

ÉTUDE APPROFONDIE (283 FEMMES) SUR L'EFFICACITÉ DE MANOSAR®: 2 G DE D-MANNOSE + 140 MG DE PROANTHOCYANIDINES (PAC) À LIBÉRATION PROLONGÉE VERSUS 240 MG DE PAC À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS LA PRÉVENTION À 6 MOIS PAR VOIE ORALE DES INFECTIONS URINAIRES RÉCIDIVANTES.

Jesús Salinas-Casado¹, Santiago Méndez-Rubio², Manuel Esteban-Fuertes³, Antonio Gómez-Rodríguez⁴, Miguel Vírveda-Chamorro³, Marcos Luján-Galán⁵, Carlos Iglesias-García⁶ y Grupo RITUMAN.

¹ Service d'urologie. Hôpital Clinique San Carlos. Madrid. Espagne.

² Service d'urologie. Hôpital universitaire Sanitas La Moraleja. Madrid. Espagne.

³ Service d'urologie. Hôpital National des Paraplégiques de Tolède. Toledo. Espagne.

⁴ Service d'urologie. C.H.Tolède. Toledo. Espagne.

⁵ Service d'urologie. Hôpital universitaire Infanta Cristina. Parla. Madrid. Espagne.

⁶ Clinical Partner & Innovation, S.L. Madrid. Espagne.

Résumé - OBJECTIF: Comparer l'efficacité et la sécurité de la prophylaxie des infections du tractus urinaire (ITU) avec un complément alimentaire qui contient D-mannose comme principe actif principal (Manosar®), en comparaison à une autre préparation dont le principe actif unique sont les proanthocyanidines (PAC), dans les deux cas avec libération prolongée, sur une période de traitement prévue de 24 semaines.

MÉTHODES: étude expérimentale multicentrique, randomisée et en double aveugle. 283 femmes avec antécédents d'infections urinaires récidivantes sans signes de complications.

Elles ont été randomisés 1 : 1 en deux groupes. Dans un groupe 1 sachet par jour oral de Manosar® a été administré, et dans l'autre groupe 1 sachet par jour oral d'un composé de 240 mg de PAC à libération prolongée. Avant l'inclusion d'un patient dans l'étude, nous avons confirmé l'épisode d'infection urinaire au moins en raison des symptômes cliniques et de la positivité du test Combur.

RÉSULTATS: Des données valides ont été obtenues auprès de 184 patients avec un âge moyen de 49,5 ans : 90 ont reçu Manosar® et 94 PAC isolé. Un total de 72 patients ont subi une infection urinaire due à E. coli : 25 patients traités avec Manosar® face à 47 patients du groupe de PAC isolé. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,002$).

Le temps libre de nouvelles récurrences d'ITU a été de 98,6 jours dans le groupe traité avec Manosar® et de 84,6 jours dans le groupe avec PAC isolé.

CONCLUSION : La prise orale d'un sachet par jour de Manosar® est plus efficace et sûre dans la prévention d'ITU récidivantes chez les femmes, que la prise orale de PAC isolé.

CORRESPONDANCE



Jesús Salinas-Casado
Service d'urologie
Hôpital Clinique San Carlos
Madrid (Espagne)

jsalinascasado@yahoo.es

Accepté pour publication le 24 mars 2020

Mot clés: D-mannose. Proanthocyanidines (PAC). Infections du tractus urinaire (ITU). Femmes.

Summary.- OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety in the prophylaxis of urinary tract infections (UTIs) with a food supplement that contains D-mannose like active ingredient (Manosar®), in comparison to another preparation in which the active ingredient are the proanthocyanidins (PAC), both of them, in prolonged released, after, they was administered for 24 weeks.

METHODS: A multicenter, randomized and double blind experimental study was carried out. 283 women with a history of recurrent UTIs without evidence of complication were included. They were randomized 1: 1 in two groups. In one group, 1 oral sachet of Manosar® a day was administered, and in the other group 1 oral sachet of a compound of 240 mg of continuous-release PAC. Prior to inclusion in the study, the episode of UTI was confirmed at least by the clinical symptoms and positivity of the Combur test.

