

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

hippurate de méthénamine

ALTAROMIN 1 g,

comprimé sécable

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2026

- Antibactériens à usage systémique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en prophylaxie des infections des voies urinaires basses non compliquées (voir rubrique 5.1 du RCP), à savoir en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibiotique approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez les femmes adultes (à l'exception des femmes enceintes).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****Prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un anti-
bactérien approprié de l'infection urinaire récidivante**

- Dans le périmètre du remboursement

L'European Association of Urology (EAU)⁷ a émis une recommandation favorable (strength rating: « *strong* ») à l'utilisation de l'hippurate de méthénamine chez les femmes ayant des cystites récidivantes sans anomalie de l'arbre urinaire.

Les recommandations de la HAS actuelles préconisent l'utilisation d'une antibio-prophylaxie chez les femmes atteintes de cystites récidivantes uniquement avec une fréquence d'au moins un épisode par mois⁶.

La Commission de la transparence considère que ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) a sa place dans la stratégie thérapeutique en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibiotique approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes).

- Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

La Commission de la transparence considère que ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibiotique approprié de l'infection urinaire récidivante dans les situations autres que chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes).

	Prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires En l'absence de données cliniques pertinentes dans cette indication, ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique en prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires. Bactériurie asymptomatique En l'absence de données cliniques pertinentes dans cette indication, ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique en cas de bactériurie asymptomatique.
Service médical rendu (SMR)	– MODERE « dans la prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes) » ; – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique actuelle de prophylaxie des cystites récidivantes uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes). Compte tenu : – de la démonstration de non-infériorité de l'hippurate de méthénamine par rapport une antibioprophylaxie (triméthoprimé ou nitrofurantoïne ou céfalexine) sur l'incidence des infections urinaires symptomatiques sur 12 mois ; – de l'activité antiseptique non-spécifique de l'hippurate de méthénamine sous réserve du maintien d'un pH urinaire acide, d'une administration en deux prises du produit, avec un potentiel effet rebond observé dans la littérature après l'arrêt du médicament dont les conditions d'arrêt ne sont pas définies, de l'incertitude sur le profil de résistance et de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur la réduction de résistances aux antibiotiques, la Commission considère que ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prophylaxie des cystites récidivantes uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes). Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	Au maximum 450 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	En cohérence avec le RCP, l'utilisation d'agents alcalinisants et d'antiacides, d'aliments et de boissons alcalinisants doit être évitée pendant le traitement (voir rubrique 4.5). En effet, l'hippurate de méthénamine est hydrolysé en un métabolite actif ayant une activité thérapeutique, le formaldéhyde, en présence d'urines acides (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les agents alcalinisants diminuent l'effet de l'hippurate de méthénamine et doivent être évités. Les produits susceptibles d'alcaliniser les urines (antiacides, aliments et boissons alcalinisants) peuvent augmenter le pH urinaire, diminuer l'effet de l'hippurate de méthénamine et doivent être évités.

Bien qu'aucun signal de résistance bactérienne acquise au formaldéhyde n'ait été mis en évidence à ce jour, l'existence générale de mécanismes de diminution de sensibilité aux antiseptiques justifie une surveillance dans le temps de l'efficacité clinique et des profils microbiologiques en conditions réelles d'utilisation.

En l'absence de données toxicologiques plus précises de la spécialité ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) chez l'Homme via une exposition par voie orale, un doute persiste et incite à la prudence malgré un recul d'utilisation important, notamment au regard des conditions d'arrêt de traitement non définies. La Commission recommande de porter une attention particulière au suivi de données de carcinogénicité en conditions réelles d'utilisation de la spécialité ALTAROMIN (hippurate de méthénamine).

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Prophylaxie de cystites récidivantes	6
2.2 Prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires	10
2.3 Bactériurie asymptomatique	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	27
5.7 Autres recommandations de la Commission	27
6. Annexes	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription d'ALTAROMIN (hippurate de méthénamine). L'hippurate de méthénamine est un antiseptique urinaire non antibiotique qui dispose d'autorisations de mise sur le marché depuis les années 1970, notamment en Suède (HIPREX autorisé depuis 1973) et de longue date aux États-Unis, avec une indication pédiatrique à partir de l'âge de 6 ans. Cette spécialité est, conformément à la procédure prévue à l'article R.5121-29-1 du code de la santé publique, un générique de la spécialité de référence « Hiprex 1 g tablett » autorisé en Suède et non en France.
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Exclusivement pour la prophylaxie de la cystite récurrente définie par 4 épisodes par an ou plus, après un traitement initial par un agent antibactérien approprié. L'utilisation d'ALTAROMIN est recommandée sur le long terme avec une visite de contrôle à 6 mois, puis tous les 12 mois. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM. Indication de l'AMM : « ALTAROMIN est indiqué dans la prophylaxie des infections des voies urinaires basses non compliquées (voir rubrique 5.1 du RCP) : – Prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante. – Prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires. – Bactériurie asymptomatique. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	hippurate de méthénamine (J01XX05) ALTAROMIN 1 g, comprimé sécable – 1 flacon(s) en verre brun de 20 comprimé(s) (CIP : 34009 303 230 7 6) – 1 flacon(s) en verre brun de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 303 230 8 3) – 1 flacon(s) en verre brun de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 551 097 6 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRES MAJORELLE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 24/06/2025 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	– Chez l'adulte : 1 g deux fois par jour. – Chez les patients avec cathéters, la posologie peut être augmentée à 1 g trois fois par jour. – Chez l'enfant de 6 à 12 ans : 0,5 g deux fois par jour. – Chez l'enfant de plus de 12 ans : 1 g deux fois par jour.

	L'activité antimicrobienne de l'hippurate de méthénamine étant plus importante en présence d'urines acides, il convient d'éviter les aliments ou les boissons alcalinisants (voir rubrique 4.5 du RCP). En cas de pH urinaire alcalin, il peut être nécessaire d'ajouter un agent acidifiant. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antiseptique urinaire non antibiotique.
Mécanisme d'action	ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) contient de l'hippurate de méthénamine, un sel de méthénamine et d'acide hippurique, qui est absorbé et excrété rapidement. En milieu acide , la méthénamine est hydrolysée en formaldéhyde qui, avec l'acide hippurique, exerce un effet antibactérien dans l'urine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : • Allemagne : demande de prise en charge en cours, population de l'AMM • Autriche : demande de prise en charge en cours, population de l'AMM • Danemark : prise en charge, population de l'AMM • Italie : demande de prise en charge en cours, population de l'AMM • Norvège : prise en charge, population de l'AMM • Royaume-Uni : prise en charge, population de l'AMM • Suède : prise en charge, population de l'AMM – Aux Etats-Unis : le libellé de l'AMM n'est pas superposable « HIPREX est indiqué pour la prophylaxie ou le traitement suppressif des infections urinaires fréquemment récidivantes lorsqu'un traitement au long cours est jugé nécessaire. HIPREX ne doit être utilisé qu'après éradication de l'infection aiguë par une antibiothérapie appropriée ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 1er avril 2026. • Date d'adoption : 20 mai 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Prophylaxie de cystites récidivantes

2.1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

La cystite est une infection urinaire (IU) survenant principalement chez la femme. La cystite récidivante est définie par au moins 4 épisodes sur 12 mois¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Hors signes cliniques témoignant d'une anomalie anatomique au niveau urologique, la symptomatologie est similaire à celle d'une cystite aiguë simple¹.

¹ Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). (2025). E.PILLY 2025 : Maladies infectieuses et tropicales (28e éd.). Paris : Alinéa+ – Infections urinaires

Il existe plusieurs facteurs de risque favorisant la survenue de cystites récidivantes (activité sexuelle, modification de la flore vaginale, constipation, apport hydrique insuffisant...). Les cystites récidivantes avec facteur de risque de complication relèvent d'une prise en charge multidisciplinaire².

