrétion du clinicien parmi les molécules suivantes administrées par voie orale, une fois par jour : céphalexine (250 mg), triméthoprime (100 mg) ou nitrofurantoïne (de 50 mg à 100 mg). Le groupe prenant l'hippurate de méthénamine recevait 1000 mg par voie orale, deux fois par jour. Les sujets pouvaient changer de groupe de traitement pendant l'étude.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal était l'incidence des infections urinaires symptomatiques traitées par des antibiotiques pendant le traitement prophylactique. Il est à noter que les auteurs considéraient une infection comme « nouvelle » s'il s'était écoulé au moins 14 jours sans symptômes entre les infections. La marge de non-infériorité, établie à une infection urinaire par année, a été définie à la suite de multiples consultations de groupes de patientes.

L'étude comportait également plusieurs critères d'évaluation secondaires. Tout d'abord, les chercheurs ont colligé l'incidence des infections urinaires symptomatiques traitées dans les six mois après la fin du traitement prophylactique, la proportion d'infections urinaires confirmées par culture d'urine ainsi que la proportion de bactériurie asymptomatique. Ensuite, ils ont répertorié le nombre de fois que *E. coli* résistant ou multirésistant a été isolé dans les cultures d'urine ou dans les prélèvements périnéaux. Un germe était jugé multirésistant s'il résistait à au moins un antibiotique d'au moins trois catégories d'antimicrobiens. Enfin, les chercheurs ont analysé le nombre de jours d'utilisation d'antibiotiques et évalué les hospitalisations liées aux infections urinaires. La résistance bactérienne était évaluée de deux façons dans l'étude : soit avec des frottis du périnée effectués par les patientes de manière optionnelle, soit à partir des cultures d'urine. Les écouvillonnages ont été obtenus au début de l'étude, puis tous les mois. Les chercheurs ont également évalué le degré de satisfaction des participantes envers le traitement.

Résultats : En tout, 102 femmes du groupe antibiotique et 103 du groupe hippurate de méthénamine ont été incluses. Il est à noter que les résultats sont présentés pour l'analyse en intention de traiter modifiée de manière à inclure toutes les patientes suivies depuis au moins six mois. L'âge moyen des participantes était de 51 ans, et 60 % d'entre elles étaient ménopausées ou en périménopause. Les antécédents d'antibioprofylaxie d'une infection urinaire étaient semblables dans les deux groupes (23 %). Les deux groupes présentaient ainsi des caractéristiques similaires après la répartition aléatoire. Toutefois, 18 % des patientes du groupe méthénamine et 6 % du groupe antibioprofylaxie ont changé de traitement en cours d'étude. La proportion d'abandons ou de pertes au suivi était similaire dans les deux groupes.

Le taux d'incidence absolu d'infection urinaire pendant le traitement prophylactique au bout de 12 mois était de 0,89 infection par patiente-année dans le groupe antibiotique contre 1,38 dans le groupe méthénamine. La différence absolue du taux d'incidence entre les deux groupes est donc de 0,49 infection par patiente-année en faveur du groupe antibiotique (intervalle de confiance à 90 % : de 0,15 à 0,84). L'hippurate de méthénamine est ainsi jugé non inférieur à l'antibioprofylaxie.

Durant la période de suivi de six mois après la fin du traitement, la différence absolue d'infections urinaires symptomatiques était de 0,53 infection par patiente-année en faveur du groupe antibiotique. La proportion de participantes qui ont eu recours à un antibiotique en dose thérapeutique durant la période de prophylaxie était supérieure dans le groupe méthénamine (56 % *vs* 43 %). De plus, le nombre de jours durant lesquels les femmes ont pris un antibiotique dans les six mois qui ont suivi le traitement était supérieur dans le groupe méthénamine (13,5) par rapport au groupe antibioprofylaxie (7,5). Enfin, les patientes du groupe méthénamine prenaient davantage d'antibiotiques pour des infections autres qu'urinaires (29 % *vs* 15 %).

