

Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques
« Infections urinaires et sclérose en plaques »
 Argumentaire
 C Donzé, C Papeix, C Lebrun-Frenay pour F4MS

Contexte

Généralités infections urinaires et population générale

Les infections urinaires (IU) font partie des infections les plus fréquemment rencontrées en médecine de ville ou en hospitalisation. 50 à 60% des femmes et 10% des hommes vont être touché par une IU au moins une fois au cours de leur vie et 25% des femmes récidivent dans les 6 à 12 mois (Zalmanovici et al, 2010). Les IU répondent à des définitions précises : IU simple, IU à risque de complication, IU récidivantes et IU graves [tableau 1] (SPILF 2015). La colonisation ou bactériurie asymptomatique est définie par la présence de microorganisme dans la vessie sans signes cliniques associés. Il n'existe pas de seuil de bactériurie asymptomatique sauf chez la femme enceinte où le seuil est défini à 10⁵ UFC/ml et la leucocyturie n'intervient pas dans la définition de la bactériurie asymptomatique (BA) (SPILF 2015).

Tableau 1 : définitions des différents types d'IU

IU simple : IU survenant chez des patients sans facteurs de risque de complication	IU récidivantes : - Au moins 4 épisodes sur 12 mois
IU à risque de complication : IU survenant chez des patients avec au moins un facteur de risque d'IU grave nécessitant un traitement complexe : <ul style="list-style-type: none"> - Anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire - Sexe masculin - Sujet âgé < 65 ans avec critères de fragilité de Fried* ou > 75 ans - Immunosuppression grave** - Insuffisance rénale sévère (Cl <30 ml/min) 	IU graves : Pyélonéphrites aiguë et IU masculine associées à : <ul style="list-style-type: none"> - Sepsis grave - Choc septique - Indication de drainage chirurgical ou interventionnel
	Colonisation (BA) : <ul style="list-style-type: none"> - Présence de micro-organismes dans les urines sans signes cliniques associés - Absence de seuil de bactériurie asymptomatique sauf chez la femme enceinte (seuil de 10⁵ UFC/ml) - La leucocyturie n'intervient pas dans la définition

* Critères de Fried : perte de poids involontaire au cours de la dernière année – Vitesse de marche lente – Faible endurance – Faiblesse/fatigue – Activités physiques réduites (Fried L J Gerontol Med Sci 2001).

** Immunosuppression grave : neutropénie < 500/mm³ et /ou hypogammaglobulinémie IgG < 400 mg/dl (Zoehner et al, 2019)

Le diagnostic d'IU implique la présence de symptômes évocateurs d'IU associés à une leucocyturie > 10⁴ UFC/ml et une bactériurie significative selon le germe et le sexe [tableau 2] (SPILF 2015).

Tableau 2 : bactériurie significative selon le germe et le sexe

Espèces bactériennes	Seuil de significativité (UFC/ml)	
	Homme	Femme
<i>E. Coli, S. Saprophyticus</i>	≥10 ³	≥10 ³
<i>Entérobactéries autres qu' E Coli, entérocoque, C. urealyticum, P. Aeruginosa, S. Aureus</i>	≥10 ³	≥10 ⁴

Le dépistage et la prise en charge des IU a déjà fait l'objet de recommandations par les sociétés savantes telle que la société de pathologie infectieuses de langue française et l'European Association of Urology (EAU) tant sur le plan des IU communautaires, liées aux soins que dans le cadre de vessies neurologiques (SPILF 2002 ; 2015 ; RPC 2015 ; EAU 2018).

IU et sclérose en plaques

Les troubles vésico sphinctériens sont fréquemment rencontrés au cours de la SEP rapportés par 50 à 90% des patients (De sèze et al 2007). 90% des patients atteints de SEP, présenteront des troubles urinaires après 10 ans d'évolution (De Sèze et al 2007 ; Phé et al 2016). Ils sont inauguraux dans 10% des cas et leurs délais d'apparition est de 6 ans en moyenne (De Sèze et al 2007). Parmi les complications urologiques les IU sont les plus fréquentes avec 30% d'IU basses (13 à 74%) et 8% d'IU hautes (0 à 25%) (De Sèze et al 2007 ; Phé et al 2016). Les IU font partie des comorbidités les plus fréquentes et sont potentiellement responsable de décès par urosepsis (Nelson et al 2015 ; Sjick 2015).

Les facteurs de risque d'IU sont commun à la population générale : sexe féminin, ménopause, sexualité, âge (Najar 2014 ; Al Badr 2013). Des facteurs de risque spécifiques ont été mis en évidence pour les vessies neurologiques englobant la SEP: les troubles de vidange urinaire (RPM>120cc), des pressions de remplissage vésicale élevées, une durée de maladie > 15 ans, un EDSS élevé, des lithiases urinaires, des antécédents de sondage à demeure (Dihn et al 2019 ; Phé et al 2015 ; De Sèze et al 2007 ; Galien et al 1998). Les troubles anorectaux et plus spécifiquement la constipation a été évoquée comme facteur de risque mais peu documentée et surtout lié au troubles de vidange induit par la stase stercorale (Averbecque 2011).

Enfin, l'utilisation des traitements immunosuppresseurs au long cours dans la SEP est susceptible d'induire une immunosuppression potentiellement responsable d'IU (Zoehner et al, 2019).

Pourquoi la SFSEP a-t-elle décidée d'initier un nouveau travail de recommandations sur les IU et la sclérose en plaques ?

Les risques infectieux urinaires ne sont pas négligeables dans cette pathologie en raison de facteurs de risque intrinsèques et en particulier en présence d'une vessie neurologique. Le sur risque de morbi-mortalité doit donc être pris en compte.

Par ailleurs, la mise en jeu du système immunitaire au cours des IU pourrait être un facteur déclenchant de poussée ou d'aggravation de l'état neurologique. Le dépistage et le traitement des IU deviendraient là aussi déterminant dans la prise en charge de la maladie.

L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique de la SEP implique de plus en plus de traitements immunosuppresseurs susceptibles de provoquer une immunosuppression augmentant le risque d'IU.

Enfin, une des raisons de ces recommandations et non des moindre est environnementale et économique. En effet, l'antibio-résistance est une préoccupation majeure actuellement et nécessite de préciser les indications à visée curative et prophylactique dans cette pathologie en limitant la consommation inappropriée d'antibiotique.

Ces recommandations ont pour objectif de mettre à disposition des différents acteurs du système de santé (professionnels, patients et usagers, décideurs) une synthèse rigoureuse de l'état de l'art et des données de la science destinée à aider la prise de décision dans le choix des soins ; à harmoniser les pratiques ; à réduire les traitements.

Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques « Infections urinaires et sclérose en plaques »

Argumentaire

C Donzé, C Papeix, C Lebrun-Frenay pour F4MS

METHODOLOGIE

La méthodologie utilisée est une adaptation des recommandations de la Haute Autorité de Santé puis d'une méthode dérivée RAND/UCLA (Haute Autorité de Santé, 2007) (table 1). Le comité de pilotage a défini initialement les thèmes de travail. Pour chaque thème, deux ou trois questions cliniques concrètes et spécifiques ont été posées. L'objectif de ces recommandations est de répondre à ces questions cliniques. La recherche documentaire a été faite par les groupes de lectures en utilisant les sites Internet principaux regroupant les publications de recommandations et de consensus. Une recherche dans la base de données Medline a ensuite été effectuée (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Une première sélection a été effectuée avec une recherche par mots-clés en anglais : multiple sclerosis, central nervous system demyelination, clinically isolated syndrome, relapse, disability, progression, urinary tract infection, recurrent urinary tract infection, urodynamic, self-intermittent catheterization, long term indwelling catheter, asymptomatic bacteriuria, immunomodulators, immunosuppressors, interferon beta, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, natalizumab, cyclophosphamide, methotrexate, cladribine, ocrelizumab, rituximab, alemtuzumab, azathioprine, mycophenolate, fampridine.

Les groupes de lectures ont ensuite effectué une analyse systématique de la littérature avec grilles de lecture et rédigé un argumentaire avec les références adaptées. Une étape de relecture et de gradation a été effectuée par l'ensemble du groupe de travail en réunion présentielle et la version rédigée par les coordinatrices a finalement fait l'objet de 5 allers-retours lecture/relecture par le groupe de travail. Chaque question a été soumise individuellement au groupe des cotateurs, qui n'avaient pas participé à la rédaction initiale. Chaque cotateur devait se prononcer sur le niveau d'agrément de chaque proposition situé entre 1 (total désaccord) et 9 (totalement d'accord). De façon à obtenir un consensus optimal sur la forme et le contenu, chaque recommandation a subi trois cycles d'écriture, cotation, révision [tableau 3]. Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes [tableau 4] (https://www.hassante.fr/portail/...06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf): une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve: par exemple, essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. L'existence d'une évidence scientifique forte entraîne systématiquement une recommandation de grade A quel que soit le degré d'accord des experts. Une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve: par exemple, essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes. Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve: par exemple, études cas-témoins, séries de cas. En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un accord d'experts. En l'absence d'étude de fort niveau de preuve et d'accord d'experts, les alternatives seront exposées sans formulation de recommandations en faveur de

l'une ou de l'autre. L'ensemble des participants ont collaborés dans les processus d'aller-retour lecture/ relecture au moins 3 fois par messagerie électronique et lors d'une réunion physique d'échanges sur la bibliographie et la rédaction.

Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques

« Infections urinaires et sclérose en plaques »

Argumentaire

C Donzé, C Papeix, C Lebrun-Frenay Pour F4MS

Question 1: les infections urinaires sont-elles associées à un risque accru de déclenchement de poussées ? D'aggravation transitoire de l'incapacité? D'aggravation prolongée de l'incapacité ?

Recommandation / Consensus

1a. Les Infections urinaires ne sont pas associées à un risque accru de survenue d'une poussée chez les patients atteints de SEP (grade C). [Accord relatif]

1b. Les infections urinaires non fébriles ne sont pas associées à un risque accru de survenue d'une aggravation transitoire de l'incapacité chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts). [Accord relatif]

1c. Les infections urinaires fébriles sont associées à un risque accru d'aggravation transitoire de l'incapacité chez les patients atteints de SEP (opinion d'experts). [Accord fort]

1d. les infections urinaires ne sont pas associées à un risque accru de survenue d'une aggravation prolongée de l'incapacité chez les patients atteints de SEP (grade C). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture :

Coordinatrice: Maria Carmelita Scheiber (Lyon)

Lecteurs : Jonathan Ciron (Toulouse), Bertrand Bourre (Rouen)

Argumentaire question 1:

Il n'y a pas d'étude dédiée spécifiquement à l'exploration du risque de poussée à la suite d'une IU, mais par extrapolation des données des études sur les autres types d'infections (surtout des voies aériennes supérieures), il est possible que le risque de poussée soit augmenté dans les suites d'une IU. Ainsi, la stimulation antigénique infectieuse constituerait un élément déclenchant de la poussée.

Dans une étude (Buljevac et al., 2002) consacrée au risque de poussée consécutif à tous types d'infections et au sein desquelles les IU étaient minoritaires, le

risque de poussée grave et le risque d'aggravation du handicap séquellaire d'une poussée étaient augmentés si l'infection survenait dans les 2 semaines précédant les premiers signes d'infection jusqu'à 5 semaines après. Dans cette étude, les IU étaient rares et bien qu'aucune poussée ne soit survenue dans la période à risque entourant une infection urinaire, il est difficile de généraliser les résultats de ce travail à notre questionnement sur l'interaction entre IU et risque de poussée et de progression sur le long terme.

Dans une autre étude au design similaire, les auteurs décrivaient une augmentation du risque de poussée dans les 2 semaines suivant une infection (respiratoire, gastro-entérologique ou urinaire) (Correale et al., 2006). Même si le sous-groupe IU n'a pas été spécifiquement étudié, le nombre d'IU était le plus important (42,3%) et le risque de poussée était identique que ce soit une infection bactérienne ou virale. Les auteurs retrouvaient également une augmentation de la charge lésionnelle durant cette période (20 patients) et une augmentation du nombre de cellules pro-inflammatoires dans les bilans sanguins (35 patients). Il est donc là aussi difficile de conclure sur ce travail avec des résultats certes différents de la première étude mais toujours sans sous-groupe spécifique « IU » et sur un petit nombre de patients. Enfin, l'augmentation du risque d'aggravation prolongée de l'incapacité n'était pas démontrée spécifiquement pour les IU dans cette étude.

L'association entre les IU et le risque d'aggravation de l'incapacité transitoire n'a pas été étudiée dans le cadre d'études robustes sur le plan méthodologique. Seuls 3 articles (Franz et al., 1992; Metz et al., 1998; Hillman et al., 2000), reprenant des cas cliniques avec IU fébriles (abcès rénal et urosepsis) rapportaient une aggravation transitoire de l'état neurologique amélioré après traitement antibiotique. Les auteurs concluaient que le phénomène d'Uhthoff secondaire à l'hyperthermie induite par l'IU était à l'origine de cette aggravation.

Aucune publication n'a étudié spécifiquement le risque d'aggravation transitoire de l'incapacité en cas d'IU non fébrile. Les experts ont conclu que les IU étaient associées à un risque accru d'aggravation de l'incapacité transitoire uniquement en cas d'IU fébriles par l'intermédiaire du phénomène d'Uhthoff.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Bulgevac et al, 2002 (ROSE)	Pays-Bas	Cohorte longitudinale prospective Niveau 3	73 patients SEP RR suivis 2 ans Période à risque prédéfinie : 2 semaines avant et 5 semaines après le début de l'infection Infections respiratoires, gastroentérologiques et urinaires	86% au moins une infection 7% d'IU non documentées (signes cliniques) Augmentation du risque de poussée (RR : 2.1) dans la période à risque toutes infections confondues. Aucun cas de poussée dans la période à risque associée à une IU

Correale et al, 2006	Etats unis	Cohorte longitudinale prospective Niveau 3	60 patients SEP RR Suivi 2 ans Période à risque prédéfinie : 2 semaines avant et 5 semaines après le début de l'infection Infections respiratoires, gastroentérologiques et urinaires	88% au moins une infection dont 42,5% d'IU documentées (SC et ECU+) Augmentation du risque de poussée dans la période à risque (RR 3.05) pour toutes infections confondues pas de sous population « IU » étudiée
----------------------	------------	--	---	--

SEP : sclérose en plaques ; RR : récurrente rémittente ; SC : signes cliniques ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

Interférons bêta, acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthylfumarate; fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, alemtuzumab; cladribine, ocrelizumab; cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine, rituximab, échanges plasmatiques, méthylprednisolone à forte dose et fampridine

Généralités :

Le risque infectieux urinaire au cours des traitements de la sclérose en plaques n'a pas été spécifiquement étudié. Les études rapportent principalement l'efficacité des traitements et recensent les effets indésirables dont les complications infectieuses. La définition de l'infection urinaire n'est pas précisée (critères cliniques, microbiologiques, association des deux), ni le délai de survenue par rapport à l'administration du traitement. Il est rarement noté le type d'infection urinaire : cystite, pyélonéphrite, infection urinaire masculine pauci-symptomatique ou non. Enfin le mode mictionnel et l'équilibre vésico-sphinctérien des patients n'est pas décrit. Or cela a une incidence majeure sur la définition de l'infection urinaire ainsi que son risque de récurrence.