Sur le plan bactériologique, *Escherichia coli* est le germe le plus identifié toutes formes cliniques confondues d'IU³. Les résistances, dans le cadre des infections à Entérobactéries, sont en augmentation et requiert une utilisation ciblée des antibiotiques via la réalisation d'antibiogrammes adaptés⁴.

Épidémiologie⁵

Les infections urinaires basses constituent une pathologie fréquente chez la femme : plus de 50 % d'entre elles présentent au moins un épisode de cystite au cours de leur vie. Après un premier épisode de cystite aiguë, une récurrence est observée chez environ 20 à 30 % des patientes, et près d'un quart développent une cystite récidivante, classiquement définie par la survenue d'au moins deux épisodes sur une période de six mois ou trois épisodes sur douze mois. La cystite récidivante concerne préférentiellement la femme jeune ainsi que la femme ménopausée, avec une augmentation de la fréquence des épisodes aux âges extrêmes de la vie. Sur le plan microbiologique, *Escherichia coli* demeure l'agent étiologique prédominant, responsable de la majorité des épisodes récidivants, lesquels correspondent le plus souvent à des réinfections plutôt qu'à de véritables rechutes. Cette pathologie est associée à un impact significatif sur la qualité de vie, à un recours répété au système de soins et à une exposition itérative aux antibiotiques, susceptible de contribuer à l'émergence de résistances bactériennes.

2.1.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de la HAS⁶, la prise en charge des cystites récidivantes :

- **dans un cadre curatif** reprend la prise en charge des cystites ;
- **dans un cadre préventif** repose sur :
 - Des mesures hygiéno-diététiques : apports hydriques suffisants, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal et arrêt des spermicides s'il y a lieu ;
 - La canneberge : peut être utilisée en prévention des cystites récidivantes à *E. Coli*, à la dose de 36 mg/j de proanthocyanidine ;
 - Les œstrogènes : peuvent être proposés en application locale chez les femmes ménopausées après avis gynécologique.
- **dans un cadre d'antibioprophylaxie, si au moins 1 épisode par mois**, oblige à la réalisation d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) avant instauration du traitement :
 - En première intention :

² Association française d'urologie. (s. d.). Chapitre 11 : Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. In Référentiel du Collège d'urologie (5e éd.). <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-11-infections-urinaires-de-lenfant-et-de-ladulte/>

³ Chapitre 11 : Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. In Référentiel du Collège d'urologie (5e éd.). <https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-11-infections-urinaires-de-lenfant-et-de-ladulte/>

⁴ HAS - Antibiotogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries dans la population féminine adulte (à partir de 12 ans) (05/10/2023) : [Antibiotogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries dans la population féminine adulte \(à partir de 12 ans\)](#).

⁵ Advani SD et al. State-of-the-art review: Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women. Clinical Infectious Diseases. 2025;80(3):e31-e42. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae653>

⁶ HAS - Choix et durées d'antibiothérapies : cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme (Mise à jour en juillet 2021 et juillet 2024) : [Choix et durées d'antibiothérapies : cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme](#)

- Fosfomycine-trométamol : 3 g en prise unique, tous les 7 jours au maximum dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel si cystites post-coïtales
- Triméthoprim : 150 mg par jour (1 fois par jour maximum, au coucher) dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel si cystites post-coïtales
- En seconde intention : cotrimoxazole 400 mg/80 mg par jour à prendre au coucher dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel si cystites post-coïtales.
- La nitrofurantoïne est contre-indiquée, les bêta-lactamines doivent être évitées, les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées dans la prévention des infections récidivantes des voies urinaires basses.

L'European Association of Urology (EAU)⁷ a émis une recommandation favorable (strength rating: « strong ») à l'utilisation de l'hippurate de méthénamine chez les femmes ayant des cystites récidivantes sans anomalie de l'arbre urinaire.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'AMM

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité hippurate de méthénamine sont les traitements indiqués dans la prophylaxie des cystites récidivantes après un traitement initial par un antibiotique approprié de l'infection urinaire récidivante.

➔ Traitements médicamenteux

Il est à noter qu'aucun des antibiotiques recommandés dans la prophylaxie des cystites récidivantes chez les femmes ayant au moins 1 épisode par mois (Tableau 1) ne dispose d'une AMM spécifique dans la prophylaxie des cystites récidivantes. Les avis rendus par la Commission de la Transparence ne concernent que le traitement curatif.

Tableau 1 : Liste des antibiotiques recommandés dans la prophylaxie des cystites récidivantes chez les femmes ayant au moins épisode par mois.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Antibioprophylaxie				
Fosfomycine-trométamol (MONURIL) Zambon France (URIDOZ) Therabel Lucien Pharma et ses génériques	Dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.	23/09/2015	Important	Sans objet
Triméthoprim (DELPRIM) DB Pharma et ses génériques	Chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi du triméthoprim (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).	13/10/2016	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

⁷ Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R, Wagenlehner FME, Bausch K, Devlies W, Horváth J, Leitner L, Mantica G, Mezei T, Smith EJ, Bonkat G. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Eur Urol. 2024 Jul;86(1):27-41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035. Epub 2024 May 6. PMID: 38714379.

	Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.			
Co-trimoxazole (BACTRIM) <i>Roche</i> et ses génériques	BACTRIM suspension buvable est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons dès l'âge de 6 semaines dans les indications suivantes (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) : – Infections des voies urinaires supérieures, – Infections des voies urinaires inférieures avec complications, – Prostatite, – Infections graves des voies urinaires, – Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique, – Dysenterie bacillaire, – Fièvre typhoïde et paratyphoïde, – Traitement des infections causées par <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; – Prophylaxie des infections causées par <i>Pneumocystis jirovecii</i>, en particulier chez les patients immunodéprimés. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale.	22/10/2014	Important	Sans objet

Selon les recommandations de la HAS⁶, des œstrogènes locaux peuvent également être proposés en application locale chez les femmes ménopausées après avis gynécologique.

→ Traitements non-médicamenteux

Des traitements non médicamenteux peuvent être considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation de la prophylaxie des cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante, à savoir :

- Les mesures hygiéno-diététiques (hydratation, mictions non retenues, régulation du transit, arrêt des spermicides) ;
- La canneberge (36 mg/j de proanthocyanidines).

2.1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert dans la prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante selon les recommandations de la HAS (mesures hygiéno-diététiques, canneberge et œstrogènes chez les femmes ménopausées). Chez les femmes ayant un au moins un épisode par mois de cystite, une antibioprophylaxie peut être proposée. Cependant, il persiste un besoin médical de disposer de stratégies non antibiotiques afin de limiter la résistance aux antibiotiques.

2.2 Prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires

2.2.1 Généralités sur l'affection concernée⁸

En cas de cathétérisme urinaire de courte durée (pose, retrait ou changement de sonde vésicale ou de cathéter sus-pubien) ou d'intervention instrumentale à faible risque infectieux, notamment la cystoscopie diagnostique, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique par ECBU ni de prescrire une antibioprophylaxie chez les patients asymptomatiques, y compris en cas de colonisation urinaire connue.

2.2.2 Prise en charge actuelle

Pour la prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée, l'EAU ne recommande pas l'utilisation d'antimicrobiens **Erreur ! Signet non défini..**

En l'absence de signes cliniques d'infection urinaire, le traitement d'une bactériurie asymptomatique n'a pas démontré de bénéfice sur la prévention des complications infectieuses et expose à un risque de mésusage des antibiotiques.