RESULTS: Valid data were obtained from 184 patients with an average age of 49.5 years: 90 received Manosar® and 94 isolated PAC. A total of 72 patients suffered an UTI due to *E.coli*: 25 patients in the arm with Manosar® versus 47 patients in the isolated PAC group, this difference being statistically significant ($p=0.002$). The free time of new UTI recurrences was 98.6 days in the group treated with Manosar® and 84.6 days in the group with isolated PAC.

CONCLUSION: The oral taking of a daily sachet of Manosar® is effective and safe in preventing recurrent UTIs in women, being superior to the oral taking of isolated PAC.

Keywords: D-mannose. Proanthocyanidins. Urinary tract infections. Women.

INTRODUCTION

Les infections du tractus urinaire (ITU) représentent un problème de santé majeur dans la communauté (1). Elles sont l'une des infections bactériennes les plus courantes chez les femmes et avec une incidence qui augmente considérablement chez les femmes post-ménopausées (2). Une femme sur trois présente une infection urinaire tout au long de sa vie (3) et, après la première infection, le risque d'en souffrir une deuxième infection est de 25 à 30% au cours des six prochaines mois. Bien que la mortalité soit faible, les infections urinaires produisent un impact significatif sur la vie des patients, puisque chaque épisode produit des symptômes qui durent en moyenne de 6,1 jours, présentant une diminution de l'activité quotidienne

de 2,4 jours (4). L'activité sexuelle est un facteur de risque à considérer, ainsi que les antécédents d'infections récidivantes (5). La plupart des infections urinaires non compliquées (sans maladies sous-jacentes et sans anomalies fonctionnelles ou structurelles des voies urinaires) ont lieu chez les jeunes femmes (6). Les agents pathogènes les plus courants sont *Escherichia coli* dans 80% des cas (7), *Staphylococcus saprophyticus* (4,4%), *Proteus mirabilis* (4,3%), *Enterococcus faecalis*, (3,2%) et *Klebsiella pneumoniae* (2,3%) (8). L'intestin humain peut agir comme un réservoir d'*Escherichia coli* uropathogène (UPEC), l'urètre féminin étant infecté de façon ascendante (9).

Au cours des dernières années, l'utilisation abusive des antibiotiques a produit une augmentation de la résistance bactérienne. En outre, les effets indésirables et la non-observance au traitement rendent nécessaire une utilisation plus rationnelle des médicaments antimicrobiens (10). Tout cela a conduit à la recherche de nouvelles stratégies dans la prévention des infections récidivantes des voies urinaires. Uehling et coll. en 1986 (11), soulèvent déjà la possibilité d'autres approches thérapeutiques fondées sur la limitation de l'adhérence des bactéries à la muqueuse de la vessie.

En ce sens, il existe une défense naturelle contre cette adhérence bactérienne : c'est la protéine de Tamm-Horsfall (THP). Elle agit en inhibant l'adhérence de *E. coli* à l'urothélium. Il a été observé que l'UPEC exprime des adhésines sensibles au mannose et qu'elle s'adhère à THP urinaire agglutiné et aux cellules épithéliales de transition exfoliées recouvertes de THP (12), ce qui facilite l'élimination des bactéries par l'urine.

La consommation du D-mannose par voie orale donne lieu à un effet similaire. Le D-mannose est un sucre simple qui est rapidement absorbé et excrété par le tractus urinaire qui n'est pas métabolisé (3). Par conséquent, une plus grande efficacité est obtenue avec sa formulation à libération prolongée. Son mécanisme d'action est basée sur l'inhibition compétitive de l'adhésion bactérienne, puisque sa structure est similaire au site de liaison des récepteurs de glycoprotéine urothéliale. En concentration suffisante dans l'urine, le D-mannose provoque la saturation des adhésines FimH, empêchant ainsi les bactéries s'unir aux récepteurs urothéliaux (13). 80% des souches UPEC (fimbriae pili type 1) sont sensibles au mécanisme d'action du D-mannose.