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2a. Interféron bêta

Recommandation / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous interféron bêta (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2a :

Les 3 grands essais randomisés multicentriques ayant comparé interféron bêta au placebo, regroupant 1300 patients, n'ont pas retrouvé d'IU au cours du suivi (Comi et al., 2012; Jacobs et al., 1996; PRISMS study group, 1998). En outre Calabresi et al, lors d'un essai multicentrique incluant 1512 patients et comparant différents schémas d'administration d'interféron pégylé versus placebo n'ont pas noté de sur-risque d'IU chez les patients traités par interféron pégylé (2 IU chez 1000 patients sous Interféron pégylé versus 1 IU chez 500 patients sous placebo) (Calabresi et al., 2014). Enfin, 2 revues de synthèse sur les traitements de fond de la SEP ne retrouvaient pas d'augmentation du risque d'IU dans cette population sous interféron bêta (Biotti and Ciron, 2018; Soelberg Sorensen, 2017).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
PRISM study group, Ebers et al, 1998	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	560 patients inclus (bras placebo : 187 / bras IFN-b-1a 22 SC = 189/ bras IFN-b-1a 44 SC = 187) Population incluse : SEP RR, EDSS 0 à 5 Suivi pendant 2 ans	Aucune IU rapportée.
Jacobs et al, 1996	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	301 patients inclus (bras placebo : 143 / bras IFNb IM / 1 sem : 158) Population incluse : SEP cliniquement définie (au moins 2 poussées en 3 ans), EDSS 1 à 3.5 Suivi pendant 2 ans	Aucune IU rapportée.
Calabresi et al, 2014	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	1512 patients inclus (500 bras placebo, 512 bras peg-interferon toutes les 2 semaines, 500 peg-interferon toutes les 4 semaines) Population incluse : patients ayant une SEP RR et un EDSS < ou = à 5 Suivi pendant 48 semaines	Il n'est pas retrouvé d'augmentation significative du risque infectieux ou du risque d'infectieux sévère sous peg-interferon Il est noté : a) 1 épisode d'IU (< 1%) dans le groupe placebo (n=500) b) 0 épisode d'IU dans le groupe peg-interferon /2sem (n=512) c) 2 épisodes d'infection urinaire (<1%) dans le groupe peg-interferon /4sem (n=500)
Comi et al, 2012	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	517 patients inclus, dans 3 bras (171 bras placebo, 171 bras interféron-beta 1a 44/ 3 fois par semaine, 175 bras interféron-beta 1a 44/ 1 fois par semaine) Population incluse : patients ayant présenté un CIS avec au moins 2 lésions asymptomatiques sur l'IRM cérébrale. Suivi pendant 2 ans	Aucune IU rapportée

Soelberg, 2017	NA	Revue de synthèse	Reprend tous les traitements de fond de la SEP en détaillant de manière exhaustive leurs risques potentiels et la gestion de ces risques	Aucun risque infectieux n'est rapporté
Biotti and Ciron, 2018	NA	Revue	Reprend les différentes molécules disponibles en 1ère ligne dans le traitement de fond de la SEP. Sont décrits les mécanismes d'action de chaque molécule, les essais pivots, les études d'extension, les effets secondaires et la gestion des risques éventuels et les données quant à la grossesse	Il n'y a pas de sur-risque infectieux sous interferon bêta-1a

SEP : sclérose en plaques ; RR : récurrente rémittente ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2b. Acétate de glatiramer

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous acétate de glatiramer (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2b :

L'essai randomisé (acétate de glatiramer vs placebo) ayant inclus 251 patients n'a pas rapporté d'IU dans la description des effets secondaires (Johnson et al., 1995). Dans la cohorte de Johnson et al, (208 patients) aucune IU n'était rapportée (Johnson et al., 2000). L'essai randomisé de Mikol et al, comparant acétate de glatiramère à l'interféron bêta a retrouvé 5% d'IU dans les 2 bras soit 1% des effets indésirables totaux (Mikol et al., 2008). Ford et al, rapportaient dans leur série que les IU étaient fréquentes sous acétate de glatiramère, mais leur incidence n'était pas précisée ni les caractéristiques des IU et/ou leur définition (Ford et al., 2006). Enfin le mode mictionnel et l'équilibre vésico-sphinctérien n'étaient pas précisés non plus. Un travail de synthèse mentionnait que des pyélonéphrites aiguës pouvaient survenir mais leur incidence n'était pas mentionnée, (Soelberg Sorensen, 2017). Une seconde étude ne retrouvait pas d'augmentation du risque infectieux général (Biotti and Ciron, 2018). Dans toutes les études l'EDSS est inférieur ou égal à 7. Dans aucune étude, la

définition de l'infection urinaire n'était pas précisée, ni le mode mictionnel ni l'équilibre vésico-sphinctérien.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Johnson et al, 1995	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	251 patients : Placebo=125 / AG = 126 Population incluse : SEP définie, EDSS 0-5 moy 2.8 ± 1.2 bras AG / 2.4 ± 1.3 bras placebo) Suivi : 2 ans	Aucune IU rapportée
Johnson et al, 2000	Multicentrique	En ouvert/cohorte Niveau 2	208 patients, tous traités par AG 20mg tous les jours Population incluse : SEP cliniquement définie, EDSS 0-7 (moy 2.7 ± 1.6 bras A / 2.8 ± 1.8 bras B) Suivi : 6 ans	Aucune IU rapportée
Mikol et al, 2008	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	764 patients inclus, dans 3 bras (386= bras interféron-beta 1a 44 3 fois par Semaine / 378= bras AG 20mg tous les jours) Population incluse : SEP avec une poussée dans l'année précédant l'inclusion, EDSS 0-5.5 Suivi : 96 semaines	Infections de l'appareil urinaire : • Survenue chez 5% des patients dans groupe interféron et 5% dans groupe AG (pas de groupe témoin sous placebo pour comparer) • Constituent 1% des évènements indésirables dans les 2 bras
Ford et al, 2006	Multicentrique	Cohorte ouverte Niveau 2	232 patients inclus, recevant tous l'AG. Après 10 ans de suivi, 108/232 patients (47%) sont toujours suivis dans l'étude Suivi : 10 ans	Aucune IU en lien avec le traitement
Soelberg, 2017	NA	Revue de synthèse	Reprend tous les traitements de fond de la SEP en détaillant de manière exhaustive leurs risques potentiels et la gestion de ces risques	Pyélonéphrite non fréquente sous AG.
Biotti et Ciron, 2018	NA	Revue	Reprend les différentes molécules disponibles en 1ère ligne dans le traitement de fond de la SEP. Sont décrits les mécanismes d'action de chaque molécule, les essais pivots, les études d'extension, les effets secondaires et la gestion des risques éventuels et les données quant à la grossesse	Pas d'augmentation du risque infectieux

SEP : sclérose en plaques ; RR : récurrente rémittente ; AG : acétate de glatiramer ; IU : infection urinaire

2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2c. Tériflunomide

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous tériflunomide (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrè (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2c :

Les données de tolérance sont principalement issues des études pivots (TOPIC, TEMSO, TOWER) (Confavreux et al., 2012; Miller et al., 2014; O'Connor et al., 2011). Celles-ci ont testé 2 doses de teriflunomide (14 et 7 mg/j) sur une période de 2 ans. Dans toutes ces études, il n'a pas été constaté d'augmentation du risque d'IU versus placebo. A noter que les scores EDSS moyens de ces patients étaient relativement faibles, allant de 1.5 pour TOPIC à 2.7 pour TEMSO et TOWER (Confavreux et al., 2012; Miller et al., 2014; O'Connor et al., 2011). L'étude de phase 3 TENERE (Vermersch et al., 2014) a inclus 348 patients SEP-RR suivis pendant 48 semaines mais malheureusement aucune donnée n'était disponible sur l'incidence et la gravité des IU. De même une étude observationnelle comparant 1057 patients SEP-RR sous teriflunomide à 713 sous diméthylfumarate n'a pas colligé d'information sur les IU (Laplaud et al., 2019). Une étude d'extension incluant 147 patients avec pour certains un suivi maximal de 8,5 ans, a montré une tendance à plus d'IU que dans les études pivots, les patients ayant un EDSS moyen initial à 2.7. Trois cas de pyélonéphrites ont été rapportés uniquement dans le groupe traité par 14 mg/j de teriflunomide (Confavreux et al., 2012).

Dans aucune de ces études il n'était précisé l'existence de facteurs favorisant l'IU comme la présence de troubles vésico-sphinctériens ou un EDSS élevé. Cependant les critères d'inclusions des études pivots excluaient les patients avec un EDSS >5.5. Un EDSS maximal de 6.0 était retrouvé dans l'étude d'extension citée précédemment.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Miller et al, 2014 (TOPIC)	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	618 patients CIS randomisés (216 à 14mg, 205 à 7mg, 197 sous PCB); Suivi pendant 2 ans	IU dans 9% (14 mg), 5% (7mg) et 5% (PCB). Pas de différence significative. Pas de données sur les pyélonéphrites.
Confavreux et al, 2014 (TOWER)	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	1169 patients SEP-RR randomisés (370 14mg, 407 7mg, 388 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	IU dans 9% (14 mg), 9% (7mg) et 10% (PCB). Pas de différence significative. 1 pyélonéphrite dans les groupes PCB et 14mg
Confavreux et al, 2012	Multicentrique	Cohorte Niveau 2	Étude d'extension des patients SEP-RR inclus en phase 2. 147 patients avec un suivi moyen de 5,6 ans	IU dans 22.7% (14 mg), 23.5% (7mg). Pas de pyélonéphrite reportée.
O'Connor et al, 2011 (TEMPO)	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	1088 patients SEP-RR randomisés (358 à 14 mg, 365 à 7 mg, 363 mg sous PCB). Suivi pendant 2 ans	IU dans 10.3% (14 mg), 7.3% (7mg) et 9.7% (PCB). Taux équivalents pour infections sérieuses à 2.5% (14 mg), 1.6% (7 mg) et 2.5% (PCB) dont 3 cas de pyélonéphrite dans le groupe 14 mg.
Vermersch et al, 2014 (TENERE)	multicentrique	Randomisée Niveau 2	348 SEP RR (104 IFN ; 109 TF 7mg; 111 TF 14mg)	Pa d'IU rapportées
Laplaud et al, 2019	France	Étude comparative observationnelle	1770 SEP RR (713 TF vs 1057 DMF) 2 ans de suivi	Pas de données sur les IU

SEP : sclérose en plaques ; RR : récurrente rémittente ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire ; DMF : diméthylfumarate ; TF : teriflunomide

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2d. Diméthylfumarate

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous diméthylfumarate (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)
Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)**

Argumentaire question 2d:

Les études pivots CONFIRM, DECIDE (Fox et al., 2012; Gold et al., 2017, 2012) n'ont pas identifié de sur-risque infectieux urinaire parmi les patients traités par diméthylfumarate. Ces données de tolérance sont confortées par les 2 études d'extension ayant suivi les patients au minimum pendant 5 ans (Gold et al., 2017, 2016). Dans ENDORSE, les taux d'IU étaient relativement équivalents à ceux constatés dans CONFIRM, allant de 8% (placébo 2 ans puis diméthylfumarate 3/j 3 ans) à 19% (diméthylfumarate 2/j 5 ans) (Gold et al., 2017). Dans ce dernier groupe, 5 IU graves non précisées ont été identifiées, mais aucune dans le groupe diméthylfumarate 3/j pendant 5 ans, ne permettant pas de retenir une implication forte du diméthylfumarate dans leur survenue. Une étude évaluant le diméthylfumarate 3/j en add-on de l'interféron (n=57) ou de l'acétate de glatiramer (n=47) sur 1 an rapportait respectivement 12 et 17% d'infection qui ne sont pas précisées (Ochi et al., 2018).

Dans aucune de ces études n'est précisé s'il existait des facteurs favorisant l'IU comme la présence de troubles vésico-sphinctériens ou un EDSS élevé. L'EDSS moyen en baseline dans CONFIRM, DECIDE et ENDORSE allait de 2.3 à 2.6.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Fox et al, 2012 (CONFIRM)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1430 SEP-RR randomisées (345 sous BG12 3 prises/j [TID], 359 sous BG12 2 prises/j [BID], 350 sous AG, 363 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	IU dans 12% (TID), 14% (BID), 12% (AG) et 13% (PCB). Pas de différence significative. Pas de données sur les pyélonéphrites mais taux équivalents d'infections sérieuses.
Gold et al, 2012 (DECIDE)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1237 SEP-RR randomisées (412 TID, 410 BID et 408 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	1 cas d'IU dans le groupe TID. Taux équivalent d'infections sérieuses (2%) dans les groupes. Pas de données sur les pyélonéphrites.
Gold et al, 2017 (ENDORSE)	Multicentrique	Cohorte Niveau 2	Étude d'extension des patients inclus dans CONFIRM et DECIDE correspondant à 1736 patients suivis au minimum 5 ans.	Suivant les groupes, le taux d'IU varie de 8-19%. 5 IU sévères ont été constatées chez les patients ayant reçus le DMF BID pendant 5 ans, 3 dans le groupe TID en relais du PCB et 1 dans le groupe TID en relais de l'AG. Pas de données spécifiquement sur les pyélonéphrites.
Ochi et al, 2018 (APEX)	Japon	Randomisée en double aveugle (24 sem) puis extension en ouvert (48 sem) Niveau 2	Étude en deux parties comprenant une phase 3 DMF BID (n=56) vs PCB (n=58) sur 24 sem puis une extension en ouvert avec DMF BID en relais du PCB (au total 106 patients).	Dans la phase en aveugle, taux d'infection urinaire identique dans les 2 groupes, 4% DMF BID et 5% PCB. Un cas de pyélonéphrite dans le groupe DMF BID. Pas d'infection urinaire reportée dans l'extension.

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente ; AG : acétate de glatiramère ; DMF : diméthylfumarate ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2e. Fingolimod

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous fingolimod (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2e

Les études pivot (FREEDOMS I, II, TRANSFORMS) ainsi que les données poolées de ces études ne retrouvaient pas d'augmentation du risque infectieux urinaire chez les patients traités par 1.25 mg/j ou 0.5 mg/j de fingolimod. Les études d'extension de FREEDOMS I et TRANSFORMS ainsi que les autres études de cohorte comprenant un nombre plus faible de patients allaient également dans ce sens (Peter A. Calabresi et al., 2014; Cohen et al., 2016, 2010; Kappos et al., 2015, 2014, 2010; Laroni et al., 2017; Ordoñez-Boschetti et al., 2015; Yamout et al., 2015).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Kappos et al, 2010 (FREEDOMS I)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1272 SEP-RR randomisées (429 sous FINGO 1.25 mg, 425 sous FINGO 0.5 mg et 418 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	IU dans 4.9% (1.25mg), 8% (0.5mg) et 11.2% (PCB). Pas de différence significative. Un cas d'infection urinaire sévère non précisée dans le bras 0.5 mg.
Cohen et al, 2010 (TRANSFORM)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1292 SEP-RR randomisées (426 sous FINGO 1.25 mg, 431 sous FINGO 0.5 mg et 435 sous INF) Suivi pendant 1 an	IU dans 5.7% (1.25mg), 6.1% (0.5mg) et 5.1% (PCB). Pas de données sur les pyélonéphrites.
Kappos et al, 2015	Multicentrique	Cohorte Niveau 2	Étude d'extension des patients inclus dans FREEDOMS correspondant à 920 patients suivis pendant 4.5 ans maximum.	Suivant les groupes, le taux d'IU varie de 13.5-17.5%. Pas de données spécifiquement sur les pyélonéphrites.
Cohen et al, 2016	Multicentrique	Cohorte Niveau 2	Étude d'extension des patients inclus dans TRANSFORMS correspondant à 772 patients suivis pendant 4.5 ans.	Suivant les groupes, le taux d'IU varie de 5.7-12.1%. Pas de données spécifiquement sur les pyélonéphrites.
Laroni et al, 2017	Italie	Cohorte Niveau 4	Suivi de 825 patients SEP RR traités par FINGO 0.5 mg sur un suivi moyen de 158 jours.	9 cas d'IU rapportés représentant 1% des patients et 1 cas de pyélonéphrite non rapporté au FINGO.

Yamout et al, 2015	Liban	Série de cas Niveau 4	Suivi de 122 patients SEP RR traités par FINGO 0.5 mg sur un suivi moyen de 19 mois	12 cas d'IU (9.8%)
Ordóñez-Boschetti et al, 2015	Amérique latine	Cohorte Niveau 4	Suivi de 162 patients SEP RR traités par FINGO 0.5 mg sur un suivi moyen de 16 semaines	4 IU (2.9%). Pas de pyélonéphrite déclarée.
Kappos et al, 2014	Multicentrique	Méta-analyse Niveau 1	Données poolées de tolérance de FREEDOMS I et II, TRANSFORMS et de la phase 2 comprenant au total 3553 patients sous FINGO. 63.2% des patients suivis au moins 2 ans, 42.5% au moins 3 ans et 3.9% au moins 5 ans.	Pas d'augmentation du risque versus PCB. RR=1
Calabresi et al, 2014 (FREEDOMS II)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1083 patients SEP-RR randomisés (370 sous FINGO 1.25 mg, 358 sous FINGO 0.5 mg et 355 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	IU dans 13% (1.25mg), 15% (0.5mg) et 17% (PCB). Pas de données sur les pyélonéphrites.

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; RR = risque relatif ; FINGO : fingolimod ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2f. Cladribine

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque d'infection urinaire n'a été établie sous Cladribine (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)
Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)**

Argumentaire question 2f :

Les études pivot ORACLE et CLARITY n'ont pas recensées spécifiquement le taux d'IU (Giovannoni et al., 2010; Leist et al., 2014). En revanche des données issues de l'étude d'extension de CLARITY permettaient de préciser que les taux d'IU variaient de 4.3% dans le groupe traité par cladribine puis placebo (cladribine 5,25mg/kg pendant 2 ans puis du placebo pendant 2 ans) à 9.1% dans le groupe ayant reçu de la cladribine 3,5mg/kg pendant 4 ans. Si on considère les patients les plus fortement dosés, (cladribine 5,25mg/kg pendant 2 ans puis 3,5mg/kg pendant 2 ans), ce

pourcentage atteint 8.6% (Giovannoni et al., 2018, 2010; Leist et al., 2014). L'étude reprenant les données poolées des trois études citées plus haut ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes sous cladribine 3,5mg/kg et placebo. Deux cas de pyélonéphrite ont été recensés dans le groupe cladribine motivant l'arrêt du traitement dans 1 cas. De même, une IU opportuniste fongique a été retrouvée dans le groupe cladribine (Cook et al., 2019; Montalban et al., 2018).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Giovannoni et al, 2010 (CLARITY)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1326 SEP-RR randomisées (456 sous cladribine 5,25 mg/kg, 433 sous cladribine 3,5 mg/kg et 437 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	Les IU n'ont pas été spécifiquement reportées. Taux d'infections sévères non détaillées similaire dans les 3 bras : 2,3% (5,25mg/kg), 2,9% (3,5 mg/kg) et 1,6% (PCB).
Leist et al, 2014 (ORACLE)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	617 CIS randomisées (205 sous cladribine 5,25 mg/kg, 216 sous cladribine 3,5 mg/kg et 216 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	Les IU n'ont pas été spécifiquement reportées.
Giovannoni et al, 2018 (CLARITY EXTENSION)	Multicentrique	Cohorte Niveau 2	Étude d'extension des patients inclus dans CLARITY correspondant à 806 patients suivis pendant 4 ans maximum.	Suivant les groupes, le taux d'IU varie de 4.3-9.1%. Pas de données spécifiquement sur les pyélonéphrites.
Montalban et al, 2018 (ONWARD)	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	Étude de phase 2 comprenant 124 patients sous cladribine 3,5 mg/kg + INF et 48 sous INF et PCB Suivi pendant 2 ans	Pas d'IU rapportée.
Cook et al, 2019	Multicentrique	Méta-analyse Niveau 1	Étude d'extension des patients inclus dans CLARITY, son extension et ORACLE correspondant à 923 patients sous cladribine 3,5mg/kg et 641 sous PCB	IU sous PCB dans 7,1% et sous cladribine dans 5,9%. Deux cas de pyélonéphrite sous cladribine entraînant un arrêt thérapeutique dans 1 cas. 1 cas d'IU fongique sous cladribine.