À l'inverse, pour les interventions instrumentales associées à un risque infectieux plus élevé, impliquant une rupture de l'urothélium ou une manipulation prolongée des voies urinaires, un ECBU préopératoire est indiqué et toute colonisation urinaire identifiée doit être traitée. Lorsque l'antibiothérapie est justifiée, celle-ci doit être ciblée selon l'antibiogramme, débutée 48 heures avant le geste et limitée à la période péri-opératoire, sans excéder une durée totale de 3 à 5 jours.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'AMM

→ Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de traitements pouvant être considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation dans la prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée.

Cependant, en cas d'interventions instrumentales sur les voies urinaires, la réalisation d'un ECBU dépend de l'acte chirurgical envisagé. Certaines nécessitent la réalisation d'un ECBU et un traitement antibiotique adapté en fonction⁹.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert dans la prophylaxie des infections de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires, lorsqu'une antibiothérapie est justifiée.

⁸ AFU, CIAFU et al. Place de l'ECBU avant une prise en charge urologique chirurgicale ou interventionnelle chez l'adulte et modalités de traitement en cas de colonisation – Argumentaire. Association Française d'Urologie, janvier 2026.

⁹ Place de l'ECBU avant une prise en charge urologique chirurgicale ou interventionnelle chez l'adulte et modalités de traitement en cas de colonisation - Comité des Pratiques Professionnelles de l'AFU (CPP-AFU) - Comité d'Infectiologie de l'AFU (CIAFU) – Argumentaire (Janvier 2026) : [Recommandation de bonne pratique](#)

2.3 Bactériurie asymptomatique¹⁰

2.3.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Les colonisations urinaires (« bactériuries asymptomatiques ») sont définies par une bactériurie $\geq 10^5$ UFC/mL monomicrobienne (ECBU positif sans symptomatologie clinique). Elle constitue une situation fréquente, en particulier chez certaines populations, notamment les personnes âgées, les patients institutionnalisés, les porteurs de sonde urinaire ou les femmes enceintes.

Sur le plan clinique, la bactériurie asymptomatique n'est pas assimilable à une infection urinaire et n'est pas associée, en population générale, à une morbidité spécifique nécessitant une prise en charge thérapeutique systématique.

2.3.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de l'European Association of Urology (EAU)⁷, il n'est pas nécessaire de traiter à l'exception de la grossesse¹¹ et de la chirurgie urologique⁹.

Chez la femme enceinte, les traitements recommandés sont :

- En première intention : amoxicilline 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours ;
- En seconde intention : pivmécillinam 400 mg 2 fois par jour, pendant 7 jours ;
- En troisième intention : fosfomycine-trométamol : 3 g en prise unique ;
- En quatrième intention : triméthoprim 300 mg par jour pendant 7 jours, à éviter avant 10 semaines d'aménorrhée ;
- En cinquième intention :
 - Nitrofurantoïne 100 mg 3 fois par jour pendant 7 jours. Il existe une contre-indication en cas d'insuffisance rénale avec un DFG < 45 ml/min, ou de traitements itératifs. ;
 - Cotrimoxazole 800 mg/160 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, à éviter avant 10 semaines d'aménorrhée ;
 - Amoxicilline + acide clavulanique 1 g 3 fois par jour pendant 7 jours.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'AMM

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de traitements pouvant être considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation dans la bactériurie asymptomatique en population générale. Les femmes enceintes et les personnes devant subir une chirurgie urologique font l'objet de recommandations spécifiques.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

¹⁰ HAS et al. Infections urinaires bactériennes de l'adulte – bon usage des antibiotiques.

¹¹ HAS - Choix et durées d'antibiothérapies : colonisation urinaire et cystite de la femme enceinte (juillet 2021) : [Choix et durées d'antibiothérapies : colonisation urinaire et cystite de la femme enceinte](#)

2.3.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical en population générale est couvert dans la bactériurie asymptomatique dans la mesure où il est jugé inutile d'avoir recours à un traitement. Il persiste néanmoins un besoin notamment chez la femme enceinte chez qui la prise en charge a fait l'objet de recommandations spécifiques par la HAS.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire n'a pas conduit d'études cliniques spécifiques évaluant l'efficacité et la tolérance de l'hippurate de méthénamine. Les données cliniques décrites sont issues de la littérature.

3.1.1 Prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibiotique approprié de l'infection urinaire récidivante

L'évaluation d'ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) repose plusieurs études cliniques réalisées chez des patientes adultes ayant des cystites récidivantes :

- Trois études cliniques anciennes ayant évalué le hippurate de méthénamine par rapport à l'antibioprophylaxie à savoir : Cronberg *et al.* 1987, Kasanen *et al.* 1982 et Stamm *et al.* 1980. Dans cette dernière, une efficacité inférieure de la hippurate de méthénamine par rapport à l'antibioprophylaxie avait été rapportée, dans un contexte où les résistances bactériennes aux antibiotiques étaient plus limitées.
- **Une étude pragmatique, de non-infériorité versus un traitement antibiotique par triméthoprim, céfalexine ou nitrofurantoïne** (Harding *et al.* 2022 ALTAR, n° ISRCTN70219762), **randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique (8 centres au Royaume-Uni), comparative** dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de l'hippurate de méthénamine par rapport à la prophylaxie antibiotique en termes de réduction de l'incidence des infections urinaires symptomatiques traitées par antibiotique chez les femmes atteintes d'infections urinaires récidivantes sur une période de traitement prophylactique de 12 mois, réalisée chez 240 patientes.
- **Une étude de phase IV, comparative versus triméthoprim, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, monocentrique** (Etats-Unis) (Botros *et al.* 2023, n° NCT03077711) dont l'objectif était de trouver un traitement alternatif à une antibiothérapie à faible dose pour la prévention des infections urinaires récidivantes (IUR) et d'évaluer, sur une période d'un an, la différence des taux de récurrence entre un traitement prophylactique par hippurate de méthénamine et le triméthoprim.

Le laboratoire a également fourni 5 méta-analyses^{12,13,14,15,16} issues de la littérature publiées entre 2023 et 2025. Ces dernières reposent sur les études cliniques historiques et sur les deux études plus récentes de Harding *et al.* 2022 et Botros *et al.* 2023. Compte-tenu de leurs limites méthodologiques (critères de jugement différents, populations hétérogènes, durées de suivi limitées, absence de mesures poolées dans la majorité des publications, etc.) et du faible niveau de preuve, leurs résultats ne seront pas détaillés.

Les recommandations de l'EAU mentionnent également les publications de Lee *et al.* 2012 et Bakhit *et al.* 2021.

Etude Heltveit-Olsen *et al.*, 2025 (essai ImpresU)¹⁷

Une recherche bibliographique a également identifié l'étude de Helveit-Olsen *et al.* dont la population ne correspond pas au périmètre de la présente évaluation. En effet, elle concerne des femmes de 70 ans et plus atteintes cystites récurrentes (2 infections urinaires confirmées dans les 6 derniers mois ou, au moins 3 infections urinaires confirmées dans l'année). Les participantes ont été randomisées pour recevoir soit l'hippurate de méthénamine soit un placebo pendant 6 mois. Puis, elles ont été suivies 6 mois post-traitement. L'âge moyen était de 79 (5,8) ans dans le groupe hippurate de méthénamine (n = 144) et de 79 (5,4) ans dans le groupe placebo (n = 145). Au regard de la population visée par cette étude qui diffère de la présente évaluation, les résultats ne sont pas décrits. En prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires

Dans cette indication, le laboratoire mentionne des études anciennes chez des patients porteurs de sonde ou cathétérisés, notamment Norrman et Wibell *et al.* (1976), Vainrub *et al.* (1977), Nyrén *et al.* (1981) et Kostiala *et al.* (1982), également la méta-analyse de Lee *et al.* (2012), l'étude de Tam *et al.* (2022) conduite chez des patientes après chirurgie reconstructrice pelvienne avec sondage urinaire temporaire et enfin les études de vie réelle de Hollyer *et al.* (2019) et de Sweiss *et al.* (2022). Selon le laboratoire, bien que ces données existent, elles sont hétérogènes, souvent spécifiques d'un contexte clinique particulier, et insuffisantes pour soutenir une démonstration robuste et généralisable dans l'indication en prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'intervention instrumentale sur les voies urinaires.

