

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016
Thèse n°2016 – 9

**FOSFOMYCINE POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION
URINAIRE SIMPLE : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE ET META-ANALYSE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 2016 par
Jean Piero CODASTEFANO RANGEL

PRESIDENTE DU JURY : Madame le Professeur Cécile MAZIERE

JUGES : Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK

Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

DIRECTRICE : Madame le Docteur Julie DUBOURG

DEDICACES

A ma Présidente de jury,

Madame le Professeur Cécile MAZIERE
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Biochimie et biologie moléculaire)
Pôle « Biologie, pharmacie et santé des populations »

Merci de m’ avoir fait l’honneur de présider ce jury de thèse;
Soyez assurée de mes plus respectueux sentiments;

A mes juges,

Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Pharmacologie fondamentale clinique)
Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS
Responsable du service de pharmacologie clinique
Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations
Officier dans l’Ordre des Palmes Académiques

Merci d’ avoir accepté rapidement de siéger à ce jury de thèse;
Daignez agréer l’hommage de mon profond respect;

Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hématologie – Transfusion)
Service d’hématologie clinique et thérapie cellulaire

Merci de vous compter parmi mes juges;
Veuillez agréer l’expression de mes meilleurs sentiments;

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)

Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury;

Veillez croire à l'assurance de ma considération distinguée.

A ma Directrice de thèse,

Madame le Docteur Julie DUBOURG
Praticien attaché (Médecine vasculaire – Hypertension – Centre d'Investigation Cliniques;
Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris)

Merci d'avoir rendu possible cette soutenance de thèse;

Votre expérience technique & méthodologique, ainsi que votre soutien
psychologique m'ont été d'une aide précieuse;

Veillez accepter, l'expression de mes sentiments les plus dévoués.

REMERCIEMENTS

A ma femme Rouá & mon fils, sans qui je ne serai pas là où j'en suis.

A ma famille, qui m'a permis de suivre mon rêve & de faire médecine:

- En France :

A ma mère, Norky;

A mon beau-père Yannick;

A mes sœurs & leurs maris, Marlin & Nicolas, Alexandra & Jonathan, Loréna;

A mes neveux & nièces, Evan, Maxence, Nina & Ilana;

A mes belles-sœurs & beau-frère, Christine, Laurence & Yves;

- Vénézuélienne, notamment à ma grand-mère Genara & mon grand-père Agustin :

A mes nombreux oncles & tantes;

A mes nombreux cousins & cousines;

- Italienne, « i cucciaroli » :

A mon père, Giuseppe;

A mes frères & sœur, Ugo, Carlos & Rosa;

- Libanaise, notamment à ma belle-sœur Jana ;

A mes amis, qui m'ont soutenu pour faire ma thèse:

- Bretons : Audrey & Valentin, Delphine, Ertlé, Juju, Julien, Stéphane, Tifenn, Virginie ;

- Erasmus : Anne-Frédéric & Laurent, Géraldine & Nicolas, Séverine & Romain ;

- En Picardie : Adeline & Julien, Marie, Virginie & Sylvain ;

- Nestlé : Marie-Charlotte & Jonathan, Lucille & Mikaël, Anne-Laure ;

A mes collègues co-externes rennais & de València en Espagne;

A mes collègues co-internes picards du CHU d'Amiens, du CH de Saint-Quentin & Laon;

A mes maîtres de stage dans les cabinets médicaux de l'Aisne;

A mes médecins remplacés, qui m'ont fait confiance & m'ont permis d'exercer ce métier passionnant, dans les régions de la Basse & Haute-Normandie, Bretagne, Centre, Île-De-France, Nord-Pas-De-Calais, Picardie;

Aux facultés de médecine de Rennes, València & d'Amiens, notamment à Madame Danièle BARBIER pour sa disponibilité & compréhension;

A la France, grâce à qui mon rêve est devenu réalité.

Table des matières

INTRODUCTION	7
La cystite aigue	9
La fosfomycine (Monuril)	13
MATERIEL ET METHODES	15
Stratégie de recherche	15
Sélection des études	15
Evaluation de la qualité méthodologique des études incluses	16
Extraction des données	18
Critères de jugement et définitions	18
Analyse statistique, et, détection et prise en charge de l'hétérogénéité	19
RESULTATS	20
Sélection des études et caractéristiques	20
Eradication bactérienne (Figure 3)	24
Efficacité clinique (Figure 4)	26
Profil de sécurité (Figure 5)	28
DISCUSSION	29
CONCLUSION	31
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32

INTRODUCTION

L'infection urinaire est l'infection bactérienne la plus fréquente chez la femme. Il s'agit d'un motif de consultation fréquent en médecine générale [1]. L'infection urinaire correspond à une réponse inflammatoire de l'urothélium due à une invasion bactérienne importante qui est identifiée par analyse cyto bactériologique des urines [2].

Les infections urinaires peuvent être classées en différents syndromes cliniques en fonction des symptômes cliniques et des caractéristiques de l'hôte. La forme la plus commune des infections urinaires est la cystite aigue. Cette dernière est définie par un début brutal de symptômes tels que la dysurie, la pollakiurie et l'impériosité chez une femme en bonne santé générale, non-enceinte et sans anomalie fonctionnelle ou anatomique connue de l'arbre urinaire.

Le spectre microbiologique des cystites aiguës de la femme en âge de procréer est principalement représentés par *Escherichia coli* dans 75% à 95% des cas. Les autres espèces rencontrées sont les suivantes : *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus saprophyticus* [1, 3].

La fosfomycine est un ancien agent antibiotique qui a été largement approuvé et recommandé à travers le monde pour le traitement des cystites aiguës, et ce depuis de nombreuses années [4], du fait de ces propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques favorables. Cet agent antibiotique a récemment regagné en intérêt du fait de la recrudescence des uro-pathogènes résistants aux antibiotiques. Les antibiotiques les plus fréquemment impliqués dans cette résistance sont les suivants : les quinolones, le co-trimoxazole et les beta-lactamines.

Afin de réduire la résistance aux antibiotiques, la société de pathologie infectieuse de langue française a publié de nouvelles recommandations en 2014. Dans ces dernières, la fosfomycine est recommandée comme traitement de première intention pour la cystite non compliquée de la femme. Cependant, une étude française a montré une mauvaise adhérence des médecins français avec un taux de suivi de ces recommandations à 20% seulement [5].

Nous avons voulu réaliser une revue systématique de la littérature et une méta-analyse pour résumer les meilleures preuves scientifiques sur ce thème. Le but de notre étude était de comparer l'efficacité et le profil de sécurité d'un traitement par fosfomycine en mono-dose comparé aux autres antibiotiques, pour le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme non enceinte.

La cystite aigue

La cystite aiguë est une infection bactérienne de la vessie (du tractus urinaire inférieur), qui peut se produire seul ou en combinaison avec une pyélonéphrite (infection du rein - des voies urinaires supérieures) [6]. La plupart des épisodes de cystite sont généralement considérés comme non compliqués chez les femmes en bonne santé adultes et non-enceintes. Une infection urinaire compliquée survient dans un contexte maladie sous-jacente qui augmente le risque d'infection ou d'inefficacité du traitement (obstruction, anomalie anatomique ou dysfonctionnement urologique, ou un uropathogène avec multiples résistances aux antibiotiques).

Chez les jeunes femmes sexuellement actives, l'incidence des infections des cystites est élevée. Dans une étude de cohorte portant sur 796 femmes, l'incidence était de 0,5 à 0,7 infections urinaires par personne-année [7]. Les facteurs de risque comprennent les rapports sexuels récents, l'utilisation récente de spermicides, et les antécédents d'infections urinaires [7, 8].

La cystite se produit également chez les femmes ménopausées. Dans une étude de cohorte de 1017 femmes ménopausées suivies pendant deux ans, l'incidence estimée de la cystite aiguë, confirmée par ECBU, était de 0,07 épisodes par personne et par an [9].

La pathogenèse de l'infection urinaire chez les femmes commence avec la colonisation de l'orifice vaginal par des uro-pathogènes de la flore fécale, suivie par leur ascension dans la vessie par l'urètre. La pyélonéphrite se développe lorsque ces agents pathogènes montent vers les reins par les uretères.