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2g. Mitoxantrone

Recommandations / Consensus

Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous mitoxantrone (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)
Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrè (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2g :

L'utilisation de la mitoxantrone en cancérologie (lymphome, leucémie, cancer du sein) s'accompagne très fréquemment (fréquence >1/10) d'infections urinaires. La mitoxantrone utilisée dans la SEP est également associée à un risque accru d'IU aux différentes posologies testées (12 mg/m², 8 mg/m² et 5 mg/m²) comparativement au groupe placebo. Il est à noter que les EDSS de ces patients issus d'études anciennes sont compris entre 3.5 (Millefiorini et al., 1997) et 4.5 (Edan et al., 1997; Hartung et al., 2002) ce qui constitue aussi un sous-groupe à risque (Boneschi et al., 2013).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Hartung et al, 2002	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	184 SEP-SP randomisées (63 sous MITO 12 mg/m ² , 66 sous MITO 5 mg/m ² et 65 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	IU plus fréquentes dans le groupe MITO 12 mg/m ² (32%) et MITO 5 mg/m ² (29%) que dans le groupe PCB (13%). Un patient sous MITO 12 mg/m ² a dû interrompre son traitement du fait des IU répétées. Pas de pyélonéphrites.
Edan et al, 1997	Multicentrique France Angleterre	Randomisée Niveau 2	32 SEP-RR et 10 SEP-SP randomisées (21 sous MP et 21 sous MP+MITO 20mg/mois) Suivi pendant 6 mois	Une IU dans le groupe MP contre 4 dans le groupe MP+MITO.
Millefiorini et al, 1997	Multicentrique Italie	Randomisée Niveau 2	51 SEP-RR randomisées (27 sous MITO 8 mg/m ² et 24 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	IU dans 3 cas dans le groupe MITO (6%) classées légère à modérée.
Boneschi et al, 2013	Multicentrique	Méta-analyse Niveau 1	Analyse des 3 études précédentes comprenant 221 patients (111 MITO et 110 PCB)	IU dans 24.5% dans les groupes MITO contre 8.3% dans les groupes PCB (OR 3.76 [1.67-8.46])

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; MITO : mitoxantrone ; MP : methylprednisolone ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2h. Natalizumab

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous natalizumab (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2h:

Les études pivots de phase 3 regroupant plus de 1500 patients traités par natalizumab ne retrouvaient pas d'augmentation du risque d'IU comparativement au groupe placebo ni au groupe interféron. Ces résultats sont d'autant plus généralisables qu'ils concernaient des patients au profil différent, avec un EDSS moyen de 2.3 pour les SEP récurrentes rémittentes des études AFFIRM et SENTINEL (Polman et al., 2006; Rudick et al., 2006) et de 6.0 pour les SEP secondairement progressives de l'étude ASCEND (Kapoor et al., 2018) . Enfin, un article de synthèse reprenant tous les cas décrits d'IU sous natalizumab retrouvait que ces dernières représentaient entre 1-18.6% de l'ensemble des effets indésirables décrits avec ce produit et que ces infections étaient en grande majorité non sévère (Makris et al., 2018).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Polman et al, 2006 (AFFIRM)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	942 SEP-RR randomisées (627 sous NTZ et 315 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	Pas de sur-risque d'IU dans le groupe NTZ (20%) vs PCB (17%). Moins de 1% d'IU sévère dans le groupe NTZ non spécifiée.
Rudick et al, 2006 (SENTINEL)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1171 SEP-RR randomisées (589 sous NTZ + INF β1A, 582 sous INF β1A + PCB) Suivi pendant 2 ans	Moins de 1% d'IU sévère non spécifiée dans chaque groupe.
Kapoor et al, 2018 (ASCEND)	Multicentrique	Cohorte Niveau 1	889 SEP-SP randomisées (440 sous NTZ et 449 sous PCB) Suivi pendant 2 ans	Pas de sur-risque d'IU dans le groupe NTZ (23%) vs PCB (20%).
Makris et al, 2018	NA	Revue de synthèse sur IU et infections génitales	8 articles	IU représentent 1-18.6% des effets indésirables Peu de données sur le type d'IU Rarement sévères

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; NTZ: natalizumab ; INF : interféron ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2i. Alemtuzumab

Recommandations / Consensus

Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous alemtuzumab (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)
Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrè (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2i :

Chacune des 3 études principales regroupant au total plus de 1400 patients concluaient à une augmentation nette du risque infectieux urinaire en comparaison aux interférons aux doses de 12 et 24 mg/j dans les 2 années qui suivaient l'introduction du traitement (CAMMS223 Trial Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012) . Les patients de ces études avaient un EDSS de départ qui variait en moyenne de 1.9 à 2.7 avec les mêmes conclusions quelle que soit le niveau de handicap des patients. Les cas de pyélonéphrites et de cystites sévères ont toutes été recensées dans le groupe alemtuzumab et aucune dans le groupe interféron (Wray et al., 2019).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Cohen et al, 2012 (CARE MS I)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	563 SEP-RR randomisées (376 sous ALZ 12mg/jour et 187 sous INF) Suivi pendant 2 ans	IU dans 17% sous ALZ et 4% sous INF Pas de pyélonéphrites.
Coles et al, 2012 (CARE MS II)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	798 SEP-RR randomisées (426 sous ALZ 12 mg/j, 170 sous ALZ 24 mg/j et 202 sous INF) Suivi pendant 2 ans	IU dans 23% sous ALZ 24mg/j, 21% sous ALZ 12mg/j et 11% sous INF. Un cas de pyélonéphrite et d'IU sévère dans le groupe 12mg/j.
Coles al, 2008 (CAMMS223)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	333 SEP-RR randomisées (112 sous ALZ 12 mg/j, 110 sous ALZ 24 mg/j et 111 sous INF) Suivi pendant 3 ans	IU dans 13.9% sous ALZ 24mg/j, 9.3% sous ALZ 12m/j et 12.1% sous INF. Un cas d'IU sévère dans le groupe ALZ 24mg. Pas de pyélonéphrite.
Wray et al, 2018	NA	Méta-analyse Niveau 1	Analyse des 3 études précédentes comprenant 1414 patients (918 sous ALZ 12 mg/j, et 496 sous INF) Suivi pendant 6 ans	Incidence des IU plus fréquentes dans le groupe ALZ 12 mg/j (9.3-11.9%/an) que dans le groupe INF (4.8-5%/an).

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; ALZ : alemtuzumab ; INF : interféron ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2j. Ocrelizumab

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous Ocrelizumab (grade B). Par extension à l'effet de classe des anti-CD20 le risque d'infection est augmenté en cas d'hypogammaglobulinémie (opinion d'experts). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)
Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrè (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)**

Argumentaire question 2j :

Dans les études pivot (OPERA et ORATORIO) qui ont inclus 1300 patients traités par 600 mg d'ocrelizumab de façon semestrielle pendant au minimum 2 ans, il n'a pas été identifié de sur-risque infectieux urinaire comparativement aux groupes placebo ou interféron. Aucune infection opportuniste n'a été reportée sous ocrelizumab (Hauser et al., 2017; Montalban et al., 2017).

Dans aucune de ces études, il n'était précisé s'il existait des facteurs favorisant l'IU comme la présence de troubles vésico-sphinctériens ou un EDSS élevé. L'EDSS moyen en baseline dans les études sur les patients atteints de SEP récurrentes rémittentes était entre 2.8 et 3.5 (Hauser et al., 2017; Kappos et al., 2011) alors que l'EDSS moyen était de 4.7 dans l'étude sur les formes progressives de SEP (Montalban et al., 2017). Malgré une population à risque d'IU dans cette dernière étude (formes progressives et EDSS >4), l'ocrelizumab restait bien toléré sur le plan urinaire.

L'hypogammaglobulinémie potentiellement induite par les anti-CD20 est susceptible d'augmenter le risque d'infection urinaire pour cette raison les experts ont considéré qu'en cas d'hypogammaglobulinémie sous ocrelizumab le risque d'IU ne pouvait pas être écarté.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Kappos et al, 2011	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	220 SEP-RR randomisées (55 sous OCRE 600 mg 48 sem, 55 sous OCRE 2000 mg 48 sem, 54 sous INF beta1A 24 sem puis OCRE 600 mg 24 sem, 54 sous PCB 24 sem puis OCRE 600 mg 24 sem) Suivi pendant 48 semaines	Le taux d'IU était comparable dans les groupes à 24 semaines (respectivement 6%, 3%, 2%, 9%) et 48 semaines sans augmentation de ce taux entre les semaines 24 et 48. Pas d'information sur la survenue de pyélonéphrites.
Montalban et al, 2017 (ORATORIO)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	732 SEP-PP randomisées (488 sous OCRE 600 mg et 244 sous PCB) au moins 120 semaines	Le taux d'IU était comparable dans les groupes OCRE (19.8%) et PCB (22.6%) Pas d'information sur la survenue de pyélonéphrites.

Hauser al, 2017 (OPERA)	Multicentrique	Randomisée Niveau 1	1656 SEP-RR randomisées (827 OCRE 600 mg et 829 sous INF beta1A) Suivi pendant 96 semaines	Le taux d'IU était comparable dans les groupes OCRE (11.6%) et INF (12.1%) Parmi les IU sévères, 2 cas de pyélonéphrites ont été reportées dans le groupe OCRE et 2 cas d'IU et 1 cas de cystite dans le groupe INF.
--------------------------------	----------------	------------------------	---	---

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; OCRE : ocrelizumab ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2k. Cyclophosphamide (hors AMM)

Recommandations / Consensus

Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous cyclophosphamide (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2k :

Il n'existe qu'une seule étude randomisée comparative correspondant à une étude de phase 3 dans la SEP et utilisant le cyclophosphamide aux posologies classiques de façon mensuelle. Cette étude incluant 59 patients ne retrouvait pas de risque infectieux lié spécifiquement au cyclophosphamide sur les 2 ans de suivi (Smith et al., 2005). Cette absence de sur-risque infectieux urinaire est également observé dans la méta-analyse Cochrane même si il est à noter que les études incluses dans cette analyse utilisaient pour la plupart le cyclophosphamide en plus d'un corticotrope (méthylprednisone ou ACTH) à des doses très élevées pouvant aller jusqu'à 18g sur 22 semaines (Loredana La Mantia et al., 2007). D'autres études utilisant le cyclophosphamide en induction à fortes doses (50 mg/kg perfusions IV, chaque jour, pendant 4 jours) et incluant 41 patients, retrouvaient 3 IU dont un BK retrouvé dans les urines de 2 patients qui avaient une dysurie et un 3ème patient qui avait une IU bactérienne non précisée (La Mantia et al., 2007). Enfin, une étude de cohorte montrait un risque infectieux urinaire chez 56% des patients mais dans cette étude l'EDSS moyen de référence était de 5.8 et le traitement par cyclophosphamide était effectué sur 2 ans au lieu d'un an comme cela se fait habituellement dans la SEP (Portaccio et al., 2003). Reggio et al, dans une série de cas, retrouvaient chez 30 patients atteints de SEP 17% d'IU sans plus de détails sur les types d'infections (Reggio et al., 2005) .

Au total, il existe une possible augmentation du risque infectieux urinaire sous cyclophosphamide mais à partir de données de la littérature très hétérogènes dans lesquelles on observe l'absence d'essai randomisé contrôlé de niveau 1 de forte puissance, une grande variabilité des doses de cyclophosphamide dans les protocoles, pas de report systématique des infections dans les études, pas de groupe contrôle dans la plupart des cas et aucune donnée sur le statut vésico-sphinctérien des patients alors qu'un grand nombre d'entre eux sont en forme progressive.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Smith et al, 2005	Etats unis	Randomisée Multicentrique Niveau 1	59 SEP-RR inclus (30 bras le cyclophosphamide 800mg/m ² + MTP 1g vs 29 bras MTP 1g seul/mois) pendant 6 mois puis maintenance sous INFB pendant 18 mois	Pas d'épisode infectieux sévère. IU (aucun détail) : 1 patient dans le groupe le cyclophosphamide +MTP vs 3 patients dans le groupe MTP seul
La Mantia et al, 2007	NA	Méta-analyse (Revue Cochrane) Niveau 1	5 essais randomisés de qualité avec un total de 90 patients SEP progressive traités par le cyclophosphamide et 152 patients sous placebo	Infections sévères non détaillées dans 11% des cas IU chez 4% des patients mais pas de données comparatives
Portaccio et al, 2003	Italie	Cohorte Multicentrique Niveau 3	SEP PP (n=6), SP (n=99) ou RR (n=12) actives. Perfusions mensuelles de cyclophosphamide à la dose de 700mg/m ² (+1g MTP), pendant un an puis tous les 2 mois, pendant un an	IU fréquentes : n=63 (56% des patients). 4.5% de cystites hémorragiques. IU sévères : n=2 (1.8% des patients) Pas de groupe contrôle
Reggio et al, 2005	Italie	Série de cas Multicentrique Niveau 4	30 SEP-RR actives sous INF B auxquels ont été ajoutées des perfusions IV mensuelles de cyclophosphamide, entre 500 mg/m ² et 1500 mg/m ² pour obtenir une réduction des lymphocytes entre 600 mm ³ to 900 mm ³ au nadir. Suivi pendant 24 mois.	IU chez 5 patients (17%). Aucun détail sur le type d'infection (haute/basse) ni sur le germe. Une cystite hémorragique

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; IFN : interféron; MTP : méthylprednisolone ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2I. Mycophénolate mofétil (hors AMM)

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous mycophénolate mofétil (Grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2I :

Il existe peu d'études randomisées incluant un grand nombre de patients atteints de SEP sous mycophénolate mofétil. La plus grosse étude incluait seulement 35 patients dont 16 traités par mycophénolate mofétil sans augmentation du risque infectieux urinaire comparativement au groupe comparateur sous interféron (Frohman et al., 2010) . Les études de cohorte, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, permettaient d'inclure plus de patients mais la précision dans le recueil des données restait discutable (Etemadifar et al., 2011; Remington et al., 2010; Vermersch et al., 2007). Dans ces études le risque infectieux urinaire n'est pas augmenté. Un cas de cystite hémorragique a été rapporté dans une cohorte de 64 patients atteints de forme progressive mais certains de ces patients avaient reçu du cyclophosphamide au préalable (Fakih et al., 2018). Enfin, une extraction de la base de données nationale EDMUS en France a permis de recenser 344 patients traités en monothérapie par mycophénolate mofétil, sans qu'un risque infectieux n'ait été là aussi identifié (Michel et al., 2014).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Frohman EM et al, 2010	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	35 SEP-RR inclus (16 bras MMF 2g/j vs 19 bras INF B1A) pendant 6 mois	Épisodes infectieux dans 31.6% (MMF) vs 37.5% INF. Pas de données sur les pyélonéphrites.
Remington et al, 2010	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	24 SEP-RR naïfs inclus (12 MMF 2g/j + INF B1A vs 12 INF B1A) suivis sur 12 mois.	Trois IU dont 2 dans le groupe INF et 1 dans le groupe MMF+INF Pas de pyélonéphrites recensées.
Etemadifar et al, 2011	Iran	Randomisée Niveau 2	26 SEP-RR inclus (13 MMF 2g/j + INF B1A vs 13 INF B1A) suivis sur 12 mois.	Pas d'IU rapportée
Vermersch et al, 2007	France	Multicentrique En ouvert, non randomisée Niveau 4	30 SEP-RR actives traitées par MMF 2g/j et INF B1A suivis sur 6 mois	2 IU basses sans pyélonéphrites
Michel et al, 2014	France	Rétrospectif, Multicentrique étude de base de données EDMUS Niveau 4	344 SEP (40.1% RR, 37.5% SP, 17.7% PP, 4.7% SCI) traités par MMF suivis sur une durée moyenne de 25.3±1.1mois	Pas d'IU rapportée ni de pyélonéphrite.
Fakih R et al, 2018	Etats unis	Etude de cohorte Monocentrique Niveau 4	64 SEP (86% SP, 14% PP) traités par MMF suivis sur une durée moyenne de 3.4±2.4mois	Dix arrêts de MMF pour effet indésirable comprenant 2 IU et une cystite hémorragique

SEP = sclérose en plaques ; RR : récurrente-rémittente; INF : interféron; MMF : mycophénolate mofétil ; IU : infection urinaire

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2m. Azathioprine (hors AMM)

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous azathioprine (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

**Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)
Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrè (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)**

Argumentaire question 2m :