La proportion de cultures d'*E. coli* résistant à au moins un agent antimicrobien dans chaque groupe a évolué au cours de l'étude. Au début, les écouvillonnages du périnée dans les deux groupes avaient un profil de résistance similaire. Par la suite, du sixième au douzième mois de l'étude, on a observé plus de résistance dans le groupe antibiotique que dans le groupe méthénamine (72 % *vs* 56 %, valeur de $p = 0,05$). Le nombre de participantes est toutefois peu élevé pour cette analyse, et le taux d'attrition était similaire dans les deux groupes (64 patientes dans le groupe antibioprofylaxie *vs* 70 patientes pour le groupe méthénamine). Enfin, on trouve davantage d'isolats multirésistants au 18^e mois de l'étude dans le groupe méthénamine (20 % *vs* 5 %, valeur de $p = 0,06$). Un nombre encore plus faible de patientes a été inclus dans cette analyse, soit 45 dans le groupe méthénamine contre 39 dans le groupe antibiotique.

Les antibiogrammes d'*E. coli* faits à partir des cultures d'urine de 41 patientes ont été analysés pour la période de prophylaxie. Les auteurs constatent qu'une plus grande proportion de ces antibiogrammes présente une résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans le groupe sous antibioprofylaxie (46 % *vs* 21 %). Ces résultats reposent sur 13 cultures dans le groupe antibiotique et 14 dans le groupe méthénamine. Les auteurs obtiennent également une plus grande proportion de cultures avec une résistance au triméthoprime pour la période d'observation de six mois post-prophylaxie dans le groupe méthénamine par rapport au groupe antibiotique (75 % *vs* 38 %). Il est toutefois important de noter qu'aucune valeur de p n'est fournie pour ces résultats.

L'incidence d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes. Cependant, quatre patientes du groupe méthénamine ont été hospitalisées pour une infection urinaire fébrile.

Enfin, la satisfaction envers le traitement était élevée et comparable dans les deux groupes. Les participantes trouvaient l'antibioprophylaxie plus aisée par rapport à la prise de la méthénamine en raison du nombre inférieur de prises quotidiennes.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Les patientes ont été réparties aléatoirement de manière stratifiée selon leur statut ménopausique ainsi que le nombre d'infections urinaires dans la dernière année.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. L'analyse présentée était en intention de traiter modifiée. Il est par contre à noter que ce type d'analyse n'est pas optimale lors d'études de non-infériorité.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI et NON. Le suivi des patientes incluses dans l'étude a été effectué jusqu'à 6 mois après la fin de l'antibioprophylaxie. Par contre, un nombre important de patientes ont été perdues au suivi.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Par contre, 18 % des patientes du groupe méthénamine et 6 % du groupe antibioprophylaxie ont changé de traitement en cours d'étude.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. Le devis était ouvert pour les participantes, les chercheurs et les médecins.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les deux groupes étaient généralement similaires au début de l'étude. On note toutefois qu'une plus grande proportion de patientes avait déjà reçu une prophylaxie par le triméthoprime dans le groupe antibioprophylaxie et que la prise antérieure de céphalexine en antibioprophylaxie était plus importante dans le groupe méthénamine.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. Lorsqu'une patiente avait une infection urinaire symptomatique, le traitement était à la discrétion du médecin traitant. Les traitements utilisés n'étaient cependant pas spécifiés.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? La différence absolue d'infections urinaires symptomatiques pendant la période de traitement prophylactique était de 0,49 infection par patiente-année en faveur du groupe sous antibiotique (intervalle de confiance à 90 % : de 0,15 à 0,84). Il est à noter que le nombre de sujets à traiter n'a pu être calculé en raison de la nature de l'étude.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance obtenus étaient relativement larges, ce qui indique une faible précision.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? Les femmes incluses dans l'étude ALTAR étaient relativement jeunes et semblaient avoir peu de maladies concomitantes. Il n'est donc pas possible d'extrapoler les résultats obtenus à l'ensemble des patientes présentant de nombreuses récurrences d'infections urinaires. Il est aussi à noter que l'hippurate de méthénamine n'est actuellement pas commercialisé au Canada.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. Tous les effets cliniques importants relativement aux infections urinaires ont été pris en considération et inclus dans les variables évaluées dans l'étude.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? Les auteurs concluent que l'hippurate de méthénamine est non inférieur à l'antibioprophylaxie des infections urinaires. La marge de non-infériorité d'une différence d'une infection par année a été déterminée à l'aide de patientes et peut donc être considérée comme cliniquement significative. Par contre, les résultats concernant la résistance bactérienne sont contradictoires. Il est impossible d'en arriver à une conclusion sur ce sujet avec la méthodologie utilisée.