D'autre part, la consommation de canneberges rouges américaines empêche également l'adhérence des bactéries uropathogènes tels que *E. coli* dans la paroi de l'urothélium (14). Son principe actif, les proanthocyanidines (PAC) interfère avec P-fimbriae en empêchant l'adhérence des bactéries aux récepteurs urothéliaux (15). Donc, PAC pourraient avoir une utilité dans la prévention d'ITU récidivantes chez les souches d'*E. coli* avec P-fimbriae résistants au mannose, (20% des souches UPEC) (16).

Ces antécédents rendent intéressante l'évaluation du bénéfice clinique obtenu avec l'utilisation des compléments alimentaires avec D-mannose et avec PAC pour éviter la réapparition d'ITU sans traitement antibiotique. Heureusement, des alternatives avec une formulation à libération prolongée des deux composants sont disponibles sur le marché. Cette formulation facilite la présence constante des composants dans l'urine en une concentration suffisante pour empêcher l'adhérence de *E. coli* à l'urothélium.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Depuis mai 2015 jusqu'à mai 2019, à 40 services d'urologie en Espagne, il a été réalisé une étude expérimentale avec des compléments alimentaires en l'absence de médicaments, multicentrique, randomisé et aveugle aux patients et au personnel de santé impliqué dans l'étude. L'étude compte sur l'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche Clinique de l'établissement « Complexe Hospitalière de Tolède ». Les patients ont été informés, tous ont signé le consentement éclairé pour participer dans l'étude et la protection des données des patients a été respectée. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont indiqués dans le Tableau I.

Les patients ont été randomisées en deux groupes. La randomisation a été effectuée par graine à chaque centre par blocs de 10 patients avec ratio 1 : 1. Elle a été réalisée par un informaticien d'une CRO (Clinical Research Organisation) recruté pour réaliser l'étude.

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Critères d'inclusion :

- Femmes adultes > 18 ans.
- Antécédents d'infections récidivantes des voies urinaires inférieures (au moins deux épisodes au cours des 6 derniers mois ou trois épisodes au cours des 12 derniers mois).
- Les femmes asymptomatiques après un maximum de 5 jours du début d'une infection urinaire non compliquée documenté par un médecin.
- Patients étant capables de donner leur consentement éclairé.

Critères d'exclusion :

- Symptomatologie de l'infection urinaire aiguë au début de l'étude.
- Patientes présentant des signes cliniques d'infection des voies urinaires supérieures avec des symptômes tels qu'une température supérieure à 38 °C et une lombalgie.
- Utilisation d'antibiotiques ou de canneberges ou d'autre traitement préventif, pharmacologique ou non, pour la réapparition des infections urinaires au cours des deux dernières semaines.
- Hospitalisées dans des établissements sanitaires ou socio-sanitaires.
- Patients avec une sonde intermittente ou permanente.
- Maladie des voies urinaires qui ne soit pas causé par des infections bactériennes.
- Femmes enceintes.
- Patientes atteintes de vessie neurogène.
- Patientes ayant reçu un diagnostic de diabète sucré.
- Patientes atteintes de néphrolithiase.
- Utilisation d'anticoagulants oraux.
- Participants avec une anomalie urinaire connue.
- Méthodes contraceptives utilisant spermicides ou des diaphragmes.
- Interactions pertinentes ou contre-indications connues avec les excipients ou composants de Manosar® et avec l'isomaltose.

Un groupe a reçu un sachet par jour voie oral de Manosar, (2 g D-mannose, 140 mg PAC, 7,98 mg d'acide ursolique, 0,8 mg de vitamine A, 80 mg de vitamine C, 12 mg de vitamine E et 10 mg de zinc), tandis que l'autre groupe a reçu un sachet par jour par voie orale, du même poids et caractéristiques organoleptiques que Manosar® avec 240 mg de PAC et l'inclusion du reste du poids avec isomaltose sans aucun des autres éléments : D-mannose, l'acide ursolique, vitamines A, C E et zinc. Les deux produits (D-mannose et PAC) ont été formulés avec un système à libération prolongée sur 24 heures, présentés dans des emballages identiques.