Une seule étude randomisée a comparé l'azathioprine à l'interféron chez 150 patients atteints de sclérose en plaques et aucune IU n'a été rapportée (Massacesi et al., 2014). D'autres études présentent des résultats d'essai dans lesquels l'azathioprine est utilisé en association avec l'interféron bêta et/ou la corticothérapie. Dans ces études, le taux d'IU restait comparable entre les groupes (Havrdova et al., 2009; Kalincik et al., 2012). Une étude de cohorte, extension de l'étude de Havrdova et al, ne permettait pas de conclure sur le sujet car les effets secondaires n'était pas précisés (Kalincik et al., 2012). Une étude rétrospective reprenant les données de 85 patients atteints de SEP sous interféron associé à l'azathioprine rapportait 6% d'infections non précisées dont deux pyélonéphrites (Ticha et al., 2012). La revue de littérature de La Mantia et al, a repris les résultats des études randomisées et de suivi de cohortes menées entre 1971 et 2007 et ne retrouvait pas de sur-risque d'IU avec l'azathioprine (L. La Mantia et al., 2007). La Cochrane revue de 2007, ne mettait pas en évidence de différence du taux d'infection entre les groupes traités et placebo (Casetta et al., 2007).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas / exposition	Principaux résultats
La Mantia et al, 2007	NA	Revue de littérature Niveau 3	8 essais contrôlés et 7 études observationnelles de 1971 à 2007	Fréquence des infections identique dans les groupes traités et non traité. Pas de détail sur les IU
Casetta et al, 2007	NA	Cochrane revue	5 études retenues (essais randomisés et un an de suivi) 4 études avec données de tolérance 698 SEP RR : 346 sous AZA et 352 sous PCB	Pas de différence entre les groupes traités et PCB pour le taux d'infections

Havrdova et al 2009	République Tchèque	Randomisée double aveugle Niveau 2	181 patients SEP RR 2 ans de suivi 3 groupes : G1: 60 patients: IFN (30mg) G2 : 58 patients IFN + AZA 50mg G3: 63 patients INF + AZA + prednisone 10mg	Infections respiratoires et IU les plus fréquentes Taux d'IU comparable dans les 3 groupes: G1: 20%; G2: 13.8%; G3: 14.3% 16% d'IU au total IU non documentées
Kalincik et al 2012	République Tchèque	Randomisée double aveugle Niveau 2	181 SEP RR Extension à 6 ans de l'étude de Havrdova et al 3 groupes : G1: 60 patients: IFN (30mg) G2 : 58 patients IFN + AZA 50mg G3: 63 patients INF + AZA + prednisone 10mg	Aucune donnée de tolérance
Ticha et al, 2012	République tchèque	Etude rétrospective Niveau 4	85 SEP RR sous traitement IFN + AZA suivi 5 ans 23 patients suivis 10 ans	6% d'infections rapportées dont 2 pyélonéphrites pas d'autres information sur les autres infections
Massacesi et al, 2014	Italie	Randomisée simple aveugle Niveau 2	150 SEP RR à 2 ans de traitement 77 sous AZA vs 73 IFN	Pas d'IU rapportée

SEP : sclérose en plaques ; RR : récurrente rémittente ; IU : infection urinaire ; AZA : azathioprine ; IFN : interféron ; PCB : placebo

Question 2: le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?

2n. Rituximab (hors AMM)

Recommandations / Consensus

Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous rituximab (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire 2n.

Dans les deux études s'intéressant soit aux formes primaires progressives : OLYMPUS (Hawker et al., 2009) soit aux formes récurrentes rémittentes: HERMES (Hauser et al., 2008), il semble que les IU soient plus fréquentes sous rituximab donné à la dose de 2g semestrielle comparativement au groupe placebo. Plusieurs autres

études observationnelles existent dans les formes récurrentes rémittentes et primaires progressives rapportant des IU et quelques cas de pyélonéphrites (Barra et al., 2016; Salzer et al., 2016) dont 2 sepsis à point de départ urinaire (Barra et al., 2016) chez les patients sous rituximab mais sans données comparatives. Bar or et al, en 2008 rapportaient 7.7% d'IU simples chez 26 patients avec une SEP récurrente rémittente traités par cure 2g de rituximab tous les pendant 6 mois pendant 72 semaines (Bar-Or et al., 2008).

Dans aucune de ces études les facteurs favorisant l'IU comme la présence de troubles vésico-sphinctériens ou un EDSS élevé n'étaient précisés. L'EDSS médian en baseline dans HERMES était de 2.5 alors que l'EDSS moyen dans OLYMPUS était de 4.8.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Hawker et al, 2009 (OLYMPUS)	Etats unis	Randomisée Niveau 1	439 SEP-PP randomisées (292 sous RTX 2g et 147 sous PCB) Suivi pendant 96 semaines	2 IU (dont 1 à Escherichia) et 1 pyélonéphrite dans le groupe RTX et aucune IU dans le groupe PCB.
Hauser et al, 2008 (HERMES)	Multicentrique	Randomisée Niveau 2	104 SEP-RR randomisées (69 sous RTX 1g et 35 sous PCB) Suivi pendant 1 an	Le taux d'IU était de plus fréquent dans le groupe RTX (14 .5%) que dans le groupe PCB (8.6%). Pas d'information sur la survenue de pyélonéphrites.
Bar-Or et al, 2008	Canada	Cohorte (phase 1) Niveau 4	26 patients SEP-RR traités par 2g de RTX répétés à 6 mois suivis pendant 72 semaines	IU reportées dans 7.7%. Pas d'infection sévère reportée.
Barra et al, 2016	Etats unis	Rétrospective Niveau 4	77 patients SEP RR ; SP et PP	13% d'IU 3 infections sévères : 2 pyélonéphrites, 1 urosepsis
Salzer et al, 2016	Suède	Rétrospective Niveau 4	822 patients (557 RR ; 198 SP ; 67PP)	14% d'infections dont pyélonéphrites (chiffre non précisé)

SEP = sclérose en plaques ; PP : progressive primaire ; RR : récurrente-rémittente;SP : secondairement progressive ; RTX : rituximab ; PCB : placebo ; IU : infection urinaire

2o. Echanges plasmatiques (hors AMM)

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie après échanges plasmatiques (grade C). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2o :

Cinq études se sont intéressées aux échanges plasmatiques au cours de la SEP dont 4 comprenant moins de 100 patients. Au cours de ces travaux Tombak et al, et Weinshenker et al, ne rapportaient aucune IU (Tombak et al., 2017; Weinshenker et al., 1999). Ehler et al, dans sa série rétrospective de 90 cas avait noté 4 infections systémiques dont l'origine n'était pas précisée (Ehler et al., 2014). La plus grande série a inclus 2502 patients sans retrouver d'IU (Yeh et al., 2004).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Ehler et al, 2014	Allemagne	Série de cas Rétrospective Niveau 4	Population : 11 patients ayant présenté un CIS non répondeur à des bolus de MTP EDSS médian 3.0 (1.5-7.5) Suivi à long terme non disponible	Aucune IU rapportée
Ehler et al, 2015	Allemagne	Série de cas Rétrospective Niveau 4	Population : 90 patients avec CIS ou poussée de SEP EDSS médian : 3.75 (1.0 – 8.5) Suivi : 3 mois après dernière séance d'EP	Une infection systémique avec choc septique à point de départ non précisé 4 épisodes infectieux systémiques non sévères à point de départ non précisé
Yeh et al, 2004	Taiwan	Série de cas Rétrospective Niveau 4	Population : 2502 plasmaphèreses chez 335 patients Parmi les 335 patients : 197 (58.8%) patients neurologiques myasthénie+++, PRNA, CIDP) dont 1.2% de patients SEP EDSS non disponible Durée de suivi non disponible	Aucune IU rapportée
Tombak et al, 2017	Turquie	Série de cas Rétrospective Niveau 4	Population : 63 patients neurologiques dont PRNA (22), myasthénie (21), CIDP (7), polymyosite (3), NMM (2), ADEM (2), NMO (2), SEP (2), encéphalite limbique et myélite transverse (1) EDSS non disponible Durée de suivi non disponible	Aucune IU rapportée

Weinshenker et al, 1999	Royaume uni	Etude randomisée, sham-aveugle. Faible effectif Niveau 2	Population : poussée récente avec déficit neurologique sévère, liée à une maladie démyélinisante inflammatoire (SEP ou autres maladies démyélinisantes), résistantes à un traitement par bolus de MTP N= 36 patients → Groupe traitement actif (19), groupe sham (17) EDSS non disponible Suivi : 208 jours	Aucune IU rapportée
-------------------------	-------------	---	--	---------------------

PRNA: polyradiculonévrite aiguë ; CIDP : neuropathies démyélinisantes chroniques ; NMM :neuropathies motrices multifocales ; ADEM : encéphalomyélite aiguë disséminée ; NMO : neuromyérite optique ; SD SEP: sclérose en plaques; CIS: syndrome cliniquement isolé ; IU: infection urinaire ; MTP: méthylprednisolone;

2p. Méthylprednisolone

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous fortes doses de méthylprednisolone (grade C). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrre (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2p :

dans les 4 essais randomisés et méta-analyse revus il n'est pas identifié d'IU chez les patients traité par méthylprednisolone per os ou IV (Barnes et al., 1997; Ciccone et al., 2009; Le Page et al., 2015; Ozakbas et al., 2017). Cependant il n'était pas précisé si les patients étaient sous antibiotique ou s'ils présentaient une BA au moment des bolus. L'analyse de deux cohortes de patients traités par bolus de méthylprednisolone retrouve 2 cystites chez 350 patients et 7 cas de BA chez 249 patients mais aucun cas de sepsis ou de bactériémie (Lyons et al., 1988; Rakusa et al., 2013). Donze et al (2015), n'ont pas retrouvé de différence d'incidence d'IU chez les patient bénéficiant de bolus de méthylprednisolone avec une BA qu'ils soient traités par antibiotique ou non (Donzé et al., 2015).

Ainsi il semble que les corticoïdes à forte dose n'augmentent pas le risque d'IU, mais l'usage est de traiter une IU symptomatique avant la mise sous traitement.

Etude	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Lyons et al. 1988	Royaume uni	Monocentrique rétrospective	350 traitements par bolus de MTP Recensement des événements indésirables Suivi 1 à 3 mois	Effets indésirables recensés 2 cystites Pas de sepsis ni de septicémie
Rakusa et al 2012	Royaume uni	Cohorte Monocentrique	249 patients consécutifs pris en charge en ambulatoire nécessitant des bolus de MTP Objectif évaluation de la performance de la bandelette urinaire	7 patients avec bactériurie significative mais aucun cas de sepsis ni de pyélonéphrite aiguë
Ozakbas 2017	Turquie	Essai randomisé multicentrique	103 patients suivis 1 an avec bolus de MTP mensuel associé à IFN B ou AG	Pas d'IU recensée
Donze 2015	France	Cohorte prospective multicentrique	97 patients avec SEP inclus nécessitant des bolus de MTP 32 présentait une bactériurie asymptomatique 17 furent traités et 15 non	Pas de différence en terme de survenue d'IU que le patient soit traité ou non.
Le Page 2015	France	Essai randomisé	199 patients inclus recevant MTP per os vs IV	Pas d'IU notée dans les effets indésirables
Ciccone 2010	NA	Méta analyse de 3 essais randomisés (Miller 1961; BPSM 1995; Zivadinov 2001)	Au total 183 participants évaluation des bolus de MTP sur le long terme	Pas d'épisode infectieux rapporté 1 seule glomérulonéphrite
Citterio A 2000	NA	Revue de la littérature et méta analyse	Six études publiées entre 1961 et 1998 ont été incluses, avec un total de 401 participants.	Aucune IU rapportée
Barnes 2000	Royaume uni	Essai randomisé	80 patients Comparaison MTP per os vs IV	Pas d'effets indésirables sévères rapportés

SEP = sclérose en plaques ; MTP : méthylprednisolone ; AG : acétate de glatiramer ; IFN interféron ; IU : infection urinaire

2q. Fampridine

Recommandations / Consensus

Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous fampridine (grade B). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Aurélien Dinh (Paris)

Lectrices: Laure Michel (Nantes), Clarisse Carra Dallièrè (Montpellier), Anne Marie Guennoc (Tours), Céline Louapre (Paris)

Argumentaire question 2q :

Le résumé des caractéristiques de la fampridine relate une incidence variable d'IU (2% à 14%). Dans ces études aucune information n'était donnée sur le statut vésico-sphinctérien des patients et aucun résultat d'ECBU n'est disponible. Cependant, un essai randomisé versus placebo a été réalisé ne retrouvait pas de différence de survenue des IU dans les 2 bras (Goodman et al., 2009) . Un autre essai comparant différentes doses de fampridine ne retrouvait pas non plus de différence significative dans la survenue d'IU comparativement au placebo mais une possible tendance de risque accru dose dépendant non significative (Kantor et al., 2015). Par conséquent, il n'existe pas de preuve d'un risque accru d'IU sous fampridine (Jara et al., 2015).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas	Résultats principaux
Goodman et al, 2009	Etats unis	Essai randomisé multicentrique	301 patients fampridine versus placebo	14% d'IU dans les 2 bras
Kantor et al, 2015	Etats unis	Analyse post hoc d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance de 4-semaines de traitement par 5 mg (n = 144) 10 mg (n = 142) 2 fois par jour de fampridine versus placebo (n = 143).		Taux d'IU Placebo : 5.6%, fampridine 5 mg : 6.3%, fampridine 10mg : 9.9% Pas de différence significative mais possible tendance
Jara et al, 2015	Etats Unis	Surveillance post mise sur le marché (5 ans)	107 000 patients	2% d'IU

Question 3 : Faut-il traiter une bactériurie chez les patients atteints de sclérose en plaques ?

- Symptomatique (infection urinaire) ?
- Asymptomatique (colonisation) ?
- Asymptomatique (colonisation) avant un traitement immunosuppresseur ?
- Asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique ?
- Asymptomatique (colonisation) chez un patient sondé ?

Abréviations des sociétés savantes et recommandations

EAU : European Association of Urology

AFU : Association Française d'Urologie

RPC IUAS : Révision des recommandations de bonne Pratique pour la prise en charge des Infections Urinaires Associées aux Soins de l'adulte (7 mai 2015)

SPILF : Société de Pathologie Infectieuses de Langue Française
IDSA : Infectious Disease Society of America
ISCOS : International Spinal Cord Society

3a. Faut-il traiter une bactériurie symptomatique (infection urinaire) chez les patients atteints de sclérose en plaques ?

Recommandation / Consensus

Il est recommandé de traiter une bactériurie symptomatique (infection urinaire) chez les patients atteints de sclérose en plaques, en présence d'une vessie neurologique ou non et quel que soit le mode mictionnel (miction volontaire/sondages) (grade A). Le traitement des bactériuries symptomatiques suivra les recommandations de la population générale (grade A). [Accord fort]

Le bénéfice de la prévention des infections urinaires à répétition par les médecines alternatives complémentaires n'a pas été établi (grade B). [Accord fort]

L'intérêt de l'antibiocycle hebdomadaire alterné est établi chez les blessés médullaires (grade C). Par analogie, il est à discuter dans la SEP en cas d'infections urinaires à répétition après avis spécialisé (opinion d'experts). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs: Marianne De Sèze (Bordeaux), Alexia Even (Paris)

Lecteurs: Caroline Bensa (Paris), Frédérique Lebreton (Paris), Elisabeth Maillart (Paris), Mikael Cohen (Nice)

Argumentaire question 3a :

L'argumentaire repose essentiellement sur des recommandations existantes publiées par des sociétés savantes (EAU guidelines, 2018; RCP IUAS; SPILF AFU FS2H, 2015; SPILF, 2015). Ces recommandations non pas de spécificité SEP mais aborde la question des IU dans un contexte assez large incluant les vessies neurologiques, les IU nosocomiales, liées aux soins et communautaires. Pour cette question, il n'y a aucune ambiguïté sur le fait de traiter une IU. La difficulté va plutôt résider dans l'identification des signes cliniques d'IU en cas de vessie neurologique ou chez un patient sondé. Quelques propositions existent pour les vessies neurologiques notamment les blessés médullaires mais aucune n'est spécifique à la SEP (Kennelly et al., 2019). Une seule étude menée par Fitzgerald et al, 2019, a évaluée les signes fonctionnels urinaires associés à un ECBU positif au moment de l'admission pour une poussée chez 63 patients atteints de SEP récurrente rémittente et retrouvait

uniquement des urines malodorantes comme signe prédictif d'IU (OR 7.6) (Fitzgerald et al., 2019). Dans une revue de littérature récente, Kennelly et al, 2019, ont fait le point sur le risque infectieux chez les patients sous sondages intermittents dans le cadre d'une vessie neurologique incluant entre autres des patients atteints de SEP (Kennelly et al., 2019); les auteurs signalaient la difficulté de déterminer les symptômes cliniques spécifiques d'IU chez les patients sondés car ils sont vraisemblablement différents selon les pathologies en cause et surtout étudiés pour les blessés médullaires (définitions des sociétés savantes européennes et américaines : EAU ; IDSA et ISCOS (Kennelly et al., 2019). L'aggravation isolée de signe neurologique (spasticité, déficit moteur) ne semble pas liée aux IU dans la SEP. Elle est surtout le fait de la fièvre associée et correspondrait plutôt à un phénomène d'Uhthoff. Nikseresht et al, retrouvaient des symptômes urinaires plus fréquents chez les patients avec un ECBU positif (Nikseresht et al., 2015). Les auteurs ont proposé lors d'une suspicion d'IU de rechercher systématiquement une modification du statut urinaire (aggravation des signes fonctionnels urinaires préexistants) associée ou non à une aggravation des signes neurologiques.

La prévention des IU à répétition par des médecines alternatives et complémentaires (acidification des urines, cranberries, methenamine, D-mannose) a été étudiée dans le cadre des vessies neurologiques et aucune mesure de prévention des IU à répétition n'a fait la preuve de son efficacité (Dinh et al., 2019; EAU guidelines, 2018). Une seule étude dédiée spécifiquement aux patients atteints de SEP menée par Gallien et al, 2014 évaluait l'efficacité des cranberries dans un essai contrôlé randomisé contre placebo chez 171 patients atteints de SEP sans différence entre les deux groupes (Gallien et al., 2014). Quoi qu'il en soit, en cas d'épisodes récidivants il est fortement recommandé de proposer un bilan en neuro-urologie pour contrôler l'équilibre vésico-sphinctérien (Dinh et al., 2019; EAU guidelines, 2018).

L'efficacité de l'antibioprophylaxie par prise d'antibiotique quotidien pour prévenir les IU à répétition est débattue dans le cadre des vessies neurologiques. 2 méta-analyses ne recommandaient pas son utilisation dans cette indication et rapportaient une augmentation de l'incidence de l'antibio-résistance (Morton et al., 2002; Niël-Weise et al., 2012). Même si dans ces études les populations étaient assez hétérogènes notamment sur le plan du mode mictionnel (sonde à demeure, cathéter sus-pubien, sondage intermittents), et des populations de blessés médullaires étudiées, il n'est pas recommandé de proposer une antibioprophylaxie par prise journalière d'antibiotique au long court dans cette population.

L'utilisation d'un antibiocyclus hebdomadaire alterné a été évaluée dans une

étude ouverte sur 38 patients blessés médullaires sous sondages intermittents présentant au moins 6 IU par an. Les auteurs ont montré une réduction significative des IU dans cette population (Salomon et al., 2006). La même équipe dans une population plus hétérogène comprenant des patients para et tétraplégiques avec des modes de drainages urinaires différents a confirmé l'efficacité de cette technique et l'absence d'impact sur la résistance bactérienne aux antibiotiques (Poirier et al., 2016). Les experts ont conclu que cette technique peut s'appliquer aux patients atteints de SEP avec une vessie neurologique mais après avis spécialisé.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Morton et al, 2002	NA	Méta-analyse de 1966 à 1998 Niveau 1	Patients avec une vessie neurologique sur lésion médullaire 15 études retenues dont 6 randomisés	Pas d'efficacité significative sur les IU à répétition Augmentation des résistances aux antibiotiques
Salomon et al, 2006	France	Etude observationnelle prospective Niveau 3	38 patients avec une lésion médullaire en sondages intermittents suivant un antibiocyte hebdomadaire	Diminution du nombre d'IU
Niël-Weise et al, 2012 Cochrane	Etats unis	Méta-analyse Niveau 2 8 essais randomisés 504 patients	Antibioprofylaxie des patients avec sondages (à demeure et intermittents) pour éviter les infections à répétition	Pas d'intérêt de l'antibioprofylaxie quotidienne et émergence de résistance aux antibiotiques
Galien et al, 2014	France	Essai contrôlé randomisé double aveugle, contre placebo Niveau 2	171 patients SEP cranberries versus placebo Temps de survenue de la première infection urinaire après le début du traitement préventif par cranberries	Pas de différence significative entre les 2 groupes
Poirier et al, 2016	France	Cohorte longitudinale prospective Niveau 3	50 patients blessés médullaires sous sondages intermittents suivis 53 mois en moyenne	Diminution du nombre d'IU fébriles et non fébriles Diminution de l'émergence et de du portage de bactéries multirésistantes
SPILF 2015	NA	Révision des recommandations nationales	Méthode HAS Niveau de preuve Grades	Toutes les infections urinaires bactériennes justifient un traitement, que les sujets soient porteurs ou non d'une sonde urinaire (Grade A)

RCP IUAS 2015	NA	Révision des recommandations de bonnes pratiques IUAS de l'adulte	Méthode GRADE	<p>Il est recommandé d'évoquer une IUAS chez le patient neurologique présentant une fièvre et/ou une augmentation de la spasticité et/ou une modification de l'aspect des urines sans autres causes identifiées (grade B)</p> <p>Il est fortement recommandé de traiter par antibiotiques les IUAS symptomatiques (Grade A)</p>
Nikseresht et al. 2015	Iran	Cohorte longitudinale prospective Niveau 4	87 patients SEP RR admis pour poussée entre novembre 2012 et avril 2014	56% des patients avaient des symptômes urinaires 73% d'entre eux avaient un ECBU positif
EAU guidelines 2018	NA	Recommandations européennes	Méthode GRADE	<p>There is currently no preventive measure for recurrent urinary tract infection in patients with neuro-urological disorders that can be recommended without limitations (accord fort)</p> <p>In patients with recurrent UTI, treatment of neuro-urological symptoms should be optimized and foreign bodies (e.g. stones, indwelling catheters) should be removed from the urinary tract. (accord fort)</p>
Fitzgerald et al. 2019	Etats unis	Cohorte longitudinale prospective Niveau 3	63 patients SEP RR suivis 2 ans recherche de signes cliniques évocateurs d'infection urinaire associés à un ECBU positif avant bolus pour poussée	Seules les femmes ont eu une IU L'existence d'urines malodorantes est le seul facteur prédictif d'IU dans cette population avec un OR à 7,62 en analyse multivariée
Kennely et al, 2019	NA	Revue de littérature Niveau 3	Revue des principaux facteurs de risque d'infection urinaire, des signes cliniques d'infections urinaires chez le patient neurologique pratiquant des sondages intermittents	Signes cliniques différents selon les pathologies neurologiques Définition difficile de l'IU chez les patients sondés

A Dinh et al, 2019	NA	Revue de littérature	Epidémiologie, facteurs de risque, diagnostic, traitement, prophylaxie des infections urinaires chez les patients avec une vessie neurologique	Facteurs de risque : sondage à demeure, résidu post-mictionnel élevé, pressions de remplissage vésicales élevées, présences de lithiases Critères diagnostiques non établis et SC non spécifiques Traitement des IU après ECBU selon antibiogramme Cure courte d'antibiotique Prévention des IU à répétition : équilibre vésico-sphinctérien optimal et antibiocyte hebdomadaire après avis d'expert
--------------------	----	----------------------	--	--

IU : infection urinaire

3b. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez les patients atteints de sclérose en plaques ?

Recommandation / Consensus

Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez les patients atteints de SEP, à l'exception des situations recommandées dans la population générale (grossesse, geste invasif urologique) (grade C). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs: Marianne De Sèze (Bordeaux), Alexia Even (Paris)

Lecteurs: Caroline Bensa (Paris), Frédérique Lebreton (Paris), Elisabeth Maillart (Paris), Mikael Cohen (Nice)

Argumentaire question 3b.

La BA est définie par la présence d'un microorganisme dans les urines sans manifestations cliniques associées à un seuil de bactériurie de 10^3 UFC/mL (SPILF, 2015). Il y a très peu de littérature concernant la gestion des BA (colonisations) spécifiquement dans la SEP. La lecture bibliographique a donc été étendue à la littérature existante dans la population générale (personnes âgées) ainsi que dans

des populations de patients ayant une vessie neurologique autre que la SEP (blessés médullaires).

Dans la population de personnes âgées institutionnalisées le traitement de la BA ne modifie pas la morbi-mortalité mais augmente l'émergence de souches résistantes (Abrutyn et al., 1994; Nicolle et al., 1987).

La BA dans les vessies neurologiques est surtout étudié en cas de sondages intermittents chez blessés médullaires avec des prévalences assez élevées atteignant parfois 89% (Donzé et al, 2015). Dans cette population, le traitement des BA ne permettait pas de diminuer le risque de colonisation ultérieure ni d'IU. En revanche le risque d'antibio-résistance était augmenté (Lewis et al., 1984; Mohler et al., 1987; Waites et al., 1993).

Dans la SEP, Fakas et al, retrouvaient chez 39 patients pratiquant des sondages intermittents, une prévalence de BA de 71,48 % (Fakas et al., 2010). Pour les patients en mode mictionnel spontané, la littérature est pauvre et seuls trois auteurs ont recherché la prévalence de la BA chez les patients atteints de SEP. Rakusa et al, en 2013, dans une cohorte de 267 patients ont rapporté une BA chez 11 % des patients (Rakusa et al., 2013). Fakas et al, ont mis en évidence 10,7 % de BA chez 75 patients atteints de SEP en miction spontanée (Fakas et al., 2010). Donzé et al, ont retrouvé 32,98 % de BA chez des patients atteints de SEP sur des ECBU réalisés systématiquement avant bolus de méthylprednisolone (Donzé et al., 2015).

Dans l'étude de Fakas et al, menée chez 167 patients SEP divisés en trois groupes : ceux effectuant des autosondages intermittents (A), ceux chez qui l'indication des autosondages était posée mais non retenue par le patient (B), et ceux qui n'avaient pas d'indication d'autosondage (C). La prévalence de la BA était de 10,7% dans le groupe C (75 patients) contre 72% dans le groupe A (39 patients). Dans cette étude longitudinale non contrôlée, les auteurs pratiquaient un ECBU mensuel et les patients recevaient une antibiothérapie de 5 à 7 jours en cas de BA. Les résultats montraient un taux de rechute de la BA chez 65% dans le groupe A et 15% dans le groupe B. L'émergence d'un germe résistant était fréquente (60 à 65% des cas). Dans le groupe C, les auteurs rapportent une absence de rechute de la BA, mais le design de l'étude ne permettait pas de dire si cela permettait de réduire le risque de survenue d'IU (absence de groupe contrôle) (Fakas et al., 2010). Enfin selon Donze et al, dans une étude observationnelle non randomisée chez des patients ayant une BA avant instauration d'un traitement par bolus de méthylprednisolone (MP), 17 patients ont été traités versus 15 qui n'ont pas reçu de traitement. Les résultats ne retrouvaient aucune différence en terme de fréquence de survenue d'IU dans le mois suivant le traitement par méthylprednisolone (Donzé et al., 2015).

Fowler et al, en 2009, ont établi des recommandations d'experts sans argumentation basée sur des études randomisées sur la gestion des troubles urologiques de la SEP (Fowler et al., 2009). Les experts ont conclu qu'il n'était pas recommandé de traiter une BA (colonisation) chez un patient atteint de SEP effectuant des sondages intermittents.

Plusieurs sociétés savantes ont proposé des recommandations allant dans le sens de ne pas traiter la BA dans la population générale (EAU guidelines, 2018; Nicolle et al., 2005; RCP IUAS; SPILF AFU FS2H, 2015; SPILF, 2015). Ces recommandations sont basées sur quelques études randomisées ainsi que sur des études de cohortes observationnelles, non contrôlées. Les deux indications dans lesquelles le traitement de la BA est envisagé sont la grossesse et la prévention des IU avant un geste urologique invasif. Deux revues systématiques de la littérature publiées en 2006 et 2016 ont rapporté des conclusions similaires (Cai et al., 2016; Colgan et al., 2006).

Chez un patient atteint de SEP, la prévalence des BA peut être élevée, en particulier chez les patients sondés ou présentant une vessie neurologique. L'intérêt d'un dépistage systématique ou d'un traitement de la BA n'est pas démontré et n'est pas recommandé, à l'exception des situations indiquées dans la population générale (femme enceinte ou avant un geste invasif urologique).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas/exposition	Résultats principaux
Lewis et al., 1984		Étude cohorte prospective non randomisée Niveau 3	52 patients ayant une vessie neurologique dont 39 nécessitaient des sondages intermittents ou un sondage à demeure. Prélèvement ECBU hebdomadaire pendant 6 mois et traitement antibiotique qu'en cas de signe clinique d'infection urinaire	13% des patients (tous dans le groupe sondé) ont développé une IU au cours du suivi, nécessitant une antibiothérapie, sans complication particulière rapportée.
Nicolle et al., 1987	Etats unis	Étude contrôlée randomisée Antibiothérapie vs pas de traitement Niveau 2	50 patients âgés institutionnalisés porteuses de BA	Emergence de souches résistantes dans le groupe traité sans gain sur la morbi-mortalité
Mohler et al 1987	Etats unis	Etude randomisée contrôlée Comparaison d'un groupe avec traitement systématique des BA versus groupe contrôle sans traitement Niveau 2	46 patients blessés médullaires ayant une vessie neurologique nécessitant des sondages intermittents	Pas de différence significative entre les deux groupes en termes de risque de survenue d'une IU
Waites et al, 1993	Etats unis	Etude prospective non randomisée Traitement antibiotique si BA positive : 7 à 14 Jours puis si non stérilisation second traitement 28 jours Niveau2	64 patients blessés médullaires ayant une vessie neurologique, sans sondage urinaire. 44 semaines de suivi et ECBU mensuels	Réapparition de la BA dans 85 à 93% des cas en 16 à 27 jours Augmentation de la fréquence de résistances aux antibiotiques statistiquement significative pour les patients traités par ciprofloxacine

Abrutyn et al, 1994	Etats unis	Etude randomisée contrôlée Groupe BA traitées vs groupe contrôle BA non traité Niveau 2	166 patients âgés institutionnalisés	Mortalité comparable entre les deux groupes (BA traitée et non traitée) Traitement des BA non recommandé chez les personnes âgées institutionnalisés
Colgan et al, 2006	Etats unis	Revue de littérature Niveau 3	Traitement des BA de l'adulte	Pas de dépistage ni de traitement des BA chez l'adulte en dehors des situations à risque geste urologique invasif et grossesse
Fowler et al, 2009	Royaume-Uni	Méthode GRADE	Recommandations	Pas de nécessité de traiter les BA chez les patients atteints de SEP avec une vessie neurologique
Fakas et al 2010	Grèce	Etude de cohorte longitudinale prospective Niveau 3	167 patients SEP 3 groupes : A : sondages intermittents (SI) B : indication du SI mais refus du patient C : pas d'indication du SI ECBU mensuels Traitement si BA positive	Prévalence BA groupe A (72%), B (10,1%) Taux de rechute de la BA chez 65% des patients groupe A et 15% groupe B, pas de rechute dans le groupe C Emergence de souche résistante dans 65% des cas Pour les patients traités
Rakusa et al 2012	Royaume-Uni	Cohorte longitudinale prospective Niveau 3	267 patients SEP RR ECBU systématique avant un bolus de méthylprednisolone pour poussée Prévalence de BA	Prévalence des BA de 11%
Donzé et al, 2015	France	Cohorte longitudinale prospective Niveau 3	Patients SEP ayant eu un ECBU systématique avant bolus de méthylprednisolone Comparaison des patients traités par antibiotique sur BA et groupe non traité en termes de survenue d'une infection urinaire dans le mois suivant le bolus	Prévalence des BA : 32,98% 17 patients traités et 12 non traités Aucune différence entre les deux groupes en termes de fréquence de survenue des infections urinaires
RCP IUAS 2015	NA	Méthode HAS		En-dehors du cas particulier de la grossesse, il est fortement recommandé de ne pas traiter par antibiotique les patients colonisés (E-I).

Cai et al, 2016	Italie	Revue de littérature Niveau 3	Intérêt de traiter les BA pour éviter les infections urinaires à répétition chez les femmes	Pas d'intérêt à traiter les BU pour éviter les IU à répétition Une BA isolant l'entérocooccus faecalis serait même protecteur
EAU 2018				Asymptomatic bacteriuria in patients with neuro-urological disorders should neither be screened for nor be treated (accord fort) « Il n'est pas recommandé de traiter une bactériurie asymptomatique dans les vessies neurologiques » (accord fort)

BA : bactériurie asymptomatique ; BU : bandelettes urinaire ; IU : infection urinaire

3c. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de sclérose en plaques ?

Recommandation / Consensus

Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de SEP sauf en cas d'hypogammaglobulinémie (opinion d'experts). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs: Marianne De Sèze (Bordeaux), Alexia Even (Paris)

Lecteurs: Caroline Bensa (Paris), Frédérique Lebreton (Paris), Elisabeth Maillart (Paris), Mikael Cohen (Nice)

Argumentaire question 3c :

Il n'y a pas de réponse précise actuellement dans la littérature à la question posée. Les patients atteints de SEP sous immunosuppresseurs et lymphopéniques présenteraient plus d'IU que les patients sous placebo. Il convient alors de se baser sur plusieurs recommandations déjà existantes concernant le dépistage des BA pour proposer une recommandation dans cette situation précise.

La SPILF en 2002, indiquait que « La BA n'est pas l'indication d'un traitement systématique par antibiotiques, que le patient soit sondé ou non, diabétique, âgé ou ayant une vessie neurologique (A – I). Cependant le traitement d'une BA (colonisation)

pourrait être justifié dans certains cas particuliers: sujets chez lesquels la BA (colonisation) est un facteur de risque de morbi-mortalité : neutropéniques, immunodéprimés et femmes enceintes (A - II) » (SPILF, 2002).

L'article traitant le plus précisément et de la manière la plus solide de la question posée sont les recommandations d'experts « RPC IUAS version finale 7 mai 2015 ». Après revue de la littérature, les auteurs établissent la recommandation suivante : « Dans les autres situations d'immunodépression (autres transplantations d'organes solides, corticothérapie, autre immunodépression dont neutropénie et greffe de cellules souches hématopoïétiques), il n'existe aucun argument dans la littérature pour traiter les BA (colonisations urinaires) ». Les auteurs établissent alors la recommandation suivante : « Il n'est pas recommandé de dépister ni traiter les colonisations urinaires chez les autres patients immunodéprimés (D-III). » (RCP IUAS; SPILF AFU FS2H, 2015). Malgré une méthodologie rigoureuse, et l'utilisation de la méthode GRADE, elle n'a pas pu être appliquée pour cette recommandation. Le niveau de preuve est une opinion d'expert, résultats d'expériences cliniques, d'études descriptives ou résultats d'un consensus de professionnels. Les 2 seules situations consensuelles pour le dépistage et le traitement des BA sont: avant une chirurgie urologique invasive programmée et la grossesse à partir du 4^{ème} mois.