Discussion

Les auteurs de l'étude ALTAR concluent que l'hippurate de méthénamine est non inférieur à l'antibioprophylaxie avec une différence absolue d'incidence d'infections urinaires au bout de 12 mois de 0,49. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % à 0,84 est inférieure à la marge de non-infériorité établie à 1. Plusieurs analyses de sensibilité ont confirmé ce résultat. Par ailleurs, les données sur la résistance bactérienne sont contradictoires, et il est difficile d'en tirer des conclusions. On note que les patientes traitées par l'hippurate de méthénamine ont reçu davantage d'antibiotiques pour des infections autres que des infections

urinaires, ce qui aurait pu avoir un effet sur l'interprétation des résultats relatifs à la résistance bactérienne.

L'étude ALTAR présente plusieurs forces. Tout d'abord, la définition d'infection urinaire récurrente pour la sélection des patientes est la même que celle de plusieurs lignes directrices de sociétés savantes et de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec²²⁻²⁵. De plus, la définition d'infection urinaire utilisée pour le critère d'évaluation principal, soit l'association d'au moins un symptôme d'infection mentionné par les patientes et d'une prescription d'antibiotique, était plus près de la pratique que celles des autres études (p. ex. : culture

urinaire positive). La période de 14 jours sans symptômes après la fin d'un traitement antibiotique pour qu'une infection urinaire soit qualifiée de « nouvelle » était adéquate⁴. Par ailleurs, la marge de non-infériorité de l'étude a été déterminée grâce à la participation de patientes et a donc plus de chances d'être cliniquement pertinente. Les critères d'exclusion étant peu nombreux, la sélection des patientes a pu se faire plus rapidement et la généralisabilité des résultats s'est accrue. Les doses d'antibiotiques utilisées dans le groupe de comparaison s'apparentent à celles des lignes directrices²²⁻²⁴. Il est à noter que l'étude ALTAR n'était pas financée par une compagnie pharmaceutique, ce qui diminue le risque de biais. Bien que l'analyse *per protocole* soit à privilégier pour ce type d'étude, l'analyse en intention de traiter modifiée permet d'évaluer le traitement dans des conditions se rapprochant d'un contexte de vie réelle. Enfin, l'observance, déterminée par la prise de 90 % ou plus des doses, était similaire dans les deux groupes, quoique faible (71 %).

L'étude ALTAR présente aussi plusieurs faiblesses. En premier lieu, il s'agit d'une étude ouverte, ce qui est propice à l'introduction de biais. De plus, il n'y avait pas d'ajustements statistiques pour les tests multiples. Plusieurs biais de confusion pouvaient également être présents. Par exemple, deux fois plus de patientes dans le groupe méthénamine que dans le groupe de comparaison ont reçu un traitement antibiotique pour des infections autres qu'urinaires. En outre, sept patientes dans le groupe antibiotique et 22 dans le groupe méthénamine ont changé de traitement en cours d'étude. Les auteurs ne mentionnent pas si les patientes ont eu recours à des agents acidifiant l'urine (p. ex. : canneberges et acide ascorbique) qui auraient pu augmenter l'efficacité de la méthénamine. L'utilisation d'œstrogènes vaginaux par les femmes post-ménopausées n'était pas non plus précisée ni la fonction rénale des patientes²⁴. La durée de la prophylaxie de 12 mois est supérieure à celle de 6 mois recommandée dans les lignes directrices²²⁻²⁴. L'échantillonnage à l'aide d'écouvillonnages périméaux pour déterminer la résistance bactérienne était effectué sur une base volontaire. De plus, la résistance aux antimicrobiens n'a été étudiée que sur des souches d'*E. coli* isolées. Il aurait été intéressant d'évaluer les résistances d'autres bactéries fréquentes dans les infections urinaires.