3.1.2 Bactériurie asymptomatique

Dans cette indication, le laboratoire mentionne l'étude de Harding *et al.* (2022), où la bactériurie asymptomatique était un critère secondaire dans une population de femmes avec infections urinaires récurrentes, et certains essais postopératoires ou en contexte de sondage où la bactériurie faisait partie des critères évalués. Selon le laboratoire, il n'existe pas de données pertinentes et disponibles permettant de démontrer un bénéfice clinique dans l'indication en cas bactériurie asymptomatique.

¹² Martins AGFP, Cunha MRL. Methenamine hippurate for the prevention of recurrent urinary tract infections: an evidence-based review. *Gaz Med.* 2023;10(4):315-320

¹³ Kale S, Somani BK. The resurgence of methenamine hippurate against recurrent urinary tract infections in women: a systematic review. *Curr Opin Urol.* 2023;33(6):395-402.

¹⁴ Li JM, Cosler LE, Harauz EP, Myers CE, Kufel WD. Methenamine for urinary tract infection prophylaxis: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2024;44(2):197-206. doi:10.1002/phar.2895.

¹⁵ Davidson SM, Brown JN, Nance CB, Townsend ML. Use of methenamine for urinary tract infection prophylaxis: updated review. *Int Urogynecol J.* 2024;35(3):483-489. doi:10.1007/s00192-024-05726-2.

¹⁶ Cordeiro Hobaica N, et al. Effectiveness of methenamine hippurate in preventing urinary tract infections: updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Urol.* 2025;25:30. doi:10.1186/s12894-025-01708-8.

¹⁷ Heltveit-Olsen S, Arnljots SS, Sundvall P-D, et al. Methenamine hippurate versus placebo in older adults: a triple-blind randomized phase IV trial. *Clin Microbiol Infect.* 2025;31(11):1873-1879. doi:10.1016/j.cmi.2025.07.006

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 En prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante

3.2.1.1 Etude Harding et al. 2022 (essai ALTAR)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une **étude pragmatique comparative versus un traitement antibiotique** par triméthoprim, céfalexine ou nitrofurantoïne (n° ISRCTN70219762), **randomisé, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique** (8 centres au Royaume-Uni), dont l'objectif principal était de démontrer la **non-infériorité** de l'hippurate de méthénamine par rapport à la prophylaxie antibiotique en termes de réduction de l'incidence des infections urinaires symptomatiques traitées par antibiotiques chez les femmes âgées de 18 ans et plus atteintes d'infections urinaires récidivantes sur une période de traitement prophylactique de 12 mois, réalisée chez 240 patientes.

L'étude a inclus des patientes adultes atteintes d'infections urinaires récidivantes définies par au moins trois épisodes d'infection urinaire symptomatiques au cours des 12 mois précédents, deux épisodes au cours des 6 derniers mois ou une infection unique sévère nécessitant une hospitalisation. Les patientes utilisant déjà l'HM ou une prophylaxie ATB étaient éligibles, et devaient arrêter leur traitement préventif pendant une période de *wash out* de 3 mois avant la randomisation.

L'étude a débuté le 07/07/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 27/01/2020.

Traitements reçus

Un total de 240 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe antibiophrophylaxie (groupe ATB) (n = 120) :
 - Triméthoprim 100 mg, une fois par jour, voie orale ;
 - Nitrofurantoïne 50 mg ou 100 mg, une fois par jour, voie orale ;
 - Céfalexine 250 mg, une fois par jour, voie orale.
- Groupe hippurate de méthénamine (groupe HM) (n = 120) : 1 gramme, deux fois par jour, voie orale (posologie de l'AMM) ;

Dans le groupe ATB, l'antibiotique sélectionné était choisi conjointement par la patiente et le clinicien, en tenant compte des caractéristiques individuelles de la patiente, de ses résultats antérieurs de culture urinaire et les recommandations locales applicables.

Les patientes étaient traitées par l'HM ou une antibiothérapie prophylactique pendant 12 mois, puis suivies pendant 6 mois après traitement.

Les évaluations de suivi étaient réalisées tous les trois mois jusqu'au 18^{ème} mois. La randomisation était stratifiée selon les critères suivants : le statut ménopausique (préménopause vs péri-ménopause ou postménopause) et la fréquence des infections urinaires au cours de l'année précédente (< 4 versus ≥ 4).

Population de l'étude

Sur les 240 patientes initiaux, la population en intention de traiter modifiée (ITTm) a inclus 205 patientes (85 %) réparties de manière équilibrée entre les deux groupes (n_{ATB} = 102/205 [49,8 %] et n_{HM} = 103/205 [50,2 %]).

Les principales caractéristiques des patients ITTm ont été globalement comparables entre les 2 groupes de traitement.

L'âge moyen des patientes était comparable entre les groupes : 51,1 (7,7) ans pour le groupe ATB et 51,1 (18,9) ans pour le groupe HM. Plus de la moitié des femmes était ménopausée ($n_{\text{ATB}} = 62/102$ [61 %] et $n_{\text{HM}} = 62/103$ [60 %]). La majorité des participantes avait eu au moins quatre épisodes d'infection urinaire auto-déclarés dans les 12 mois précédant l'inclusion ($n_{\text{ATB}} = 90/102$ [88 %] et $n_{\text{HM}} = 87/103$ [84 %]). Le nombre médian de ces infections quel que soit le groupe était de 6 (IQR : 4-8). Moins d'un quart des participantes avait déjà reçu une prophylaxie antibiotique comme traitement préventif des infections urinaires récidivantes ($n_{\text{ATB}} = 23/102$ [23 %] et $n_{\text{HM}} = 22/103$ [21 %]). Le *wash out* préalable avant traitement a concerné un nombre similaire de femmes ($n_{\text{ATB}} = 15/102$ [15 %] et $n_{\text{HM}} = 14/103$ [14 %]).

A titre informatif, en termes de traitements reçus dans le groupe ATB dans la population ITT ($n_{\text{ATB}} = 120$), 66 femmes (55 %) ont reçu de la nitrofurantoïne, 30 (25 %) du triméthoprim et 24 (20 %) de la céfalexine. Pendant la période de traitement prophylactique de 12 mois, 39 (16 %) patientes ont reçu plus d'un agent préventif, dont 17 (14 %) dans le groupe ATB et 22 (18 %) dans le groupe HM ; 22 (18 %) patientes initialement randomisées dans le groupe HM sont passées à un traitement ATB, et 7 (6 %) patientes du groupe ATB sont passées à l'HM.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence annuelle des épisodes d'infection urinaire symptomatiques traités par antibiotiques pendant les 12 mois de traitement¹⁸. Il a été évalué en analyse principale dans la population mITT, et en analyse de sensibilité dans la population ITT.

La marge de non-infériorité avait été fixée à 1 épisode de cystite par personne/an.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, tous les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires. Les critères de jugement secondaires sur les profils de résistance aux antibiotiques des isolats d'*Escherichia coli* (urines et prélèvements périnéaux) et la consommation totale d'antibiotiques pendant la période de traitement sont décrits à titre informatif.