Les recommandations de l'EAU 2018 ont traité de la question uniquement sous l'angle de la candidurie asymptomatique et recommandent de prendre des précautions pour les patients immunodéprimés et /ou avec un handicap sévère et de dépister et traiter les candiduries asymptomatiques au cas par cas (EAU guidelines, 2018).

L'hypogammaglobulinémie potentiellement induite par les traitements immunosuppresseurs est susceptible d'augmenter le risque d'IU. Pour cette raison les experts ont considéré qu'en cas d'hypogammaglobulinémie, le risque d'IU ne pouvait pas être écarté et le dépistage et le traitement des BA étaient à considérer au cas par cas.

3d. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique chez les patients atteints de sclérose en plaques ?

Recommandation / Consensus

Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique en l'absence de facteurs de risque connus d'infection urinaire (grade C). [Accord fort]

Il est recommandé de dépister et traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique en présence de facteurs de risque connus d'infection urinaire (infections urinaires récidivantes, reflux vésico-urétéral, pression intra-détrusoriennes >40 cm d'eau) (grade C). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs: Marianne De Sèze (Bordeaux), Alexia Even (Paris)

Lecteurs: Caroline Bensa (Paris), Frédérique Lebreton (Paris), Elisabeth Maillart (Paris), Mikael Cohen (Nice)

Argumentaire question 3d :

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données portant spécifiquement sur les patients atteints de SEP et sur la nécessité de traiter une BA avant un bilan urodynamique (BUD). Les recommandations sont donc basées sur les études de patients présentant une vessie neurologique et notamment des populations de patients blessés médullaires (Cameron et al., 2017; EAU guidelines, 2018; Egrot et al., 2018).

Dans les vessies neurologiques, l'incidence des IU après BUD varie de 1 à 16% (Böthig et al., 2013; Darouiche et al., 1994; Joseph and Albo, 2004; Weglinski et al., 2016).

Les différentes études menées dans la population de blessés médullaires ne recommandent pas l'instauration d'une antibioprofylaxie systématique avant un bilan urodynamique lorsque l'ECBU est stérile (Böthig et al., 2013; Darouiche et al., 1994; Egrot et al., 2018; Weglinski et al., 2016).

Cependant, il existe des patients à risque de développer des IU : âge avancé, anomalies anatomiques du tractus urinaire, dénutrition, intoxication tabagique, corticothérapie au long cours, immunodépression, vessie neurologique, patients porteurs de sonde vésicale à demeure, patients infectés par ailleurs ou hospitalisés de façon prolongée. Dans ce cadre, en cas de facteurs de risque d'IU les experts recommandent de dépister et traiter une BA avant le BUD (Cameron et al., 2017; EAU guidelines, 2018; Egrot et al., 2018; Pannek and Nehiba, 2007).

Les experts recommandent de suivre cette recommandation pour les patients présentant une SEP présentant des facteurs de risque d'IU.

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas /exposition	Résultats
Cameron et al, 2017	Etats unis	Recommandations de la société francophone d'urodynamique (SIFUD) Méthode GRADE Niveau 2		<p>Analyse d'urines doit être faite avant BUD : BU - : VPP 98% et BUD peut être pratiqué. Pas d'ATB prophylactique sauf si FR d'IU BU + : si SC d'IU, pas de de BUD. Faire ECBU et traiter BU + : sans SC d'IU, faire ECBU, ATB prophylactique et adapter ensuite au résultat ECBU</p> <p>SC d'IU : repousser BUD : NP 4 ATB prophylactique: TMP SMX dose unique avant 1h avant BUD si allergie ou intolérance : C2G, C1G, amoxicilline/ Acide clavulanique ; Ampicilline or IV aminoglycoside ± ampicilline and fluoroquinolones</p> <p>ATB prophylaxie non recommandé si pas d'anomalie génito-urinaire : NP1</p> <p>ATB prophylaxie recommandé si FR d'IU : TVS d'origine neurologique, PV élevée, bactériurie asymptomatique, immunodépression, âge > 70 ans,</p>

<p>Bonkat et al, EAU guidelines 2018</p>	<p>NA</p>	<p><i>EAU : Mise à jour : 2018</i></p>		<p>Antibioprophylaxie non recommandée avant bilan urodynamique. (Accord fort) SIFUD 2017 Réalisation d'une BU dans les 24 heures précédant l'examen pour tous les patients (grade 4). BU+ sans symptôme d'infection urinaire : ECBU, puis antibioprophylaxie et traitement sur la base de l'ECBU pré-BUD en cas d'infection urinaire dans les suites de l'examen. Antibioprophylaxie non nécessaire chez les patients sans anomalie des voies urinaires ou autres facteurs de risque Tout facteur de risque d'infection urinaire diagnostiqué au cours du BUD doit conduire à l'administration d'un antibiotique à la fin de l'examen (grade1). FR : Obstacle sous-vésical et résidu-post-mictionnel élevé (grade 4) Âge > 70 ans (grade 2) Bactériurie asymptomatique (grade 4) Immunodépression, notamment chez les greffés rénaux (grade 4) Patients porteurs de sonde vésicale à demeure ou de cathéter sus-pubien (grade 4) Patients porteurs de prothèse orthopédique (grade 3) Antibioprophylaxie recommandée chez les patients dont les troubles vésico-sphinctériens sont rattachés à une origine neurologique (grade 4) Antibioprophylaxie de 1^{ere} intention : TMT SFX en dose unique 1 heure avant l'examen urodynamique. <i>Alternatives : céphalosporines de 1^{re} ou 2^e génération ; association amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolones ou administration intraveineuse d'aminosides ± ampicilline (grade 3).</i></p>
<p>Darouiche et al, 1994</p>	<p>États unis</p>	<p>Etude randomisée contrôlée double aveugle Niveau 2</p>	<p>40 patients blessés médullaires randomisé en 2 groupes : Ciprofloxacine vs placebo avant le BUD</p>	<p>Aucune infection urinaire post BUD dans le groupe ciprofloxacine vs 14% groupe placebo Mais aucune des bactéries isolées dans les infections urinaires post BUD ne correspondait aux bactéries présentes dans l'ECBU pré BUD</p>
<p>Joseph et al, 2004</p>	<p>États unis</p>	<p>Cohorte longitudinale prospective Niveau 4</p>	<p>Mesure de l'incidence des infections urinaires après BUD chez 626 patients blessés médullaires</p>	<p>Incidence des infections urinaires post BUD < 1%,</p>
<p>Pannek et al, 2007</p>	<p>Allemagne</p>	<p>Cohorte longitudinale prospective Niveau 4</p>	<p>72 patients BM suivi après BUD</p>	<p>La bactériurie pré BUD n'est pas un facteur de risque d'IU en post BUD, ce risque n'est pas corrélé au mode mictionnel</p>
<p>Böthig et al, 2013</p>	<p>Allemagne</p>	<p>Cohorte longitudinale prospective Niveau 4</p>	<p>133 patients blessés médullaires ayant bénéficié d'un BUD et ECBU pré BUD</p>	<p>BA pré BUD : 32,5% Incidence des Infections urinaire post BUD : 15, 79% IU « de novo » (ECBU stérile avant BUD) : 8,6% La miction réflexe est plus à risque d'infection urinaire que les sondages intermittents</p>
<p>Weglinski et al , 2016</p>	<p>France</p>	<p>Cohorte longitudinale prospective Niveau 4</p>	<p>80 BUD, patients avec vessie neurologique et ECBU systématique avec traitement antibiotique si BA et fosfomycine si ECBU négatif</p>	<p>11% infection urinaires en post BUD, dont 1,2% fébriles Détection systématique de colonisation bactérienne inutile en pré BUD</p>

Egrot et al, 2018	NA	Recommandations Niveau 2	Méthode GRADE	<p>Un ECBU avec antibiogramme est recommandé dans les jours précédant le BUD, pour tous les patients (Accord fort).</p> <p>Facteurs de risque d'IU après BUD Sujets sans pathologie neurologique : l'âge > 70 ans, IU récurrentes itératives et RPM > 100 ml. Sujets avec pathologie neurologique : IU itératives, RVU, PV pré-mictionnelle > 40 cm d'H2O Si l'ECBU pré-BUD stérile, Si pas de FR d'IU : pas d'antibioprophylaxie (Accord fort). Si FR d'IU : antibioprophylaxie peut être, ou non, proposée. Recommandation choix ATB prise unique de fosfomycine-trométamol (3 g par voie orale), deux heures avant le BUD (Accord fort).</p> <p>Si ECBU : colonisation urinaire pré-BUD Une antibiothérapie peut être, ou non, prescrite (indécision) adaptée à l'antibiogramme (Accord fort). ATB débuté la veille de l'examen, et être interrompue après celui-ci (Accord fort) (sauf pour la fosfomycine-trométamol pour laquelle une seule prise la veille du BUD est nécessaire et suffisante) (Accord fort).</p> <p>Si IU pré-BUD, celle-ci doit être traitée et l'examen doit être reporté (Accord fort). Aucune prophylaxie de l'endocardite infectieuse y compris chez les patients porteurs de cardiopathie valvulaire à haut risque (Accord fort)</p>
-------------------	----	--------------------------	---------------	--

IU : infection urinaire ; BU : bandelettes urinaires ; BUD : bilan urodynamique ; ATB : antibiotique ; RVU : reflux vésico-urétéral ; RPM : résidu post-mictionnel ; PV : pression vésicale ; BA : bactériurie asymptomatique ; FR : facteur de risque ; TMP SFX : triméthoprine sulfaméthoxazole ; C1G : céphalosporine de 1^{ère} génération ; C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

3 e. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez un patient atteint de SEP sondé (sondages intermittents/sonde à demeure) ?

Recommandation / Consensus

Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez les patients atteints de SEP sous sondages intermittents ou à demeure, à l'exception des situations recommandées dans la population générale (grossesse, geste invasif urologique) (grade C, opinion d'experts). [Accord fort]

Composition du groupe de lecture

Coordinateurs: Marianne De Sèze (Bordeaux), Alexia Even (Paris)

Lecteurs: Caroline Bensa (Paris), Frédérique Lebreton (Paris), Elisabeth Maillart (Paris), Mikael Cohen (Nice)

Argumentaire question 3 e

Une seule étude menée par Fakas et al, a étudiée l'impact d'une antibioprophylaxie dans une cohorte de 167 patients SEP avec vessie neurologique. Il s'agissait d'une étude prospective, non randomisée, non contrôlée comparant 3 groupes de patients SEP avec des modes mictionnels différents (Fakas et al., 2010). Le Groupe A (n=39) sous sondages intermittents (SI), le groupe B (n=53), pour lequel l'indication des sondages intermittents était retenue mais refusée ou abandonnée par les patients et le groupe C (n=75), représentant le groupe en miction volontaire. Les patients avaient un ECBU par mois pendant 6 mois et étaient traité par antibiotique en cas d'infection urinaire puis furadantine pendant 6 mois. En cas de 2^{ème} épisode d'infection urinaire de nouveau un traitement adapté était proposé puis norfloxacine 6 mois. Les facteurs prédictifs de l'échec de l'antibioprophylaxie étaient un EDSS >ou égal à 6, un résidu post-mictionnel (RPM) élevé et le portage de bactéries multirésistantes. Cependant la prévalence des IU n'a pas été évaluée et il est donc difficile de conclure sur l'efficacité du traitement préventif. Par ailleurs, le risque indéniable d'augmentation du risque de résistance ne permet pas de recommander le traitement antibiotique des BA chez ces patients.

Fisher et al, en 2018, dans un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, ont évalué l'efficacité clinique d'une antibioprophylaxie à faible dose quotidienne pendant 12 mois sur l'incidence des IU chez des patients pratiquant des sondages intermittents (203 patients traités vs 201 contrôles non traités) (Fisher et al., 2018). Les patients étaient inclus s'ils pratiquaient les sondages intermittents depuis au moins 12 mois avec au moins 2 IU traitées par antibiotique sur 12 mois ou 1 IU fébrile avec hospitalisation. Les patients étaient suivis à 1, 2, 3, 6, 9 et 12 mois. L'incidence des IU du groupe traité est de 1,3 IU/Pers/an vs 2,6 IU/pers/an pour le groupe non traité. Cependant il est noté significativement plus antibio-résistance dans le groupe traité. Si les auteurs ont conclu que l'efficacité de l'antibioprophylaxie est démontrée chez des patients sous sondages intermittents, en revanche, l'augmentation significative de l'antibio-résistance après 12 mois pour les antibiotiques testés mais aussi pour tous les autres limite son utilisation en routine et ne doit pas être recommandé en systématique dans cette population.

Enfin la méta-analyse de Morton et al. en 2002, traitant plus spécifiquement des blessés médullaires sous sondages intermittents a conclu que le traitement d'une BA n'est pas recommandé chez les blessés médullaires sous sondages intermittents. Le risque d'antibio-résistance est multiplié par deux en cas d'antibioprophylaxie au long cours dans cette population (Morton et al., 2002).

L'argumentaire repose également sur des recommandations existantes publiées par les sociétés savantes : SPILF 2002 ; 2015 ; RPC IUAS 2015 ; EAU 2018. Ces dernières sans spécificité « SEP » ont étudiées la question des IU chez les patients sondés et ne recommandent pas le dépistage et le traitement des BA chez

les patients sondés (sonde à demeure, sondages intermittents) (EAU guidelines, 2018; RCP IUAS; SPILF AFU FS2H, 2015, 2015; SPILF, 2002).

Etudes	Pays/site	Design	Définition des cas /exposition	Résultats
Morton et al, 2002	Royaume-Uni	Méta-analyse de 1966 à 1998 Niveau 1	Patients avec une vessie neurologique sur lésion médullaire 15 études retenues dont 6 randomisés	Pas d'efficacité significative sur les IU à répétition Augmentation des résistances aux antibiotiques
SPILF 2002	NA	Méthode HAS		L'antibioprophylaxie sous autosondages n'est pas recommandée (E - II).
RCP IUAS 2015	NA	Méthode HAS		Il est fortement recommandé de ne pas dépister ou traiter une colonisation chez un patient en auto ou hétérosondages (E-II). Il est recommandé de ne pas traiter les colonisations urinaires avant ablation ou changement de sonde vésicale (D-II) Il est fortement recommandé de ne pas utiliser d'antibiotiques ou de probiotiques à visée prophylactique de l'infection urinaire chez le malade sondé asymptomatique
Fakas et al 2010	Grèce	Etude de cohorte longitudinale prospective	167 patients SEP 3 groupes : A : sondages intermittents (SI) B : indication du SI mais refus du patient C : pas d'indication du SI ECBU mensuels Traitement si BA positive	Prévalence BA groupe A (72%), B (10,1%) Taux de rechute de la BA chez 65% des patients groupe A et 15% groupe B, pas de rechute dans le groupe C Emergence de souche résistante dans 65% des cas Pas d'évaluation du risque de récurrence d'IU

Fisher et al 2018	Royaume-Uni	Essai contrôlé randomisé Niveau 1	403 patients sous SI depuis 1 an et au moins 2 infections urinaires par an traitée par antibiotique ou une infection urinaire fébrile hospitalisée	<p>1,3 IU/Pers/an vs 2,6 IU/pers/an pour le groupe non traité</p> <p>Incidence IU fébrile : 0,11 IU/Pers/an groupe traité vs 0,16 groupe non traité</p> <p>Pas de différence significative sur la BA (61% traité vs 63% non traité)</p> <p>Antibio-résistance : nitrofurantoïne (24% traité/9% non traité) ; triméthoprine (87% traité/33% non traité) ; cotrimoxazole (53% traité/24% non traité)</p> <p>Non recommandé</p>
EAU 2018	NA			<p>« il est fortement recommandé de ne pas dépister et traiter les bactériuries asymptomatiques chez un patient en auto-sondage ou hétéro-sondage » (accord fort)</p> <p>« Il n'est pas recommandé de dépister les bactériuries asymptomatiques chez les patients sondés à demeure » (accord fort)</p>

IU: infection urinaire

REFERENCES

Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013 Aug; 13(3):359-67.

DOI: 10.12816/0003256

Abrutyn, E., Mossey, J., Berlin, J.A., Boscia, J., Levison, M., Pitsakis, et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? Ann. Intern. Med. 1994; 120: 827–833.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00003>

Averbeck M.A., Madersbacher H. The urinary bladder and the rectum have a common embryological origin in the cloaca. The motor nerve supply of each is provided by the paraReview. Int Braz J Urol. 2011; 37: 16-28

doi: 0.1590/S1677-DOI 55382011000700003

Barnes, D., Hughes, R.A.C., Morris, R.W., Wade-Jones, O., Brown, P., Britton, T.Francis, D.A. et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *The Lancet* 1997; 349-5.

Bar-Or, A., Calabresi, P.A.J., Arnold, D., Markowitz, C., Shafer, S., Kasper LH. et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 395–400.
<https://doi.org/10.1002/ana.21363>

Barra, M.E., Soni, D., Vo, K.H., Chitnis, T., Stankiewicz, J.M. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. *Mult. Scler. J. - Exp. Transl. Clin.* 2016; 2: p. 2055217316672100.
<https://doi.org/10.1177/2055217316672100>

Biotti, D., Ciron, J., First-line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 2018;174: 419–428.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.012>

Boneschi, F.M., Vacchi, L., Rovaris, M., Capra, R., Comi, G. Mitoxantrone for multiple Sclerosis. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2013; no 5.

Böthig, R., Fiebag, K., Thietje, R., Faschingbauer, M., Hirschfeld, S. Morbidity of urinary tract infection after urodynamic examination of hospitalized SCI patients: the impact of bladder management. *Spinal Cord* 2013; 51: 70–73.
<https://doi.org/10.1038/sc.2012.107>

Buljevac, D., Flach, H.Z., Hop, W.C.J., Hijdra, D., Laman, J.D., Savelkoul, H.F.J., van Der Meché, F.G.A., van Doorn, P.A., Hintzen, R.Q., Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain J. Neurol.* 2002; 125: 952–960.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf098>

Cai, T., Mazzoli, S., Lanzafame, P., Caciagli, P., Malossini, G., Nesi, G. et al. Asymptomatic Bacteriuria in Clinical Urological Practice: Preoperative Control of Bacteriuria and Management of Recurrent UTI. *Pathogens* 2016 ; 5: 4.
<https://doi.org/10.3390/pathogens5010004>

Calabresi, Peter A, Kieseier, B.C., Arnold, D.L., Balcer, L.J., Boyko, A. et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 657–665.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)

Calabresi, Peter A., Radue, E.-W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K.W. et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3

trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 545–556.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)

Cameron, A.P., Campeau, L., Brucker, B.M., Clemens, J.Q., Bales, G.T., Albo, M.E. et al. Best practice policy statement on urodynamic antibiotic prophylaxis in the non-index patient. *Neurourol. Urodyn.* 2017 ; 36: 915–926.
<https://doi.org/10.1002/nau.23253>

CAMMS223 Trial Investigators, Coles, A.J., Compston, D.A.S., Selmaj, K.W., Lake, S.L., Moran, S., Margolin, D.H. et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1786–1801.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>

Casetta, I., Iuliano, G., Filippini, G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;no 4.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003982.pub2>

Cicccone, A., Beretta, S., Brusaferrri, F., Galea, I., Protti, A., Spreafico, C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, no 1.

Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B.O., Montalban, X. et al. TRANSFORMS Study Group, Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 402–415.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>

Cohen, J.A., Coles, A.J., Arnold, D.L., Confavreux, C., Fox, E.J., Hartung, H.-P. et al. CARE-MS I investigators, Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2012;380: 1819–1828.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)

Cohen, J.A., Khatri, B., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Montalban, X., et al. TRANSFORMS (Trial Assessing injectable interferon vs FTY720 Oral in RRMS) Study Group, Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomized TRANSFORMS study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87: 468–475.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310597>

Coles, A.J., Twyman, C.L., Arnold, D.L., Cohen, J.A., Confavreux, C., Fox, E.J. et al. CARE-MS II investigators, Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2012; 380: 1829–1839.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)

Colgan, R., Nicolle, L.E., McGLONE, A., Hooton, T.M., Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Am. Fam. Physician* 2006; Sep 15:74(6):985-990.

Comi, G., De Stefano, N., Freedman, M.S., Barkhof, F., Polman, C.H., Uitdehaag, B.M. et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 33–41. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70262-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70262-9)

Confavreux, C., Li, D.K., Freedman, M.S., Truffinet, P., Benzerdjeb, H., Wang, D., Bar-Or, A. et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult. Scler.* 2012; 18: 1278–1289. <https://doi.org/10.1177/1352458512436594>

Cook, S., Leist, T., Comi, G., Montalban, X., Giovannoni, G., Nolting, A. et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29: 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.11.021>

Correale, J., Fiol, M., Gilmore, W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology* 2006; 67: 652–659. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233834.09743.3b>

Darouiche, R.O., Smith, M.S., Markowski, J. Antibiotic prophylaxis for urodynamic testing in patients with spinal cord injury: a preliminary study. *J. Hosp. Infect.* 1994; 28: 57–61. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(94\)90153-8](https://doi.org/10.1016/0195-6701(94)90153-8)

Dinh, A., Davido, B., Duran, C., Bouchand, F., Gaillard, J.-L., Even, A., Denys, P., Chartier-Kastler, E., Bernard, L., Urinary tract infections in patients with neurogenic bladder. *Med. Mal. Infect.* 2019; 49: 495–504. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.02.006>

De Sèze M., Ruffion A., Denys P., Joseph P.A., Perrouin-Verbe B., International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007 Aug; 13(7): 915-28. <https://doi.org/10.1177/1352458506075651>

Donzé, C., Dinh, A., Heinzlef, O., Hautecoeur, P., To treat or not to treat asymptomatic bacteriuria before methylprednisolone perfusion. *Rev. Neurol. (Paris)* 2015; 171, 669–673. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.04.013>

EAU guidelines, 2018. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-2018-compilation-of-all-guidelines.pdf>.

Ebers, G., PRISMS study group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *The Lancet*, 1998, vol. 352, no 9139, p. 1498-1504.

Edan, G., Miller, D., Clanet, M., Confavreux, C., Lyon-Caen, O., Lubetzki, C. and al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62: 112–118.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.62.2.112>

Egrot, C., Dinh, A., Amarenco, G., Bernard, L., Birgand, G., Bruyère, F. et al. Antibiotic prophylaxis in urodynamics: Clinical practice guidelines using a formal consensus method. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* 2018; 28: 943–952.
<https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.10.001>

Ehler, J., Koball, S., Sauer, M., Hickstein, H., Mitzner, S., Benecke, R. et al. Therapeutic plasma exchange in glucocorticosteroid-unresponsive patients with Clinically Isolated Syndrome. *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.* 2014; 18: 489–496.
<https://doi.org/10.1111/1744-9987.12176>

Etemadifar, M., Kazemi, M., Chitsaz, A., Hekmatnia, A., Tayari, N., Ghazavi, A. et al. Mycophenolate mofetil in combination with interferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A preliminary study. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 2011; 16: 1–5.

Fakas, M., Souli, M., Koratzanis, G., Karageorgiou, C., Giamarellou, H., Kanellakopoulou, K. Effects of antimicrobial prophylaxis on asymptomatic bacteriuria and predictors of failure in patients with multiple sclerosis. *J. Chemother. Florence Italy* 2010; 22: 36–43.
<https://doi.org/10.1179/joc.2010.22.1.36>

Fakih, R., Matiello, M., Chitnis, T., Stankiewicz, J.M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in progressive multiple sclerosis patients. *J. Neurol.* 2018; 265: 2688–2694.
<https://doi.org/10.1007/s00415-018-9050-1>

Fisher, H., Oluboyede, Y., Chadwick, T., Abdel-Fattah, M., Brennand, C., Fader, M.

et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18: 957–968.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30279-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30279-2)

Fitzgerald, K.C., Cassard, L.A., Fox, S.R., Probasco, J.C., Cassard, S.D., Mowry, E.M. The prevalence and utility of screening for urinary tract infection at the time of presumed multiple sclerosis relapse. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 35: 61–66.

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.06.038>

Ford, C.C., Johnson, K.P., Lisak, R.P., Panitch, H.S., Shifroni, G., Wolinsky, J.S. The Copaxone® Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. J.* 2006; 12: 309–320.

<https://doi.org/10.1191/135248506ms1318oa>

Fowler, C.J., Panicker, J.N., Drake, M., Harris, C., Harrison, S.C.W., Kirby, M. et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad. Med. J.* 2009; 85: 552–559.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159178>

Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M. et al. CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1087–1097.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>

Franz, D.A., Towler, M.A., Edlich, R.F., Steers, W.D. Functional urinary outlet obstruction causing urosepsis in a male multiple sclerosis patient. *J. Emerg. Med.* 1992; 10: 281–284.

[https://doi.org/10.1016/0736-4679\(92\)90333-o](https://doi.org/10.1016/0736-4679(92)90333-o)

Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., et al. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journal of Gerontology* 2001; Vol. 56A(3): 146–56

Frohman, E.M., Cutter, G., Remington, G., Gao, H., Rossman, H., Weinstock-Guttman, B. et al. A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2010; 3: 15–28.

<https://doi.org/10.1177/1756285609353354>

Gallien P, Robineau S., Nicolas B., Le Bot M-P, Brissot R., M.Verin Vesicourethral

dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis: a study of 149 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:255-257.

Gallien, P., Amarenco, G., Benoit, N., Bonniaud, V., Donzé, C., Kerdraon, J. et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult. Scler.* 2014 ; 20: 1252–1259. <https://doi.org/10.1177/1352458513517592>

Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Soelberg-Sørensen, P. et al. CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 416–426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>

Giovannoni, G., Soelberg Sorensen, P., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Comi, G. et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult. Scler.* 2018; 24: 1594–1604. <https://doi.org/10.1177/1352458517727603>

Gold, R., Arnold, D.L., Bar-Or, A., Hutchinson, M., Kappos, L., Havrdova, E. et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult. Scler.* 2017; 23: 253–265. <https://doi.org/10.1177/1352458516649037>

Gold, R., Giovannoni, G., Phillips, J.T., Fox, R.J., Zhang, A., Marantz, J.L. Sustained Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Interim Results From an Extension of the DEFINE and CONFIRM Studies. *Neurol. Ther.* 2016; 5: 45–57. <https://doi.org/10.1007/s40120-016-0042-8>

Gold, R., Kappos, L., Arnold, D.L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K. et al. DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1098–1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>

Goodman, A.D., Brown, T.R., Krupp, L.B., Schapiro, R.T., Schwid, S.R., Cohen, R. et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2009; 373: 732–738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60442-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60442-6)

Hartung, H.-P., Gonsette, R., König, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S.P. et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond. Engl.* 2002; 360: 2018–2025. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>

HAS. Development of a good practice guidelines. “Formal consensus” Method. December 2010, uploaded March 2015.
https://www.has-santé.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/good_practice_guidelines_fe_method.pdf

Hauser, S.L., Arnold, D.L., Fox, R.J., Sarkar, N., Smith, C.H. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2008; 358:676-688

Hauser, S.L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B. et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 221–234.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>

Havrdova, E., Zivadinov, R., Krasensky, J., Dwyer, M., Novakova, I., Dolezal, O. et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2009; 15: 965–976.
<https://doi.org/10.1177/1352458509105229>

Hawker, K., O’Connor, P., Freedman, M.S., Calabresi, P.A., Antel, J., Simon, J. et al. OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann. Neurol.* 2009; 66: 460–471.
<https://doi.org/10.1002/ana.21867>

Hillman, L.J., Burns, S.P., Kraft, G.H. Neurological worsening due to infection from renal stones in a multiple sclerosis patient. *Mult. Scler.* 2000; 6: 403–406.
<https://doi.org/10.1177/135245850000600608>

Jacobs, L.D., Cookfair, D.L., Rudick, R.A., Herndon, R.M., Richert, J.R., Salazar, A.M. et al. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG), Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
<https://doi.org/10.1002/ana.410390304>

Jara, M., Aquilina, T., Aupperle, P., Rabinowicz, A. Safety profile of dalfampridine extended release in multiple sclerosis: 5-year postmarketing experience in the United States. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2015; 169-174.
<https://doi.org/10.2147/DHPS.S97113>

Jick S., Li L., Falcone G. J., Vassilev Z. P., Wallander M.A. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol* 2015; 262: 2033–2041.
DOI 10.1007/s00415-015-7796-2

Johnson, K.P., Brooks, B.R., Cohen, J.A., Ford, C.C., Goldstein, J., Lisak, R.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
<https://doi.org/10.1212/wnl.45.7.1268>

Johnson, K.P., Brooks, B.R., Ford, C.C., Goodman, A., Guarnaccia, J., Lisak, R.P. et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult. Scler.* 2000; 6: 255–266.
<https://doi.org/10.1177/135245850000600407>

Joseph, A.C., Albo, M. Urodynamics: the incidence of urinary tract infection and autonomic dysreflexia in a challenging population. *Urol. Nurs.* 2004; 24: 390–393.

Kalincik, T., Horakova, D., Dolezal, O., Krasensky, J., Vaneckova, M., Seidl, Z. et al. Interferon, azathioprine and corticosteroids in multiple sclerosis: 6-year follow-up of the ASA cohort. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012; 114: 940–946.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.02.014>

Kantor, D., Chancellor, M.B., Snell, C.W., Henney III, H.R., Rabinowicz, A.L. Assessment of confirmed urinary tract infection in patients treated with dalfampridine for multiple sclerosis. *Postgrad. Med.* 2015; 127: 218–222.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1000229>

Kapoor, R., Ho, P.-R., Campbell, N., Chang, I., Deykin, A., Forrestal, F. et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2018; 17 : 405–415.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30069-3)

Kappos, L., Cohen, J., Collins, W., de Vera, A., Zhang-Auberson, L., Ritter, S. et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2014 ; 3: 494–504.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.03.002>

Kappos, L., Li, D., Calabresi, P.A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M. et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2011; 378: 1779–1787.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)

Kappos, L., O'Connor, P., Radue, E.-W., Polman, C., Hohlfeld, R., Selmaj, K. et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS

extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582–1591.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001462>

Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P. et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387–401.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>

Kennelly, M., Thiruchelvam, N., Averbeck, M.A., Konstantinidis, C., Chartier-Kastler, E., Trøjgaard, P. et al. Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Intermittent Catheterisation in a Community Setting: Risk Factors Model for Urinary Tract Infections. *Adv. Urol.* 2019; 1-13.
<https://doi.org/10.1155/2019/2757862>

La Mantia, L., Mascoli, N., Milanese, C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol. Sci.* 2007; 28: 299–303.
<https://doi.org/10.1007/s10072-007-0842-9>

La Mantia, L., Milanese, C., Mascoli, N., D'Amico, R., Weinstock-Guttman, B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002819.pub2>

Laplaud, D.-A., Casey, R., Barbin, L., Debouverie, M., De Sèze, J., Brassat, D. et al. SFSEP and OFSEP groups Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 93 : e635–e646.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007938>

Laroni, A., Brogi, D., Brescia Morra, V., Guidi, L., Pozzilli, C., Comi, G. et al. Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2017 ; 38: 53–59.
<https://doi.org/10.1007/s10072-016-2701-z>

Le Page, E., Veillard, D., Laplaud, D.A., Hamonic, S., Wardi, R., Lebrun, C. et al. COPOUSEP investigators, West Network for Excellence in Neuroscience, Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond. Engl.* 2015; 386: 974–981.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0)

Leist, T.P., Comi, G., Cree, B.A.C., Coyle, P.K., Freedman, M.S., Hartung, H.-P. et al. Oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 257–267.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70005-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70005-5)

Lewis, R.I., Carrion, H.M., Lockhart, J.L., Politano, V.A. Significance of asymptomatic bacteriuria in neurogenic bladder disease. *Urology* 1984; 23: 343–347.
[https://doi.org/10.1016/0090-4295\(84\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0090-4295(84)90136-5)

Lyons, P.R., Newman, P.K., Saunders, M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51 : 285–287.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.51.2.285>

Makris, G.-M., Mene, J., Fotiou, A., Xyla, V., Battista, M.-J., Sergentanis, T.N. Gynecological adverse effects of natalizumab administration: Case report and review of the literature. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018 ; 25: 46–49.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.024>

Massacesi, L., Tramacere, I., Amoroso, S., Battaglia, M.A., Benedetti, M.D., Filippini, G., et al. Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE* 2014 ;9: e113371.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113371>

Metz, L.M., McGuinness, S.D., Harris, C., Urinary tract infections may trigger relapse in multiple sclerosis. *Axone Dartm.* 1998; 19: 67–70.