Il est difficile de comparer l'étude ALTAR avec les autres études sur la méthénamine en prophylaxie d'infections urinaires déjà publiées. De fait, comme l'ont mentionné les auteurs d'une revue Cochrane, il existe une grande hétérogénéité dans la définition d'infection urinaire, le seuil choisi de bactéries présentes dans l'urine, les doses de méthénamine et les durées pendant lesquelles la méthénamine était administrée dans les différentes études¹⁹. Cependant, les patientes de l'étude ALTAR étaient plus jeunes que celles d'autres études (âge moyen 51 ans *vs* 77 ans dans l'étude de Snellings et coll. et 61 ans dans l'étude de Tam et coll.)^{15,16}. À l'instar de l'étude ALTAR, toutes les études publiées jusqu'à présent semblent montrer une tendance vers un avantage ou vers la non-infériorité de la méthénamine comparativement à différents comparateurs, comme un placebo, des extraits de canneberges ou des antibiotiques¹⁵⁻¹⁹. De plus, toutes les études effectuées jusqu'à maintenant avec la méthénamine semblent indiquer

que cette molécule est sûre, peu d'effets indésirables ayant été signalés à ce jour¹⁵⁻¹⁹.

L'hippurate de méthénamine n'est pas commercialisé au Canada pour l'instant²⁶. Le seul sel de méthénamine vendu est le mandélate, et il n'existe pas de données dans la littérature concernant l'équivalence d'efficacité et d'innocuité des deux sels. Bien que peu de données probantes en appuient l'utilisation, l'American Urogynecologic Society recommande l'hippurate de méthénamine comme solution de rechange à l'antibioprophylaxie chez les femmes présentant des infections urinaires récurrentes, mais pas l'American Urological Association, la Canadian Urological Association et la Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction dans leurs lignes directrices conjointes^{23,24}. De plus, la prise à raison de deux fois par jour plutôt qu'une seule fois de l'antibioprophylaxie pourrait diminuer le nombre de patientes souhaitant avoir recours à cette option. L'hippurate de méthénamine pourrait être considéré chez les patientes souffrant d'infections urinaires récurrentes, mais ne souhaitant pas être exposées à des antibiotiques en prophylaxie. Par contre, il faudra choisir les patientes pouvant bénéficier de cette molécule de manière rigoureuse. De fait, dans l'étude ALTAR, plus de patientes ont connu des infections urinaires fébriles nécessitant une hospitalisation dans le groupe méthénamine que dans le groupe antibioprophylaxie. Par conséquent, les patientes présentant un risque d'infections urinaires graves ne devraient pas prendre la méthénamine. De plus elle devrait être évitée en insuffisance rénale modérée à grave car l'efficacité et l'innocuité de cette molécule n'ont pas été établies pour cette condition.

Conclusion

La surutilisation des antibiotiques et l'augmentation des résistances bactériennes associée constituent un sujet préoccupant. L'étude ALTAR présente l'hippurate de méthénamine comme solution de rechange non inférieure aux antibiotiques en prophylaxie d'infections urinaires récurrentes. Cette molécule pourrait diminuer la prise d'antibiotiques dans la population étudiée. Bien que les résultats de cette étude soient intéressants, les données sont toutefois encore insuffisantes pour pouvoir recommander un changement de pratique. Il serait intéressant d'étudier ce traitement chez des femmes en centre d'hébergement ou en centre de soins de longue durée. Une étude européenne évaluant l'efficacité de la méthénamine à réduire l'usage d'antibiotiques chez des patientes de 70 ans et plus en centre d'hébergement est en cours²⁷. Les résultats sont attendus avec intérêt.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Christine Hamel est rédactrice en chef de *Pharmactuel*. Les auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié à cet article.