Pour calculer la taille de l'échantillon, il a été accepté un risque alpha de 5% et un risque bêta de 20% dans un contraste bilatéral. A priori, on a assumé que dans le groupe témoin (PAC) on s'attendait le 24% de récurrences du tractus urinaire au cours de 6 mois, et que dans le groupe d'intervention (traité avec Manosar) on s'attendait le 12%. Un taux de perte de suivi de 10% a été estimé. Nous avons eu besoin de 173 patients dans chaque groupe.

Au moins 80% des médicaments consommés ont été considérés comme une observance thérapeutique valide. Les visites ont été effectuées de manière mensuelle pendant les 24 semaines de durée de l'étude.

La confirmation de l'épisode clinique préalable à l'infection urinaire a été définie au moins par les symptômes cliniques et la bandelette urinaire (Combur-2-Test, Boehringer Mannheim GmbH) aux leucocytes-estérase et/ou nitrites. La confirmation du nouvel épisode d'ITU au cours de l'étude a été confirmé par des symptômes cliniques, le résultat du Combur-Test et de l'uroculture. L'apparition d'un nouveau cas d'ITU au cours de l'étude a mis un point final à l'étude pour le patient atteint (fin du traitement et du suivi). Les femmes restantes (qui n'ont pas présenté de nouveaux épisodes d'ITU) ont continué jusqu'à la fin de l'étude.

Les variables suivantes ont été enregistrées: la date de naissance, le niveau d'éducation (élémentaire, secondaire, universitaire ou indéterminée), la date du dernier épisode d'infection urinaire avant le début de l'étude et l'adhésion au traitement. La sécurité des produits étudiés a été évaluée en collectant des données sur les complications suivantes pendant la période de son administration: diarrhée, nausées, maux de tête, rash cutané, inconfort vaginal et autres.

Il a été comparé la proportion de nouveaux épisodes d'ITU, ainsi que les effets indésirables enregistrés entre les groupes de l'étude en utilisant le test du chi-carré et le test exact de Fisher. Le niveau de signification statistique a été établi à $p < 0,05$. L'étude a été financée par les Laboratoires ARAFARMA GROUP S.A.

RÉSULTATS

Au début de l'étude 283 patients ont été inclus. 184 ont obtenu des résultats valides.

La moyenne d'âge des patients était de 49,6 ans, le groupe d'âge le plus répandu étant celui des femmes entre 45 et 54 ans. 44% des patients avaient des études universitaires. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes du traitement, ni en âge ni en formation.

Sur les 184 patientes incluses, 72 (39,1%) ont subi une infection urinaire due à *E. coli* au cours de la période de l'étude: 25 patients (27,8%) dans le groupe Manosar® et 47 patients (50%) dans le groupe PAC. Cette différence est statistiquement significative (Chi-carré, test exact de Fisher, $p = 0,002$). Le flux des patients pendant la période de l'étude est indiquée sur la figure 1. Les raisons des patients pour l'interruption / abandon de l'étude sont exposées dans le tableau II.

Le temps moyen sans infection urinaire a été de 98,6 jours dans le groupe traité avec Manosar® et 84,6 jours dans le groupe traité avec PAC isolé.

En ce qui concerne la sécurité, le tableau III montre les principaux effets indésirables enregistrés. Aucun d'entre eux n'a pas dépassé le 10% des patients. La diarrhée a été la plus fréquente dans les deux groupes. Aucune différence significative n'a pas été détectée dans le profil des effets indésirables entre les groupes de l'étude.

Un total de 31 patients (16,8%) ont présenté des effets indésirables : 12 dans le groupe Manosar® et 19 dans le groupe témoin (PAC). Seulement 8 patients ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables qui pourraient être en rapport avec le produit : 5 dans le groupe Manosar® (2 avec diarrhée, 1 avec constipation, 1 avec rash cutané et 1 avec intolérance au produit), et 3 dans le groupe avec PAC isolé (1 avec diarrhée, 1 avec rash cutané et 1 avec maux de tête).

Figure 1. Flux des patients dans l'étude RITUMAN.