Michel, L., Vukusic, S., De Seze, J., Ducray, F., Ongagna, J.C., Lefrere, F. et al. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis: a multicentre retrospective study on 344 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014 ; 85: 279–283.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305298>

Mikol, D.D., Barkhof, F., Chang, P., Coyle, P.K., Jeffery, D.R., Schwid, S.R. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 903–914.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)

Millefiorini, E., Gasperini, C., Pozzilli, C., D'Andrea, F., Bastianello, S., Trojano, M. et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J. Neurol.* 1997; 244: 153–159.
<https://doi.org/10.1007/s004150050066>

Miller, A.E., Wolinsky, J.S., Kappos, L., Comi, G., Freedman, M.S., Olsson, T.P. et al. TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-

controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 977–986.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70191-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70191-7)

Mohler, J.L., Cowen, D.L., Flanigan, R.C.
Suppression and treatment of urinary tract infection in patients with an intermittently catheterized neurogenic bladder. *J. Urol.* 1987; 138: 336–340.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)43138-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43138-7)

Montalban, X., Hauser, S.L., Kappos, L., Arnold, D.L., Bar-Or, A., Comi, G., et al.
ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 209–220.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>

Montalban, X., Leist, T.P., Cohen, B.A., Moses, H., Campbell, J., Hicking, C. et al.
Cladribine tablets added to IFN- β in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* 2018; 5: e477.
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000477>

Morton, S.C., Shekelle, P.G., Adams, J.L., Bennett, C., Dobkin, B.H., Montgomerie, J., et al.
Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2002; 83: 129–138.
<https://doi.org/10.1053/apmr.2002.26605>

Nelson R.E.; Xie Y.; DuVall S.L.; Butler J.; C. Kamauu A.W.; Knippenberg K., et al.
Multiple Sclerosis and Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in US Veterans. *International Journal of MS Care. Centers* 2015; 221-230
DOI: 10.7224/1537-2073.2014-035

Nicolle, L.E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J.C., Schaeffer, A., Hooton, T.M.
Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 643–654.
<https://doi.org/10.1086/427507>

Nicolle, L.E., Mayhew, W.J., Bryan, L. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am. J. Med.* 1987;83: 27–33.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90493-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90493-1)

Niël-Weise, B.S., van den Broek, P.J., da Silva, E.M.K., Silva, L.A. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst. Rev.* issue 8, 2012. CD004201.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004201.pub3>

Nikseresht, A., Salehi, H., Foroughi, A.A., Nazeri, M. Association between Urinary Symptoms and Urinary Tract Infection in Patients With Multiple Sclerosis. *Glob. J.*

Health Sci. 2015; 8: 120–126.
<https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n4p253>

Ochi, H., Niino, M., Onizuka, Y., Hiramatsu, K., Hase, M., Yun, J. et al. 72-Week Safety and Tolerability of Dimethyl Fumarate in Japanese Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: Analysis of the Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III APEX Study and its Open-Label Extension. *Adv. Ther.* 2018; 35: 1598–1611.
<https://doi.org/10.1007/s12325-018-0788-8>

O'Connor, P., Wolinsky, J.S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T.P. et al. TEMSO Trial Group Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1293–1303.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>

Ordoñez-Boschetti, L., Rey, R., Cruz, A., Sinha, A., Reynolds, T., Frider, N., et al. Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study. *Adv. Ther.* 2015; 32: 626–635.
<https://doi.org/10.1007/s12325-015-0224-2>

Ozakbas, S., Cinar, B.P., Kosehasanoğullari, G., Kahraman, T., Oz, D., Kursun, B.B. Monthly methylprednisolone in combination with interferon beta or glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicentre, single-blind, prospective trial. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017; 160: 69–72.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.06.016>

Pannek, J., Nehiba, M. Morbidity of urodynamic testing in patients with spinal cord injury: is antibiotic prophylaxis necessary? *Spinal Cord* 2007; 45: 771–774.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102114>

Phé, V., Chartier-Kastler, E. & Panicker, J. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 275–288
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.53>

Poirier, C., Dinh, A., Salomon, J., Grall, N., Andreumont, A., Bernard, L. Prevention of urinary tract infections by antibiotic cycling in spinal cord injury patients and low emergence of multidrug resistant bacteria. *Médecine Mal. Infect.* 2016; 46: 294–299.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.02.010>

Polman, C.H., Miller, D.H., Wajgt, A., Sandrock, A.W. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 12.

Portaccio, E., Zipoli, V., Siracusa, G., Piacentini, S., Sorbi, S., Amato, M.P. Safety

and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult. Scler. J.* 2003; 9: 446–450.
<https://doi.org/10.1191/1352458503ms926oa>

Rakusa, M., Murphy, O., McIntyre, L., Porter, B., Panicker, J., Fowler, C. et al. Testing for urinary tract colonization before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 448–452.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03806.x>

Rand Corporation. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: RAND; 2001.

RCP IUAS 2015. https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-RPC-infections_urinaires_associees_aux_soins.pdf.

Reggio, E., Nicoletti, A., Fiorilla, T., Politi, G., Reggio, A., Patti, F. The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing–remitting multiple sclerosis patients: Twenty–four months follow–up. *J. Neurol.* 2005; 252: 1255–1261.
<https://doi.org/10.1007/s00415-005-0857-1>

Remington, G.M., Treadaway, K., Frohman, T., Salter, A., Stüve, O., Racke, M.K. et al. A one-year prospective, randomized, placebo-controlled, quadruple-blinded, phase II safety pilot trial of combination therapy with interferon beta-1a and mycophenolate mofetil in early relapsing—remitting multiple sclerosis (TIME MS). *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2010; 3: 3–13.
<https://doi.org/10.1177/1756285609355851>

Rudick, R.A., Stuart, W.H., Calabresi, P.A., Confavreux, C., Galetta, S.L., Radue, E. W. et al. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 911–923.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>

Salomon, J., Denys, P., Merle, C., Chartier-Kastler, E., Perronne, C., Gaillard, J.-L. et al. Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up—an observational prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006 ; 57: 784–788.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkl010>

Salzer, J., Svenningsson, R., Alping, P., Novakova, L., Björck, A., Fink, K. et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016; 87: 2074–2081.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003331>

Smith, D.R., Weinstock-Guttman, B., Cohen, J.A., Wei, X., Gutmann, C., Bakshi, R. et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult. Scler. J.* 2005; 11: 573–582.

<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1210oa>

Soelberg-Sorensen, P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol. Scand.* 2017; 136: 168–186.

<https://doi.org/10.1111/ane.12712>

SPILF, 2015. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>.

SPILF, 2002. https://www.sfm.org/upload/consensus/cc_iun2002.pdf.

Ticha, V., Kalincik, T., Havrdova, E. Interferon-beta or azathioprine as add-on therapies in patients with active multiple sclerosis. *Neurol. Res.* 2012; 34: 923–930. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000090>

Tombak, A., Uçar, M.A., Akdeniz, A., Yilmaz, A., Kalegasi, H., Sungur, M.A. et al. Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Neurologic Disorders: Review of 63 Cases. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2017; 33: 97–105.

<https://doi.org/10.1007/s12288-016-0661-3>

Vermersch, P., Czlonkowska, A., Grimaldi, L.M.E., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L. et al. TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 2014; 20: 705–716.

<https://doi.org/10.1177/1352458513507821>

Vermersch, P., Waucquier, N., Michelin, E., Bourteel, H., Stojkovic, T., Ferriby, D. et al., on behalf of the G-SEP (Groupe septentrional d'études et de prise en charge de la sclérose en plaques). Combination of IFN-1a (Avonex®) and mycophenolate mofetil (Cellcept®) in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2007 ; 14 : 85–89.

<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01562.x>

Waites, K.B., Canupp, K.C., De Vivo, M.J. Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury. *Spinal Cord* 1993; 31: 645–652.

<https://doi.org/10.1038/sc.1993.104>

Weglinski, L., Rouzaud, C., Even, A., Bouchand, F., Davido, B., Duran, C. et al. Prospective evaluation of antibiotic treatment for urological procedure in patients presenting with neurogenic bladder. *Med. Mal. Infect.* 2016; 46: 300–307.

<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.04.001>

Weinshenker, B.G., O'Brien, P.C., Petterson, T.M., Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C.F., Dodick, D.W. et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 878–886.

[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q)

Wray, S., Havrdova, E., Snyderman, D.R., Arnold, D.L., Cohen, J.A., Coles, A.J. et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult. Scler. J.* 2019; 25: 1605–1617.

<https://doi.org/10.1177/1352458518796675>

Yamout, B.I., Zeineddine, M.M., Tamim, H., Khoury, S.J. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *J. Neuroimmunol.* 2015; 289: 93–97.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.10.015>

Yeh, J.-H., Chen, W.-H., Chiu, H.-C. Complications of double-filtration plasmapheresis. *Transfusion (Paris)* 2004; 44: 1621–1625.

Zalmanovici T.A., Green H., P.M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD007182.

doi: 10.1002/14651858.CD007182.

Zoehner G., Miclea A., Salmen A., Kamber N., Diem L., Friedli C. et al. Reduced serum immunoglobulin G concentrations in multiple sclerosis: prevalence and association with disease-modifying therapy and disease course. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019; Sep 27: 12

doi: 10.1177/1756286419878340.

Tableau 3: Méthodologie utilisée

Participants	Action
Comité de pilotage	Définition des thèmes, organisation et suivi du projet, assistance des groupes, rédaction finale
Groupe de lecteurs	Analyse de la littérature, rédaction des propositions de recommandations et argumentaires (neurologues, MPR*, urologue et infectiologue)
Groupe cotateurs	Lecture critique des recommandations et cotation du degré d'agrément et de la forme de chaque recommandation (neurologues ; MPR*)
Groupe de validation	Lecture critique des recommandations et vote (d'accord, pas d'accord, ne se prononce pas) pour chaque recommandations constitués de neurologues exerçant en CHU, neurologues exerçant en CHG, neurologues libéraux, MPR*, médecins généralistes, infectiologues, urologues.

MPR* : spécialistes en médecine physique et réadaptation

Table 4. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Table 5 : résumé des recommandations de la société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) sur les infections urinaires et la SEP

Questions	Réponses	Recommandations
1a: les infections urinaires sont-elles associées à un risque accru de déclenchement de poussées ?	1a. Les Infections urinaires ne sont pas associées à un risque accru de survenue d'une poussée chez les patients atteints de SEP	Grade C
1b. les infections urinaires fébriles sont-elles associées à un risque accru d'aggravation transitoire de l'incapacité?	1b. Les infections urinaires non fébriles ne sont pas associées à un risque accru de survenue d'une aggravation transitoire de l'incapacité chez les patients atteints de SEP	Opinion d'experts
1c. les infections urinaires non fébriles sont-elles associées à un risque accru d'aggravation transitoire de l'incapacité ?	1c. Les infections urinaires fébriles sont associées à un risque accru d'aggravation transitoire de l'incapacité chez les patients atteints de SEP	Opinion d'experts
1d. les infections urinaires sont-elles associées à un risque accru d'aggravation prolongée de l'incapacité	1d. les infections urinaires ne sont pas associées à un risque accru de survenue d'une aggravation prolongée de l'incapacité chez les patients atteints de SEP	Grade C
2. le risque infectieux urinaire est-il accru par les traitements de la sclérose en plaques ?		
2a. Interféron bêta	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous interféron bêta	Grade B
2b. Acétate de glatiramer	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous acétate de glatiramer	Grade B
2c. Tériflunomide	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous tériflunomide	Grade B
2d. Diméthylfumarate	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous diméthylfumarate	Grade B
2e. Fingolimod	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous fingolimod	Grade B
2f. Cladribine	Aucune augmentation du risque d'infection urinaire n'a été établie sous Cladribine	Grade B
2g. Mitoxantrone	Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous mitoxantrone	Grade B
2h. Natalizumab	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous natalizumab	Grade B
2i. Alemtuzumab	Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous alemtuzumab	Grade B

2j. Ocrelizumab	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous Ocrelizumab (grade B). Par extension à l'effet de classe des anti-CD20 le risque d'infection est augmenté en cas d'hypogammaglobulinémie	Opinion d'experts
2k. Cyclophosphamide (hors AMM)	Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous cyclophosphamide	Grade B
2l. Mycophénolate mofétil (hors AMM)	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous mycophénolate mofétil	Grade B
2m. Azathioprine (hors AMM)	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous azathioprine	Grade B
2n. Rituximab (hors AMM)	Une augmentation du risque infectieux urinaire a été identifiée sous rituximab	Grade B
2o. Echanges plasmatiques (hors AMM)	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie après échanges plasmatiques	Grade C
2p. Méthylprednisolone	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous fortes doses de méthylprednisolone	Grade C
2q. Fampridine	Aucune augmentation du risque infectieux urinaire n'a été établie sous fampridine	Grade B
3. Faut-il traiter une bactériurie chez les patients atteints de sclérose en plaques ?		
3a. Faut-il traiter une bactériurie symptomatique (infection urinaire) chez les patients atteints de sclérose en plaques ?	Il est recommandé de traiter une bactériurie symptomatique (infection urinaire) chez les patients atteints de sclérose en plaques, en présence d'une vessie neurologique ou non et quel que soit le mode mictionnel (miction volontaire/sondages)	Grade A
	Le traitement des bactériuries symptomatiques (infections urinaires) suivra les recommandations de la population générale	Grade A
	Le bénéfice de la prévention des infections urinaires à répétition par les médecines alternatives complémentaires n'a pas été établi	Grade B
	L'intérêt de l'antibiocycle hebdomadaire alterné est établi chez les blessés médullaires (grade C). Par analogie, il est à discuter dans la SEP en cas	Opinion d'experts

	d'infections urinaires à répétition après avis spécialisé	
3b. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez les patients atteints de sclérose en plaques ?	Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez les patients atteints de SEP, à l'exception des situations recommandées dans la population générale (grossesse, geste invasif urologique)	Grade C
3c. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de sclérose en plaques ?	Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un traitement immunosuppresseur chez les patients atteints de SEP sauf en cas d'hypogammaglobulinémie	Opinion d'experts
3d. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique chez les patients atteints de sclérose en plaques ?	Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique en l'absence de facteurs de risque connus d'infection urinaire Il est recommandé de dépister et traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) avant un bilan urodynamique en présence de facteurs de risque connus d'infection urinaire (infections urinaires récurrentes, reflux vésico-urétéral, pression intra-détrusoriennes >40 cm d'eau)	Grade C
3 e. Faut-il traiter une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez un patient atteint de SEP sondé (sondages intermittents/sonde à demeure) ?	Il est recommandé de ne pas dépister ni traiter systématiquement une bactériurie asymptomatique (colonisation) chez les patients atteints de SEP sous sondages intermittents ou à demeure, à l'exception des situations recommandées dans la population générale (grossesse, geste invasif urologique)	Grade C, Opinion d'experts

Recommandations 2020 infections urinaires et sclérose en plaques France4MS group (experts Français de la SFSEP et SPILF par ordre alphabétique)

F4MS Infections Urinaires pour la SFSEP

Coordination: Cecile Donzé (Lomme), Caroline Papeix (Paris), Christine Lebrun-Fréney (Nice)

Rédacteurs : Caroline Bensa (Paris), Bertrand Bourre (Rouen), Clarisse Carra-Dallière (Montpellier), Jonathan Ciron (Toulouse), Mikael Cohen (Nice), Anne Marie Guennoc (Tours), Celine Louapre (Paris), Frederique Lebreton (Paris), Laure Michel (Rennes), Elisabeth Maillart (Paris).

Superviseurs : Nicolas Collongues (Strasbourg), Marianne deSeze (Bordeaux), Aurélien Dinh (Paris), Alexia Even (Paris), Carmelita Scheiber-Nogueira (Lyon).

Cotation: Bertrand Audoin (Marseille), Xavier Ayrygnac (Montpellier), Patricia Bernady (Bayonne), Bruno Brochet (Bordeaux), Pierre Clavelou (Clermont-ferrand), Renato Colamarino (Vichy), Arnaud Declémy (Nice), Jérôme DE SEZE (Strasbourg), Nathalie Derache (Caen), Jean Marc Faucheux (Agens), Olivier Heinzlef (Poissy-Saint Germain), Pierre Labauge (Montpellier), David Laplaud (Nantes), Emmanuelle Le page (Rennes), Emmanuelle Leray (Rennes), Laurent Magy (Limoges), Guillaume Mathey (Nancy), Claude Mekies (Toulouse), Véronique Mondain (Nice), Evelyne Planque (Epinal), Jean Pelletier (Marseille), Sophie Pittion (Nancy), Bruno Stankhof (Paris), Patricia Tournaire (Avignon), Eric Thouvenot (Nimes), Sandra Vukusic (Lyon), Sandrine Wiertlevski (Nantes), Helene Zephir (Lille).

Validation: Haïel Alchaar (Nice), Géraldine Androdias (Lyon), Michel Benazet (Toulouse), Djamel Bensmail (Garches), Damien Biotti (Toulouse), Anne Blanchard-Dauphin (Lille), Mikael Bonnan (Pau), Clémence Bou-tière (Marseille), Pierre Branger (Caen), Saskia Bresch (Nice), Jean Pierre Bru (Nancy); Jean Philippe Camdessanché (Saint Etienne), Evelyne Castel Canal (Reims), Marc Coustans (Saint Malo), Olivier Casez (Grenoble), Bernard Castan (Périgueux) Alain Creange (Créteil), Eric Creisson (Toulouse), Thomas DeBroucker (St Denis), Raphael Depaz (Paris), Xavier Douay (Lille), Cécile Dulau (Bordeaux), Françoise Durand-Dubief (Lyon), Ombeline Fagniez (Poissy), Marc Faucher (Bruges), Aurélie Floch (Cannes), Manuella Fournier (Nice), Agnes Fromont (Dijon), Philippe Gallien (Rennes), Xavier Gamé (Toulouse), Dominique Gault (Strasbourg) ; Annick Gayou (Talence), Marianne Giroux (Valenciennes), Olivier Gout (Paris), Jérôme Grimaud (Chartres), Patrick Hautecoeur (Lomme), Anne Kerbrat (Rennes), Laurent Kre-mer (Strasbourg), Arnaud Kwiatkowski (Lomme), Celine Labeyrie (Kremlin Bicetre), Sylvain Lachaud (Cannes), Caroline Lanctin-Garcia (Nantes), Livia Lanotte (Strasbourg), Eric Manchon (Gonesse), Aude Maurousset (Tours), Laure Michel (Rennes), André-Michel Milor (Limoges), Xavier Moisset (Clermont-Ferrand), Alexis Mont-cuquet (Limoges), Thibaut Moreau (Dijon), Jean-Christophe Ouallet (Bordeaux), Ivania Patry (Fontenay sous-bois), Delphine Peaureaux (Toulouse), Marie-Caroline Pouget (Lyon), Valerie Pourcher Martinez (Paris), Caroline Radot (Hyères), Aurélie Ruet (Bordeaux), Claude Saint-Val (Paris), Anne Salmon (Rennes), Frédéric Taithe (Clermont-Ferrand), Pierre Tatevin (Rennes), Mathieu Vaillant (Grenoble), Jean Paul Stahl (Grenoble), Fanny Vuoto (Lille), Christophe Zaenker (Strasbourg).