Références

1. Harding C, Mossop H, Homer T, Chadwick T, King W, Carnell S et coll. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicenter, open label, randomised, non-inferiority trial. *BMJ* 2022;376:e068229.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cases. *Ann Epidemiol* 2000;10:509-15.
3. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P et coll. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996;22:91-9.
4. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016;4:1-11.
5. Albert X, Huertas I, Pereiró I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004:CD001209.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States (2019). [en ligne] <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (site visité le 24 juin 2022).
7. Review on antimicrobial resistance, O'Neill J president. Review on antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Londres : Review on antimicrobial resistance (2014). [en ligne] https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (site visité le 22 juillet 2022).
8. Organisation mondiale de la Santé. Antimicrobial resistance (2021). [en ligne] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (site visité le 30 septembre 2022).
9. Neto KAT, Castilho LN, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp* 2016;40:203-8.
10. Azimonia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int* 2019;123:753-68.
11. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-Mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:265.e1-265.e13.
12. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics* 2012;67:661-7.
13. Abdullatif VA, Sur RL, Eshaghian E, Gaura KA, Goldman B, Panchatsaram PK et coll. Efficacy of probiotics as prophylaxis for urinary tract infections in premenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2021;3:e18843.
14. Validus Pharmaceuticals LLC. Monographie de produit : methenamine hippurate (juillet 2021). [en ligne] <https://validuspharma.com/hiprex/wp-content/uploads/sites/13/2016/06/hiprex-pi.pdf> (site visité le 24 juin 2022).
15. Snellings MS, Linnebur SA, Pearson SM, Wallace JL, Saseen JJ, Fixen DR. Effectiveness of methenamine for UTI prevention in older adults. *Ann Pharmacother* 2020;54:359-63.
16. Tam TY, Aldrich ER, Crisp CC, Yook E, Yeung J, Pauls RN. Methenamine hippurate with cranberry capsules versus cranberry alone for urinary tract infection prevention in a short-term indwelling foley catheter population after urogynecologic surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2022;28:e55-61.
17. Botros C, Lozo S, Iyer S, Warren A, Goldberg R, Tomezsko J et coll. Methenamine hippurate compared with trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *Int Urogynecol* 2022;33:571-80.
18. Bakhit M, Krzyzaniak N, Hilder J, Clark J, Scott AM, Del Mar C. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2021;71:e528-e537.
19. Lee BSB. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD003256.
20. Chwa A, Kavanagh K, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluation of methenamine for urinary tract infection prevention in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2019;10:1-9.
21. Sweiss H, Bhayana S, Hall R, Nelson J, Kincaide E. Methenamine for recurrent urinary tract infections in solid organ transplantation. *Prog Transplant* 2022;32:67-72.
22. Smith AL, Brown J, Wyman JF, Berry A, Newman DK, Stapleton AE. Treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women: a rapid review with practice recommendations. *J Urol* 2018;200:1174-91.
23. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ et coll. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol* 2019;202:282-9.
24. Brubaker L, Carberry C, Nardos R, Carter-Brooks C, Lowder JL. American Urogynecologic Society best-practice statement: recurrent urinary tract infection in adult women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018;24:321-35.
25. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Guide d'usage optimal : infection urinaire chez l'adulte. Octobre 2017. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/Guide_InfectionUrinaire.pdf (site visité le 24 juin 2022).
26. Gouvernement du Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (mars 2022). [en ligne] <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (site visité le 24 juin 2022).
27. U.S. National Library of Medicine . The effect of methenamine hippurate to reduce antibiotic prescribing in elderly women with recurrent UTI (ImpresUWP3) (2019).[en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077580> (site visité le 29 septembre 2022).