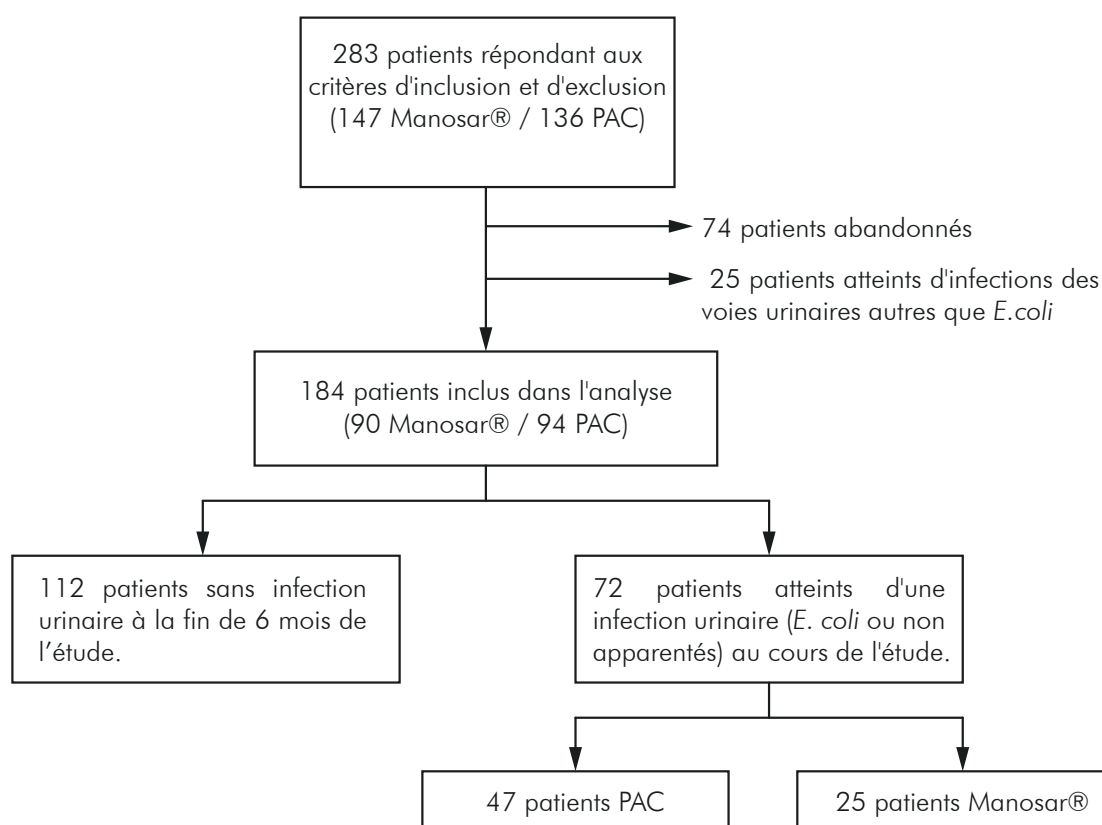


Tableau II. Raisons pour l'interruption / abandon de l'étude.

	Contrôle	Intervention	Total
Pathologie intercurrente / grossesse	6	7	13
Perte de suivi	24	31	55
Intolérance ou difficulté à la prise	1	5	6
Total	31	43	74

Tableau III. Fréquences absolues et relatives des effets indésirables les plus fréquents.

	Manosar®	PAC 240 mg	Total
Diarrhée	5 (5,6%)	8 (8,5%)	13 (7,1%)
Maux de tête	4 (4,4%)	6 (6,8%)	10 (5,4%)
Inconfort vaginal	4 (4,4%)	5 (5,3%)	9 (4,9%)
Nausées	3 (3,3%)	4 (4,3%)	7 (3,8%)
Rash cutané	1 (1,1%)	2 (2,1%)	3 (1,6%)

DISCUSSION

La présente étude montre la suite de l'étude RITUMAN, dont les résultats préliminaires ont déjà été publiés (17). L'étude RITUMAN a démontré que l'apport de Manosar® a obtenu une réduction de l'incidence d'ITU qui est 21% plus élevée à celle obtenue avec l'administration de 240 mg de PAC isolé pendant six mois. L'étude préliminaire a été

réalisée avec 93 patients, tandis que les résultats présentés dans cet article ont été obtenus avec un total de 184 patients validés pour l'analyse. La taille d'échantillon prédéfinie n'a pas été atteinte, cependant, les résultats de l'étude ont permis d'obtenir des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes. Les patients ont arrêté principalement à cause de la perte de suivi et ils faisaient partie de deux groupes.