Le spectre microbien de la cystite aigue chez les femmes est principalement constitué de *Escherichia coli* (75 à 95 %), avec d'autres espèces d'entérobactéries occasionnels, tels que *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*, et d'autres bactéries telles que *Staphylococcus saprophyticus* [3, 10]. D'autres espèces gram-négatives et gram-positives sont rarement isolées dans les infections urinaires sans complication. Par conséquent, les modèles locaux de susceptibilité antimicrobienne de *E. coli*, en particulier, doivent être pris en compte dans la sélection antimicrobienne empirique pour les infections urinaires sans complication.

Chez les femmes en bonne santé non enceintes, l'isolement des organismes tels que les lactobacilles, les entérocoques, streptocoques du groupe B, et staphylocoques à coagulase négative autre que *S. saprophyticus*, représente le plus souvent la contamination de l'échantillon d'urine [11, 12]. Ceci est soutenu par une étude de 202 femmes pré-ménopausées non enceintes qui présentaient au moins deux symptômes de cystite aiguë, ayant subi un cathétérisme urétral pour recueillir un échantillon d'urine de la vessie [13].

Il existe une variabilité géographique considérable pour la sensibilité in vitro de *E. Coli*. Dans quatre grandes études, les taux de résistance étaient plus élevés dans les centres médicaux des États-Unis que dans les centres médicaux du Canada, et plus élevé au Portugal et en Espagne comparé aux autres pays européens [14-17]. En général, des taux de résistance supérieur à 20% ont été signalés dans toutes les régions concernant l'ampicilline, et dans de nombreuses régions concernant la triméthoprimine (avec ou sans sulfaméthoxazole). Les taux de résistance aux fluoroquinolones étaient inférieurs à 10% dans la plupart des régions d'Amérique du Nord et en Europe, mais il y avait une tendance à l'augmentation de la résistance au fil du temps [13-15, 17-19]. En fait, dans une étude ultérieure sur des colonies de *E. coli* isolées de patients ambulatoires aux États-Unis, les taux de résistance à la ciprofloxacine étaient en augmentation de 3 à 17% entre 2000 et 2010 dans la population examinée [18]. Plus précisément, dans une étude de plus de 5000 colonies de *E. coli* collectées dans le Minnesota entre 2005 et 2009, l'incidence de la résistance aux fluoroquinolones et / ou triméthoprimine-sulfaméthoxazole augmentait de manière significative chez les patients âgés mais pas parmi les cas infections nosocomiales [19].

Cependant, les méthodes de surveillance en laboratoire passives ont tendance à surestimer les taux réels de résistance car ils sont faussés par des cultures d'urine provenant de patients qui peuvent n'avoir pas répondu au traitement initial ou qui ont des facteurs de risque spécifiques de résistance, tels que des voyages récents ou l'utilisation d'antimicrobiens [20].

Les taux de résistance des céphalosporines orales de première et deuxième générations et de l'amoxicilline-acide clavulanique varient selon les régions, mais sont généralement inférieurs à 10%. La nitrofurantoïne et la fosfomycine avaient une bonne activité in vitro dans tous les pays étudiés. La surveillance continue de la résistance est nécessaire pour l'optimisation du traitement empirique.

Les infections causées par les bactéries BLSE se multiplient, même dans le contexte des cystites [21-23].

Les manifestations cliniques de la cystite sont la dysurie, la pollakiurie, l'impériosité, la douleur sus-pubienne, et / ou une hématurie [24]. Les symptômes de la cystite peuvent être subtils chez les très jeunes et très vieux patients.

Les manifestations cliniques de la pyélonéphrite composent des symptômes ci-dessus (symptômes de la cystite peuvent ou non être présents), ainsi que la fièvre ($> 38^{\circ} \text{C}$), des frissons, des douleurs lombaires, et des nausées / vomissements. Dans certains cas, la présentation peut mimer une maladie inflammatoire pelvienne. Rarement, des patients atteints de pyélonéphrite aiguë présente une septicémie, une défaillance d'organes et / ou une insuffisance rénale aiguë. Ainsi dans une cystite aiguë, il n'y a ni fièvre ni douleur lombaire.

Le diagnostic clinique de la cystite est fait chez les femmes qui présentent des signes et des symptômes d'infections urinaires ainsi que des preuves de laboratoire de pyurie et / ou bactériurie. L'évaluation commence par le recueil de l'histoire clinique. L'examen physique n'est souvent pas nécessaire pour le diagnostic chez les femmes présentant des symptômes typiques de la cystite, mais s'il est effectué, il doit inclure une évaluation de la fièvre, de la sensibilité de l'angle costovertebrale, et de l'abdomen. Un examen pelvien est indiqué si des facteurs suggèrent une vaginite ou une urétrite. Le test de grossesse peut aussi être approprié.

Les outils diagnostiquent sont la BU et l'ECBU. Chez les femmes en bonne santé ambulatoires, l'évaluation en laboratoire n'est souvent pas nécessaire pour faire le diagnostic de cystite. L'analyse d'urine peut être utile pour appuyer le diagnostic si la présentation clinique n'est pas typique et que l'absence de pyurie suggère un diagnostic autre que l'infection des voies urinaires. La culture d'urine est utile si on a des raisons de soupçonner une résistance aux antibiotiques. Une BU suffit, l'ECBU étant réservé aux situations de bandelette douteuse, d'échec clinique ou rechute précoce.

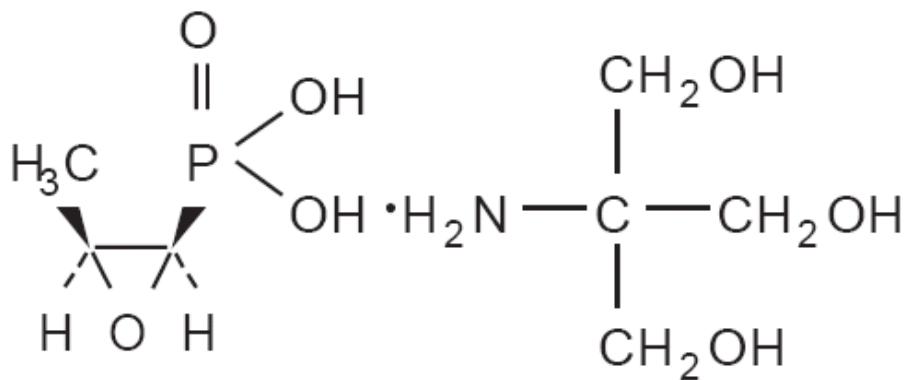
L'ECBU va permettre de détecter et de dénombrer (diagnostic qualitatif et quantitatif) les éléments figurés de l'urine (polynucléaires, hématies, cellules épithéliales) et les

microorganismes. Il consiste essentiellement en l'examen direct (coloration de Gram sur culot urinaire, non systématique, numération des leucocytes et des hématies sur cellule de comptage) des urines, que l'on complète par des cultures sur milieux nutritifs chromogènes pour identifier et dénombrer les bactéries. Un antibiogramme est systématiquement associé à l'ECBU. Le seuil de leucocyturie pathologique est fixé à 10^4 leucocytes/mL d'urine ($10/mm^3$) Pour la bactériurie, les valeurs seuils de référence sont :

- - $\geq 10^3$ UFC/mL pour E.coli, les autres entérobactéries (*Proteus spp* ,*Klebsiella spp.*) et *S. saprophyticus*
- - $\geq 10^4$ UFC/mL pour les pyélonéphrites et les prostatites
- - $\geq 10^5$ UFC/mL pour les IU à autres bactéries (exemple : *Enterococcus faecalis*)

La fosfomycine (Monuril)

La fosfomycine est antibiotique synthétique, à large spectre, bactéricide administré par voie orale. Il est disponible sous forme de sachets mono-dose qui contiennent des granules blancs de 5.631 grammes trométhamine de fosfomycine (équivalent à 3 g de fosfomycine), et des ingrédients inactifs : saveur de mandarine, arôme d'orange, la saccharine, et saccharose. Le contenu du sachet doit être dissous dans l'eau. Sa structure chimique est la suivante :



La fosfomycine est rapidement absorbé après administration orale. Sa biodisponibilité à jeun est de 37%. Après une dose unique de 3 g de fosfomycine, la concentration sérique maximale (C_{max}) est de 26,1 (± 9,1) ng / mL dans les 2 heures. La biodisponibilité orale de la fosfomycine est réduite à 30% sous certaines conditions telles que les repas riches en graisses avec une C_{max} à 17,6 (± 4,4) ng / mL dans les 4 heures.

Le volume de distribution (V_{ss}) de la fosfomycine est de 136,1 (± 44,1). La fosfomycine n'est pas liée aux protéines plasmatiques. La fosfomycine est distribuée au niveau des reins, de la prostate, de la vessie et des vésicules séminales.

La fosfomycine est excrétée sous forme inchangée dans les urines et les fèces. Après administration orale de fosfomycine, la demi-vie moyenne d'élimination est de 5,7 (± 2,8) heures.

La Fosfomycine a une activité in vitro contre une large gamme de micro-organismes aérobies gram-positives et gram-négatives qui sont associés à des infections urinaires non compliquées. La fosfomycine est bactéricide dans l'urine aux doses thérapeutiques. L'action bactéricide de la fosfomycine est due à l'enzyme transférase énoypyruvyl, bloquant de manière irréversible la condensation d'uridine diphosphate- N-acétylglucosamine avec du p-énoypyruvate, (une des premières étapes de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne). Il réduit également l'adhérence des bactéries aux cellules uro-épithéliales. Il n'y a généralement pas de résistance croisée entre la fosfomycine et les autres classes d'agents antibactériens comme les bêta-lactamines et les aminosides.

MATERIEL ET METHODES

Stratégie de recherche

Nous avons réalisé une recherche de la littérature dans les bases de données électroniques suivantes : Medline, Embase et Cochrane. Cette recherche a été conduite sur les articles publiés de janvier 1990 à décembre 2015. Nous avons utilisé le mot clef suivant en anglais : « fosfomycine ».

Aucune restriction linguistique n'a été appliquée. Toutes les langues de rédaction des articles scientifiques étaient acceptées.

Nous avons également recherché de nouvelles références bibliographiques dans la liste de références de chaque étude sélectionnée pour la méta-analyse.

Nous avons cherché les abstracts des plus récents congrès de maladie infectieuse (de 2010 à 2014).

Pour finir, nous avons cherché les essais en cours sur clinicaltrials.gov.

Cette recherche a été effectuée par deux auteurs (JPCR et MM) de manière indépendante.

Sélection des études

Tous les essais randomisés contrôlés qui comparaient un traitement mono-dose par fosfomycine à d'autres traitements antibiotiques chez les femmes non-enceintes de moins de 65 ans présentant une cystite aiguë (confirmation microbiologique ou suspicion clinique) étaient éligibles pour inclusion dans cette méta-analyse.

Les études avec des patients ayant une anomalie anatomique ou fonctionnelle connue de l'arbre urinaire ou présentant des facteurs prédisposant à une infection urinaire compliquée étaient exclus.

L'éligibilité des études était indépendamment évaluée par trois auteurs (JPCR, MM, JD). Les différences étaient résolues par consensus.

Evaluation de la qualité méthodologique des études incluses

Tous les essais éligibles étaient évalués par le score de Jadad [25]. Il s'agit d'un score numérique entre 0 et 5 permettant de connaître la qualité méthodologique des études incluses (*Tableau 1*).

La qualité de chaque essai était indépendamment évaluée par trois auteurs (JPCR, MM, JD). Les différences étaient résolues par consensus.

Tableau 1. Traduction du score de Jadad

1. S'agit il d'une étude randomisée ?
2. Est –ce que la procédure de randomisation est clairement décrite et est elle appropriée ?
3. Est-ce qu'il s'agit d'une étude en double insu
4. Est-ce que la méthode de double insu est appropriée ? (est ce que le patient et le médecin sont en insu)
5. Est-ce que les raisons de sortie d'étude et des perdus de vue sont clairement expliquées ?

Chaque réponse oui est égale à 1 point et chaque réponse non est égale à 0 point

Extraction des données

Trois auteurs (JPCR, MM et JD) ont indépendamment extrait les données de chaque essai inclus dans cette étude. Les données extraites étaient les suivantes : caractéristiques des études, données démographiques, population, groupe de randomisation et suivi. Les auteurs ont également extrait les données sur les critères de jugement de notre méta-analyse : éradication bactérienne, succès clinique (rémission ou amélioration clinique) et effets indésirables. Les différences étaient résolues par consensus.

Critères de jugement et définitions

Les infections urinaires basses ou cystite étaient définies dans les études incluses comme un début brutal de symptômes tels que la dysurie, la pollakiurie et l'impériosité chez une femme en bonne santé générale, non diabétique, non enceinte et n'ayant pas d'anomalie anatomique ou fonctionnelle connue du tractus urinaire.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- Éradication bactérienne, définie par les études incluses dans la méta-analyse comme une uriculture négative ou par une réduction dans le compte de colonies de bactéries ; sachant que le pourcentage de réduction des uro-pathogènes étaient différents selon les études incluses
- Efficacité clinique, définie par les études incluses, comme une rémission clinique ou une amélioration des symptômes
- Sécurité, définie par le taux d'effets indésirables observés lors de la prise des traitements antibiotiques

Analyse statistique, et, détection et prise en charge de l'hétérogénéité

Les risques relatifs (RR) avec leur intervalle de confiance à 95% (ICs) étaient calculés par un effet aléatoire. Toutes les analyses étaient réalisées selon le principe de l'intention de traiter.

Nous avons évalué la présence d'hétérogénéité entre les études selon le test de Cochran et le test de Higgins I^2 [26]. Le I^2 est le pourcentage de variabilité résultant de l'hétérogénéité entre les études plutôt que de la chance. Un I^2 supérieur à 25%, 50% et 75% sont considérés comme preuve de faible, modérée ou haute hétérogénéité statistique, respectivement.

Nous avons stratifié les résultats selon la principale caractéristique des études : le choix de l'antibiotique comparateur.

Quand de l'hétérogénéité statistique était découverte, des analyses de sensibilité étaient réalisées. Ces analyses consistaient à retirer les études une par une de l'analyse statistique et de constater l'impact sur les résultats finaux. Nous avons également réalisé de la méta-régression pour explorer l'hétérogénéité sur des variables prédéfinies : (année de publication : après 2000 versus avant 2000 ; méthodologie de l'essai : double aveugle versus autre ; antibiotiques dans le groupe contrôle : quinolones versus autre ; lieu de l'étude : Europe versus autre ; durée du suivi : 7 jours versus autre).

Le biais de publication a été minimisé au maximum en réalisant une revue systématique de la littérature. De plus, nous avons réalisé une représentation graphique (funnel plot) montrant l'effet du traitement par rapport à la précision de l'essai.

Tous les tests statistiques étaient réalisés bilatéralement. Le niveau de significativité statistique était défini à 0.05. Les analyses statistiques ont toutes été réalisées en utilisant le logiciel STATA 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

RESULTATS

Sélection des études et caractéristiques

Le processus de sélection des études est illustré dans la *figure 1*.