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population ITTm (analyse principale), l'incidence des infections urinaires symptomatiques traitées par antibiotique durant la période de traitement de 12 mois a été :

- de 0,89 épisodes par personne-année (IC_{95%} [0,65 ; 1,12]) dans le groupe ATB ;
- de 1,38 épisodes par personne-année (IC_{95%} [1,05 ; 1,72]) dans le groupe HM.

Ces résultats correspondent à une différence absolue de 0,49 (IC_{90%} [0,15 ; 0,84]) épisodes par personne-année en faveur de l'antibioprophylaxie. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % est inférieure à la marge de non-infériorité fixée à un épisode, ce qui permet de conclure à la non-infériorité de l'HM par rapport à la prophylaxie ATB dans ce contexte. Ce résultat est confirmé en PP avec une différence absolue de 0,42 (0,05 ; 0,79).

Dans la population ITT (analyse de sensibilité), une différence absolue de 0,53 (IC_{90%} = [0,20 ; 0,86]) entre les deux groupes a été estimé en faveur de l'antibioprophylaxie.

¹⁸ Les infections urinaires confirmées microbiologiquement étaient définies comme les épisodes d'infections urinaires du critère de jugement principal avec un critère additionnel de culture urinaire positive (présence d'un isolat d'un pathogène urinaire potentiel à une concentration $\geq 10^4$ UFC/mL ou de deux espèces de pathogènes urinaires isolées à des concentrations $\geq 10^5$ UFC/mL)

Résultats descriptifs sur les critères de jugement secondaires (population ITT)

– Incidence des infections urinaires symptomatiques traitées par antibiotiques au cours des six mois suivants l'arrêt de traitement (exploratoire)

Dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (population de suivi), l'incidence moyenne des épisodes symptomatiques traités par antibiotique a été de 0,59 épisodes/patiente sous ATB (médiane 0 ; IQR 0–1) et de 0,86 sous HM (médiane 0,5 ; IQR 0–1). L'absence d'épisode a concerné 57 % des patientes après ATB et 50 % après HM.

– Consommation totale d'antibiotiques pendant la période de traitement (exploratoire)

Lors de la période de traitement de 12 mois, 43 % (n = 51) des patientes dans le groupe ATB et 56 % (n = 67) dans le groupe HM ont reçu des antibiotiques à visée thérapeutique pour une infection urinaire. Pendant la période d'observation de six mois, le nombre total de jours sous antibiotique à visée curatif a été plus élevé dans le groupe HM que dans le groupe ATB (13,5 jours [intervalle interquartile, 6,5–23] contre 7,5 jours [4–15]).

– Profils de résistance aux antibiotiques des isolats d'*Escherichia Coli* (urines et prélèvements périnéaux) (exploratoire)

Sur les prélèvements périnéaux, la proportion de patientes ayant un isolat urinaire d'*Escherichia Coli* résistant à au moins un antibiotique a été de 44/76 (57,8%) à l'inclusion, de 46/64 (71,8%) sur la période 6 – 12 mois et 15/39 (38,5%) à 18 mois dans le groupe ATB, et de 35/64 (54,7%) à l'inclusion, de 39/70 (55,7%) sur la période 6 – 12 mois et 19/45 (42,2%) à 18 mois dans le groupe HM. Ainsi, au cours de la période de traitement préventif, une proportion plus élevée de participantes du groupe ATB ont eu au moins un isolat d'*Escherichia coli* résistant à au moins un antibiotique (46/64 ; 72 %) comparativement au groupe hippurate de méthénamine (39/70 ; 56 %) (p = 0,052), mais pas de différence à 18 mois entre les deux groupes n'est observée sur la résistance à au moins un antibiotique.

En revanche, à 18 mois de suivi, une proportion plus élevée de patientes traitées par HM était colonisée par des isolats d'*E. coli* multirésistants (9/45 ; 20 %) par rapport aux patientes du groupe ATB (2/39 ; 5 %).

Sur les prélèvements urinaires, aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la proportion de patientes ayant, sur au moins un isolat urinaire, une résistance d'*E. coli* à au moins un antibiotique, ni concernant la survenue d'infections multirésistantes, que ce soit pendant la période de traitement prophylactique ou durant le suivi (Tableau annexe 1).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude clinique ALTAR dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.1.2 Etude Botros et al. 2021

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de **phase IV comparative versus triméthoprim, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, monocentrique (Etats-Unis)**, dont l'objectif était d'identifier une alternative à une antibioprophylaxie à faible dose pour la prévention des infections urinaires récidivantes et d'évaluer,

sur une période d'un an, la différence de taux de réinfections entre un traitement prophylactique par hippurate de méthénamine et le triméthoprim.

L'étude a inclus des patients adultes symptomatiques avec un diagnostic d'infections urinaires récidivantes défini par au moins 2 infections urinaires confirmées (culture positive ($\geq 10\,000$ UFC/ml) dans les 6 derniers mois ou, au moins 3 infections urinaires confirmées (culture positive ($\geq 10\,000$ UFC/ml) dans l'année précédente.

L'étude a débuté en juin 2016 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient a été inclus en mai 2018.

Traitements reçus

Un total de 92 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir pendant au moins 6 mois :

- Groupe hippurate de méthénamine (groupe HM) (n = 45) : 1 gramme, deux fois par jour, voie orale (posologie de l'AMM) ;
- Groupe triméthoprim (groupe TMP) (n = 47) : 100 mg, une fois par jour, voie orale.

En l'absence de cystites récidivantes, il était recommandé d'arrêter le traitement et les patientes étaient suivies 6 mois après l'arrêt du traitement. En cas d'infection urinaire symptomatique pendant l'étude, le traitement prophylactique était interrompu pendant la durée de l'antibiothérapie curative, puis réinstauré à son terme.

Un crossover entre les groupes était possible en cas d'apparition d'événements indésirables après l'initiation du traitement, de découverte d'interactions médicamenteuses post-randomisation, ou d'inquiétudes sur des événements indésirables après la lecture de la notice du médicament.

Population de l'étude

Au total, 92 patientes ont été incluses dans l'étude clinique et randomisées de manière équilibrée entre les deux groupes. Dans la population en intention de traiter (ITT), 86 patientes ont été incluses avec 43 patientes par groupe.

Dans la population *per protocol* (PP), au total, 11 patientes ont été réassignées dans l'autre groupe pour correspondre au traitement effectivement administré aboutissant à une répartition de 40 patientes dans (46%) dans le groupe triméthoprim et 46 dans le groupe hippurate de méthénamine (54%).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes randomisées étaient globalement homogènes entre les groupes.

L'âge moyen des patientes était de 71,9 (13) ans. La quasi-totalité des patientes était ménopausée ($n_{\text{TMP}} = 43/47$ [92 %] et $n_{\text{HM}} = 43/45$ [96 %]). L'usage d'une des crèmes vaginales à base d'œstrogènes avant l'inclusion concernait un peu moins de la moitié des participantes ($n_{\text{TMP}} = 23/47$ [49 %] et $n_{\text{HM}} = 20/45$ [44 %]). Le nombre moyen d'infections urinaires dans l'année précédant l'inclusion était de 4 ($\pm 2,1$) dans le groupe TMP et de 3,7 ($\pm 1,4$) dans le groupe HM.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre d'infections urinaires récidivantes (confirmées par une culture urinaire positive) dans les 6 mois suivant l'instauration de la prophylaxie.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats descriptifs sur le critère de jugement principal

A 1 an, dans la population ITT, 28/43 (65 %) patientes ont eu une récurrence d'infection urinaire dans le groupe TMP et 28/43 (65 %) dans le groupe HM ($p = 1,00$).

Aucune différence entre groupes n'a été montrée sur le nombre moyen de récurrences à un an ($\bar{X}_{\text{TMP}} = 1,5$ [1,7] et $\bar{X}_{\text{HM}} = 1,6$ [1,9]) ($p=0,72$).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de Botros *et al.* 2020.