Donc, nous considérons que l'éventuel biais apporté par la discontinuité est minimisé par la présence de patients qui ont interrompu le suivi dans les deux groupes. Tout cela se ressemble à ce qui pourrait se produire dans la pratique clinique de routine, notamment dans une action préventive. Nos résultats montrent que Manosar® a une efficacité significative dans la prévention des infections urinaires récidivantes causés par *E. coli*. Cette efficacité est pratiquement le double à celle des préparations avec canneberges rouges américaines isolés (27,8% dans le groupe Manosar® versus 50% dans le groupe PAC). Ces résultats consolident les résultats obtenus dans l'étude préliminaire et ils confirment les résultats obtenus avec Manosar® dans la pratique clinique habituelle, par rapport à son efficacité dans la prévention des ITU récidivantes avec un profil de sécurité comparable aux autres alternatives.

La différence statistique obtenue dans la variable principale avec un niveau de signification statistique de 0,002 donne une marge lâche en ce qui concerne l'affectation du risque alpha de l'analyse intermédiaire. Dans notre étude, 50% des patients qui ont reçu un traitement avec PAC isolé, ont présenté ITU causée par *E. coli* pendant la période d'étude. Tout cela s'explique parce que cette bactérie a deux les types de fimbriae: pili type 1 (majoritaire, 80% UPEC) et P-fimbriae (20% UPEC). Les PAC des cranneberges rouges américaines bloquent les P-fimbriae (18), en laissant sans protection les pili type 1 (dénommées "sensibles au mannose"). L'incidence de récurrence dans le groupe témoin (PAC) est beaucoup plus élevée que prévu.

En ce qui concerne les effets indésirables, ils étaient plus fréquents dans le groupe traité avec PAC, mais sans montrer de différences significatives entre les deux groupes. Cet aspect doit être souligné, ce qui confirme une bonne prévention de la pathologie sans les effets secondaires courants des antibiotiques à large spectre (diarrhée, colite, néphrotoxicité, hépatotoxicité, pancréatite, cardiotoxicité, effets indésirables dermatologiques, leucopénie, thrombocytopenie, anémie, neurotoxicité, fièvre, vaginite, etc.) (19). L'un des problèmes le plus important de ce type de médicaments est une résistance accrue bactérienne en raison d'un excès de son utilisation dans des situations inutiles (20). En fait, l'apparition des antibiotiques résistants à l'UPEC est considéré comme un problème de santé mondial (21).

L'association du D-mannose avec des canneberges rouges américaines (toutes deux présents dans Manosar®) est utilisée pour obtenir des effets synergiques des deux composants, puisque avec l'utilisation de ces deux composants, un blocage total (à 100%) des fimbriae à *E. coli* (pili type 1 et P-fimbriae) serait atteint. En outre, il pourrait également agir sur les bactéries qui ont des pili type 1 et des P-fimbriae.

Cependant, l'un des inconvénients potentiels du D-mannose est sa courte demi-vie. Bien qu'il soit puissant et efficace, il est aussi peu biodisponible et il a une courte demi-vie in vivo. Pour résoudre ces problèmes, il est devenu nécessaire de mener de nouvelles recherches (22). Ceci a été résolu avec des produits à libération prolongée sur 24h, de D-mannose, tel que Manosar®. Ce produit permet la présence constante de D-mannose dans l'urine.

Avec ces données, le D-mannose est positionné comme une bonne alternative aux antibiotiques dans la prévention des infections urinaires, mais il faut prendre en considération qu'il faut utiliser les doses les plus efficaces (2 g par jour) et aussi une pharmacocinétique adéquate (préparations à libération prolongée doivent être utilisées)(12).

CONCLUSION

Sur la base de nos résultats, il est démontré que la prise orale de Manosar® (libération prolongée sur 24h), un sachet par jour, s'est révélée plus efficace que la prise orale 240 mg de PAC isolé, un sachet par jour, dans la prévention des infections urinaires récidivantes causées par *E. coli* chez les femmes, avec un profil de sécurité adéquat.

Conformité aux normes éthiques

Toutes les procédures effectuées sur la présente étude, où des participants humains étaient impliqués, étaient conformes aux normes du Comité d'Éthique de la Recherche au C.H.Tolède avec numéro 41 et du 08/mai/2015, selon l'arrêté royal 223/2004, en vigueur à cette époque, et conforme aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques et donc, conforme à la Déclaration d'Helsinki de 1964 et ses amendements réalisés plus tard ou d'autres normes éthiques.

Il n'y a pas de conflit d'intérêt entre les auteurs.

ANNEXE

Liste des auteurs du Groupe Rituman (par ordre alphabétique) :

- Adot Zurbano, José María. Hospital Universitario de Burgos. Burgos.
- Alcalá-Santaella Casanova, Carlos. Clínica AC Alcalá-Santaella. Valencia.
- Alcaraz Reverte, José Pascual. Policlínico del Hospital Perpetuo Socorro. Cartagena (Murcia).
- Ancizu Marckert, Francisco Javier. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona (Navarra).
- Arance Gil, Ignacio. Hospital San Francisco de Asís. Madrid.
- Batista Miranda, José Emilio. Centro Médico Teknon. Barcelona.
- Cambón Bastón, Eva María. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
- Cambronero Santos, Javier. Clínica Capió. Madrid.
- Caramés Masana, Francisco. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
- Cayuelas Rubio, Carlos. Hospital General de Valencia. Valencia.
- Chantada Abal, Venancio. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
- Clemente Ramos, Luis. Urología Madrid. Madrid.
- Cortiñas González, José Ramón. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.
- Covaria Acuña, F. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.
- De la Rosa Kehrmann, Manuel. Centro Médico El Carmen. Ourense.
- Díaz Alférez, Francisco. Clínica Alférez, S.L. Salamanca.
- Díaz Bermúdez, José. Clínica Urológica Dr. Díaz Bermúdez. Pontevedra.
- Díez Rodríguez, Jesús. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid).
- Esteban Fuertes, Manuel. Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo.
- Fernández Rosado, Enrique. Policlínica Assistens. A Coruña.
- Galiano Baena, Juan Francisco. Centro Médico Vistahermosa. Alicante.
- García de Jalón Martínez, Ángel, Hospital de Día Quirón Salud. Zaragoza.
- García Ibáñez, Joan. Hospital General de Valencia. Valencia.
- García Navas, Ricardo Javier. Hospital San Rafael. Madrid.
- Golbano Ablanque, Jesús María. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.
- Gómez Rodríguez, Antonio. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- González Enguita, Carmen. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- González García, Javier. Instituto de Urología LYX. Madrid.
- Gutiérrez Ruiz, Cristina. Fundació Puigvert. Barcelona.
- Heredero Zorzo, Óscar. Clínica Urológica Manuel Herrero. Salamanca.
- Hernández Lao, Antonio. Hospital Vithas Virgen del Mar. Almería.
- Herrero Polo, Manuel. Clínica Urológica Manuel Herrero. Salamanca.
- Lobato Encinas, Juan José. Centro Médico Vistahermosa. Alicante.
- López Alcina, Emilio. Hospital General de Valencia. Valencia.
- López Guerrero, Mauricio. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- López Martín, Leticia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Lorenzo Gómez, María Fernanda. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
- Manso Aparicio, Coral. Hospital Universitario de Burgos. Burgos.
- Martín García, Carlos. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla (Madrid).
- Martín Parada, Alejandro. Instituto Urología Salamanca INURSA. Salamanca.
- Martínez Couceiro, Saturnino. Consulta Urológica Dr. Martínez Couceiro. Santiago de Compostela (A Coruña).
- Molina Hernández, José Miguel. Policlínica Roquetas de Mar. Almería.
- Mosteiro Ponce, José Antonio. Clínica Urológica Urologo. Lugo.
- Müller Arteaga, Carlos. Clínica Vida Especialidades. Vigo (Pontevedra).
- Napal Lecumberri, Saturnino. Complejo Hospital de Navarra. Pamplona (Navarra).
- Navalón Verdejo, Pedro. Clínica Navalón. Valencia.
- Neira Pampín, Francisco Javier. Hospital POLUSA. Lugo.
- Pérez Lanzac de Lorca, Alberto. Hospital Rúber Internacional. Madrid.
- Pomar Moya-Prats, Pablo. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.
- Prados Saavedra, Manuel. Centro de Urología y Andrología de Tarragona (CUAT). Tarragona.
- Rapariz González, Manuel. Hospiten Roca. Las Palmas (Gran Canaria).
- Ravina Pisaca, Manuel F. Hospital Parque. Santa Cruz (Tenerife).
- Robles García, José Enrique. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona (Navarra).
- Rodríguez Cabello, Miguel Ángel. Hospital Universitario La Moraleja. Madrid.
- Salinas Casado, Jesús. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).
- Sánchez Gómez, Francisco Javier. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid).
- Sánchez Trilla, Alberto. Centro Médico de Asturias. Oviedo (Asturias).
- Valbuena Álvarez, Rogelio José. Consultas Bedoya. Ourense.
- Valsero Herguedas, M^a Esther. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.
- Vicente Palacio, Eduardo. Clínica Sagrada Familia UROS. Barcelona.