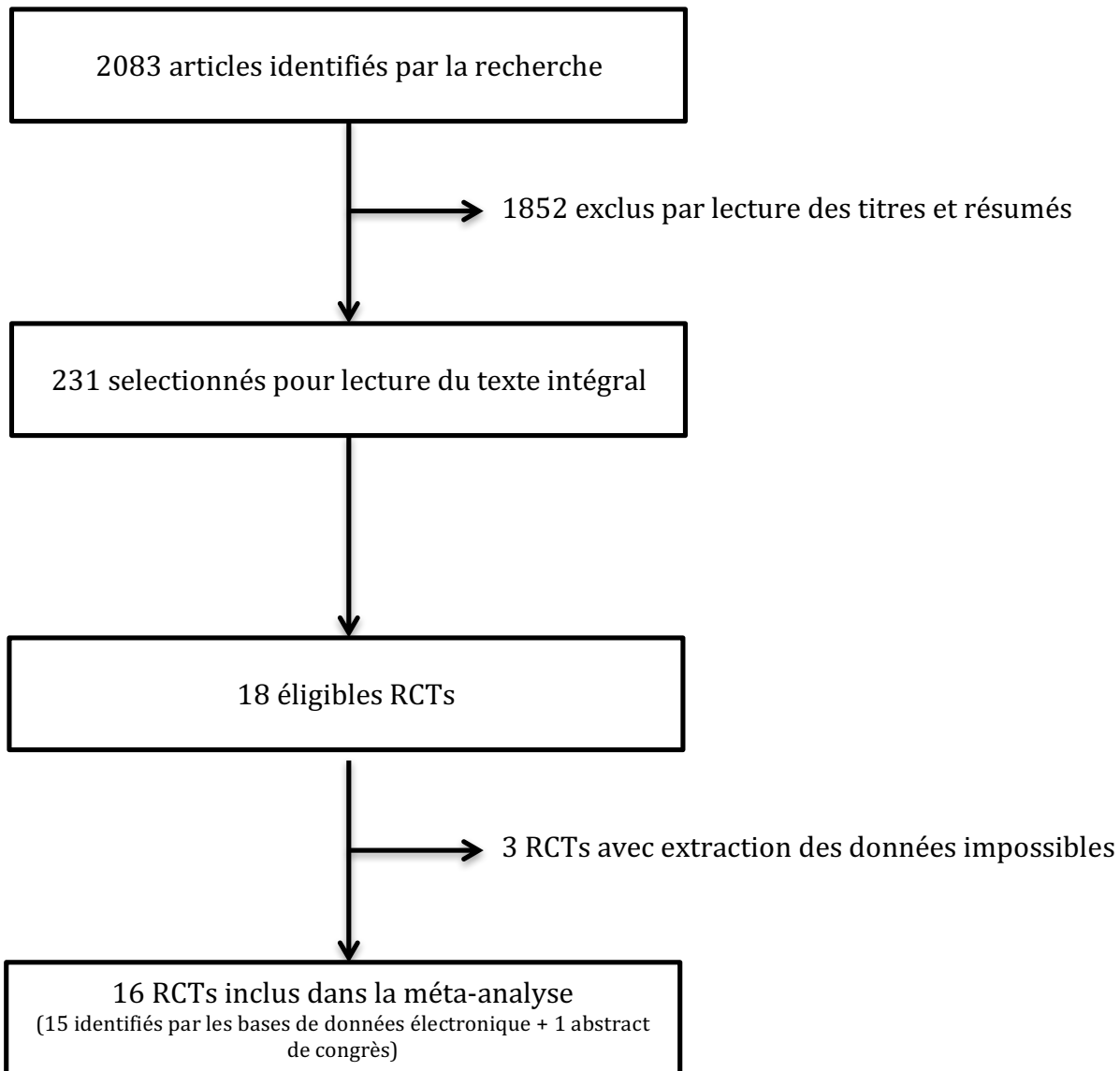


Figure 1. Flowchart des études incluses dans la méta-analyse; RCTs: essais randomisés contrôlés.

La recherche par base de données électroniques a permis d'identifier 2437 articles. Après élimination des articles dupliqués, il restait 2083 articles. Parmi eux, 1852 articles ont été exclus par la lecture des titres et résumés. Deux cents trente et une études potentiellement éligibles ont été lues en texte intégral. Ceci a permis d'identifier 18 essais [27-44]. Parmi eux, 3 essais n'étaient pas assez décrits pour permettre l'extraction des données et ont été, par conséquent, exclus [28, 40] [42]. Deux abstracts [45, 46] ont été identifiés dans des congrès récents mais l'extraction des données n'était réalisable que dans un seul [45]. Finalement, nous avons inclus 16 essais dans cette méta-analyse (*Figure 1*).

Un total de 3101 patients, parmi ces 16 essais, était randomisé soit dans le groupe fosfomycine (3g po en traitement mono-dose) soit dans le groupe antibiotiques comparateurs. Les caractéristiques des études et de la population incluse sont montrées dans le *tableau 2*.

Tableau 2. Caractéristiques des 16 essais inclus dans la méta-analyse

Auteur	Année	Design	Location	N	Population	Groupe fosfomycine	Groupe comparateur	Suivi (jours)
Boerema	1990	Double insu, RCT	Pays Bas	158	Femme non enceinte de plus de 16 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1: norfloxacine 400 mg po bid J 2 à 7: norfloxacine 400 mg po bid	8 or 9
Bozkurt	2008	Double insu, RCT	Turquie	100	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 3: Ciprofloxacine 500 mg po bid	10
Budiono	2015	RCT	Inde	22	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 5: Ciprofloxacine 500 mg po bid	7
Ceran	2010	Simple insu RCT	Turquie	142	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 5: Ciprofloxacine 500 mg po bid	7
Cortes	1992	Simple insu RCT	Espagne	106	Femme non enceinte de plus de 16 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 5/7: soit Pipernidic acid 400 mg po bid Ou Norfloxacine 400 mg po bid	7
Crochiolo	1990	RCT en ouvert	Italie	73	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 3: Co-trimoxazole 960 mg po bid	10
De Jong	1991	RCT multicentrique en ouvert	France	68	Femme non enceinte de plus de 16 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 5: Norfloxacine 400 mg po bid	4
Elhanan	1994	RCT en ouvert	Israel	112	Femme non enceinte de plus de 16 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 5: Cefalexin 500 mg po qid	5
Harvard Davis	1990	Double insu RCT	UK	51	Femme non enceinte de plus de 16 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	Trimethoprim 200 mg po, mono-dose	7
Minassian	1998	Multicentrique RCT	UK	530	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 5 Trimethoprim 200 mg po bid	7 to 9
Naber	1990	Multicentrique simple insu RCT	Allemagne	562	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	Ofloxacin 200 mg po, mono-dose Ou Co-trimoxazole 1.92 g po, mono-dose	7
Rafaskiy	2009	RCT	Russie	108	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 3: Norfloxacine 400 mg po bid	7
Reynaert	1990	RCT	Belgique	32	Femme non enceinte de plus de 16 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 3: Norfloxacine 400 mg po bid	5 to 10
Richaud	1995	Double insu RCT	France	57	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	Pefloxacine 800 mg po, single dose	7
Stein	1999	Multicentrique double insu RCT	USA	749	Femme non enceinte de plus de 11 ans avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 7: Nitrofurantoine 100 mg po	5 to 11
Van Pienbroeck	1993	Double insu RCT	Pays Bas	231	Femme adulte non enceinte avec cystite aigue	Fosfomycine 3 g po, mono-dose	J 1 à 7: Nitrofurantoine 50 mg po qid	9

RCT: essai randomise contrôlé, N : nombre de patients; po: per os; bid: deux fois par jour; qid: quatre fois par jour

Parmi les 16 essais inclus, 9 comparaient la fosfomycine avec les quinolones [27, 31, 34-36, 41, 43-45], 3 comparaient la fosfomycine avec la triméthoprime [30, 37, 38], 2 avec la nitrofurantoïne^{3,17}, 1 avec les bêta-lactamines [32] et un avec à la fois les quinolones et la triméthoprime [39]. Trois essais ne rapportaient pas les données sur l'efficacité clinique et trois ne rapportaient pas les données sur les effets indésirables.

Seulement 6 des 16 essais inclus dans la méta-analyse avaient un score de Jadad supérieur à 2, témoignant d'une qualité méthodologique adéquate uniquement pour 6 articles.

Il n'y avait pas de biais de publication (*Figure 2*).

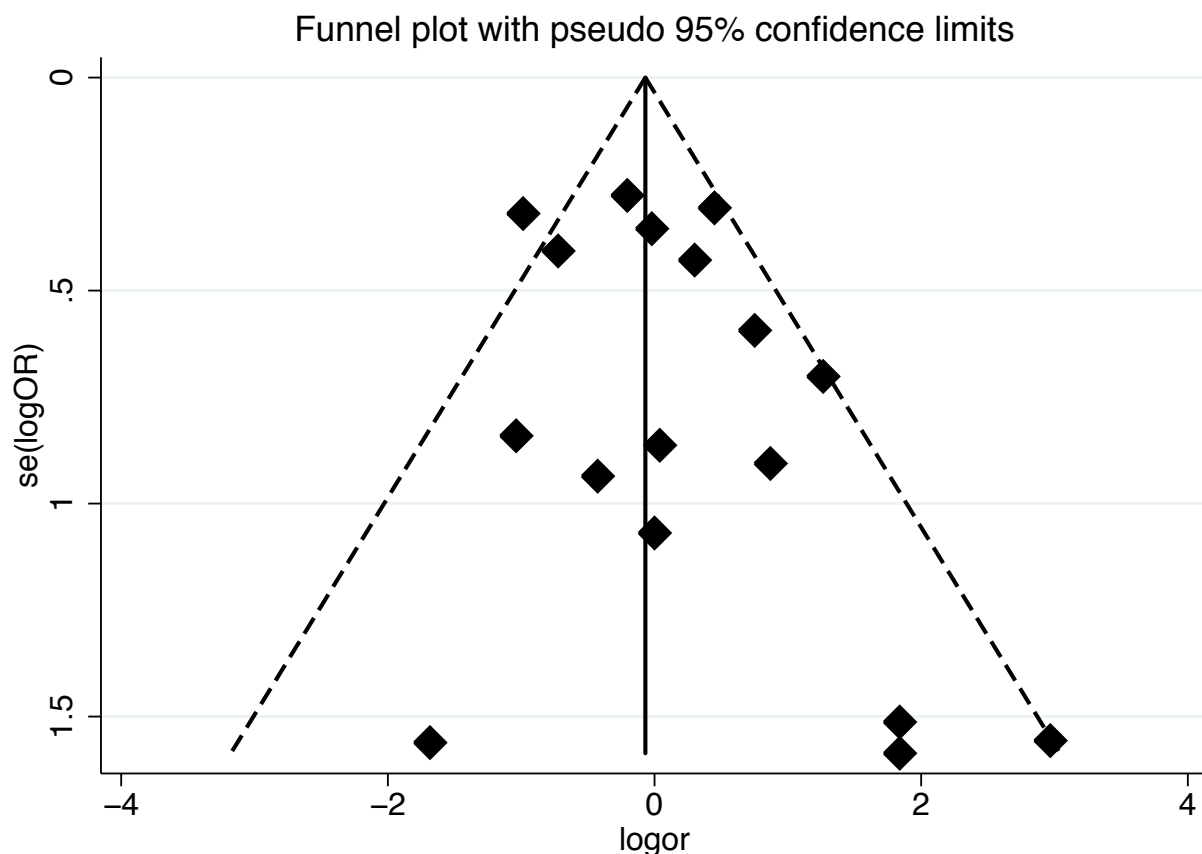


Figure 2. Funnel plot des 16 essais inclus dans la méta-analyse. Le funnel plot est symétrique et ne montre pas d'arguments en faveur d'un biais de publication.

Eradication bactérienne (Figure 3)

Globalement, les résultats des 16 essais inclus représentant un total de 2085 patients ne montraient pas de différence en termes d'éradication bactérienne entre un traitement par fosfomycine mono-dose (n=1090) et les autres antibiotiques (n=995) avec a RR à 1.00 (IC à 95%: 0.95 – 1.05).

Cette absence de différence statistique restait en analyse par sous groups d'antibiotiques comparateurs. La fosfomycine avait un RR pour l'éradication bactérienne de 0.99 (CI à 95%: 0.93 – 1.05) comparé quinolones, 1.04 (CI à 95%: 0.92 – 1.17) comparé à la triméthoprimine, 1.10 (CI à 95%: 0.95 – 1.27) compare aux beta-lactamines, et 0.99 (CI à 95%: 0.83 – 1.17) compare à la nitrofurantoïne.

Il y avait une hétérogénéité statistique importante entre les études. La méta-régression ne trouvait pas de corrélation entre les RRs et les variables prédéfinies. Il n'y avait également aucune différence sur les analyses de sensibilité.

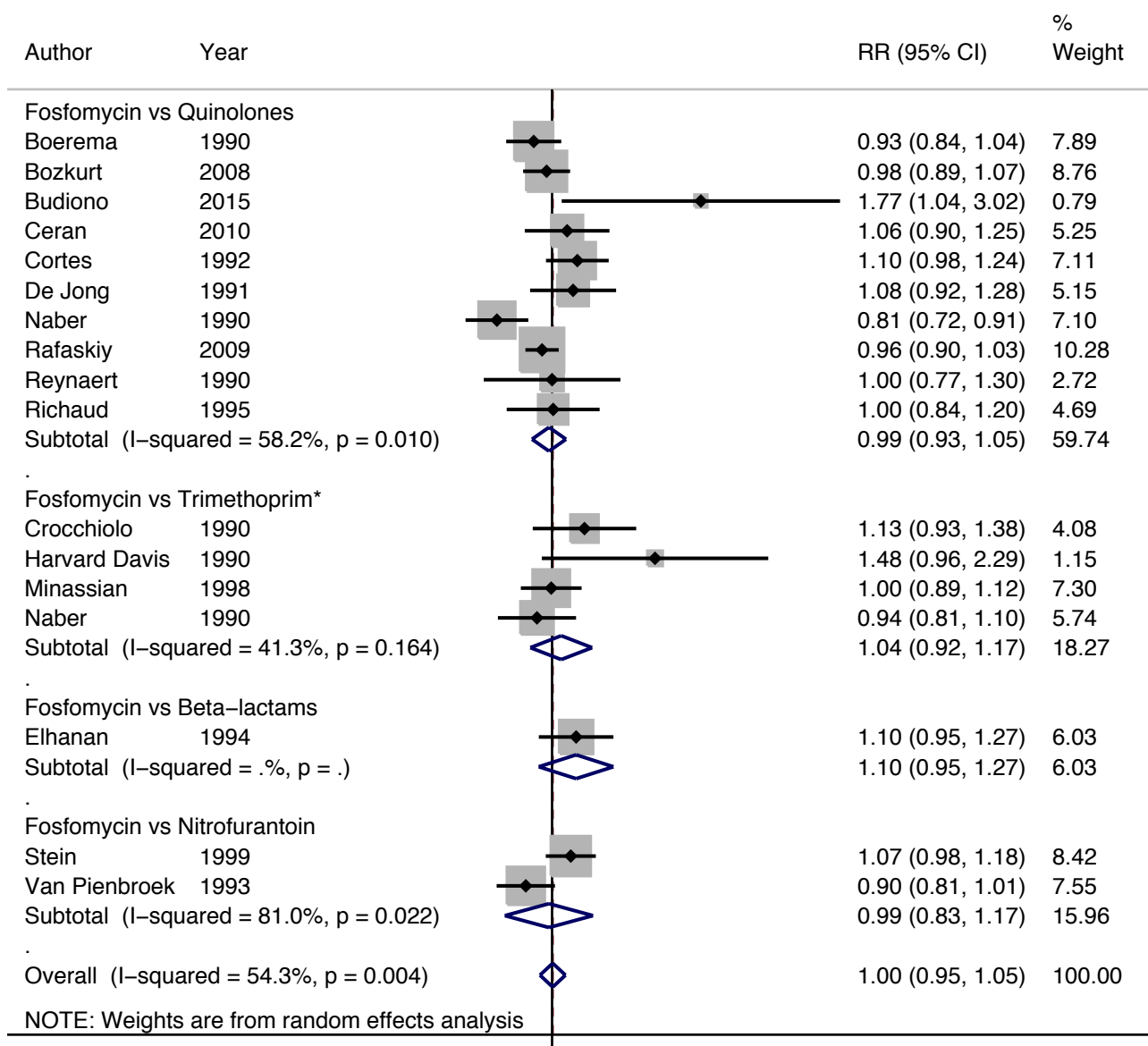


Figure 3. Forest plot de l'éradication bactérienne chez la femme non-enceinte avec une cystite traitée soit par traitement mono-dose de fosfomycine ou par d'autres antibiotiques. Les losanges représentent les RR poolés avec IC à 95% (ligne horizontale). Les carrés indiquent l'estimation de chaque RR (la taille étant proportionnelle au poids de chaque essai dans la méta-analyse).

Efficacité clinique (Figure 4)

Globalement, parmi 13 essais inclus dans la méta-analyse, il n'avait pas différence en termes d'efficacité clinique (rémission ou amélioration clinique) entre un traitement mono-dose par fosfomycine (n=976) et les autres antibiotiques (n=990) avec un RR de 1.01 (CI à 95%: 0.97 – 1.05).

Cette absence de différence statistique persistait après analyse en sous-groupes en fonction de l'antibiotique comparateur. La fosfomycine avait un RR pour l'efficacité clinique de 0.98 (CI à 95%: 0.95 – 1.01) comparé aux quinolones, de 1.11 (CI à 95%: 1.00 – 1.24) comparé au triméthoprime, de 1.01 (CI à 95% : 0.90 – 1.13) comparé aux beta-lactamines, et de 1.06 (CI à 95%: 0.96 – 1.17) comparé à la nitrofurantoïne.

Il n'y avait pas d'hétérogénéité statistique dans les sous groups des quinolones et triméthoprime comme comparateurs mais il existait une grande hétérogénéité entre les autres études.

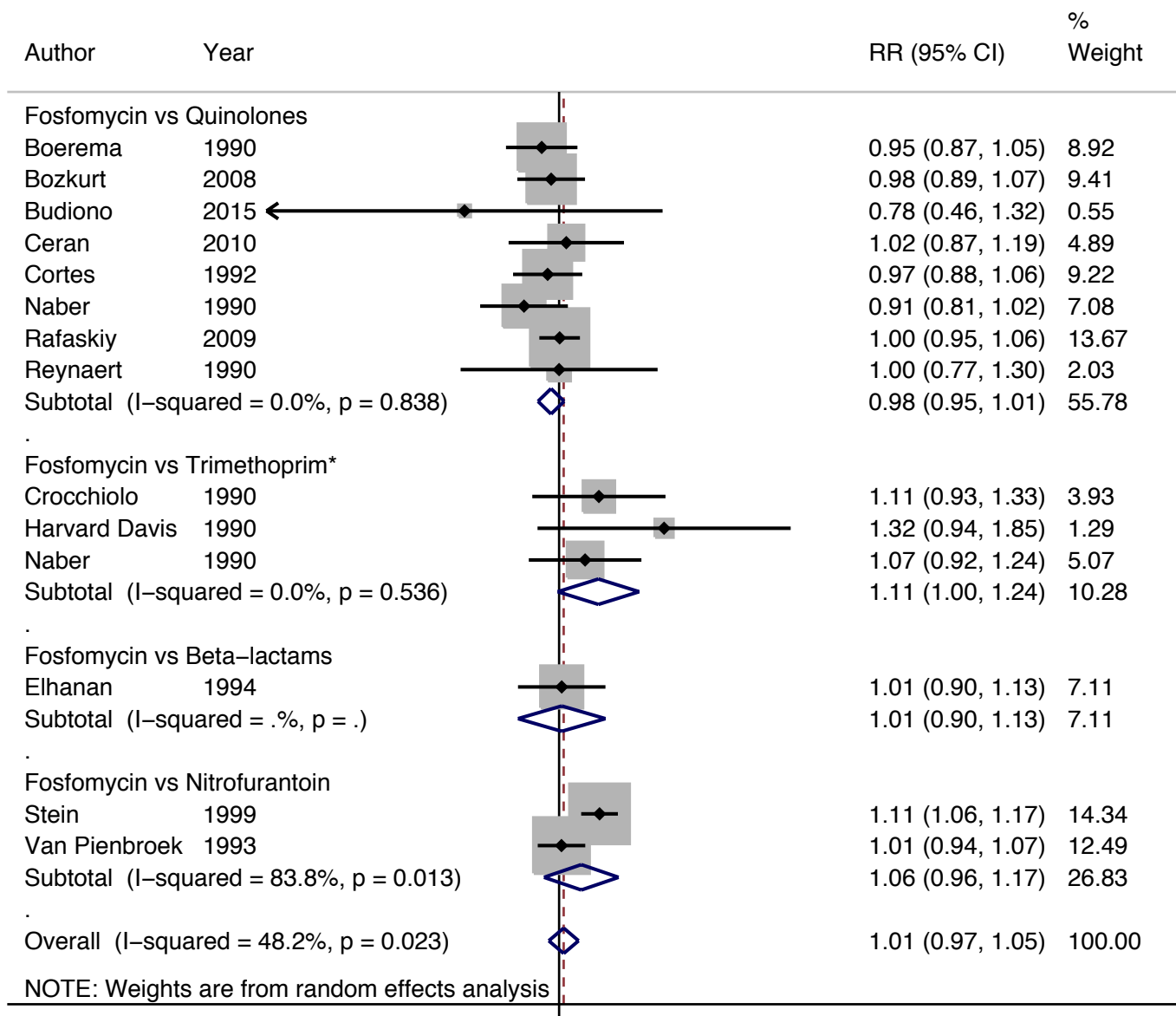


Figure 4. Forest plot de l'efficacité clinique (rémission ou amélioration clinique) chez la femme non-enceinte avec une cystite traitée soit par traitement mono-dose de fosfomycine ou par d'autres antibiotiques. Les losanges représentent les RR poolés avec IC à 95% (ligne horizontale). Les carrés indiquent l'estimation de chaque RR (la taille étant proportionnelle au poids de chaque essai dans la méta-analyse).

Profil de sécurité (Figure 5)

Globalement, les résultats de 13 essais inclus dans la méta-analyse représentant g 2683 patients montraient aucune différence en termes de taux d'effets indésirables entre un traitement mono-dose par fosfomycine (n=1469) et les autres antibiotiques (n=1214) avec un RR de 1.22 (CI à 95%: 0.78 – 1.90).

Cette absence de différence statistique persistait après analyse en sous groupes selon les autres antibiotiques comparés.

Les effets indésirables les plus communs étaient non sévères et majoritairement des symptômes gastro-intestinaux.

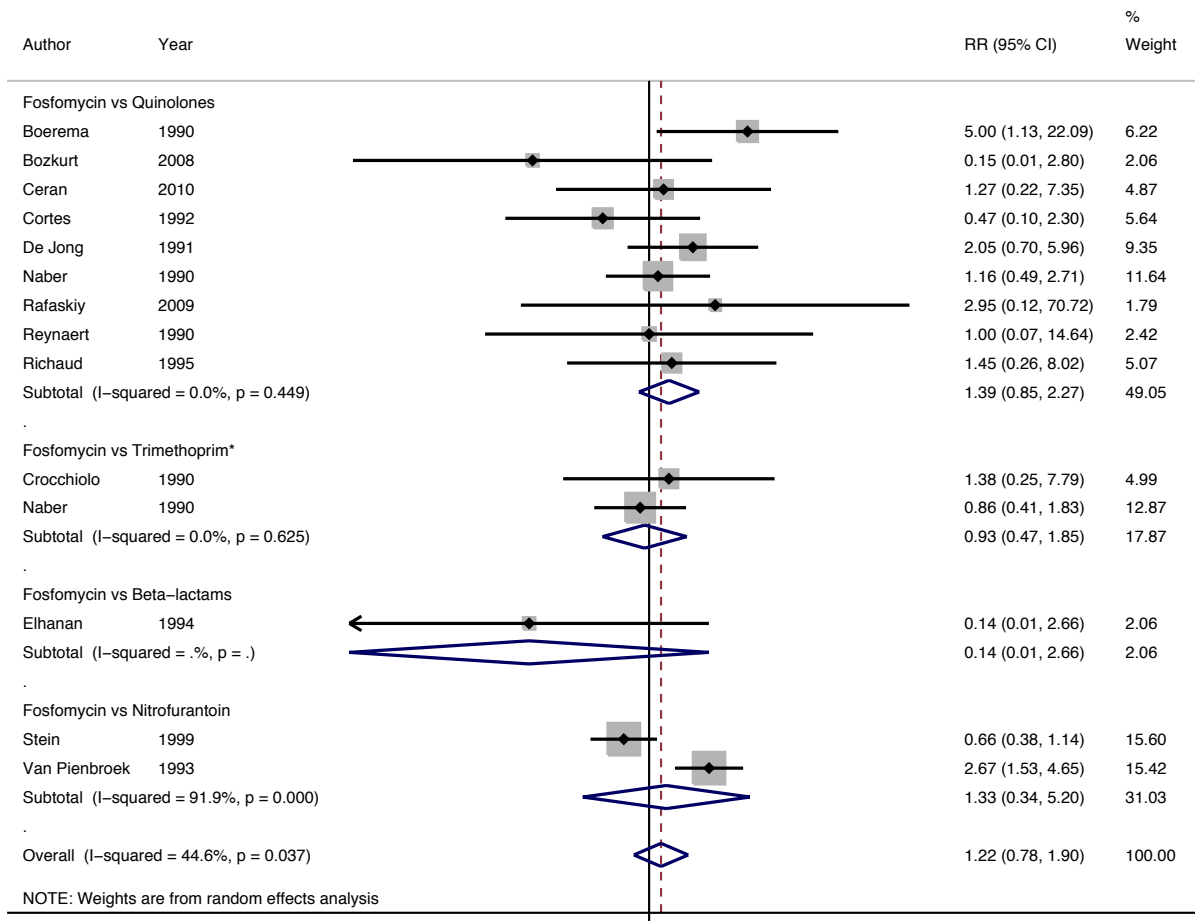


Figure 5. Forest plot des effets indésirables chez la femme non-enceinte avec une cystite traitée soit par traitement mono-dose de fosfomycine ou par d'autres antibiotiques. Les losanges représentent les RR poolés avec IC à 95% (ligne horizontale). Les carrés indiquent l'estimation de chaque RR (la taille étant proportionnelle au poids de chaque essai dans la méta-analyse).

DISCUSSION

Dans cette méta-analyse, nous avons deux principaux résultats :

1. L'efficacité d'un traitement par fosfomycine mono-dose pour la cystite aigue chez la femme non enceinte est similaire aux autres antibiotiques en termes d'éradication bactérienne et de remission ou amélioration clinique
2. Le profil de sécurité du traitement par fosfomycine mono-dose est similaire aux autres antibiotiques.

Les résultats de notre étude sont similaires à ceux publiés dans une méta-analyse sur le même sujet en 2010 [47]. Par contre, nos résultats sont discordants avec ceux d'une publication ayant aboutie à des recommandations aux USA, qui était basée sur 3 essais seulement [4]. Cette publication concluait que le traitement mono-dose par fosfomycine était inférieur en termes d'éradication bactérienne à un traitement par 5 jours d'acide pipernidique. Cependant le traitement mono-dose par fosfomycine était similaire à un traitement de 5 jours ou plus par la norfloxacine. Dans cette publication, le profil de sécurité était également en défaveur de la fosfomycine par rapport aux autres antibiotiques.

Le but d'un traitement antibiotique pour le traitement de la cystite aigue est la résolution rapide des symptômes afin d'éviter la survenue de morbidité qui a été reporté comme non négligeable [11]. L'essai ARESC en France a montré que E coli était la bactérie la plus fréquemment rencontré dans les infections [48]. Indépendamment de la bactérie causale, la résistance la plus fréquente était contre le co-trimoxazole suivi par l'ofloxacine [1].

La fosfomycine est un ancien antibiotique qui a été découvert dans la fin des années 1960 [49]. La molécule originelle était un sel de calcium qui avait une mauvaise absorption digestive. Une molécule dérivée a donc été développée : fosfomycine trométhamine [50]. La fosfomycine est approuvée par de nombreux pays à travers le monde incluant l'Europe et les USA, particulièrement pour le traitement des infections urinaires non compliquées. De plus, il y a un renouveau d'intérêt pour cet agent antibiotique avec l'émergence des pathogènes résistants aux antibiotiques. La fosfomycine a une excellente activité in vitro contre E. coli et aussi contre les

BLSE [16, 51]. Une mono-dose de fosfomycine permet d'atteindre de hautes concentrations d'antibiotiques dans les urines. Cette activité se maintient environ 48 heures. Un traitement par mono-dose permet également une meilleure adhérence au traitement par les patients et a un coût moins élevé par rapport aux antibiotiques pris sur plusieurs jours. De plus, la fosfomycine est associée à un plus faible risque de résistance par les uro-pathogènes [6].

Nous avons trouvé un profil de sécurité identique entre le traitement mono-dose par la fosfomycine et les autres antibiotique. Ce traitement par fosfomycine était généralement bien toléré avec uniquement quelques effets indésirables à types de symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées). Le traitement par mono-dose de fosfomycine peut donc être considéré comme une option importante dans le traitement de première intention de la cystite aigue.

Dans cette étude, nous avons montré une efficacité similaire d'un traitement mono-dose par fosfomycin comparé aux autres antibiotiques. Cependant, la plupart des essais inclus étaient publiés avant 2000 et le taux de résistance aux antibiotiques a certainement augmenté depuis ces années. Ainsi, il est difficile d'extrapoler les résultats de notre méta-analyse. De plus, les pays de réalisation des études sont également très variables et il est connu que la résistance aux antibiotiques différent en fonction des régions. Il serait donc intéressant de mener un essai de grande ampleur en France pour conclure sur le meilleur traitement de première intention pour la cystite aigue en France

Notre méta-analyse a plusieurs limitations qui modèrent nos résultats. Nous avons en effet trouvé une importante hétérogénéité en ce qui concerne les critères de jugements des études. Malgré l'exploration de cette hétérogénéité statistique par méta-régression et analyse de sensibilité, nous n'avons pas été en mesure de l'expliquer. Cependant, la méthodologie des essais étaient vraiment différentes (pays, définitions des critères de jugement, antibiotique comparateur ...) et la plupart des essais inclus manquent de qualité méthodologique.

CONCLUSION

Comparé aux autres antibiotiques, le traitement mono-dose par la fosfomycine est associé avec les mêmes taux d'éradication bactérienne et de rémission ou amélioration clinique, pour le traitement de la cystite. Il n'y a également aucune différence en termes d'effets indésirables. Dans le contexte actuel de résistance aux antibiotiques, la fosfomycine peut être considéré comme un traitement de première ligne de la cystite aigue. Cependant, un essai de grande ampleur et avec une bonne méthodologie est nécessaire pour confirmer ces résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Malmartel A, Ghasarossian C, (2016) Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology
2. Ronald AR, (1984) Current concepts in the management of urinary tract infections in adults. *The Medical clinics of North America* 68: 335-349
3. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD, (1999) Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 29: 113-119
4. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE, (1999) Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 29: 745-758
5. Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, Aupetit C, Weinbreck P, (2012) Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 31: 3079-3083
6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE, (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 52: e103-120
7. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE, (1996) A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *The New England journal of medicine* 335: 468-474
8. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE, (2005) Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Annals of internal medicine* 142: 20-27
9. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD, (2004) Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *The American journal of medicine* 117: 903-911
10. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE, (2007) Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 45: 273-280
11. Hooton TM, (2012) Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *The New England journal of medicine* 366: 1028-1037
12. Gupta K, Trautner B, (2012) In the clinic. Urinary tract infection. *Annals of internal medicine* 156: ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC13-16

13. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE, (2013) Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *The New England journal of medicine* 369: 1883-1891
14. Kahlmeter G, (2003) Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *International journal of antimicrobial agents* 22 Suppl 2: 49-52
15. Kahlmeter G, (2003) An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 51: 69-76
16. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T, (2008) Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European urology* 54: 1164-1175
17. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, Johnson J, Noreddin A, Low DE, Karlowsky JA, Hoban DJ, (2006) Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *International journal of antimicrobial agents* 27: 468-475
18. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM, (2012) In vitro antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56: 2181-2183
19. Swami SK, Liesinger JT, Shah N, Baddour LM, Banerjee R, (2012) Incidence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteriuria according to age and location of onset: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic proceedings* 87: 753-759
20. Gupta K, Hooton TM, Miller L, (2011) Managing uncomplicated urinary tract infection--making sense out of resistance data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 53: 1041-1042
21. Paterson DL, (2004) "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38 Suppl 4: S341-345
22. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A, (2009) The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents* 34: 407-413
23. Ho PL, Yip KS, Chow KH, Lo JY, Que TL, Yuen KY, (2010) Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 66: 87-93
24. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S, (2002) Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama* 287: 2701-2710
25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ, (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials* 17: 1-12
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG, (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 327: 557-560

27. Bozkurt O, Kara C, Akarsu S, (2008) Comparison efficacy of single dose fosfomycin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. *Turk Uroloji Dergisi* 34: 360-362
28. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE, (2005) Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 56: 243-246
29. Stein GE, (1999) Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clinical therapeutics* 21: 1864-1872
30. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD, (1998) A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International journal of antimicrobial agents* 10: 39-47
31. Richaud C, (1995) Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme. A propos d'un essai fosfomycine trometamol (Monuril) versus pefloxacin. *Med Mal Infect* 25: 154-159
32. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R, (1994) Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 38: 2612-2614
33. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD, (1993) Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharmacy world & science : PWS* 15: 257-262
34. Cortes R, Pascual T, Lou Arnal S, Orozco F, Sunyer L, (1992) [Single oral dose of phosphomycin trometamol versus pipemidic acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections]. *Atencion primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria* 10: 1007-1012
35. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P, (1991) Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urologia internationalis* 46: 344-348
36. Boerema JB, Willems FT, (1990) Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection* 18 Suppl 2: S80-88
37. Crocchiolo P, (1990) Single-dose fosfomycin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners. *Chemotherapy* 36 Suppl 1: 37-40
38. Harvard Davis R, O'Dowd TC, Holmes W, Smail J, Slack RC, (1990) A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 36 Suppl 1: 34-36
39. Naber KG, Thyroff-Friesinger U, (1990) Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 18 Suppl 2: S70-76

40. Neu HC, (1990) Fosfomycin trometamol versus amoxicillin--single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 36 Suppl 1: 19-23
41. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J, (1990) Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. *Infection* 18 Suppl 2: S77-79
42. Selvaggi FP, Ditunno P, Traficante A, Battaglia M, Di Lorenzo V, (1990) Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. Multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy* 36 Suppl 1: 31-33
43. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, Goktas P, (2010) A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 16: 424-430
44. Budiono H, Hardjowijoto S, Djojodimejo T, Soebadi DM, Widodo ADW, (2015) Comparison of fosfomycin trometamol with ciprofloxacin for uncomplicated UTI due to E. coli in women. *Ind J Urology* 22: 39-43
45. Rafalskiy V, Khodnevitch L, Malev I, Derevickiy A (2009) Randomised clinical trial of short-course norfloxacin vs single dose fosfomycin for uncomplicated UTI in region with 10 resistance level of uropathogenic E. coli to fluoroquinolone. In: Editor (ed)^(eds) Book Randomised clinical trial of short-course norfloxacin vs single dose fosfomycin for uncomplicated UTI in region with 10 resistance level of uropathogenic E. coli to fluoroquinolone. City, pp.
46. Stapleton A, Roberts P, Cox M, Hooton T (2011) Pilot study of fosfomycin trometamol compared with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute uncomplicated cystitis in women. In: Editor (ed)^(eds) Book Pilot study of fosfomycin trometamol compared with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute uncomplicated cystitis in women. City, pp.
47. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S, (2010) Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65: 1862-1877
48. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H, (2012) French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Mal Infect* 42: 66-75
49. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, (1974) The mechanism of action of fosfomycin (phosphomycin). *Ann N Y Acad Sci* 235: 364-386
50. Ferrari V, Bonanomi L, Borgia M, (1981) A new fosfomycin derivative with much improved bioavailability by oral route. *Chemiotherapia Antimicrobia* 4: 59-63
51. Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, Tenover FC, Reller LB, Allen SD, Hardy DJ, Gerlach EH, (1993) Interpretive criteria and quality control parameters for determining bacterial susceptibility to fosfomycin tromethamine. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 12: 352-356

FOSFOMYCINE POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION URINAIRE SIMPLE : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE

Introduction. La cystite est l'infection bactérienne la plus fréquente chez la femme. La fosfomycine est un ancien antibiotique ayant regagné de l'intérêt dans le contexte actuel de bactéries résistantes. Des recommandations françaises ont indiqué que la fosfomycine devait être l'antibiotique de première ligne dans le traitement de la cystite. L'adhésion à ces recommandations est mauvaise. Le but de cette étude était de comparer l'efficacité et la sécurité d'une dose unique de fosfomycine à d'autres antibiotiques pour le traitement de la cystite non-compiquée.

Matériel et méthodes. Revue systématique de la littérature dans les bases de données électroniques. Réalisation d'une méta-analyse d'essais randomisés comparant la fosfomycine aux autres antibiotiques pour le traitement de la cystite. L'effet global du traitement était calculé avec un effet aléatoire sur des critères de jugement d'efficacité (éradication bactérienne et rémission/amélioration clinique) et de sécurité (effets indésirables).

Résultats. 3101 patients, parmi 16 essais randomisés, ont été randomisés dans le groupe "fosfomycine" ou dans le groupe "autre antibiotique". La fosfomycine avait un pouvoir d'éradication bactérienne similaire aux autres antibiotiques (RR:1.00;95%CI:0.95–1.05), ainsi qu'un taux similaire de rémission ou amélioration clinique (RR:1.01;95%CI:0.97–1.05) et un taux similaire d'effets indésirables (RR:1.22;95%CI:0.78–1.90). Il y avait une hétérogénéité statistique qui n'était pas expliquée par les analyses de sensibilité ou la méta-régression.

Conclusion. La fosfomycine est similaire aux autres antibiotiques en termes d'efficacité et de sécurité.

Mots clefs : cystite ; fosfomycine ; infection urinaire ; méta-analyse ; revue systématique

FOSFOMYCIN FOR THE TREATMENT OF UNCOMPLICATED LOW URINARY TRACT INFECTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Objective. Cystitis is the most common bacterial infection in nonpregnant women and general practitioners often have to manage it. Fosfomycin is an old antibiotic that has regained interest in the current context of drug-resistance pathogens. Current French guidelines recommend fosfomycin as the first line treatment in cystitis. However the adherence to these guidelines is poor. The aim of this study was to compare the effectiveness and safety of single-dose fosfomycin compared with other antibiotics for the treatment of cystitis in non-pregnant women.

Methods. Systematic searches of the Medline, Embase and Cochrane databases were conducted. A meta-analysis of randomized trials comparing fosfomycin and other antibiotics in women with uncomplicated urinary tract infection. Overall estimates of treatment were calculated with random-effects model on efficacy endpoints (bacterial eradication and clinical cure/improvements) and safety endpoints (adverse events).

Results. A total of 3101 patients from 16 RCT were randomized to the fosfomycin group or other antibiotics group in this meta-analysis. As regards efficacy and safety endpoints, fosfomycin as a similar bacterial eradication power (RR:1.00;95%CI:0.95–1.05), a similar rate of clinical cure or improvements (RR:1.01;95%CI:0.97–1.05) and a similar rate of adverse events (RR:1.22;95%CI:0.78–1.90), when compared to other antibiotic agents. There was statistical heterogeneity between studies, which was not explained by sensitivity analysis or meta-regression.

Conclusions. Fosfomycin is similar to other antibiotics in terms of efficacy and safety endpoints. A well-designed and large RCT is required to confirm these conclusions.

Keywords : cystitis ; fosfomycin; meta-analysis; urinary tract infection; systematic review