3.2.2 En prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires

Sans objet.

3.2.3 Bactériurie asymptomatique

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données des études cliniques

3.3.1.1 Etude ALTAR Harding *et al.* 2022

L'analyse de la tolérance a porté sur 142 patientes dans le groupe antibioprophylaxie et 127 patientes dans le groupe HM. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 11,9 mois (8,8 – 12) dans le groupe ATB et de 12 mois (10,9 – 12) dans le groupe HM. Au cours des 18 mois, les patientes ont eu en moyenne 1,9 (2,8) événements indésirables (EI) dans le groupe ATB et 1,8 (2,4) dans le groupe HM, avec des EI majoritairement de grade léger à modéré : respectivement 29 % ($n = 41$) et 24 % ($n = 34$) dans le groupe ATB et respectivement 37 % ($n = 47$) et 23 % ($n = 29$) dans le groupe HM.

Les EI les plus fréquemment observés chez plus de 3 % des patientes dans un des deux groupes de l'étude sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Événements indésirables les plus fréquemment observés (chez plus de 3 % des patientes dans un des deux groupes de l'étude) – Harding *et al.* 2022

	Prophylaxie anti-biotique ($n = 142$) n (%)	Hippurate de méthénamine ($n = 127$) n (%)	Total ($n = 269$) n (%)
Infection des voies respiratoires inférieures	10 (7)	9 (7)	19 (7)
Nausées	12 (8)	5 (4)	17 (6)
Douleurs abdominales	7 (5)	9 (7)	16 (6)
Diarrhée	8 (6)	4 (3)	12 (4)
Augmentation des ALAT	5 (4)	5 (4)	10 (4)
Douleurs dorsales	7 (5)	3 (2)	10 (4)

Céphalées	3 (2)	7 (6)	10 (4)
Infection à Candida	4 (3)	5 (4)	9 (3)
Dyspepsie	5 (4)	4 (3)	9 (3)
Éruption cutanée	3 (2)	5 (4)	8 (3)
Inconfort abdominal	3 (2)	4 (3)	7 (3)
Dyspnée	5 (4)	2 (2)	7 (3)
Chute	3 (2)	4 (3)	7 (3)
Vomissements	3 (2)	4 (3)	7 (3)
Humeur dépressive	1 (1)	4 (3)	5 (2)
Zona	5 (4)	0	5 (2)

Légende : Pour tenir compte des changements entre les stratégies de traitement, les EI sont résumés selon la stratégie de traitement préventif en cours au moment où l'EI a débuté.

Source. Tableau 18 page 71 de la publication de Harding et al 20.

Au total, 38 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés : 23 dans le groupe ATB chez 14 patientes et 15 dans le groupe HM chez 14 patientes également. Deux EIG ont été jugés possiblement, probablement ou clairement liés au traitement évalué. Dans le groupe ATB (triméthoprime), une participante a été hospitalisée pour des douleurs abdominales sévères. Une autre participante du même groupe a eu une élévation des ALAT à 465 U/L lors du bilan du mois 9. Cette anomalie s'est normalisée (25 U/L au moins 12) après modification de l'antibioprophylaxie, passant de la nitrofurantoïne au triméthoprime.

Au total, 4 patientes ont été hospitalisées à la suite d'une infection urinaire dans le groupe HM, dont 3 lors de la période de traitement de 12 mois et une pendant la période de suivi de 6 mois ; 12 épisodes d'infection urinaire avec une pyrexie $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ont été observés chez 6 patientes, dans le groupe HM, dont 8 lors de la période de traitement de 12 mois et 4 pendant la période de suivi de 6 mois.

3.3.1.2 Etude Botros et al. 2021

La durée d'exposition au traitement était similaire dans les deux groupes avec une durée de 279,5 ($\pm 17,5$) jours dans le groupe TMP et de 272,1 ($\pm 18,4$) jours dans le groupe HM.

Au total, 11 % (n = 10) des patientes ont eu des EI dont 13 % (n = 6) dans le groupe TMP et 9 % (n = 4) dans le groupe HM. Ces EI étaient principalement de la diarrhée, des éruptions cutanées et de la fatigue.

Dans le groupe HM, des douleurs abdominales ont été observées chez 2 % (n = 1) des patientes et un épisode aigu de colique néphrétique, considéré comme non lié au traitement, a été observé chez 2 % (n = 1) des patientes.

3.3.2 Données du RCP

La fréquence des EI observés lors de l'administration de l'hippurate de méthénamine issue de la section 4.8 du RCP est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Tableau résumé de la fréquence des EI observés lors de l'administration de l'hippurate de méthénamine (section 4.8 du RCP)

Classification Système, Organe, Classe	Fréquence		
	Fréquent	Rare	Indéterminé
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissements	-	Diarrhée, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	-	Prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Irritation vésicale	Hématurie	-

Légende : Les EI fréquents correspondent à une fréquence $\geq 1/100$ et $< 1/10$; les EI rares correspondent à une fréquence $\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$. Source : section 4.8 du RCP d'ALTAROMIN (hippurate de méthénamine).

Une surinfection par des levures peut parfois se produire. A dose élevée, une cystite chimique entraînant une dysurie peut survenir.

3.3.3 Données du Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) (version 0.3 en date du 7 avril 2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes – PGR d'ALTAROMIN (version 0.3)

Risques importants identifiés	Sans objet.
Risques importants potentiels	Sans objet.
Informations manquantes	Sans objet.

Source : PGR d'ALTAROMIN (version 0.3 en date du 7 avril 2025, pages 11 et 12).

3.3.4 Données du periodic safety update report (PSUR)

Sans objet.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, il n'est pas mentionné de programmes d'études concernant la spécificité évaluée.

4. Discussion

L'hippurate de méthénamine (HM) est un antiseptique constitué d'un sel de méthénamine et d'acide hippurique. En milieu acide, la méthénamine est hydrolysée en formaldéhyde qui, avec l'acide hippurique, exerce un effet antibactérien dans l'urine.

En termes d'efficacité, le laboratoire a soumis les résultats de plusieurs études :

- **L'étude Harding et al. 2022 (essai ALTAR)** en ouvert chez des femmes adultes a conclu à la non-infériorité de l'hippurate de méthénamine par rapport une antibioprophylaxie (triméthoprim ou nitrofurantoïne ou céfalexine) sur l'incidence des infections urinaires symptomatiques sur 12 mois. La marge de non-infériorité a été fixée à un épisode par an. La différence absolue de 0,49 (IC_{90%} [0,15 ; 0,84]) épisodes par personne-année (0,89 IC_{95%} [0,65 ; 1,12] épisode/personne-année dans le groupe ATB vs 1,38 IC_{95%} [1,05 ; 1,72] dans le groupe HM) en ITT. Ces résultats ont été confirmés en PP.

La définition des cystites récidivantes utilisée (3 épisodes ou plus par an ; 2 épisodes au cours des 6 derniers mois ; une infection unique sévère nécessitant une hospitalisation) ne correspondait pas à celle retenue en France (4 épisodes ou plus par an). Les groupes comparés en ITTm disposaient d'effectifs limités à une centaine de patientes ($n_{\text{ATB}} = 102$ vs $n_{\text{HM}} = 103$). Le choix de la molécule pour l'antibioprophylaxie n'était pas homogène et dépendait de plusieurs critères. La consommation totale d'antibiotiques pendant la période de traitement a été étudiée mais seulement en tant que critère secondaire sans contrôle du risque alpha. Aucune mesure du pH urinaire n'a été effectuée.