BIBLIOGRAPHIE ET LECTURES RECOMMANDÉES (*d'intérêt et **fondamentale)

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ (2015) Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13:269-284.
2. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T (2017) Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas* 99:43-46.
- *3. Duncan D (2019) Alternative to antibiotics for managing asymptomatic and non-symptomatic bacteriuria in older persons: a review. *Br J Community Nurs* 24:116-119.
4. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE (2004) Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 39:75-80.
5. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. (1996) A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 335:468-474.
6. Alos JI (2005) Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. *Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. Enferm Infecc Microbiol Clin* 23 (4):3-8.
- **7. de Cueto M, Aliaga L, Alos JI, Canut A, Los-Arcos I, Martinez JA, et al. (2017) Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 35:314-320.
8. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J (2011) Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy. *Med Clin* 136:1-7.
- *9. Guglietta A (2017) Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol* 12:239-246.
10. Orrego CP, Henao CP, Cardona JA (2014) Prevalence of urinary infection, uropathogens and antimicrobial susceptibility profile. *Acta Med Colomb* 39:352-358.
11. Uehling DT (1986) Future approaches to the management of urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 13:749-758.
- *12. Medina J (2018) Actualización de la infección urinaria en Urología. *Asociación Española de Urología*.
- *13. Altarac S, Papes D (2014) Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 113:9-10.
14. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, et al. (2006) Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 24:21-27.
15. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. (2013) Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr* 4:618-632.
- **16. Moran E, Budia A, Broseta E, Boronat F (2013) Phytotherapy in urology. Current scientific evidence of its application in urolithiasis, chronic pelvic pain, erectile dysfunction and urinary tract infections. *Actas Urol Esp* 37:174-180.
- **17. Salinas-Casado J, Mendez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gomez-Rodriguez A, Virseda-Chamorro M, Lujan-Galan M, Rituman G (2018) Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections. *Arch Esp Urol* 71:169-177.
18. Zafri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N (1989) Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 33:92-98.
19. Marcela Palavecino C (2014) Antibacterial toxicity: pharmacokinetics-pharmacodynamics: prevention and management. *Rev Med Clin Condes* 25:445-456.
20. Baos V, Barbero A, Diogene E, Eguilleor A, Eyaralar T, Ibanez J, et al. (2006) Consensus document on the use of antibiotics in primary care. *Aten Primaria* 38:174-177.
- **21. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB (2019) Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiol* 19:204.
22. Jarvis C, Han Z, Kalas V, Klein R, Pinkner JS, Ford B, et al. (2016) Antivirulence Isoquinolone Mannosides: Optimization of the Biaryl Aglycone for FimH Lectin Binding Affinity and Efficacy in the Treatment of Chronic UTI. *ChemMedChem* 11:367-373.