- **L'étude Botros et al. 2021** en ouvert, comparative (triméthoprim vs hippurate de méthénamine), chez des femmes adultes, s'est intéressée au nombre d'infections urinaires récidivantes (confirmées par une culture urinaire positive) dans les 6 mois suivant l'instauration de la prophylaxie. Dans la population ITT, 28/43 (65 %) patientes ont eu une récurrence d'infection urinaire dans le groupe TMP et 28/43 (65 %) dans le groupe HM ($p = 1,00$). La définition des cystites récidivantes utilisée (2 infections urinaires confirmées dans les 6 derniers mois ou, au moins 3 infections urinaires confirmées dans l'année) ne correspondait pas à celle retenue en France. Les groupes comparés en ITTm disposaient d'effectifs limités ($n = 43$ dans chaque groupe). Le test statistique utilisé pour le critère de jugement principal n'était pas adapté puisqu'il ne s'agit pas d'un test de non-infériorité. Aucune mesure du pH urinaire n'a été effectuée.
- **Cinq méta-analyses** qui du fait de leurs limites méthodologiques (critères de jugement différents, populations hétérogènes, durées de suivi limitées, absence de mesures poolées dans la majorité des publications etc.) n'ont pas été retenues.

Il est à noter que les essais susmentionnés ont inclus des femmes qui, dans la grande majorité, étaient atteintes de cystites récidivantes avec une fréquence de moins d'un épisode par mois pendant un an. Les recommandations françaises n'envisagent l'antibioprophylaxie que chez celles ayant au moins un épisode par mois pendant un an.

En termes de tolérance, le profil des événements indésirables observés avec l'hippurate de méthénamine dans les des études de Harding et al. et Botros et al. a été favorable. Selon le RCP, l'hippurate de méthénamine provoque de façon fréquente (fréquence comprise $\geq 1/100$ et $< 1/10$) : nausées, vomissements, éruption cutanée et irritation vésicale. Aucun risque important n'a été identifié dans le PGR du produit. Compte tenu de l'implication du formaldéhyde dans son métabolisme et de l'absence de démonstration formelle chez l'Homme, un doute persiste et invite à la prudence malgré un recul d'utilisation important, notamment au regard des conditions d'arrêt de traitement non définies.

Cependant, selon l'ANSM, les données disponibles notamment issues des études précliniques, ne suggèrent pas de potentiel carcinogène de la méthénamine à ce jour. En effet, les études de carcinogénicité à long terme chez les rongeurs n'ont pas révélé de potentiel cancérigène de la méthénamine.

Les données non cliniques de carcinogénicité doivent être complétées à la lumière d'un recul clinique de plus de 50 ans d'utilisation.

Par rapport aux antibiotiques utilisés usuellement en prophylaxie en une seule prise journalière, l'hippurate de méthénamine nécessite deux prises par jour. Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucune information sur les conditions d'arrêt de traitement. Un effet rebond plus important avec l'hippurate de méthénamine qu'avec les antibiotiques a été identifié lorsque celui-ci est interrompu (Harding *et al.*).

L'utilisation d'agents alcalinisants et d'antiacides, d'aliments et de boissons alcalinisants doit être évitée pendant le traitement. De plus, son utilisation en même temps que les sulfamides est déconseillée en raison du risque de cristallurie (cf. section 4.5 du RCP).

En termes d'activité antibactérienne, le formaldéhyde issu de l'hippurate de méthénamine exerce une activité antiseptique non-spécifique sous réserve du maintien d'un pH urinaire acide. Le spectre d'activité couvre notamment *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, les entérocoques et les staphylocoques. Pour les bactéries productrices d'uréase (par exemple *Proteus* et *Pseudomonas*), un pH urinaire plus acide est nécessaire pour maintenir l'efficacité, ces micro-organismes alcalinisant l'urine par hydrolyse de l'urée. **En termes de résistance**, les résultats des études (Harding *et al.* et Botros *et al.*) sont à interpréter avec précaution. Des études microbiologiques avec des effectifs et des prélèvements plus importants sont nécessaires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, avec un niveau de preuve assez limité associées à des incertitudes sur la tolérance notamment sur la toxicité du métabolite actif le formaldéhyde issu de l'hydrolyse de la méthénamine en milieu acide (notamment irritation de la vessie et tolérance à long terme), et l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur la réduction de résistances aux antibiotiques, l'impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité et sur la qualité n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante

→ Dans le périmètre du remboursement

L'European Association of Urology (EAU)⁷ a émis une recommandation favorable (*strength rating*: « *strong* ») à l'utilisation de l'hippurate de méthénamine chez les femmes ayant des cystites récidivantes sans anomalie de l'arbre urinaire.

Les recommandations de la HAS actuelles préconisent l'utilisation d'une antibioprophylaxie chez les femmes atteintes de cystites récidivantes uniquement avec une fréquence d'au moins un épisode par mois⁶.

La Commission de la transparence considère que ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) a sa place dans la stratégie thérapeutique en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

La Commission de la transparence considère que ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante dans les situations autres que chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes).

5.1.2 Prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires

En l'absence de données cliniques pertinentes dans cette indication, ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique en prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires.

5.1.3 Bactériurie asymptomatique

En l'absence de données cliniques pertinentes dans cette indication, ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique en cas de bactériurie asymptomatique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.1) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont limités à ceux décrits dans le paragraphe 2.1.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante

- Les infections urinaires de la femme sont des maladies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des récidives.
- Compte-tenu :
 - de la démonstration de la non-infériorité de l'hippurate de méthénamine par rapport une antibioprophylaxie (triméthoprim ou nitrofurantoïne ou céfalexine) sur l'incidence des infections urinaires symptomatiques sur 12 mois,
 - de l'absence d'informations sur les conditions d'arrêt de traitement ; un effet rebond plus important avec l'hippurate de méthénamine qu'avec les antibiotiques ayant été identifié lorsque celui-ci est interrompu,le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste dans la prophylaxie de la cystite récidivante après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante de la femme adulte uniquement.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la morbidité attribuable à ces infections ;
- du besoin médical partiellement couvert par les options thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie avec des incertitudes sur la tolérance notamment sur la toxicité du métabolite actif le formaldéhyde issu de l'hydrolyse de la méthénamine en milieu acide (notamment irritation de la vessie et la tolérance à long terme) ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie des patientes, notamment en l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur la réduction de résistances aux antibiotiques,

ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) est :

- **modéré dans la prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes) ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de ALTAROMIN 1g (hippurate de méthénamine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes), aux posologies de l'AMM ;**
- **défavorable à l'inscription de ALTAROMIN 1g (hippurate de méthénamine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes) : 30 %**

5.3.2 Prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires

→ En cas de cathétérisme urinaire de courte durée (pose, retrait ou changement de sonde vésicale ou de cathéter sus-pubien) ou d'intervention instrumentale à faible risque infectieux, notamment la cystoscopie diagnostique, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique par ECBU ni de prescrire une antibioprophylaxie chez les patients

asymptomatiques, y compris en cas de colonisation urinaire connue. Cependant, en cas d'interventions instrumentales sur les voies urinaires, la réalisation d'un ECBU dépend de l'acte chirurgical envisagé et certaines nécessitent la réalisation d'un ECBU et un traitement antibiotique adapté en fonction.

- ➔ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est non établi faute de données pertinentes en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires.
- ➔ ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique dans la prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la morbidité attribuable à ces infections ;
- du besoin médical couvert par les options thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie des patientes,

ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) est insuffisant dans la prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prophylaxie des infections en cas de cathétérisme de courte durée ou d'interventions instrumentales sur les voies urinaires.

5.3.3 Bactériurie asymptomatique

- ➔ La bactériurie asymptomatique (ou colonisation bactérienne) constitue une situation fréquente, en particulier chez certaines populations, notamment les personnes âgées, les patients institutionnalisés, les porteurs de sondes urinaires ou les femmes enceintes.
- ➔ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est non établi faute de données en cas de bactériurie asymptomatique.
- ➔ ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique en cas de bactériurie asymptomatique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la morbidité attribuable à ces infections en particulier chez certaines populations, notamment les personnes âgées, les patients institutionnalisés, les porteurs de sondes urinaires ou les femmes enceintes ;
- du besoin médical partiellement couvert par les options thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie des patientes,

ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) est insuffisant cas de bactériurie asymptomatique pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en cas de bactériurie asymptomatique.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de non-infériorité de l'hippurate de méthénamine par rapport une antibio-prophylaxie (triméthoprimé ou nitrofurantoïne ou céfalexine) sur l'incidence des infections urinaires symptomatiques sur 12 mois ;
- de l'activité antiseptique non-spécifique de l'hippurate de méthénamine sous réserve du maintien d'un pH urinaire acide, d'une administration en deux prises du produit, avec un potentiel effet rebond observé dans la littérature après l'arrêt du médicament dont les conditions d'arrêt ne sont pas définies, de l'incertitude sur le profil de résistance et de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur la réduction de résistances aux antibiotiques,

la Commission considère que ALTAROMIN 1 g (hippurate de méthénamine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prophylaxie des cystites récidivantes uniquement chez la femme adulte (à l'exception des femmes enceintes).

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) correspond aux patientes adultes nécessitant un traitement en prophylaxie de cystites récidivantes après un traitement initial par un antibactérien approprié de l'infection urinaire récidivante.

Les infections urinaires regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'arbre urinaire ou de ses annexes dont l'épidémiologie n'est pas bien connue. L'incidence estimée varie de 4 à 6 millions de cas par an en France, la grande majorité étant des cystites. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme¹⁹. En l'absence de données épidémiologiques précises, le nombre de sujets susceptibles de recevoir ALTAROMIN est difficile à évaluer, mais il est vraisemblablement plus restreint. Selon les données de la littérature, environ 20 à 30 % des femmes ayant présenté un épisode de cystite aiguë développeront des récurrences, dont une proportion évoluera vers des cystites récurrentes au sens des définitions cliniques usuelles. Hooton et *al.* 1996²⁰ rapporte qu'environ 25 % des femmes ayant présenté une cystite développeront des infections urinaires récurrentes. Ainsi, la population susceptible de recevoir ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) pourrait être estimée à environ 450 000 patientes au maximum.

La population cible est estimée au maximum à 450 000 patientes environ.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

En cohérence avec le RCP, l'utilisation d'agents alcalinisants et d'antiacides, d'aliments et de boissons alcalinisants doit être évitée pendant le traitement (voir rubrique 4.5). En effet, l'hippurate de méthénamine est hydrolysé en un métabolite actif ayant une activité thérapeutique, le formaldéhyde, en présence d'urines acides (voir rubrique 5.1). Par conséquent, les agents alcalinisants diminuent l'effet de l'hippurate de méthénamine et doivent être évités. Les produits susceptibles d'alcaliniser les urines (antiacides, aliments et boissons alcalinisants) peuvent augmenter le pH urinaire, diminuer l'effet de l'hippurate de méthénamine et doivent être évités.

Bien qu'aucun signal de résistance bactérienne acquise au formaldéhyde n'ait été mis en évidence à ce jour, l'existence générale de mécanismes de diminution de sensibilité aux antiseptiques justifie une surveillance dans le temps de l'efficacité clinique et des profils microbiologiques en conditions réelles d'utilisation.

En l'absence de données toxicologiques plus précises de la spécialité ALTAROMIN (hippurate de méthénamine) chez l'Homme via une exposition par voie orale, un doute persiste et incite à la prudence malgré un recul d'utilisation important, notamment au regard des conditions d'arrêt de traitement non définies. La Commission recommande de porter une attention particulière au suivi de données de

¹⁹ Advani SD et al. State-of-the-art review: Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;80(3):e31-e42. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae653>

²⁰ Hooton TM et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 1996

carcinogénicité en conditions réelles d'utilisation de la spécialité ALTAROMIN (hippurate de méthénamine).

6. Annexes

Tableau annexe 1. Résistance antibiotique à *Escherichia coli* lors de prélèvements périnéaux et urinaires (population ITT)

	Prophylaxie antibiotique (population ITT, n = 120)				Hippurate de méthénamine (population ITT, n = 120)			
	Inclu- sion	6e mois	12e mois	18e mois	Inclu- sion	6e mois	12e mois	18e mois
Prélèvements périnéaux								
Échantillons disponibles, n (%)	107 (89)	75 (63)	66 (55)	59 (49)	94 (78)	79 (66)	70 (58)	62 (52)
<i>Escherichia Coli</i> isolé, n (%)	76 (71)	51 (68)	43 (65)	39 (66)	64 (68)	58 (73)	47 (67)	45 (73)
Résistance à <i>Escherichia coli</i> (nombre d'antibiotiques utilisés)								
0, n (%)	32 (42)	19 (37)	12 (29)	24 (62)	29 (45)	27 (47)	23 (49)	26 (58)
1 ou 2, n (%)	23 (30)	21 (41)	22 (52)	12 (31)	17 (27)	18 (31)	17 (36)	10 (22)
≥ 3, n (%)	21 (28)	11 (22)	8 (19)	3 (8)	18 (28)	13 (22)	7 (15)	9 (20)
Moyenne (ET)	1,7 (2,1)	1,5 (1,6)	1,7 (1,8)	0,8 (1,2)	1,7 (2,2)	1,3 (1,6)	1,1 (1,6)	1,2 (1,8)
Médiane (intervalle inter-quartile)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	1 (0 – 3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)
Résistance à <i>Escherichia coli</i> (nombre de catégories d'antibiotiques)								
0, n (%)	32 (42)	19 (37)	12 (29)	24 (62)	29 (45)	27 (47)	23 (49)	26 (58)
1 ou 2, n (%)	28 (37)	24 (47)	22 (52)	13 (33)	22 (34)	24 (41)	18 (38)	10 (22)
≥ 3, n (%)	16 (21)	8 (16)	8 (19)	2 (5)	13 (20)	7 (12)	6 (13)	9 (20)
Moyenne (ET)	1,3 (1,5)	1,2 (1,2)	1,4 (1,3)	0,7 (1,0)	1,3 (1,6)	1,1 (1,2)	1,0 (1,2)	1,0 (1,5)
Médiane (intervalle inter-quartile)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)
Prélèvements urinaires								
Échantillons disponibles	111 (93)	81 (68)	74 (62)	62 (52)	111 (93)	89 (74)	78 (65)	71 (59)
<i>Escherichia coli</i> isolé, n (%)	15 (14)	4 (5)	5 (7)	7 (11)	7 (6)	9 (10)	12 (15)	8 (11)
Résistance à <i>Escherichia coli</i> (nombre d'antibiotiques utilisés)								
0, n (%)	5/15 (33)	0 (0)	0 (0)	3/7 (43)	2/7 (29)	4/9 (44)	6/12 (50)	5/8 (63)
1 ou 2, n (%)	7/15 (47)	2/4 (50)	4/5 (80)	2/7 (29)	2/7 (29)	0 (0)	3/12 (25)	2/8 (25)
≥ 3, n (%)	3/15 (20)	2/4 (50)	1/5 (20)	2/7 (29)	3/7 (43)	5/9 (26)	3/12 (25)	1/8 (13)
Multirésistance, n (%)	3/15 (20)	1/4 (25)	0 (0)	1/7 (14)	2/7 (29)	4/9 (44)	3/12 (25)	1/8 (13)

ALTAROMIN 1 g, 20 mai 2026

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr