

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 6 Avril 2017
Par M. ROGARD Sébastien**

**Recommandations 2014 de la prise en charge diagnostique et antibiotique des
infections urinaires communautaires chez l'adulte :
Etat des lieux des résistances bactériennes aux antibiotiques et prise en
charge à l'officine**

Membres du jury :

Président : Madame le Maître de conférences Christel NEUT
Faculté de Pharmacie de LILLE- UNIVERSITE LILLE 2

Assesseur(s) : Madame le Docteur Valérie LECLERCQ
Praticien Hospitalier - GHICL

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Nicolas ZMUDA
Docteur en Pharmacie - LILLE



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNON	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu pour ce travail, ma famille, mes proches, mes amis.

A Valérie pour son engagement dans l'élaboration de cette thèse.

Mes parents pour leur patience, leurs sacrifices, leur aide et leur amour qui m'ont permis de faire les études que je voulais et aboutir à ce métier.

A mes amis pour leurs encouragements et leur soutien.

A Sabine pour ses encouragements et ses sages paroles qui m'ont poussé à redoubler d'effort quand j'en avais le plus grand besoin et à ne jamais baisser les bras.

A ma grand-mère pour sa bienveillance et ces bons conseils qui peut aujourd'hui admirer l'intégralité de mon parcours et être fière de tout ce qu'elle a pu faire pour que je réussisse.

Table des matières

I. Généralités.....	17
A. Anatomie et physiologie de l'appareil urinaire.....	17
1. Les reins.....	17
2. Les uretères.....	24
3. La vessie.....	24
4. L'urètre.....	26
5. Glande annexe : La prostate.....	26
B. Microbiologie et appareil urinaire.....	27
1. Bactéries.....	27
2. Virus.....	32
3. Champignons.....	34
4. Mode de transmission des micro-organismes.....	35
C. Genèse de l'infection.....	36
D. Facteurs de risque.....	36
1. Facteurs de risque endogènes.....	36
2. Facteurs de risque exogènes.....	36
3. Physiopathologie.....	37
E. Définitions colonisation/infections urinaires.....	37
1. Colonisation urinaire.....	38
2. Cystite simple aiguë (CSA).....	39
3. Cystite à risque de complication.....	39
4. Cystite récidivante.....	39
5. Pyélonéphrite aiguë simple (PAS).....	39
6. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication.....	39
7. Pyélonéphrite aiguë grave.....	40
8. Infection urinaire masculine.....	40
9. Infection urinaire au cours de la grossesse.....	40
F. Dépistage des infections urinaires.....	40
II. Épidémiologie.....	44
A. Mécanismes de transfert de gènes.....	44
1. Transformation.....	44
2. Conjugaison :.....	45
3. Transduction :.....	45
4. Les plasmides :.....	46
5. Les transposons et la transposition.....	46
B. Mécanismes de résistance aux ATB.....	47
1. L'imperméabilité.....	48
2. L'inactivation enzymatique.....	48
3. L'efflux.....	48
4. La modification de la cible.....	48
C. Résistance EBLSE, EPC et évolution.....	48
1. <i>E. coli</i> , une bactérie à l'origine de nombreuses infections.....	49
2. Bactéries multi-résistantes (BMR).....	49
D. Consommations ATB « en ville » en France, Europe et États-Unis.....	53
E. Plan d'alerte ATB 2011-2016.....	55
F. Recommandations de 2008 (AFSSAPS) et recommandations de 2014 (SPILF) : Évolution.....	57
1. Colonisation urinaire.....	57

2. Cystite aiguë simple.....	57
3. Cystite à risque de complication.....	61
4. Cystites aiguës récidivantes.....	63
5. Pyélonéphrites aiguës.....	65
6. Pyélonéphrites aiguës à risque de complications.....	66
7. Pyélonéphrites graves.....	67
8. Infections urinaires masculines (IUM).....	69
9. Infections urinaires au cours de la grossesse.....	71
III. Impact du pharmacien dans la prévention des risques liés aux pathologies urinaires.....	76
A. Conseils hygiéno-diététiques.....	76
B. Homéopathie.....	77
1. Historique et fondement de la théorie.....	77
2. Forme galénique, dilutions et conseils.....	80
3. Souches homéopathiques et applications aux pathologies urinaires.....	81
C. Phytothérapie.....	82
1. Historique et évolution de la discipline.....	82
2. La force de la plante : principe, présentation de la plante, mode d'emploi, effets indésirables, interactions, contre-indications.....	83
3. Parties utilisées de plantes et applications aux pathologies urinaires.....	85
D. Aromathérapie.....	88
1. Histoire, caractéristiques, famille et procédé d'obtention des huiles essentielles.....	88
2. Précautions d'emploi, toxicité et contre-indications.....	90
3. Huiles essentielles et applications aux pathologies urinaires.....	91
E. Gemmothérapie.....	92
1. Historique, principe et usage.....	92
2. Gemmothérapie et application aux pathologies urinaires.....	93
F. Oligothérapie.....	94
1. Historique et principes.....	94
2. Oligothérapie et application aux pathologies urinaires.....	94

Table des illustrations

Figure 1. Organes du système urinaire (Anatomie et physiologie humaines, De Boeck, 2000)

Figure 2. Coupe de rein (<http://www.corpshumain.ca/Rein.php#img3>)

Figure 3. Schéma d'un néphron (<http://www.corpshumain.ca/Rein.php#img3>)

Figure 4. Coupe de la vessie pleine – vue de face (<http://www.sirtin.fr/2008/02/20/les-coulisses-de-la-vessie/>)

Figure 5. Coupe longitudinale du petit bassin chez l'homme (<http://lecancer.fr/dossiers/le-cancer-ce-qu-il-faut-savoir/les-differents-types-de-cancer/cancer-de-la-prostate/cancer-de-la-prostate-definition/>)

Figure 6. Mécanisme de conjugaison (<http://www.jpboeret.eu/biologie/index.php/microbiologie/80-transformation-conjugaison-et-transduction>)

Figure 7. Mécanisme de transduction (<http://www.jpboeret.eu/biologie/index.php/microbiologie/80-transformation-conjugaison-et-transduction>)

Figure 8. Épidémiologie générale des BMR (http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/congres/presentations/2012/2012_hp_2012/comm-Hocquet_HP-2012.pdf)

Figure 9. Schéma de prise en charge de la cystite simple aiguë (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 10. Schéma de prise en charge de la cystite à risque de complication (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 11. Schéma de prise en charge de la cystite récidivante (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 12. Schéma général devant une pyélonéphrite aiguë (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 13. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 14. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë grave (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 15. Schéma de prise en charge de l'infection urinaire masculine (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 16. Schéma de prise en charge de la colonisation urinaire gravidique (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 17. Schéma de prise en charge de la cystite gravidique (SPILF, Diagnostic et

antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 18. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite gravidique sans signe de gravité (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 19. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite gravidique grave (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Figure 20. Méthode de dilution CH(<http://homeopathie-tpe-kmt.e-monsite.com/pages/fabrication-des-medicaments.html>)

Figure 21. Méthode de dilution DH(<http://homeopathie-tpe-kmt.e-monsite.com/pages/fabrication-des-medicaments.html>)

Figure 22. Méthode de dilution K (http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_fabrication.html)

Figure 23. Tube homéopathique (<https://blog.surf-prevention.com/wp-content/uploads/2013/02/tubes-homeopathie.jpg>)

Figure 24. *Uva ursi* complexe N°9® (<https://lasante.net/nos-medicaments/irritations-et-infections/troubles-urinaires/lehning-n9-uva-ursi-cystites-30-ml.html>)

Figure 25. Structure chimique de la digitaline (<http://leffetdesplantessurlorganisme.e-monsite.com/pages/les-plantes-et-leur-molecule/les-molecules-de-la-digitales.html>)

Figure 26. Canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) (<http://www.saint-louis-de-blandford.ca/articles/capitale-provinciale-de-la-canneberge>)

Figure 27. Bruyère (*Erica cinera*, *Callunia vulgaris*) (http://abiris.snv.jussieu.fr/herbier/Bruyere_cendree.html)

Figure 28. Busserole (*Uva ursi*) (<http://www.laboratoire-lescuyer.com/guide-actifs/busserole/>)

Figure 29. Procédé d'extraction des huiles essentielles (<http://www.bivea.fr/blog/aromatherapie/huile-essentielle/fabrication-dune-huile-essentielle-par-distillation#post/0>)

Table des tableaux

Tableau 1. Classification des bactéries aérobies (<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>)

Tableau 2. Classification des bactéries anaérobies (<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>)

Tableau 3. Classification des autres bactéries (<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>)

Tableau 4. Classification des virus à ADN (<http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>)

Tableau 5. Classification des virus à ARN (<http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>)

Tableau 6. Classification des virus à RT (<http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>)

Tableau 7. Classification des antibiotiques en fonction de sa cible d'action

Tableau 8. Classification des β -lactamases selon Bus, Jacoby et Meideros (Bush et al., 1995)

Tableau 9. Tableau de correspondance des dilutions CH/K

Listes des abréviations

ADH	Hormone diurétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ARNr	Acide ribonucléique ribosomal
ARNt	Acide ribonucléique de transfert
ARS	Agence régionale de Santé
ATB	Antibiotique
ATBg	Antibiogramme
ATBproph	Antibioprophylaxie
ATBth	Antibiothérapie
ATP	Adénosine triphosphate
BEL	Belgium extended-spectrum β -lactamase
BES	Brazil extended-spectrum β -lactamase
BMR	Bactérie multirésistante
BU	Bandelette urinaire
C2G	Céphalosporine de 2 ^{ème} génération
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CH	Centésimale Hahnemannienne
CMI	Concentration minimum inhibitrice
CNR	Centre National de Référence
COMPACTE	Combating Bacterial Resistance in Europe
CRP	C-ractif protein
CSA	Cystite aiguë simple
CTX-M	Cefotaximase-Munich
DH	Décimale Hahnemannienne
EARS-Net	European antimicrobial resistance surveillance network
EBLSE	Entéribactérie à β -lactamases à spectre étendu
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECDC	European Center Disease prevention and Control
EPC	Entérobactérie productrice de carbapénèmases
ERG	Entérocoque résistant aux glycopeptides

FQ	Fluoroquinolone
GES	Guiana extended-spectrum β -lactamase
HE	Huile essentielle
HPST	Hôpital, Patients, Santé, Territoire
HV	Huile végétale
IMP	Imipenem
InVS	Institut de veille sanitaire
IU	Infection urinaire
IUM	Infection urinaire masculine
K	Kosakovienne
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LPS	Lipopolysaccharide
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase
NFS	Numération formule sanguine
ONERBA	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
OXA	Oxacilline
PAC	Proanthocyanidine
PAI	Ilot de pathogénicité
PAS	Pyélonéphrite aiguë simple
PER	<i>Pseudomonas</i> extended resistant
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RT	Rétrotranscriptase
SARM	<i>Staphylococcus</i> résistant à la méticilline
SFO	<i>Serratia fonticola</i>
SHV	<i>Sulfydryl variable</i>
SMX	Sulfaméthoxazole
SPILF	Société de pathologie infectieuse de la langue française
TEM	Temoneira
TLA	<i>Tlahuicas Indians</i>
TMP	Triméthoprim
TMP-SMX	Triméthoprim-Sulfaméthoxazole
TXA	Thromboxane
UPEC	Uropathogenic <i>E. coli</i>
VEB	Vietnamese extended-spectrum β -lactamase

VIM

Verona integron-encoded metallo- β -lactamase

Introduction

Depuis plusieurs dizaines d'années, les Autorités de Santé des pays du monde portent un intérêt grandissant sur les phénomènes de résistances aux antibiotiques. En France notamment, la situation est catastrophique. Des nouvelles formes de mutants émergent au fil du temps. Elles ont un profil toujours plus résistant, aboutissant de plus en plus souvent à des impasses thérapeutiques.

Les infections urinaires reflètent bien l'état des lieux de la situation dans laquelle nous nous trouvons actuellement. C'est une pathologie extrêmement fréquente en pleine recrudescence de mutants résistants aux antibiotiques (ATB) de familles diverses. Ces infections sont spécifiquement localisées dans la vessie ou les reins des patients et dans la majorité des cas, c'est une seule bactérie qui est incriminée : *Escherichia coli* (*E. coli*).

Dans notre exposé, nous aborderons la description de l'arbre urinaire et des micro-organismes susceptibles de l'infecter. Nous définirons les pathologies de l'appareil urinaire et les mécanismes de résistance associés aux micro-organismes pouvant le coloniser ou l'infecter.

Après l'étude de l'évolution des résistances et des consommations ATB associées à ces infections, nous continuerons l'exposé par les actions mises en place pour enrayer ce phénomène de résistance aux ATB (plan national ATB, ATB considérés comme « critiques », recommandations 2014 de la prise en charge diagnostique et antibiotique des infections urinaires communautaires chez l'adulte...).

Nous finirons sur l'intérêt du pharmacien d'officine dans la prévention des infections urinaires, son rôle de conseils adaptés pour la bonne observance du patient et une prise en charge optimale de sa pathologie. Ce spécialiste du médicament qu'est le pharmacien d'officine nous montrera aussi les adjuvants naturels disponibles en officine de ville afin de prévenir des récurrences, aider aux traitements et soulager les maux associés aux infections urinaires.

I. Généralités

A. Anatomie et physiologie de l'appareil urinaire

Le système urinaire est constitué de 2 reins (formation de l'urine), de 2 uretères (transport de l'urine des reins à la vessie), d'une vessie (stockage de l'urine) et d'un urètre (transport de l'urine de la vessie à l'extérieur de l'organisme).

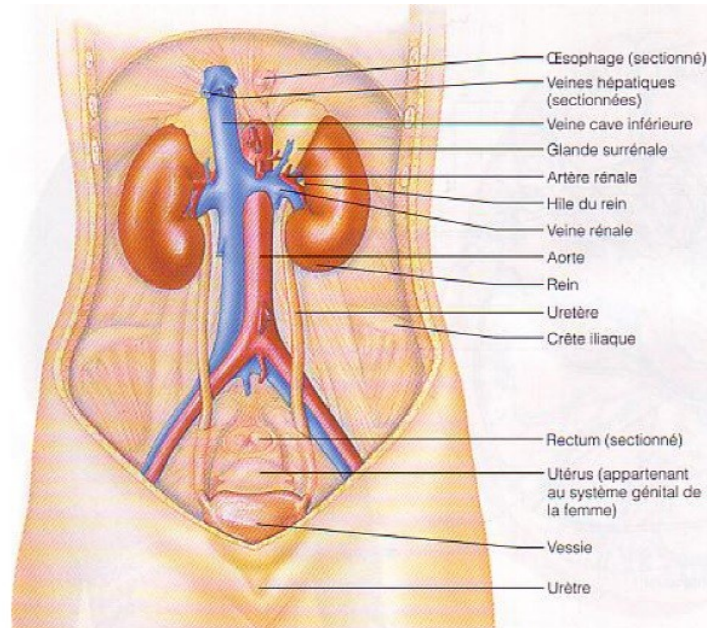


Figure 1. Organes du système urinaire (Anatomie et physiologie humaines, De Boeck, 2000)

1. Les reins

Les reins sont situés dans la partie rétro-péritonéale entre la paroi dorsale et le péritoine pariétal dans la région lombaire supérieure (entre T12 et L3).

La face médiale de chaque rein possède une fente appelée le hile rénal qui conduit au sinus rénal (entrée et sortie des uretères, vaisseaux sanguins rénaux, vaisseaux lymphatiques et des nerfs).

Unité structurale

Il existe 3 couches qui entourent et soutiennent les reins (de la plus externe à la plus interne) :

- Le fascia permet l'ancrage aux structures avoisinantes.
- La capsule adipeuse fixe le rein à la paroi postérieure du tronc et protège des coups.
- La capsule fibreuse protège des infections.

Les reins sont constitués en 3 parties (de la plus externe à la plus interne) :

- Le cortex rénal est la partie externe du rein.
- La médulla est composée de pyramides de Malpighi (bases orientées vers le cortex et papilles orientées vers l'intérieur du rein). Chaque pyramide de Malpighi associée à un capuchon de tissu cortical forme un lobe rénal (il y en a 8 par rein).
- Le bassin est un tube plat en forme d'entonnoir. Il se prolonge à l'intérieur par les calices rénaux majeurs qui se ramifient en calices rénaux mineurs où débouchent les papilles des pyramides.

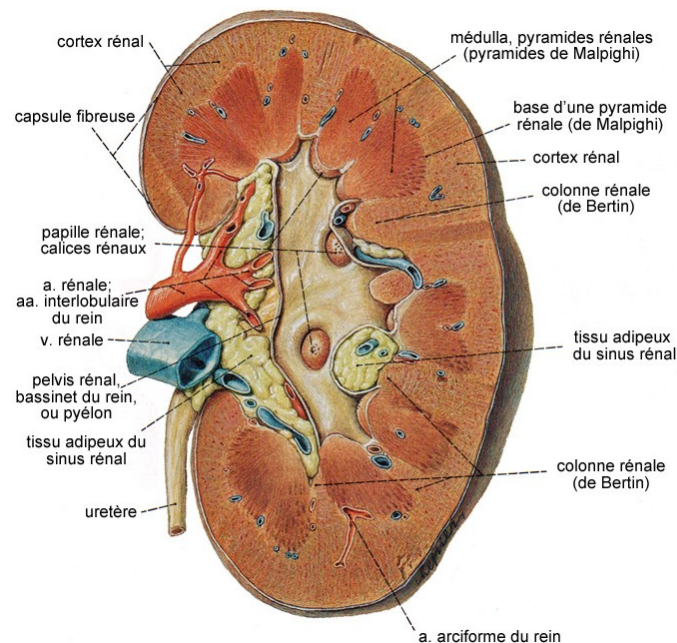


Figure 2. Coupe de rein (<http://www.corpshumain.ca/Rein.php#img3>)

L'urine constituée à partir des néphrons (unité fonctionnelle du rein située dans le cortex rénal présentée ci-dessous) va cheminer jusqu'aux papilles rénales au sommet de la pyramides de Malpighi et rejoindre le bassin successivement par l'intermédiaire des calices rénaux mineurs puis des calices rénaux majeurs avant d'être déversée dans l'uretère.

La vascularisation des artères rénales au repos achemine aux reins environ $\frac{1}{4}$ du débit cardiaque total soit 1200mL de sang.

Le circuit vasculaire de type artériel provenant de l'aorte abdominale passe successivement par l'artère rénale, l'artère segmentaire, l'artère interlobaire, l'artère arquée, l'artère interlobulaire, l'artériole afférente puis passe dans les capillaires des glomérules du rein, l'artériole efférente, le capillaire péri-tubulaire et la vasa recta pour poursuivre son chemin par des enchaînements veineux successivement la veine interlobulaire, la veine arquée, la veine interlobaire, la veine rénale et finir dans la veine cave inférieure.

Unité fonctionnelle

Chaque rein contient :

- Des néphrons (plus d'un millions) : Unités de filtration du sang permettant la formation d'urine recueillie par
- Des tubules rénaux collecteurs de Bellini (plusieurs milliers) qui l'achemine au bassinet.

Chaque néphron est formé de l'association :

- Du corpuscule rénal : Vésicules constituées de :
 - La capsule de Bowman (= capsule glomérulaire) entourant
 - Le glomérule (= bouquet de capillaires sanguins)

La capsule de Bowman est formée de 2 feuillets séparés par la chambre glomérulaire :

- Le feuillet pariétal externe permettant de structurer la capsule
- Le feuillet viscéral interne en contact avec les capillaires du glomérule permettant en partie la filtration.

Le feuillet viscéral interne est composé de podocytes possédant des prolongements cytoplasmiques (= pédicelles) qui s'attachent à la lame basale du capillaire et délimitent entre eux des fentes de filtration. Ces fentes de filtration laissent passer le filtrat glomérulaire riche en soluté et retiennent les protéines plasmatiques trop volumineuses pour accéder à la chambre glomérulaire.

- D'un tubule rénal constitué par :
 - Le tube contourné proximal,
 - L'anse de Henlé en "U" comprend :
 - Une partie descendante qui communique avec le tube contourné proximal
 - Une partie ascendante,
 - Le tube contourné distal qui se jette dans le tubule rénal collecteur de Bellini. Ces tubules rénaux collecteurs de Bellini fusionnent au niveau de la papille rénale pour former conduit papillaire aboutissant au calice rénal mineur.

Chaque néphron possède un appareil juxta-glomérulaire situé au niveau de l'accolement de la partie initiale du tube contourné distal aux artérioles afférentes (qui alimente le glomérule) et efférentes (qui le draine).

L'appareil juxta-glomérulaire est composé de 2 populations de cellules accolées les unes aux autres :

- Les cellules de la *macula densa* du tube contourné distal : Chimio récepteurs qui agissent sur les variations du contenu en soluté du filtrat.
- Les cellules juxta-glomérulaires des artérioles afférentes et efférentes : Mécano récepteurs détectant la pression artérielle.

Cet appareil intervient dans la régulation du volume du filtrat glomérulaire et celle de la pression artérielle dont nous détaillerons les mécanismes par la suite.

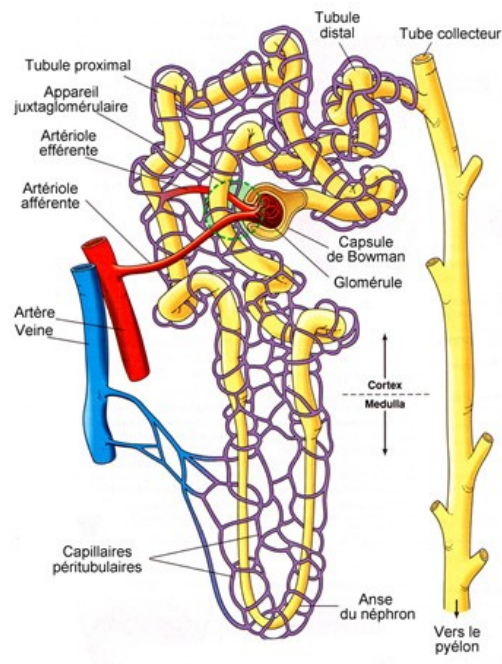


Figure 3. Schéma d'un néphron (<http://www.corpshumain.ca/Rein.php#img3>)

Chaque néphron est étroitement associé à 2 lits capillaires (liaison du réseau artériolaire et veineux)

- Le glomérule : Unité de filtration alimentée par l'artériole afférente et drainée par l'artériole efférente.
Le diamètre de l'artériole afférente est plus important que celui de l'artériole efférente ce qui crée une pression hydrostatique importante au niveau du glomérule. Cette pression développe un phénomène de filtration qui va mobiliser les solutés et l'eau du sang rénal vers le tubule en passant par la chambre de filtration.
- Le lit capillaire péri tubulaire issu de l'artériole efférente est intimement lié au tubule rénal et se jette dans les veinules du réseau veineux rénal
A ce niveau, la pression artérielle est faible et crée un phénomène de réabsorption. Ainsi, les solutés et l'eau vont retourner dans le sang via les capillaires péri tubulaires.

Formation de l'urine :

La formation de l'urine débute dans le néphron au niveau du glomérule par un phénomène de filtration. Le filtrat ainsi formé subit tout au long du tubule des phénomènes de réabsorption et sécrétion d'eau, d'ions, de nutriments... avant de constituer dans le tubule rénal collecteur l'urine. Elle est chargée de déchets du métabolisme et substances inutiles à l'organisme et sera évacuée hors de ce dernier.

La filtration glomérulaire

C'est un phénomène passif et non sélectif causé par une pression dans les

capillaires qui va permettre de filtrer les liquides et solutés via la membrane de filtration vers le tubule rénal distal.

Le débit de filtration glomérulaire permet la production importante de filtrat en fonction de 3 facteurs :

- L'aire totale de filtration (plus elle est importante, plus le volume de filtrat est important)
- La perméabilité de la membrane de filtration (plus elle est importante, plus les éléments peuvent passer à travers la membrane)
- La pression nette de filtration régit par :
 - La pression hydrostatique glomérulaire (pression qui pousse l'eau et les solutés hors du sang),qui s'opposent à 2 pressions :
 - La pression osmotique glomérulaire (pression due à la présence de protéines plasmatiques dans le sang glomérulaire)
 - La pression hydrostatique capsulaire (pression due aux liquides dans la chambre capsulaire)

Ce débit doit être constant : ni trop rapide (diminution de la réabsorption), ni trop lent (augmentation de la réabsorption). Il nécessite donc une régulation qui suit 3 mécanismes :

- Le système rénine-angiotensine : active les cellules juxta-glomérulaires de l'artériole afférente qui libèrent de la rénine suite à divers stimuli :
 - Baisse de l'étirement des cellules juxta-glomérulaires de l'artériole afférente
 - Stimulation des cellules juxta-glomérulaires de l'artériole afférente par les cellules de la *macula densa*
 - Stimulation directe des cellules juxta-glomérulaires de l'artériole afférente par le système nerveux sympathique (vu ci-dessous)

La rénine est une enzyme produite par le rein qui va transformer l'angiotensinogène provenant du foie en angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion sécrétée par les poumons et les reins.

L'angiotensine II va augmenter la pression artérielle par :

- Vasoconstriction importante des muscles lisses artériolaires
- Stimulation du cortex surrénalien qui va produire de l'aldostérone et permettre une réabsorption importante de Na⁺ et d'eau augmentant par ce biais le volume sanguin.
- L'auto régulation rénale :
 - L'auto-régulation vasculaire myogène est la capacité de l'artériole afférente à adapter son diamètre en fonction de la pression artérielle.
 - La rétroaction tubulo-glomérulaire est la capacité des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire à la libération des substances vasoconstrictrices en fonction de l'écoulement du filtrat et des signaux osmotiques. Elles envoient aussi des signaux pour activer le système

rénine-angiotensine

- La stimulation du système nerveux sympathique en situation d'urgence pour dévier le sang aux organes vitaux provoque :
 - La libération d'adrénaline des surrénales fixant les récepteurs α -adrénergiques des artérioles afférentes et provoquant leur vasoconstriction.
 - La fixation de l'adrénaline sur les récepteurs α -adrénergiques des muscles lisses vasculaires déclenche indirectement le système rénine-angiotensine par les cellules de la *macula densa*.
 - Et la fixation de l'adrénaline sur les récepteurs β -adrénergiques provoque la libération de rénine interagissant avec le système rénine-angiotensine

A noter qu'il existe d'autres substances chimiques produites par les cellules rénales qui ont :

- Une action vasoconstrictrice (Thromboxane A2, adénosine, endothéline, kallitréine par transformation de bradykinogène en bradykinine vasoconstrictrice...) ou
- Une action vasodilatatrice (Prostaglandine E2, prostaglandine I2, monoxyde d'azote...)

La réabsorption tubulaire

C'est un phénomène qui permet le retour du filtrat glomérulaire des tubules rénaux vers le sang. La réabsorption est effectuée par 2 voies :

- La voie trans cellulaire : Passage des substances à travers la cellule
- La voie para cellulaire : Passage des substances aux niveaux de jonctions serrées présentes entre les cellules.

Selon la molécule réabsorbée, ce phénomène s'effectue avec utilisation d'énergie (phénomène actif) ou non (phénomène passif).

Réabsorption du Na^+ :

L'ion Na^+ est transporté de part en part de la cellule tubulaire par 2 mécanismes :

- Au niveau de la membrane apicale, l'ion Na^+ entre dans la cellule tubulaire par transport facilité (co-transport avec une autre substance)
- Au niveau de la membrane baso-latérale, l'ion Na^+ sort de la cellule tubulaire par transport actif via une pompe ATPase Na^+/K^+ (3 ions Na^+ sortent contre 2 ions K^+ entrant)

Ce transport actif génère un gradient électrochimique qui permet le transport facilité du Na^+ dans la cellule tubulaire car :

- La pompe ATPase Na^+/K^+ maintient une concentration faible de Na^+ dans la cellule tubulaire
- Le K^+ qui entre dans la cellule tubulaire via cette pompe ressort rapidement par un canal de fuite et permet de garder l'intérieur de la cellule chargé négativement.

Enfin quand l'ion Na^+ se situe dans l'espace interstitiel, il traverse passivement dans le capillaire sanguin.

Réabsorption de l'eau, des ions et nutriments :

La réabsorption est passive, ne requiert aucune énergie et est régit par la loi de l'osmose (Diffusion d'une molécule de l'endroit où elle est le plus concentrée vers celui où elle est le moins concentrée)

- La diffusion des anions (Cl^- ou HCO_3^-) est instaurée par le gradient électrochimique provoqué par la pompe Na^+/K^+ ATPase pour équilibrer les charges électriques.
- La diffusion de l'eau est instaurée par le gradient osmotique provoqué par la réabsorption de Na^+ pour diluer le cytoplasme des cellules tubulaires.
- La diffusion des nutriments est instaurée passivement par le gradient osmotique provoqué par la réabsorption de l'eau dans les cellules tubulaires (urée, protéines liposolubles).
- Pour le reste (glucose, acides aminés, certains ions et vitamines) la réabsorption s'effectue par transport actif secondaire avec les ions Na^+ au niveau apical (vu précédemment).

Pour l'eau et toutes ces substances, la réabsorption au niveau du capillaire est une diffusion.

Certaines molécules sont trop grosses, trop faiblement liposolubles ou n'ont pas de transporteur. C'est le cas de l'urée, l'acide urique ou encore de la créatinine qui sont incomplètement ou non réabsorbées et éliminés dans les urines.

La sécrétion tubulaire :

L'objectif de la sécrétion est multiple :

- L'élimination de substances absentes du filtrat (médicament par exemple)
- L'élimination de substances nuisibles qui ont été réabsorbée passivement
- La suppression du K^+ en excès (surtout au niveau du tubule collecteur)
- La régulation le pH sanguin (sécrétion de H^+ tous que long du tubule)

La capacité de réabsorption/sécrétion diffère tout au long du tubule rénal.

- Au niveau du tubule contourné proximal :
 - 65% du Na^+ et la quasi-totalité des nutriments sont réabsorbés
 - Le Cl^- et l'eau suivent passivement le Na^+ et sont réabsorbés
 - Les ions ammonium et les déchets azotés sont sécrétés
 - Pour le maintien du pH, il y a sécrétion d'ion H^+ et réabsorption d'ions HCO_3^-
- Au niveau de l'anse de Henlé :
 - La partie descendante est imperméable aux ions mais perméable à l'eau qui est donc réabsorbée par osmose. Ce phénomène permet d'obtenir de l'urine concentrée et un espace interstitiel hypertonique.
 - La partie ascendante est imperméable à l'eau mais perméable aux ions Na^+ , K^+ et Cl^- ce qui permet un symport de ces trois ions par un co-

transporteur. Ce phénomène une moindre concentration de l'urine.

- Au niveau du tubule contourné distal :
 - Le Na^+ et le Cl^- qui le suit par gradient électrochimique sont co-transportés pour être réabsorbés.
 - Le H^+ est sécrété
 - La faible perméabilité à l'eau permet une réabsorption quasi-nulle
- Au niveau du tubule contourné collecteur :
 - Les mécanismes principaux qui s'opèrent sont la réabsorption de Na^+ couplé à la fuite de K^+ par régulation hormonal avec l'aldostérone et l'osmose régulée encore par l'hormone antidiurétique (ADH).

À noter que l'ADH produite pas l'hypothalamus et libérée au niveau de l'hypophyse postérieure régule, la dilution de l'urine :

- Si l'ADH est absente, le tubule rénal collecteur est quasi imperméable à l'eau. L'urine est donc diluée
- Si l'ADH est présente, le tubule rénal collecteur se dilate et l'eau est réabsorbée. L'urine est donc concentrée.

2. Les uretères

Situation

Les uretères sont de minces conduits correspondant aux prolongements des bassinets. Ils débutent à hauteur de L2, poursuivent leur chemin derrière le péritoine jusqu'à la base de la vessie où ils y rentrent obliquement par la paroi postérieure.

Anatomie

Leur paroi est constituée de 3 couches (de la plus externe à la plus interne) :

- L'adventice (couche externe recouvrant l'uretère composée de tissu conjonctif lâche).
- La musculuse (couche intermédiaire constituée elle-même de 2 couches de muscles lisses : une interne longitudinale et une externe circulaire).
- La muqueuse (couche interne épithéliale en continuité de celle des bassinets et assurant la continuité avec celle de la vessie).

Physiologie

Ils assurent le transport de l'urine des reins à la vessie.

L'organisation structurale des uretères au niveau de la vessie définit une barrière au reflux urinaire en amont. Quand la vessie se remplit, la pression exercée par l'urine vient comprimer l'extrémité distale des uretères et empêche donc le refoulement dans la vessie.

L'arrivée d'urine dans l'uretère conduit à une contraction de la musculuse qui la propulse dans la vessie.

L'urine descend notamment dans la vessie par gravité, mais surtout grâce aux ondes péristaltiques adaptées à la vitesse de formation de l'urine.

3. La vessie

Situation

C'est un sac musculaire lisse contractile situé en position rétro-péritonéale derrière la symphyse pubienne.

Chez l'homme, la vessie se situe devant le rectum et la prostate vient entourer la portion supérieure de l'urètre (col de la vessie).

Chez la femme, la vessie se situe devant le vagin et l'utérus.

La vessie est percée de 3 orifices délimitant le trigone vésical :

- Les 2 uretères,
- L'urètre.

Anatomie

La paroi de la vessie est composée de 3 couches (de la plus externe à la plus interne) :

- L'adventice (couche externe de tissu conjonctif absente de la face supérieure remplacée par le péritoine pariétal),
- La musculuse (couche intermédiaire constituée elle-même de 3 couches de muscles : une interne et une externe longitudinales et une intermédiaire circulaire),
- La muqueuse (couche interne).

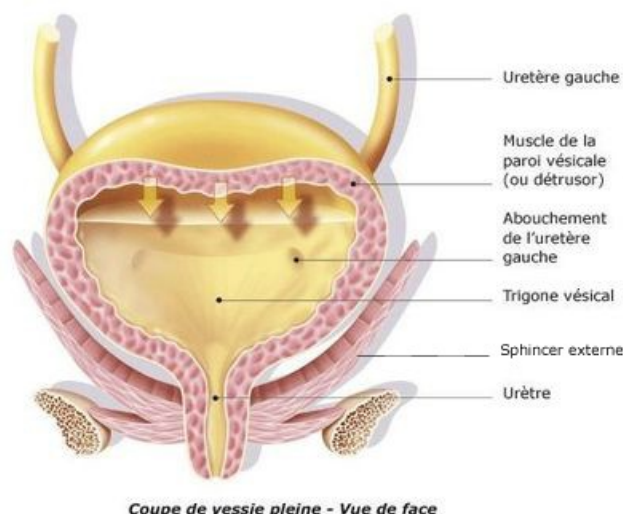


Figure 4. Coupe de la vessie pleine – vue de face (<http://www.sirtin.fr/2008/02/20/les-coulisses-de-la-vessie/>)

Physiologie

Le rôle de la vessie est d'emmagasiner temporairement de l'urine entre 2 mictions.

Elle a une capacité maximale de 1L, mais peut contenir 300mL sans que la pression interne ne s'élève.

Quand la vessie est vide (ou presque), elle se contracte et prend une forme pyramidale.

Quand la vessie est pleine, elle est dilatée, s'élève dans la cavité abdominale et prend la forme d'une poire.

Le trigone vésical vu précédemment doit être délimité. Il a son importance au point de vue clinique, car les infections persistent souvent à cet endroit.

4. L'urètre

Situation

C'est un conduit musculaire aux parois minces qui s'ouvre au niveau du plancher de la vessie.

Anatomie

L'urètre est constitué de 3 muscles qui interviennent dans le contrôle de la miction :

- Le sphincter lisse de l'urètre est un épaississement interne de la musculature de la vessie au niveau de la jonction urètre/vessie et agit de manière involontaire sur la miction.
- Le muscle sphincter de l'urètre entoure l'urètre au niveau du diaphragme uro-génital du périnée et quant à lui exerce une action volontaire de la miction.
- Le muscle élévateur de l'anus situé dans le plancher pelvien intervient aussi de façon volontaire dans la miction.

Chez l'homme, l'urètre mesure environ 20cm de long et comporte 3 parties :

- La partie prostatique qui traverse la prostate,
- La partie membranacée qui traverse le diaphragme uro-génital,
- La partie spongieuse qui parcourt le pénis, aboutissant à son extrémité distale par le méat.

Chez la femme, l'urètre est attaché à la paroi antérieure du vagin par du tissu conjonctif. Il est court (3-4cm de long) et est en communication dans sa partie terminale avec l'environnement extérieur via le méat situé entre le clitoris et le vagin.

Physiologie

Le rôle principal de l'urètre est le transport de l'urine, mais sert aussi au transport du sperme chez l'homme.

5. Glande annexe : La prostate

Situation

C'est une glande de taille et de forme d'un marron. Elle est située sous la vessie et entoure l'urètre.

Anatomie

La prostate est recouverte d'un tissu conjonctif et constituée de 20-32 glandes tubulo-alvéolaires dispersées dans le stroma (muscle lisse et tissu conjonctif).

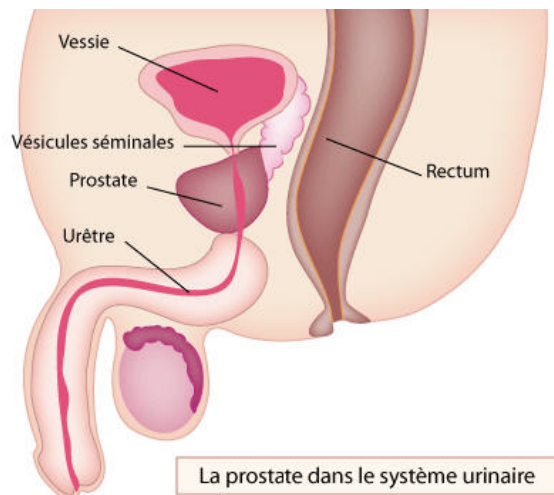


Figure 5. Coupe longitudinale du petit bassin chez l'homme (<http://lecancer.fr/dossiers/le-cancer-ce-qu-il-faut-savoir/les-differents-types-de-cancer/cancer-de-la-prostate/cancer-de-la-prostate-definition/>)

Physiologie

La prostate sécrète un liquide laiteux et légèrement acide contenant des nutriments et plusieurs enzymes qui participent à la constitution du volume du sperme et joue un rôle dans l'activation des spermatozoïdes ^[1].

B. Microbiologie et appareil urinaire

Les micro-organismes potentiellement pathogènes de l'appareil urinaire : les bactéries, les virus, les parasites métazoaires et champignons parasites s'inscrivent dans une classification commune du vivant.

En effet, la classification cladistique actuelle permet de diviser le vivant en 3 branches possédant un ancêtre commun :

- Les eubactéries
- Les archéobactéries
- Les eucaryotes

L'ensemble des bactéries constituent la branche des Eubactéries.

Les eucaryotes regroupent les algues, les plantes, les champignons (notamment les champignons parasites de l'Homme), les animaux (incluant les parasites métazoaires comme *Schistosoma haematobium*).

Seule exception : les virus ; ils n'ont pas d'ancêtre commun avec les 3 autres branches et constituent une branche à part entière et indépendante ^[2].

1. Bactéries

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires dépourvues de noyau. Le matériel génétique nécessaire à leur multiplication est constitué d'acide

desoxyribonucléique (ADN) contenu dans un chromosome circulaire et de plasmides. Pour structurer la cellule et définir sa morphologie, une membrane plasmique délimite le cytoplasme et une paroi la ceindre.

La forme des bactéries peut être de 3 types différents :

- En bâtonnet : bacilli
- Sphérique : cocci
- Courbée : vibrios, spirilla, spirochètes^{[3][4]}.

(1) Organisation structurale :

Appareil nucléaire :

L'appareil nucléaire est composé ;

- D'ADN (= Support de l'information génétique),
- D'acide ribonucléique (ARN) et
- De protéines (ADN polymérase (qui copie les doubles brins d'ADN), ADN gyrases (qui déroulent l'ADN), ARN polymérase (qui permet la synthèse des ARN)

L'ADN dit chromosomique, en opposition avec l'ADN extra-chromosomique défini ci-dessous, est une double hélice d'ADN circulaire surenroulée sur elle-même.

ADN extra-chromosomique = plasmides

Les plasmides constituent l'ADN extra-chromosomique. Sa réplication est indépendante de l'ADN chromosomique et plus rapide.

Les plasmides peuvent avoir différents rôles. (Exemple : facteur F (rôle dans la conjugaison), facteur R (rôle dans la production d'enzymes résistantes aux ATB), autres plasmides (rôle dans la virulence, résistance aux antiseptiques, métabolisme de certains composés, dégradation de substances...))

Cytoplasme

Le cytoplasme est composé :

- D'ARN soluble (ARN messager (ARNm) et ARN de transfert (ARNt))
- De ribosomes constituée d'ARN ribosomal (ARNr) 16S contenu dans la sous-unité 30S et l'ARNr 23S contenu dans la sous-unité 50S / 5S
- De gel colloïdal (eau et substances organiques et minérales)

Membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique est composée :

- D'une double couche de phospholipides

- De protéines associées à la double couche (dont certaines permettent la synthèse de peptidoglycanes)

Elle a diverses fonctions :

- Perméabilité sélective et transport via les perméases de substances solubles à l'intérieur de la bactérie
- Respiratoire par transport d'électrons et phosphorylation oxydative
- Excrétion d'enzymes hydrolytiques dégradant les polymères afin de les faire passer dans le cytoplasme
- Support d'enzymes et de transporteurs de molécules impliqués dans la biosynthèse de l'ADN, des polymères de la paroi et des lipides membranaires

Paroi bactérienne

La paroi bactérienne est constituée pour toutes les bactéries de muréine (= peptidoglycane) et se différencie en fonction de la bactérie par ses autres constituants :

- Les bactéries à GRAM positif :

Ce sont des bactéries à paroi épaisse (20-80nm). Leur paroi est constituée d'une seule couche de peptidoglycanes où se greffent des structures caractéristiques de cette classe : l'acide teichoïque, lipoteichoïque...

- Les bactéries à GRAM négatif :

Ce sont des bactéries à paroi fine (9-10 nm). Leur paroi est constituée d'une couche de 3 nm de peptidoglycanes et d'une membrane externe de 8-9 nm qui forme un double feuillet phospholipidique dans lequel sont notamment ancrés des protéines de structure et des porines. Dans le feuillet externe, on compte un grand nombre d'un constituant toxique et antigénique spécifique de cette classe appelé lipopolysaccharide (LPS).

La paroi à plusieurs fonctions :

- Donne la morphologie de la bactérie
- Permet de contenir la pression osmotique interne
- Permet de différencier par la coloration de GRAM : les bactéries GRAM + colorées en violet et GRAM – colorées en rose
- Permet de déterminer la spécificité antigénique grâce à la chaîne latérale du LPS
- LPS peut activer le complément par la voie alterne libérant les fractions C3a et C5a du complément (effet chimiotactique) et C3b (effet opsonisant par les récepteurs des phagocytes pour le C3b) → rôle dans la défense non spécifique contre l'infection

Structures inconstantes

- La capsule : Certaines bactéries possèdent un enduit qu'elle excrète elle-même et qui lui confère une protection contre la phagocytose
- Les cils (= flagelles) : Certaines bactéries possèdent des appendices filamenteux fixés dans le cytoplasme bactérien qui leur permet de se déplacer et confère un pouvoir antigénique.
- Les pili (= fimbriae) : Certaines bactéries (surtout les bactéries GRAM négatif) possèdent des appendices plus courts que les cils. Il en existe 2 groupes différents :
 - Les pilis communs : ces pilis peuvent se fixer sur des adhésines présentes sur certaines muqueuses.
 - Les pilis sexuels : ces pilis codés par le facteur F permet la fixation de 2 bactéries au cours du phénomène de conjugaison (vu dans la suite de l'exposé).
- Les spores : C'est une forme de résistance à l'environnement extérieur défavorable que peuvent prendre certaines bactéries pour se protéger.
- Le glycocalyx : Il est constitué de fibres de polysaccharides qui permettent une adhésion de certaines bactéries à des supports comme des matériaux étrangers.

(2) Multiplification bactérienne

Environnement et besoins nutritifs

Afin de permettre une multiplication bactérienne optimale, on a besoin de réunir des éléments nutritifs indispensables ainsi que les conditions environnementales favorables.

La bactérie a tout comme l'Homme des besoins nutritifs pour se procurer l'énergie et permettre la synthèse cellulaire. Elle a besoin pour se multiplier :

- D'une source d'énergie (lumière, composés minéraux ou organiques) indispensable pour réaliser les mécanismes physiologiques.
- De carbone (CO₂, dégradation de substances hydrocarbonées (alcool, acide acétique, acide lactique, polysaccharides, sucres...)) pour synthétiser les métabolites essentiels à la bactérie.
- D'azote (azote atmosphérique ou azote des réactions de désamination ou transamination de composés azotés) utile pour synthétiser les protéines.
- De soufre incorporé sous forme de sulfate ou de composés soufrés organiques

- De phosphate incorporé sous forme de phosphate inorganique nécessaire à l'élaboration des acides nucléiques, de réactions enzymatiques et énergétique (Exemple : Adénosine Triphosphate (ATP))
- D'autres éléments jouant un rôle dans le métabolisme de la bactérie (sodium, potassium, magnésium, chlore) et les réactions enzymatiques (calcium, fer, magnésium, manganèse, nickel, sélénium, cuivre, cobalt)
- De facteurs de croissance (acides aminés, acide folique, acide nicotinique, de dérivés de l'hème, de vitamines (B6, K ...))

Le développement et la multiplication des bactéries impliquent aussi de réunir des conditions environnementales précises dont les principaux sont l'oxygène, la température et le pH. Ils sont caractéristiques d'une bactérie donnée. Une bactérie a besoin d'un milieu plus ou moins oxygéné voir pas du tout, d'une température optimale et un pH optimal pour une activité maximale de multiplication.

Division bactérienne

Une bactérie a un mode de reproduction asexué. Elle donne 2 bactéries fille par simple scissiparité en 3 phases :

- Allongement de la bactérie
- Duplication de ces constituants (chromosome bactérien, protéine de structure...)
- Séparation des cellules fille

Les multiplications bactériennes successives suivant ce modèle donnent naissance à ce que l'on nomme une colonie bactérienne ^[5] ^[6].

(3) Classification des bactéries

La classification bactérienne s'appuie sur 3 critères : la morphologie (cocci, bacille...), le besoin en oxygène (aérobie, anaérobie...) et leur comportement à la coloration de GRAM (GRAM positif, GRAM négatif)

- La morphologie bactérienne présentée précédemment compte 2 types principaux : les cocci plutôt sphériques et les bacilles en bâtonnet. Il existe aussi des bactéries sous forme incurvée ou spiralée mais moins fréquent que les 2 premiers.
- Le besoin en oxygène de la bactérie confère un critère de classification. Les bactéries peuvent avoir besoin (aérobie) ou non (anaérobie) d'oxygène pour survivre et se multiplier dans l'environnement.
- La coloration de GRAM permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne. Les bactéries GRAM négatif possèdent une membrane fine avec peu de peptidoglycanes mais une paroi externe qui les rend imperméable au colorant de GRAM (coloration en rose au microscope) tandis que les bactéries GRAM positif se colore au colorant de GRAM (le colorant diffuse dans la membrane en l'absence de paroi) et possède une membrane épaisse, riche en peptidoglycanes (coloration

violette au microscope)^[7].

De ces différents critères, on détermine une classification présentée ci-dessous :

Bactéries Aérobie		
	GRAM +	GRAM -
Cocci	Staphylococcus	Nesseiria
	Streptococcus	
	Enterococcus	
	Baccilus	
Bacilles	Corynebacterium	Enterobacteries
	Erysipelothrix	Coccobacilles
	Listeria	Autres
	Nocardia	
	Tropheryma whippelli	

Tableau 1. Classification des bactéries aérobies (<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>)

Bactéries Aénarobies	
GRAM +	GRAM -
Actinomyces	Bacteroides
Clostridium	Eubacterium
Peptococcus	Fusobacterium
Propionibacterium acnes	Porphyromonas
	Prevotella

Tableau 2. Classification des bactéries anaérobies (<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>)

Autres bactéries	
Spirochètes	
Mycobacteries	
Autres	- Chlamydia
	- Mycoplasma, Ureaplasma

Tableau 3. Classification des autres bactéries (<https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>)

2. Virus

(1) Morphologie du virus

Le virus est constitué :

- D'un génome contenu dans de l'ARN ou de l'ADN, monocaténaire (1 seul brin) ou bicaténaire (2 brins)
- D'une capsidie sous forme hélicoïdale ou polyédrique qui est une structure protéique protégeant le génome
- D'une enveloppe (ou péplos) présente ou absente qui entoure la capsidie

(2) Multiplification virale :

Les virus ne possèdent aucun matériel de biosynthèse utile à la multiplication. Ils doivent donc introduire leur génome dans une cellule hôte afin d'utiliser ses propres éléments pour effectuer cette multiplication virale.

Le virus a besoin de plusieurs éléments clefs :

- L'ADN ou ARN, support de l'information génétique, contenue dans le virus
- Des acides aminés, acides gras, molécules organiques simples et sels minéraux qui servent de matière première pour la multiplication
- De l'énergie sous forme d'ATP indispensable aux réactions utiles à l'élaboration de clones
- Et enfin, des enzymes nécessaires pour catalyser ces différentes réactions.

La multiplication virale est définie en 6 étapes principales :

- L'attachement : Interaction entre les protéines de la capsidie (virus nus) ou les glycoprotéines du péplos (virus à péplos) avec les récepteurs nucléaires spécifiques de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.
- La pénétration : Entrée du virus dans la cellule hôte, par endocytose (virus nus) ou fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique suivie d'une lyse par formation de pores grâce aux glycoprotéines de l'enveloppe virale.
- La décapsidation : Libération du génome à l'intérieur de la cellule avec destruction de la capsidie virale.
- La réplication : Formation de plusieurs copies du génome dans le cytoplasme cellulaire, transcription de l'ARN messager et traduction par les ribosomes en protéines structurales.

- L'encapsidation : Assemblage des protéines structurales virales pour former la capsidie des nouveaux virus.
- La libération : Sortie des virus hors de la cellule par éclatement de cette dernière (virus nus) ou bourgeonnement (virus à péplos)^[8].

(3) Classification des virus d'intérêt médical

La classification des virus s'articule selon les propriétés physico-chimiques de ces derniers : la nature du génome (ADN ou ARN), la présence ou non d'enveloppe (virus nu ou enveloppé) et parfois la capsidie (symétrie et particularités).

On distingue les virus à ADN, et ARN de ceux possédant en plus une rétrotranscriptase (RT), les virus enveloppés des non enveloppés (dit « nu »)^[9].

De ces propriétés, on a construit une classification aux virus semblable à celle ci-dessous :

		Virus à ADN	
		Nu	Enveloppé
ADN monocaténaire		Parvoviridae	
ADN bicaténaire		Adenoviridae	Poxviridae
		Papillomaviridae	Herpesviridae
		Polyomaviridae	

Tableau 4. Classification des virus à ADN (<http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>)

		Virus à ARN	
		Nu	Enveloppé
ARN monocaténaire +		Picornaviridae	Flaviviridae
		Caliciviridae	Togaviridae
		Astroviridae	Coronaviridae
ARN monocaténaire -			Enveloppé ARN non segmenté
			Paramyxoviridae
			Rhabdoviridae
			Filoviridae
			Enveloppé ARN segmenté
			Orthomyxoviridae
			Arenaviridae
			Burynaviridae
			Enveloppé ARN circulaire
		Deltaviridae	

ARN bicaténaire +/-	Nu segmenté	
	Reoviridae	

Tableau 5. Classification des virus à ARN (<http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>)

	Virus à RT	
ADN bicaténaire	Hepadnaviridae	
ARN +	Retroviridae	

Tableau 6. Classification des virus à RT (<http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>)

3. Champignons

Les champignons sont des organismes eucaryotes, hétérotrophes (dégradent la matière organique de l'environnement pour produire sa propre énergie) et absorbotrophes (ingèrent la matière organique par absorption) ^[10].

(1) Morphologie

Ils sont le plus souvent composés de filaments multicellulaires nucléés qui se ramifient pour former l'hyphe et parfois composés d'une cellule unique dans le cas des levures.

On caractérise ces filaments de siphonnés, car les cloisonnements entre les différentes cellules sont imparfaits ou absents chez les champignons inférieurs et de septés pour les champignons supérieurs.

Les cellules sont entourées d'une paroi de chitine. L'ensemble de ces hyphes constitue quant à eux le mycélium.

Les champignons sont des organismes eucaryotes pluricellulaires dont l'élément caractéristique est le thalle. Il est formé de cellules cylindriques appelées hyphes et constitue le mycélium.

Les champignons sont des eucaryotes, thallophytes, hétérotrophes, non photosynthétiques et leur paroi contient de la chitine ^[11].

(2) Multiplication

La reproduction est sexuée ou non mais se fait systématiquement par l'intermédiaire de spores (méiospores ou mitospores). La multiplication des champignons s'effectue par méiose avec des méiospores ou par mitose avec des mitospores ^{[12][13]}.

(3) Classification

Concernant la classification des champignons, nous ne citerons que les 2 groupes majeurs présents dans l'environnement, car les champignons n'étant pas en cause dans les infections urinaires nous ne développerons rien à ce sujet par la suite.

On distingue :

- Les macromycètes (champignon souvent pourvu d'un pied et d'un chapeau) et
- Les micromycètes qui regroupent notamment les champignons pathogènes chez l'Homme (levures, moisissures...) ^{[14][15][16]}.

4. Mode de transmission des micro-organismes

Les bactéries sont les principaux micro-organismes en cause dans les infections urinaires, nous nous consacrerons donc essentiellement à ces dernières dans le reste de l'exposé.

Les bactéries sont transmises à l'hôte soit de façon directe (par contact direct avec l'un des réservoirs de bactéries (homme, animaux, environnement)), ou indirecte (par l'intermédiaire d'un objet, aliment ou eau... contaminé).

Une fois transmise, la bactérie peut interagir de 3 façons avec son hôte.

Elle peut :

- Uniquement être en transit (absence d'implantation de la bactérie sur l'hôte),
- Coloniser l'hôte sous forme de portage sain (implantation de la bactérie sur l'hôte sans dommage pour ce dernier)
- Infecter l'hôte et déclencher la maladie (implantation de la bactérie sur l'hôte avec dommage pour ce dernier) ^[17].

Dans le cas de l'infection, la bactérie doit pénétrer dans l'organisme afin de pouvoir infecter son hôte. La pénétration s'effectue par adhésion de la bactérie directement sur la cellule hôte, par translocation du milieu extérieur ou d'un compartiment de l'organisme vers un autre.

L'Adhésion

L'adhésion confère une première étape quasi incontournable pour générer une colonisation bactérienne. Ce procédé fait interagir spécifiquement de l'adhésine (constituant ancré à la surface des bactéries) avec le récepteur spécifique cellulaire de l'hôte.

Une adhésine est spécifique d'un récepteur cellulaire. Comme il existe un grand nombre de récepteurs cellulaires différents, il existe un grand nombre d'adhésines différentes, mais on peut les classer en 2 groupes distincts :

- Les pili ou fimbriae : adhésines filamenteuses dont l'extrémité adhérente reconnaît un récepteur cellulaire
- Les adhésines non fimbriales : protéines de surface qui se fixent directement sur le récepteur cellulaire ou par l'intermédiaire d'une fibronectine synthétisée par l'hôte.

Cas particulier : Il existe une forme d'adhésion qui n'utilise pas d'adhésine : le bio-film. Certaines bactéries sécrètent dans le milieu extérieur des polysaccharides ap-

pelés slime qui permettent la formation d'un biofilm. Celui-ci permet l'adhésion des bactéries en amas aux surfaces cellulaires pour se protéger de l'action des ATB et de la phagocytose ^[17].

La Translocation

La translocation bactérienne est le mécanisme de passage de bactérie d'origine digestive au travers de la muqueuse intestinale en transition vers les ganglions mésentériques et à destination d'organes à distance par dissémination systémique lymphohématogène.

Les facteurs supposés être impliqués dans la translocation bactérienne sont les suivants :

- Altération de la barrière muqueuse intestinale par atrophie due à un repos digestif (ex : nutrition parentérale) ou par lésion due à une brûlure, pancréatite, péritonite...
- Altération de la microflore intestinale et multiplication secondaire à ce phénomène d'entérobactéries par administration d'ATB
- Anomalies des défenses immunitaires
 - o Par défaut de macrophages et des cellules CD8+ et CD4+ vecteur de la réponse innée des lymphocytes T
 - o Ou encore par altération de la sécrétion d'immunoglobulines A qui neutralisent les micro-organismes au niveau des muqueuses.

C. Genèse de l'infection

Le déroulement de l'infection se fait en plusieurs étapes après transmission à l'hôte :

- Tout d'abord la colonisation par adhésion de la bactérie aux cellules de l'hôte.
- Ensuite vient, l'invasion par franchissement de la barrière cutané-muqueuse suivie d'une multiplication bactérienne au niveau de la porte d'entrée et du développement d'une inflammation localisée.
- Enfin, on peut observer une dissémination ou non par voie sanguine ou lymphatique de la bactérie pouvant générer un foyer infectieux secondaire (endocardite, ostéite, méningite...) ^{[17] [18] [19] [20] [21]}.

D. Facteurs de risque

Il existe des facteurs de risque favorisant la survenue d'infection urinaire (IU). Ils peuvent être endogènes (propre à l'hôte) ou exogènes (indépendant de l'hôte) ^{[17] [22]}.

1. Facteurs de risque endogènes

L'Homme est plus ou moins sujet aux infections en fonction de divers critères.

Chez la femme, la faible longueur de l'urètre, la modification de l'acidité vaginale par diminution des œstrogènes et des sécrétions vaginales post-ménopausique, le prolapsus par une mauvaise vidange de la vessie ou encore la grossesse qui

comprime l'utérus et obstruction des uretères sont des facteurs de risque endogènes favorisant les IU.

Chez l'homme, l'augmentation du volume prostatique qui génère une mauvaise vidange de la vessie peut aussi favoriser les IU.

2. Facteurs de risque exogènes

L'hygiène de vie, la défaillance des moyens de défense ou les facteurs de pathogénicité des bactéries peuvent favoriser aussi la survenue d'IU.

En effet, il existe différents moyens de défense chez l'hôte pour se protéger des micro-organismes (barrière cutanéomuqueuse, immunité innée et acquise...). En cas de défaillance de l'une d'elles, les micro-organismes peuvent plus facilement adhérer, envahir les muqueuses, et se multiplier.

Du côté des bactéries, il existe des facteurs de pathogénicité propre à une bactérie donnée favorisant le processus d'infection. Ces facteurs peuvent faciliter la colonisation et l'invasion ou permettre d'échapper aux défenses de l'hôte (complément, phagocytose, Anticorps), ou d'endommager directement ses barrières. Chez la femme, certaines habitudes du quotidien peuvent même être un facteur de risque : l'utilisation de produits d'hygiène qui déséquilibrent la flore vaginale, des rapports sexuels trop fréquents, l'utilisation de spermicide...

3. Physiopathologie

Ces facteurs de risque peuvent engendrer une infection. Le plus souvent la bactérie en cause est *E. coli*. Pour ce passage nous prendrons l'exemple de la physiopathologie de cette bactérie.

En situation normale, l'arbre urinaire est stérile. La seule porte d'entrée est l'extrémité distale de l'urètre. En effet, cette extrémité est en contact avec les bactéries de la flore digestive (entérobactéries, *streptocoques*, bactéries anaérobies), de la flore cutanée (*staphylocoques coagulase négative*, corynébactéries) et de la flore génitale (lactobacilles chez la femme).

Un équilibre est effectif entre les défenses de l'organisme et la présence de bactéries, mais cette homéostasie peut être brisée par déficit des défenses de l'hôte ou par développement dans la flore urétrale d'une bactérie uropathogène.

Au début, on observe une colonisation du tube digestif au niveau de l'aire péri-urétrale par une souche uropathogène. La bactérie va accéder à la porte d'entrée (l'urètre) et migrer vers la vessie, puis éventuellement le long de l'uretère vers le rein. Ces souches d'*E. coli* pathogènes se distinguent de ceux de la flore commensale par la présence de facteurs de virulence et l'association de certains sérotypes (O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18, O75).

Les gènes de virulence associés à ces souches sont répartis en blocs de virulence ou « îlots de pathogénicité » (PAI). La perte ou l'acquisition d'un PAI par transfert de gène transforme une bactérie pathogène en une bactérie non pathogène ou inversement.

Ces souches d'*E. coli* uropathogènes possèdent de nombreux facteurs de virulence

codés par les PAI. Plusieurs PAI ont pu être décrits comme notamment celui décrit la composition des PAI associés aux UPEC (Uropathogen *E. coli*) (PAI II J96 (110kb) contenant les gènes hly, papGIII, cnf1 et hra)^[23].

E. Définitions colonisation/infections urinaires

Pour bien comprendre ce qui va être évoqué, nous allons reposer les définitions de colonisation, et celles des diverses infections urinaires définies par la Société de pathologie infectieuse de la langue française (SPILF) dans ses recommandations afin de différencier les pathologies de l'appareil urinaire.

En effet, il est important de ne pas confondre une colonisation asymptomatique qui en principe ne doit pas être traitée avec une infection symptomatique dont la prise en charge requière le plus souvent une antibiothérapie.

De plus, la prise en charge des pathologies qui comportent des risques de complications est différente de celles qui n'en ont pas. Dans les recommandations de la SPILF, le terme d'IU à risque de complications (remplaçant le terme d'IU compliquée) préconise une prise en charge particulière avec une stratégie thérapeutique précisément adaptée.

Enfin, des précisions concernant la définition du sujet âgé ont été apportées et le diabète a été exclu dans la liste des facteurs de risque de complication.

Ces changements ont permis de revoir les facteurs de comorbidité (troubles ou maladies associées qui diminuent le pronostic vital du patient) de l'infection urinaire et de les définir précisément :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire quelle qu'elle soit
 - Résidu vésical,
 - Lithiase,
 - Tumeur,
 - Acte récent...
- Sexe masculin
- Grossesse
- Immunodépression grave
 - Immuno-modulateurs,
 - Cirrhose,
 - Transplantation...
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30mL/min)
- Sujet âgé > 75 ans, ou > 65 ans avec au moins 3 des critères de fragilité (ou critères de Fried : perte de poids involontaire au cours de l'année en cours, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite)^[24].

1. Colonisation urinaire

La colonisation urinaire est une situation de portage sans signe clinique associé où l'on met en évidence un micro-organisme lors d'un prélèvement urinaire effectué en situation d'asepsie.

Il n'y a pas de seuil de bactériurie sauf chez le cas de la femme enceinte ($\geq 10^5$ UFC/mL).

2. Cystite simple aiguë (CSA)

Une CSA peut être suspectée après l'apparition plus ou moins brutale des signes cliniques suivants :

- Brûlures et douleurs à la miction
- Pollakiurie
- Mictions impétueuses.

Ils peuvent être associés ou non entre eux et être accompagnés d'hématurie dans 30% des cas.

L'évocation potentielle d'une CSA est systématiquement accompagnée d'une vérification de l'absence de facteurs de risque ou de pyélonéphrite aiguë frustrée (absence ou présente sous forme atténuée des symptômes habituels de la pathologie).

3. Cystite à risque de complication

Toute cystite associant des signes cliniques évocateurs d'une anomalie urologique sous-jacente est désormais définie comme cystite à risque de complication.

4. Cystite récidivante

La cystite récidivante est toujours caractérisée par 4 épisodes au minimum de cystite sur une période de 12 mois.

5. Pyélonéphrite aiguë simple (PAS)

Le diagnostic de la pyélonéphrite est moins simple à poser que celui de la cystite pour plusieurs raisons :

- Les signes cliniques ne sont pas présents chez tous les patients.
- On y retrouve parfois des formes frustrées (fébricules et lombalgies provoquées uniquement).
- Il existe des tableaux cliniques où les signes digestifs prédominants vis-à-vis des signes urologiques évocateurs.

Pourtant, en clinique, on définit tout de même un certain nombre de signes :

- Fièvre, frissons
- Douleurs des fosses lombaires, unilatérales à irradiation descendante vers les organes génitaux, spontanées ou provoquées lors de l'examen clinique.

6. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication

Dans le cas de la pyélonéphrite, le risque de complication intervient dès lors que l'un des critères suivants accompagne les signes cliniques définis auparavant dans la PAS:

- Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...),
- Sexe masculin,
- Grossesse,
- Immunodépression grave,
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance à la créatinine < 30 mL/min),
- Sujet âgé > 65 ans avec ≥ 3 critères de fragilité (définis ci-dessus) ou > 75 ans.

7. Pyélonéphrite aiguë grave

La notion de gravité dans le cadre d'une pyélonéphrite aiguë est définie comme telle si on est en présence de :

- Sepsis grave
- Choc septique
- Nécessité de drainage chirurgical ou intervention par aggravation d'un sepsis post-opérationnel

8. Infection urinaire masculine

Dans le cadre des infections urinaires chez l'homme, la SPILF modifie le terme de « prostatite aiguë » par celui « d'infection urinaire masculine » afin de mettre en évidence la diversité des présentations cliniques de cette affection.

La définition ne prend en compte que les tableaux symptomatiques datant de moins de 3 mois décrivant seul ou en association les symptômes suivants :

- Pollakiurie,
- Dysurie,
- Brûlures mictionnelles,
- Douleurs pelviennes spontanées ou provoquées par toucher rectal,
- Rétention aiguë d'urine,
- Fièvre.

9. Infection urinaire au cours de la grossesse

Chez la femme enceinte, les bactériuries des voies urinaires ont une prise en charge particulière. Elles peuvent être asymptomatique (colonisation urinaire) ou symptomatique (cystite et pyélonéphrite gravidique).

Chez la femme enceinte, toute bactériurie est qualifiée « à risque de complications » et sont toutes traitées.

Les définitions et la symptomatologie en cas de cystite et de pyélonéphrite chez une femme enceinte est la même que celles définies pour une femme non enceinte.

Seule différence, chez la femme enceinte les colonisations (au seuil de bactériurie > 10⁵ UFC/mL) prévoient une prise en charge médicamenteuse.

F. Dépistage des infections urinaires

La bandelette urinaire permet de rechercher dans les urines la présence de leucocytes et/ou de nitrites.

Il a une valeur diagnostique différente en fonction du sexe du patient :

- Chez la femme symptomatique, la valeur prédictive négative est > 95%. La négativité de la bandelette urinaire permet d'écarter le diagnostic d'infection urinaire et rend l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) inutile. Il faut penser à un autre diagnostic.
- Chez l'homme symptomatique, la bandelette urinaire (BU) n'écarte pas le diagnostic de l'infection urinaire si elle est négative.

En revanche sa valeur prédictive positive joue un rôle dans la confirmation de l'infection urinaire.

- o En cas de présence de leucocytes **OU** de nitrites dans les urines, la valeur prédictive positive est d'environ 92%
- o En cas de présence de leucocytes **ET** de nitrites dans les urines, la valeur prédictive positive est > à 90%

Un ECBU systématique est à prévoir pour toutes BU positives.

L'intérêt principal de la BU réside dans l'orientation diagnostique.

Elle est simple d'utilisation, peu coûteuse, facile à effectuer et le résultat est très rapide, mais elle a ces limites comme tous tests de dépistage :

- Seuils de détection (10⁴ leucocytes/mm² et 10⁵ UFC/mL pour les bactéries)
- Test des leucocytes
 - o Présence de faux-positifs par contamination par la flore vaginale ou présence de *Trichomonas*
 - o Présence de faux-négatifs en cas de glycosurie, cétonurie ou protéinurie importante, de présence de certaines molécules (acide borique, acide ascorbique ou acide oxalique) ou de certains médicaments (céphalosporines 1ère génération, tétracyclines, nitrofurantoïne ou gentamycine)
- Test des nitrites
 - o Présence de faux-négatifs en cas de bactériurie faible, de régimes restreints en nitrates, de pH urinaire acide, de traitement par diurétique ou par acide ascorbique.

Modalités de prélèvement

On prélève de préférence le matin car les urines sont plus concentrées. Pour les prélèvements en journée on demande au patient de ne pas boire dans les 4 heures précédant le prélèvement.

On élimine le premier jet (20 premiers mL) afin d'éviter les souillures de la flore cutanée ou urétérale, puis on recueille dans un flacon les 20-30 mL suivants sans

toucher l'intérieur du récipient pour conserver la stérilité.

Quand on effectue une BU dans le cadre d'une infection urinaire, 2 éléments principaux sont recherchés dans les urines du patient :

- Les leucocytes : Mise en évidence de l'activité de la leucocyte estérase produite par les polynucléaires neutrophile détermine une leucocyturie (> 10 leucocytes/ mL)
- Les nitrites : présence de nitrites dans les urines ($> 0,3$ mg de nitrites/mL) par la mise en évidence de l'activité des nitrates réductases (transformation de nitrates en nitrites) produites essentiellement par les entérobactéries.

La leucocyturie témoigne d'une infection et la présence de nitrites précise que la bactérie en cause est une entérobactérie.

Suite à une BU positive, on procède systématiquement à un ECBU et à l'antibiogramme (ATBg) pour caractériser la bactérie mis en cause dans cette infection et son profil de résistance.

L'ECBU comprend deux étapes :

- La cytologie : Comptage des cellules et des hématies/mL ou mm^3 (seuil leucocyturie et hématurie $> 10^4/\text{mL}$ ou $10/\text{mm}^3$)
- La bactériologie : Identification et quantification des germes présents en UFC/mL

Examens complémentaires à prévoir

Colonisation urinaire

Il n'existe que 2 situations où le dépistage et le traitement sont prévus : avant une procédure urologique invasive ou chez la femme enceinte à partir du 4^{ème} mois.

On ne dépiste pas les femmes en dehors de la grossesse et les hommes car l'évolution en IU est rare et il n'y a aucune conséquence au long terme pour le rein [25].

Cystite simple aiguë

L'épidémiologie concernant la CSA est parfaitement connue et le risque de résistance étant tellement faible que seule la BU est recommandée comme examen de dépistage.

Cystite aiguë à risque de complication

Dans la cystite aiguë, on préconise d'effectuer une BU. S'il s'avère qu'il y ait un risque de complication comme évoquée plus haut dans les définitions, on réalise systématiquement un ECBU.

La discussion de la conduite à tenir s'effectue au cas par cas en fonction des facteurs de risque détectés chez le patient.

En l'absence d'immunodépression grave, devant une BU négative on effectue un diagnostic différentiel.

Cystite aiguë récidivante

La cystite aiguë récidivante concerne les femmes qui ont eu 4 épisodes de cystites (ou plus) sur une période de 12 mois.

La BU est faite systématiquement par la patiente elle-même ou au laboratoire.

Dans le cas des premières récurrences, on couple systématiquement un ECBU à la BU afin d'établir s'il s'agit d'une récurrence (cystite à souches différentes) ou d'une rechute (cystite à souches identiques) auquel cas on recherchera par la suite un risque de complication non détecté à ce jour.

Dans le cas de récurrences suivantes, on n'effectue pas d'ECBU sauf en cas de non réponse au traitement probabiliste.

Les investigations complémentaires éventuelles à effectuer sont discutées au cas par cas durant une commission pluridisciplinaire en fonction des facteurs de risque présents chez la patiente (anomalie anatomique, iatrogénie, dysfonctionnement mictionnelle, obstructions des voies urinaires...).

Pyélonéphrite aiguë simple

La BU est utilisée lors de la suspicion de PAS pour confirmer (BU positive) ou infirmer (BU négative) le diagnostic. En cas de BU négative, on recherche une autre étiologie correspondant aux symptômes.

En l'absence de signe de gravité, l'antibiothérapie (ATBth) probabiliste n'est pas indiquée, car d'une part on risque de générer des clones plus résistants que la bactérie initialement incriminée et d'autre part on ne pourra pas effectuer de désescalade thérapeutique. L'ECBU est réalisé et un ATBg est demandé afin de prévoir une ATBth documentée adaptée au profil de résistance de la bactérie identifiée sans provoquer l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR).

Pyélonéphrite aiguë à risque de complication

La BU et l'ECBU avec ATBg sont demandés en urgence. On accompagne ces derniers par des examens complémentaires tels que la quantification de l'urée dans le sang et de la créatininémie afin de détecter une éventuelle altération de la fonction rénale. La CRP (C-Reactive protein) sanguine est aussi demandée pour suivre l'évolution de l'infection.

Enfin un uroscan est recommandé dans les 24h pour vérifier l'absence d'abcès ou d'obstacle.

Pyélonéphrite aiguë grave

Comme dans le cas d'une suspicion de PA à risque de complication, la BU, l'ECBU, l'ATBg, la quantification d'urée dans le sang, la créatininémie et la CRP sanguine sont demandés en urgence.

Au vu du facteur de gravité supplémentaire (sepsis grave, choc septique), la SPILF recommande aussi un bilan de la numération formule sanguine (NFS) pour voir l'état des constantes et des hémocultures systématiquement pour écarter une septicémie éventuelle.

Au même titre que le cas précédent (Pyélonéphrite aiguë à risque de complication) et la gravité associée à ce cas, l'uroscan est recommandé le plus rapidement (délai

minimum de 24h).

Infection urinaire masculine

Chez l'homme la BU est un outil au diagnostic. Elle a une forte valeur prédictive positive (>85%). Elle confirme de diagnostic si les signes cliniques y sont associés.

Quel que soit le résultat de la BU, un ECBU est réalisé.

Le seuil de bactériurie dans la prostatite aiguë est posé à 10^3 UFC/mL et le dosage de PSA (antigène spécifique prostatique) n'est pas recommandé car il est d'évolution inconstante.

On effectue des hémocultures qu'en cas de fièvre pour confirmer une infection en l'absence de résultat concluant de l'ECBU.

Infection urinaire au cours de la grossesse

En cas de suspicion de colonisation urinaire gravidique, les recommandations prévoient de faire une BU. La valeur prédictive négative est toujours considérée comme bonne et justifie, encore à ce jour, son utilisation pour le dépistage de colonisation. Une BU positive est suivie systématiquement par un ECBU au seuil de bactériurie de 10^5 UFC/mL et d'un ATBg.

En cas de signes cliniques de cystite chez une femme enceinte, on effectue un ECBU avec un ATBg au seuil de leucocyturie $\geq 10^4$ /mL et au seuil de bactériurie différent en fonction des souches présentes dans les urines :

- seuil $\geq 10^3$ pour *E. coli* et *S. saprophyticus*
- seuil $\geq 10^2$ pour les autres entérobactéries, entérocoques, *C. urealyticum*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*...

On valide le diagnostic de cystite gravidique si l'on est en présence d'un tableau clinique évocateur ainsi qu'une leucocyturie et une bactériurie significative.

Les cas de pyélonéphrite aiguë gravidique semblent engendrer un risque accru de prématuré et responsables de sepsis chez la mère d'origine urinaire selon certaines études récentes. En cas de signes évocateurs de pyélonéphrite aiguë, on effectue systématiquement un ECBU et un ATBg. Les hémocultures sont réalisées uniquement en cas de pyélonéphrite grave, car leur intérêt dans les autres cas est débattu. On préconise un bilan sanguin en complément (NFS, créatininémie et CRP). L'échographie des voies urinaires est recommandée en cas de signes de gravité ou d'hyperalgie afin d'écartier un risque d'obstacle urinaire ou de le drainer. En complément, un avis obstétrical est systématiquement demandé ^[24].

II. Épidémiologie

Le chapitre qui va suivre est axé sur le sujet pur de notre exposé. L'infection urinaire, les résistances bactériennes qui y sont associées, leur mécanisme d'action, leur évolution, les actions mises en place et les textes publiés (recommandation de la SPILF sur les infections urinaires communautaires) pour freiner l'évolution des phénomènes de résistance et une meilleure prise en charge des infections urinaires.

A. Mécanismes de transfert de gènes

1. Transformation

Après la lyse d'une bactérie « donatrice », l'ADN est libéré. Il peut se fixer sur une bactérie « réceptrice » et y pénétrer. Une fois dans le cytoplasme de la bactérie « réceptrice », il s'en suit une phase de recombinaison génétique avec incorporation de l'ADN de la bactérie « donatrice » dans celui de la bactérie « réceptrice ». Grâce à la transformation, la bactérie « réceptrice » acquiert de nouveaux caractères génétiques pouvant générer une résistance aux ATB par transmission de gènes de résistance.

2. Conjugaison :

La conjugaison correspond au transfert d'un fragment d'ADN d'une bactérie « donatrice » vers une bactérie « réceptrice » d'espèce identique après contact et appariement entre elles. La bactérie « donatrice » doit posséder un facteur de fertilité (facteur F) permettant de synthétiser les pili sexuels indispensables à la formation d'un pont cytoplasmique. Le transfert d'ADN s'effectue via ce pont en sens unique : de la bactérie « donatrice » vers la bactérie « réceptrice ». Ce mécanisme peut mettre en jeu des gènes de résistance présents dans l'ADN transféré et par ce biais conférer à la bactérie un ou des mécanismes de résistances aux ATB.

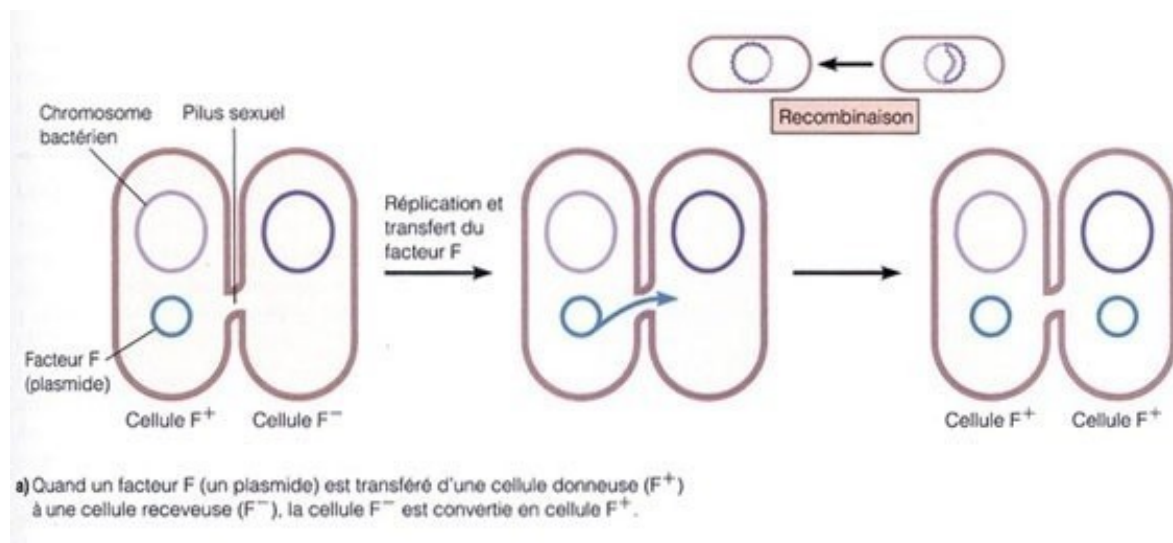


Figure 6. Mécanisme de conjugaison

(<http://www.jpboeret.eu/biologie/index.php/microbiologie/80-transformation-conjugaison-et-transduction>)

3. Transduction :

La transduction correspond au transfert d'un fragment d'ADN d'une bactérie « donatrice » à une bactérie « réceptrice » par l'intermédiaire d'un vecteur appelé bactériophage (virus qui se sert d'une bactérie pour se reproduire). Le bactériophage

peut être virulent ou tempéré.

Dans les cas d'un bactériophage virulent, il va infecter la bactérie, y intégrer son ADN, se multiplier (ou être répliqué par la cellule hôte) et la lyser pour libérer les bactériophages dans l'organisme. C'est le cycle lytique.

Dans le cas d'un bactériophage tempéré (ou prophage), il va infecter une bactérie dite lysogène. Son ADN s'intègre dans le chromosome bactérien de façon silencieuse (facteur lytique non exprimé). L'ADN viral intégré au chromosome bactérien est répliqué et transmis aux nouvelles bactéries. C'est le cycle lysogénique.

Le passage du cycle lysogénique au cycle lytique est possible de façon spontanée ou provoquée (UV, irradiation...). L'ADN du prophage se libère du chromosome bactérien, devient virulent et se multiplie avant de provoquer la lyse de la cellule.

Lors de la libération de ces nouveaux prophages, ils peuvent emporter des gènes de résistance avec eux. Ils pourront ainsi les libérer dans une nouvelle bactérie lysogénique et lui faire acquérir des gènes de résistance.

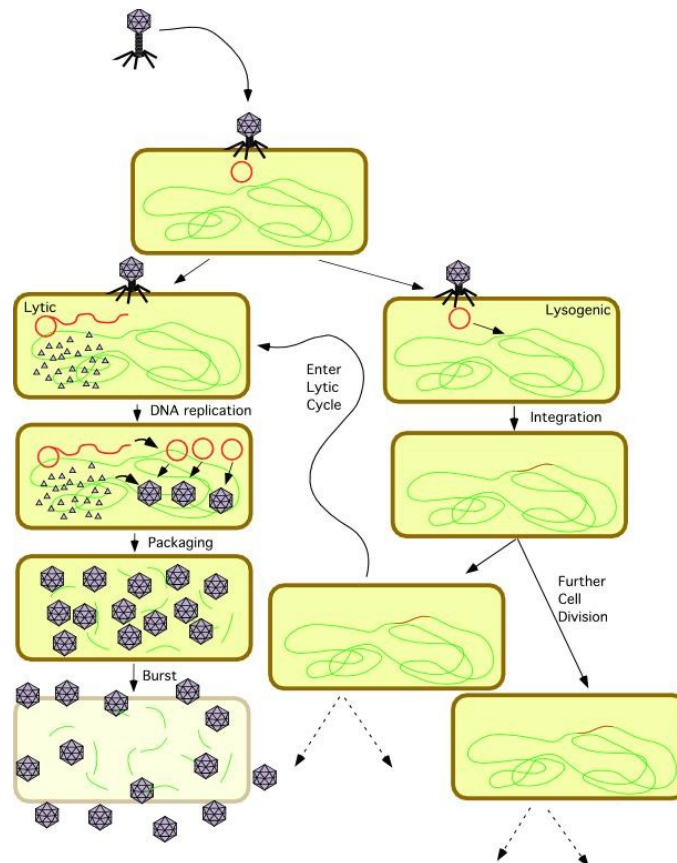


Figure 7. Mécanisme de transduction

(<http://www.jpboeret.eu/biologie/index.php/microbiologie/80-transformation-conjugaison-et-transduction>)

4. Les plasmides :

Les plasmides sont des petits ADN bicaténaires, circulaires, libres dans le cytoplasme de la bactérie. Ils diffèrent de l'ADN chromosomique, car leur répllication est autonome et ils ne sont pas indispensables au métabolisme bactérien. Leur

transmission est effectuée par conjugaison ou par transduction et peuvent coder pour des gènes permettant la synthèse de protéines à propriétés biologiques diverses (résistance aux ATB, aux antiseptiques, aux bactériophages...).

5. Les transposons et la transposition

La transposition correspond à l'intégration d'un fragment d'ADN appelé transposon. Il est constitué sur l'une des extrémités d'une séquence nécessaire à son insertion que l'on retrouve en séquence inversée à l'autre extrémité. Il possède aussi les gènes nécessaires à la transposition ainsi qu'un fragment central de gènes spécifiques (Exemple : gènes de résistance aux ATB). La transposition peut être effectuée aussi bien, sur de l'ADN chromosomique, que sur un plasmide ^[26].

B. Mécanismes de résistance aux ATB

Les différentes classes d'ATB ont chacune pour cible différents constituants de la cellule bactérienne : la paroi, l'ADN, la membrane ou encore les ribosomes. Ainsi on peut répartir les classes d'ATB en quatre groupes en fonction de leur cible d'action comme le décrit le tableau ci-dessous.

Cible d'action	Classe d'antibiotique actif sur la cible
L'ADN	Quinolones
	Rifamycines
	Nitroimidazolés
	Sulfamides
La paroi	β-lactamines
	Glycopeptides
	Fosfomycine
Les membranes	Polymyxines
	Lipopeptides
Les ribosomes	Aminosides
	Macrolides
	Kétolides
	Lincosamides
	Synergistines
	Tétracyclines
	Acide fucidique
	Phénicolés
Oxazolidinone	

Tableau 7. Classification des antibiotiques en fonction de sa cible d'action

Pour être efficace et actif sur la bactérie, un ATB doit valider 3 conditions : pouvoir pénétrer la cellule pour atteindre son site d'action, y accéder à concentration suffisante et enfin reconnaître correctement sa cible. Ces 3 conditions remplies, la bactérie pourra être détruite.

En revanche, pour contrer l'action des ATB, certaines bactéries possèdent des mécanismes de résistance innés qui vont les empêcher de remplir ces conditions. On dénombre 4 mécanismes de résistance distincts : l'imperméabilité, l'inactivation enzymatique, l'efflux et la modification de la cible. Ils peuvent être indépendants ou associés entre eux chez une même bactérie.

1. L'imperméabilité

Ce mécanisme n'est pas présent chez les bactéries GRAM positif car l'imperméabilité est due à une modification du nombre ou de l'altération des porines de la membrane externe des bactéries ; or les bactéries GRAM positif ne possèdent pas de membrane externe.

Chez les bactéries GRAM négatif, la membrane externe surmontée de LPS constitue une barrière naturelle à la pénétration des ATB. Cependant, il existe des porines hydrophiles qui traversent la membrane externe et permettent le passage d'ATB.

Certaines mutations peuvent entraîner :

- Une diminution de nombre de porines ou même altérer leur perméabilité
- Une inactivation du mécanisme oxydatif nécessaire au transport actif de certains ATB

2. L'inactivation enzymatique

Ce mécanisme met en jeu des enzymes propres à l'espèce bactérienne considérée. Elles vont inactiver l'ATB par modification ou hydrolyse.

Il en existe plusieurs : les enzymes inactivant les phénicolés, celles inactivant les aminosides ou encore celles qui inactivent à la fois les macrolides, les lincosamides et les streptogramines. Mais les enzymes qui illustrent plus spécifiquement le sujet du jour sont les β -lactamines.

3. L'efflux

Ce mécanisme permet d'avoir une concentration intracellulaire limitée en ATB par excréation rapide de ce dernier hors de la cellule. L'ATB n'atteignant pas la concentration minimum inhibitrice (CMI), il est résistant à cette bactérie.

4. La modification de la cible

Ce mécanisme modifie la cible des ATB empêchant leur fixation donc leur action sur la bactérie ciblée. Par exemple, on peut observer une altération de la synthèse des acides nucléiques par modification de l'ADN gyrase (enzyme indispensable intervenant dans la répllication de l'ADN bactérien). Cette enzyme modifiée est insensible aux quinolones ^{[27] [28]}.

C. Résistance EBLSE, EPC et évolution

La bactérie la plus incriminée dans les IU est *E. coli* (80% des cas) devant *Proteus*, *Staphylococcus* et *Klebsiella*. Elle est aussi en cause dans bon nombre d'infections digestives et dans certains cas de méningite. Dans ce chapitre nous étudierons le profil de cette bactérie, ses capacités de résistance (Entérobactérie à β -lactamases à spectre étendu (EBLSE), Entérobactérie productrice de carbapénèmases (EPC)) et l'évolution de ces résistances dans le temps ^[29]^[30].

1. *E. coli*, une bactérie à l'origine de nombreuses infections

E. coli est un bacille GRAM négatif qui appartient à la famille des Enterobacteriaceae. Elle mesure 1-1,5 μ m de largeur sur 2-6 μ m de longueur. Elle fut isolée pour la première fois en 1885 par le Docteur Theodor Escherich.

Elle est présente dans la flore commensale intestinale humaine et indispensable à l'équilibre et le bon fonctionnement de notre intestin. Par ailleurs, *E. coli* peut être aussi responsable de diverses maladies infectieuses (IU, infections digestives, méningites) du fait des différents pathovars d'*E. coli* présent dans l'environnement.

Il en existe 5 à l'origine d'infections digestives :

- *E. coli* entérotoxinogènes (ECET) responsables de diarrhée aiguë souvent accompagnée de déshydratation chez l'enfant de moins de 3 ans et de la « turista »
- *E. coli* entéroinvasives (ECEI) responsables de syndromes dysentériques (fièvre, crampes abdominales, nausées et diarrhées aqueuses)
- *E. coli* entéropathogènes (ECEP) responsables de gastro-entérites chez l'enfant de moins de 2 ans
- *E. coli* entérohémorragiques (ECEH) responsables de colites hémorragiques
- *E. coli* entéroaggrégatives (ECEAgg) responsables de retard de croissance et de diarrhées persistantes.

Il est à noter que toutes les souches d'*E. coli* sont pathogènes en dehors du tube digestif (Ceci est aussi vrai au niveau l'arbre urinaire dépourvu d'*E. coli* à l'état physiologique).

La contamination est généralement observée par l'ingestion d'aliments contaminés, mangés cru ou pas assez cuit (viande pas assez cuite, lait cru...).

Au niveau urinaire, la transmission bactérienne est observée le plus souvent par passage de l'anus (colonisé par *E. coli*) vers les voies urinaires. Ce phénomène est d'autant plus souvent observé chez la femme du fait de la proximité de l'anus et de la vulve. La bactérie migre le long du tractus urinaire pour se fixer à la paroi de la vessie (cystite) ou des reins (pyélonéphrite) avant de pouvoir y proliférer.

2. Bactéries multi-résistantes (BMR)

E. coli fait partie de la famille des entérobactéries dans laquelle on est susceptible d'observer des souches de bactéries multi-résistantes (BMR). L'émergence des BMR

remonte à la fin des années 80.

En pleine extension aujourd'hui, on peut déterminer un schéma très simple de la leur diversité.

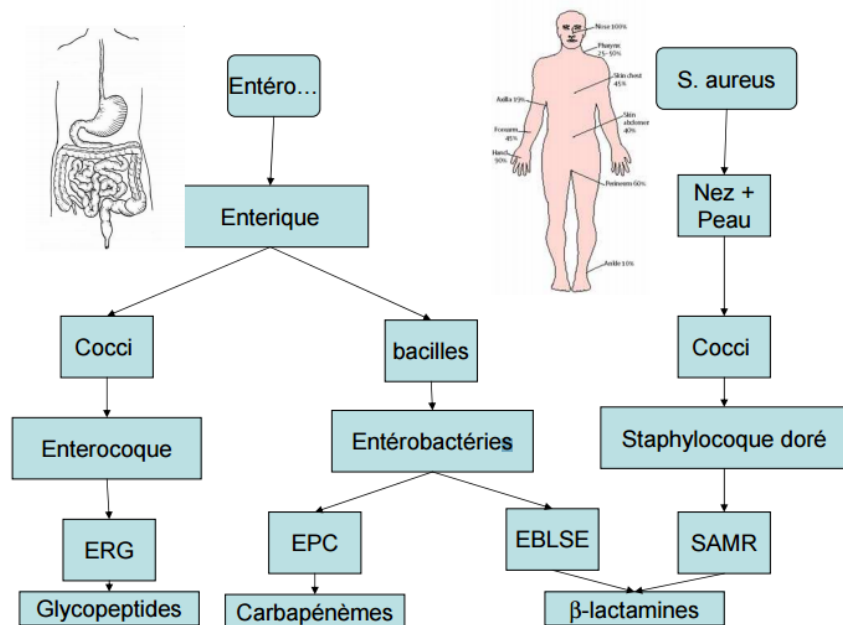


Figure 8. Épidémiologie générale des BMR (http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/congres/presentations/2012/2012_hp_2012/comm-Hocquet_HP-2012.pdf)

Au niveau de notre appareil digestif, on trouve 2 populations de bactéries pathogènes : les cocci et les bacilles.

Les cocci du tube digestif sont appelés Entérocoques et peuvent développer une résistance à la classe antibiotique des glycopeptides donnant naissance aux entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).

Les bacilles du tube digestif (qui nous intéresse dans cet exposé) sont appelés entérobactéries. Elles peuvent développer deux formes de résistance, l'une aux carbapénèmes donnant naissance aux entérobactéries résistants aux carbapénèmes (EPC) et l'autre aux β -lactamines donnant naissance aux entérobactéries à β -lactamases à spectre étendu (EBLSE).

D'autre part, au niveau nasal et cutané, on retrouve *Staphylococcus aureus*. Ces cocci communément appelés : staphylocoques dorés, peuvent aussi acquérir une résistance aux β -lactamines et par là même donner naissance aux staphylocoques résistants à la métilicine (SARM).

Ces 4 formes de résistance aux antibiotiques actuels (SARM, EBLSE, EPC et ERG) forment le groupe des BMR qui se trouvent être aujourd'hui le cheval de bataille des Autorités de Santé au niveau national, européen et mondial ^[31].

(1) β -lactamases

Plus précisément, les entérobactéries (avant de produire des EBLSE ou

carbapénèmases) ont développés une première forme de résistance vis-à-vis des ATB (les β -lactamases).

On peut classer les β -lactamases de 2 façons :

- La classification d'Ambler basée sur la structure moléculaire
- La classification de Bush, Jacoby et Medeiros basée sur le substrat des enzymes.

Pour notre exposé, nous retiendrons uniquement la classification d'Ambler. On y définit 4 groupes structuraux distincts classés par des lettres allant de A à D.

Bush-Jacoby-Medeiros group	Molecular class	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
			CA ^b	EDTA	
1	C	Cephalosporins	-	-	AmpC enzymes from gram-negative bacteria; MIR-1
2a	A	Penicillins	+	-	Penicillinases from gram-positive bacteria
2b	A	Penicillins, cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monobactams	+	-	TEM-3 to TEM-26, SHV-2 to SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	A	Penicillins	±	-	TEM-30 to TEM-36, TRC-1
2c	A	Penicillins, carbenicillin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Penicillins, cloxacillin	±	-	OXA-1 to OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	A	Cephalosporins	+	-	Inducible cephalosporinases from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	+	-	NMC-A from <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 from <i>Serratia marcescens</i>
3	B	Most β -lactams, including carbapenems	-	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA from <i>Bacteroides fragilis</i>

^a Ccase, cephalosporinase; PCcase, penicillinase; CXase, cefuroxime-hydrolyzing β -lactamase.

^b CA, clavulanic acid.

Tableau 8. Classification des β -lactamases selon Bus, Jacoby et Meideros (Bush et al., 1995)

La classe A, C et D sont de structure à base de sérine et la classe B sont des métallo-enzymes qui ont besoins d'Ions Zn^{++} pour fonctionner.

- La classe A est composée des pénicillinases, céphalosporinases mais aussi des EBLSE généralement inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases
- La classe B est composée des métallo- β -lactamases
- La classe C est composée des céphalosporinases peu ou pas inhibées par l'acide clavulanique.
- La classe D est composée des enzymes type OXAcilline (OXA) (dont certaines EBLSE)

Dans les années 60, la première β -lactamase plasmidique du type TEM fut découverte sur une souche d'E. coli (chez une patiente du nom de TEMoneira) et une β -lactamase de type SHV (SulfyHydryl Variable) chez les espèces *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli*. Ces 2 types de β -lactamase furent les premières d'une lignée de mutants de plus en plus résistants appelés EBLSE [32].

(2) EBLSE

Les β -lactamases type TEM et SHV ont été à l'origine des premières EBLSE découvertes : EBLSE dites « anciennes ». Par la suite, des β -lactamases (type Cefotaximase-Munich (CTX-M) ou encore OXA, *Serratia fonticola* (SFO), TLAhuicas Indiens (TLA)...) ne dérivant pas des β -lactamases ancestraux TEM et SHV furent observées : EBLSE dites « nouvelles ».

- Les « anciennes » EBSLE sont constituées des enzymes dérivant de type TEM et SHV (les premiers types de β -lactamases découverts) hydrolysant les pénicillines, les céphalosporines 1^{ère}, 2^{nde} (sauf la céfoxitine), 3^{ème} génération, et n'hydrolysent pas les carbapénèmes et sont sensible à l'acide clavulanique.
- Les « nouvelles » EBLSE sont constituées des enzymes ne dérivant pas des types TEM et SHV. Elles sont dénommées β -lactamases de type CTX-M ayant la caractéristique d'hydrolyser la cefotaxime.

Plus tard, on observe l'émergence d'autres EBLSE ne dérivant pas d'enzymes type TEM et SHV : certaines d'importance mineur (type SFO, TLA, *Pseudomonas* Extended Resistant β -lactamase (PER), Vietnamese Extended-spectrum β -lactamase (VEB), Brazil Extended-Spectrum β -lactamase (BES), Guiana Extended-Spectrum β -lactamase (GES) et BELgium extended-spectrum β -lactamase (BEL)) et d'autres EBLSE du groupe D (métallo-enzymes) de la classification d'Ambler de type OXA ayant la caractéristique d'être très faiblement inhibées par l'acide clavulanique [32].

(3) EPC

Après l'apparition et l'évolution croissante de souches à EBLSE de plus en plus résistantes, on a eu recours à l'utilisation massive d'ATB de la classe des carbapénèmes afin d'enrayer ce phénomène. L'utilisation excessive de cette classe d'ATB de derniers recours a eu pour effet d'émettre des souches mutantes résistantes à ces derniers.

Les carbapénèmes (Imipénème, ertapénème, méropénème, doripénème) sont des β -lactamines à spectre d'activité plus large que les autres β -lactamines. Ces molécules sont utilisées en milieu hospitalier et indiquées dans le traitement des infections à BMR liées aux soins.

Elles sont réparties dans 3 des 4 classes d'Ambler (A, B et D).

- Classe A (Enzymes type *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), GES) : Elles hydrolysent toutes les β -lactamines et totalement ou partiellement inhibées par l'acide clavulanique.
- Classe B (Métallo-béta-lactamases type Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase (VIM), ImiPenem (IMP), New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM)) : Elles hydrolysent très fortement les bêta-lactamines sauf aztréonam mais ne sont pas affectées par les inhibiteurs de type acide clavulanique.
- Classe D (Enzymes de type oxacilline (OXA-48, 163, 181)) : Elles hydrolysent fortement les carbapénèmes sauf les céphalosporines 3^{ème} génération (C3G) mais ne sont pas affectées par les inhibiteurs. En revanche, ces souches sont

souvent associées à d'autres EBLSE conférant un caractère multi-résistant conduisant régulièrement à une impasse thérapeutique.

L'émergence de ces souches EPC est aujourd'hui un problème de santé publique car les carbapénèmes restent parmi les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les BMR ^[33].

(4) Evolution des épisodes d'EBLSE et EPC

L'évolution des résistances bactériennes comme *E. coli* résistant aux C3G est en augmentation depuis 10 ans.

Entre 2005 et 2015, on a constaté dans les établissements de santé que le pourcentage de souches d'*E. coli* résistants aux C3G est passé de 1,4% en 2005 à 11,9% en 2015 dont 80% d'EBLSE.

De plus, en ville le constat est similaire : 1% de souches d'*E. coli* résistant aux C3G observés en 2005 contre 4% en 2015, soit une augmentation de + 3% en 10 ans. Ce phénomène montre bien que les souches résistantes qui étaient quasi exclusivement hospitalière tendent à se disséminer en ville aujourd'hui.

La tendance globale est à la recrudescence des souches EBLSE depuis 2008.

Concernant les EPC, le dernier bulletin épidémiologique de décembre 2015 de l'institut de veille sanitaire (InVS) témoigne que l'*E. coli* est l'une des bactéries les plus en cause dans les épisodes d'EPC en France (36 %) mais reste derrière *Klebsiella pneumoniae* (58%).

Le mode de résistance le plus invoqué est de type OXA-48 (78%) loin devant les autres (NDM 18% et KPC 6%). De plus, le type OXA-48 est en constante augmentation et est impliqué dans la majorité des épisodes importants connus en France.

A noter, que ce type OXA-48 reste majoritaire sur le territoire de France métropolitaine exclusivement. Si l'on prend l'exemple de l'île de la Réunion, c'est le mécanisme de type NDM qui est le plus fréquent car c'est le type qui circule le plus dans les pays de l'Océan Indien. Du même fait, la Corse, département détaché dans la Méditerranée, véhicule majoritairement le même type KPC de résistance que son voisin Italien.

Pour conclure, le territoire français dans sa globalité voit son nombre d'épisodes d'EPC augmenter chaque année. L'évolution semblait être stabilisée entre 2013 et 2014 et a connu une recrudescence de cas début 2014 poursuivant son augmentation ces dernières années.

Selon la classification épidémiologique de l'European Center Disease prevention and Control (ECDC), la France est même passée en deux ans du stade 3 au stade 4 sur l'échelle des disséminations, passant concrètement de dissémination régionale à inter-régionale. Une situation qui est devenue vraiment préoccupante étant donné que le prochain stade de l'échelle des disséminations est l'endémie ^[34].

D. Consommations ATB « en ville » en France, Europe et États-Unis

Le taux de résistances tend à augmenter en globalité, mais qu'en est-il du profil de consommation des ATB pour combattre ces infections à germes résistants ?

Lors de l'année 2000 alors que la France pointe à la 4^{ème} place des plus gros

consommateurs européens d'ATB « en ville », l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (actuelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)) a éditée le 1^{er} programme d'action visant à enrayer l'évolution des résistances aux ATB : « Plan ATB 2000-2005 ».

En effet, l'évolution des consommations en ATB est en lien direct avec l'émergence de résistance, car une consommation fréquente d'ATB chez un patient augmente la prévalence de ce dernier à sélectionner plus facilement des bactéries résistantes.

Le plan ATB 2000-2005 et ceux qui suivront émanent de diverses constatations (augmentation des résistances des ATB, diminution du renouvellement du stock de l'arsenal thérapeutique...) conduisant à l'évolution croissante d'émergences de résistances bactériennes et d'impasses thérapeutiques à des bactéries multirésistantes (BMR).

Ces plans de lutte ont tous un objectif unique : maîtriser et rationaliser la prescription des ATB.

En novembre 2014, le bilan sur l'évolution des consommations d'ATB établi dans un rapport de l'ANSM (« L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 ») décrit en globalité une baisse de la consommation d'ATB en France soit - 11,4% depuis 2000.

Plus précisément, trois périodes se sont succédées. La première allant de 2000 à 2005 décrit une décroissance intéressante des consommations (-18,9%). La seconde période concerne 2006 à 2009 correspond à une évolution en « dent de scie » avec une succession de hausses et baisses relativement faibles se soldant par une progression modérée de + 1,6%. Et depuis 2010, on repart à la hausse sans inversion de la courbe (+ 5,9%), mais heureusement quelques bénéfices acquis lors de la première période restent observables.

À l'heure actuelle, l'innovation thérapeutique est bien trop modeste pour permettre un renouvellement de l'arsenal thérapeutique nécessaire pour contrer l'évolution des résistances. Ce problème qui n'est pas que français ou européen mais mondial voit la chute du nombre de création nouvelle molécule et une augmentation croissance du nombre de générique de molécule préexistantes plus onéreux à concevoir. La situation aboutit donc de plus en plus à des impasses thérapeutiques générées par des BMR. C'est pourquoi le projet COMPACTE (Combatting Bacterial Resistance in Europe) est né. Ce projet financé au niveau européen a pour but d'associer experts du privé et du public afin de relancer le développement et recherche de nouveaux ATB ainsi que les essais cliniques pour aboutir à une relance de l'innovation afin de lutter contre ces impasses thérapeutiques.

Au niveau qualitatif, trois points sont à souligner. Deux points positifs ; avec d'une part les quinolones qui sont en baisse de consommation depuis 2011 et d'autre part celle des C3G (source de d'émergence d'EBLSE) semble stabilisée actuellement. Ces résultats sont à surveiller, maintenir voire améliorer. Sur le point négatif, on note une hausse des consommations des associations à la pénicilline (13,9% en 2000 à 24,4% en 2013). Cette association génère très souvent des résistances. Cette évolution sera donc aussi à surveiller.

La place de l'antibiothérapie dans les pathologies humaines est indiscutable. On dénombre 70% des prescriptions d'ATB à destination de pathologies respiratoires et 15,6% sont des prescriptions correspondant aux IU (puis 9,8% pour l'otite moyenne). En fonction du sexe, la majorité de ces prescriptions est effective chez la femme du fait de son espérance de vie plus longue par rapport à l'homme et de la forte fréquence d'infection urinaire contractée. Il est également observé que les fluoroquinolones et les « autres ATB » (dont la fosfomycine (traitement des CSA) fait partie) sont les classes qui sont prescrites majoritairement chez la femme. Ce constat est justifié encore une fois par la fréquence importante qu'ont les femmes de contracter des IU.

En fonction de l'âge, les ATB prescrits sont en corrélation avec les pathologies de la vie. Les adolescents et jeunes adultes subissent souvent des problèmes d'acné traités par tétracyclines (classe très prescrite chez les 15-24 ans). Par la suite les problèmes d'acné s'estompent et la prescription de tétracyclines chute vers l'âge de 25 ans. Par ailleurs, il y a une augmentation de prescriptions de quinolones due aux infections à visée urinaires, gynécologiques et prostatiques sévissant de plus en plus au cours du vieillissement. La prescription des macrolides est élevée aussi dans la classe des 25-65 ans. On note ainsi qu'une classe est plus prescrite aux âges extrêmes de la vie : les céphalosporines, car leur action est assez complète sur l'arbre respiratoire, urinaire et les otites chez les tous petits.

Concernant l'indication thérapeutique, on observe que les IU correspondent à 15,6% de ces prescriptions et qu'elles constituent une part significative dans le nombre total d'ATB délivré en France. On se doit de faire attention aux prescriptions dans ces indications (notamment urinaires) et de bien suivre les recommandations de la SPILF sur la prise en charge ATB de ces infections.

La situation de la France peut être comparée à celle de l'Europe en prenant avec précaution les chiffres, car il existe des pharmacies en Espagne qui délivrent (malgré la loi) des ATB sans ordonnance et qui ne sont donc pas comptabilisés dans l'étude car non déclarés.

En partant de ce constat, on distingue tout de même 3 zones en Europe : les pays du Nord (faibles consommateurs d'ATB), les pays de l'Est (consommateurs modérés) et enfin celle dont la France fait partie : les pays du bassin méditerranéen (forts consommateurs). Comme précisé auparavant la France était à la 4^{ème} place des consommateurs d'ATB au niveau européen en 2000. Aujourd'hui à la fin de ce 3^{ème} plan ATB, l'objectif était de diminuer de 25% les consommations par rapport à 2010 pour atteindre la moyenne européenne, mais au vu de la montée faible mais croissante des consommations depuis 2010, il faudra sans doute attendre un 4^{ème} plan ATB pour arriver à ces objectifs.

Comparé aux États-Unis, la consommation d'ATB en Europe est plus modérée (24,9 DDJ/1000hab./j aux États-Unis contre 19,0 en Europe (2004)). Mais ces consommations restent un problème majeur en matière de santé publique et sont préoccupantes pour l'avenir, c'est pourquoi un groupe de travail transatlantique est né 2009 coopérant pour un usage thérapeutique approprié des ATB, la prévention

des infections résistantes aux ATB et la mise en place de stratégies développement de nouvelles substances actives ; soit les mêmes objectifs que présentent le plan ATB en France ^[35] ^[36].

E. Plan d'alerte ATB 2011-2016

Avant d'établir ces constats alarmants (développement des résistances aux ATB, consommation excessive d'ATB, apparition de nouvelles résistances aux ATB, impasse thérapeutique...), il a fallu se rendre compte que la situation dégénérait et c'est en juin 1998 que le premier rapport du genre fut publié. L'observatoire national français des prescriptions et consommations de médicaments édite une première publication sur « l'importance des prescriptions inopinées pour le traitement des infections respiratoire en médecine ambulatoire ». Dans ce texte, l'observatoire met en garde des conséquences de l'usage excessif des ATB et du développement des résistances à ces derniers.

Suite à cette publication de juin, l'InVS pris la décision dans la même année de mettre en place des groupes d'experts pour élaborer des propositions d'action de maîtrise des résistances aux ATB. Ces propositions seront reprises par la suite par les plans ATB pluriannuels successifs (2001-2005, 2007-2010, et le plus récent 2011-2016). Plus précisément, le plan actuel s'articule selon 3 axes principaux : l'amélioration de l'efficacité de la prise en charge des patients, la préservation de l'efficacité des ATB et la promotion de la recherche. Aussi, le nouveau plan comporte deux évolutions par rapport aux deux précédentes. Il prévoit de pouvoir mettre en place des actions au niveau territorial prévu par les Agences Régionales de Santé (ARS) créés en 2010 par la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire (HPST) et aussi de promouvoir des actions de coordination au-delà du territoire français au niveau européen et mondial.

En plus de ces plans ATB pluriannuels et suite à l'état des lieux sur les résistances ATB (EBLSE, EPC, ERG), de leur diffusion et des nombreuses épidémie, l'AFSSAPS édite en décembre 2013 une liste des ATB « critiques » (révisée pour la dernière fois en 2015) en fonction de la notion de pression de sélection et de l'intérêt en dernier recours. Dans l'actuelle liste, on identifie 3 catégories d'ATB :

- ATB particulièrement générateurs de résistances bactériennes
- ATB de derniers recours
- ATB dont la prescription et/ou la dispensation doivent être contrôlées par des mesures scientifiques.

Cette liste ne doit pas être prise seule mais doit être mise en relation avec le plan ATB pour préserver les ATB susceptibles de générer des résistances.

Aujourd'hui, les Autorités de Santé publique sont en mesure de détecter rapidement l'apparition de nouvelles résistances, et de contrôler les épidémies au niveau français et européen grâce aux réseaux du Centre National de Référence (CNR) et des divers réseaux de surveillance hospitaliers et de villes français (BMR Raisin, Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux

antibiotiques (ONERBA...) et européen European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) et de mettre en place des actions de sensibilisation de ces phénomènes de résistances et l'importance d'apporter une attention particulière à respecter les recommandations [37] [38] [39].

F. Recommandations de 2008 (AFSSAPS) et recommandations de 2014 (SPILF) : Évolution

Toutes les études scientifiques citées dans ce paragraphe sont celles sur lesquelles la SPILF s'est basée pour établir les recommandations sur les infections urinaires communautaires de 2014 [24] [40].

1. Colonisation urinaire

Il n'existe que 2 situations où le traitement est prévu : avant une procédure urologique invasive ou chez la femme enceinte à partir du 4^{ème} mois.

Chez le patient diabétique, le traitement des colonisations urinaires ne diminue pas le risque de faire des IU et n'a aucune répercussion sur le rein [41].

Chez les patientes ayant des IU récidivantes, le traitement des colonisations n'est pas recommandé car augmenterait le risque de récurrences [42].

2. Cystite aigue simple

Les principales évolutions dans ces recommandations sont :

- L'entrée dans l'arsenal thérapeutique en seconde intention de la pivmécillinam sur une durée de traitement de 5 jours.
- Le repositionnement dans la stratégie thérapeutique en dernier recours de la nitrofurantoïne sur une durée de traitement de 5 jours et des fluoroquinolones (FQ) à dose unique et restreint à 2 molécules seulement (ciprofloxacine et ofloxacine).

Algorithme 1: antibiothérapie de la cystite simple

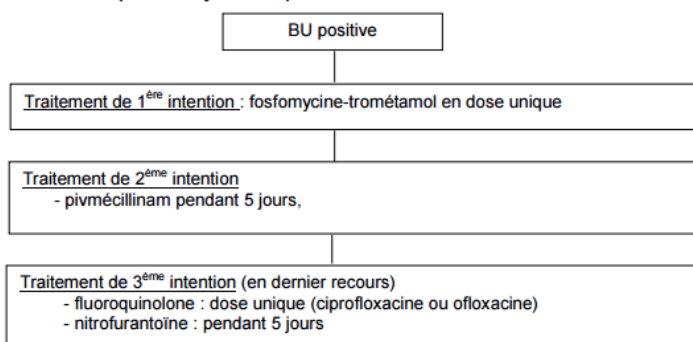


Figure 9. Schéma de prise en charge de la cystite simple aiguë (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Les évolutions de la prise en charge de la cystite aiguë simple :

La **fosfomycine-trométamol** reste le traitement de première intention de la cystite aiguë simple. En effet, par son format mono dose, il permet une observance optimale et cause peu d'effets secondaires. Il possède un pic d'efficacité obtenu en 4h seulement et un effet qui se prolonge dans le temps durant 48h ^{[43][44]}. Son efficacité clinique est remarquable à hauteur de 85% et son éradication bactérienne est évaluée à 75-80% ^{[45][46]}.

De plus, de nouvelles études de 2010 ont prouvés que contrairement à ce qui avait été établi comme conclusion auparavant, l'efficacité de la prise unique de fosfomycine-trométamol n'est pas inférieure, mais bien équivalente à l'administration durant 5 jours d'une autre molécule indiquée dans la cystite simple aiguë ^[47].

D'autre part, jusqu'à ce jour son impact écologique était mineur et ne justifiait d'aucune évolution de résistance en France. Cependant, il semble apparaître chez nos voisins espagnols l'émergence croissante de résistances à la fosfomycine-trométamol. Une surveillance épidémiologique en France devra donc être prévue en cas d'utilisation massive de cette molécule ^[48].

Aussi, entre 2007 à 2010, plusieurs études ont été menées afin de suivre l'impact de la fosfomycine-trométamol en multi-dose sur des souches EBLSE. Il en est ressorti un taux de succès clinique et microbiologique respectivement de 94,3% et 78,5% ^[49] ^[50]. Actuellement, des résultats d'études concernant ce schéma multi-dose sont en cours d'acheminement.

En conclusion, l'utilisation de cette molécule est utile par sa faible prévalence de résistances acquises, sa prise en uni dose qui permet une optimisation de l'observance, son absence de résistance croisée, sa bonne tolérance clinique, ses faibles effets indésirables et son faible impact écologique. C'est une molécule qui est prometteuse au vu d'une éventuelle efficacité sur les cystites simples à EBLSE. Par ailleurs, il faudra surveiller l'évolution des résistances décrites en Espagne afin de prévoir l'apparition en France de résistances identiques par le biais d'une utilisation croissante de cette molécule. Il est à noter que cette molécule reste inefficace sur *S. saprophyticus*.

La **pivmécillinam** est aujourd'hui préconisée en seconde intention dans la prise en charge ATB de la cystite aiguë simple.

En effet, de nouvelles preuves apportées par une étude publiée en 2007 dans le Scandinavian journal of primary health care renforce l'idée de préférer un traitement de pivmécillinam sur 7 jours plutôt que sur 3 jours du fait de la meilleure réponse sur l'efficacité clinique et l'éradication bactérienne ^[51].

D'autre part, la prise durant 7 jours peut poser des problèmes d'observance et augmente l'exposition aux ATB.

De ce fait, il est donc défini par accord professionnel de recommander un traitement de 400mg de pivmécillinam 2 fois par jour pour une durée de 5 jours.

À souligner aussi que la pivmécillinam a démontré qu'elle peut être une bonne alternative contre les EBLSE dans le contexte actuel de montée des résistances acquises aux ATB ^{[52][53]}.

En conclusion, la pivmécillinam a récemment eu un regain d'intérêt du fait de l'accord de remboursement par la sécurité social en avril 2013 après avis de la commission de transparence.

Des études ont été menées afin de prouver son efficacité dans le traitement des cystites simple aiguë.

Au regard de ces études, la SPILF a décidé par accord professionnel de recommander une utilisation en seconde intention dans la cystite aiguë simple de la pivmécillinam 400mg x2/jour sur une durée de 5 jours et ne la préconise pas en traitement de courte durée (3 jours).

Son taux de résistance a été révisé < 15%. Ces effets indésirables digestifs sont toujours peu fréquents (< 10%). D'autre part cette molécule a démontré un faible impact écologique et se présente donc comme une bonne alternative au traitement des EBLSE.

Les recommandations parues en 2008 préconisaient en seconde intention l'utilisation de la nitrofurantoïne ou les fluoroquinolones. Aujourd'hui, elles sont reclassées en dernière intention dans le traitement de la cystite simple aiguë. D'une part, la nitrofurantoïne a prouvée à multiples reprises par des enquêtes nationales de pharmacovigilance qu'elle pouvait provoquer de graves effets indésirables hépatiques et pulmonaires. Et d'autre part, la résistance des bactéries aux fluoroquinolones étant plus que menaçante, on préfère épargner cette famille d'ATB.

La **nitrofurantoïne** est utilisée essentiellement dans la cystite simple aiguë à condition qu'il y ait une infection documentée à germe sensible.

Depuis les dernières recommandations, aucune étude n'a révélé d'information plus précise pour cette molécule. Le traitement sur 3 jours reste insuffisant par rapport à celui sur 7 jours et on confirme bien son efficacité à 5 jours ^[54]. Les experts préconisent donc un schéma thérapeutique sur 5 jours de nitrofurantoïne à la posologie de 100mg 3 fois par jour.

Il avait été décrit précédemment des effets indésirables fréquents (7-12%) de nausées et vomissement avec ce produit ^[55].

Aujourd'hui, des effets indésirables hépatiques et pulmonaires peu fréquents mais graves ont été mis en évidence. Ils seraient liés à la durée de traitement et à l'âge du patient.

D'une part les traitements prolongés (> 1 mois) seraient le principal facteur de risque de développement d'effets indésirables donc par accord professionnel, il n'est pas recommandé de dépasser 10 jours de traitement.

D'autre part, l'âge avancé d'un patient est synonyme de diminution de la fonction rénale et donc de diminution de la fonction glomérulaire et de la clairance à la créatinine. Une étude recommande de contre-indiquer l'utilisation de la nitrofurantoïne chez un patient dont la clairance à la créatinine est inférieure à 60 mL/min, mais le résumé des caractéristiques du produit (RCP) a été révisé et contre-indique son utilisation si la clairance est en dessous de 40mL/min.

Ces nouveaux effets indésirables graves ont fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance qui a permis

- En 2008 : la modification du RCP en mentionnant les atteintes hépatiques et pulmonaires et de limiter la durée de traitement à 5-7 jours.
- En février 2011 : après la découverte de nouveaux cas en 2010, l'AFSSAPS a envoyé à l'attention de tous les professionnels de santé, une lettre rappelant ces effets indésirables et a permis de réviser les indications de cette molécule.
- En 2012 : une nouvelle restriction des indications a été effectuée

En conclusion, on garde à l'esprit que la nitrofurantoïne a une prévalence très faible de résistances acquises et n'a aucune résistance croisée avec les autres ATB. Elle est active sur *S. saprophyticus*, mais pas sur certaines entérobactéries comme *Proteus*, *Morganella*, ou *Providencia* ce qui lui confère un inconvénient notable dans le traitement des infections urinaires qui sont quasi exclusivement causées par des entérobactéries. Elle reste tout de même un atout indispensable contre les EBLSE. Par contre, du fait des effets indésirables hépatiques et pulmonaires graves décrits par les derniers rapports de l'enquête de pharmacovigilance, le traitement au long cours est proscrit avec cette molécule.

Les **FQ** étaient proposées en seconde intention dans les recommandations de 2008 de l'AFSSAPS en restant lucide sur la montée croissante des résistances aux FQ. L'épargne de cette classe d'ATB précieux pour des infections plus sévères était mentionnée mais l'utilisation en seconde intention dans la CSA était recommandée.

Aujourd'hui, cette classe d'ATB est conservée dans l'arsenal thérapeutique des CSA mais repositionnée en dernière intention dans cette indication. Faute de diminution des résistances acquises, on a même vu ces dernières années une recrudescence de l'évolution des résistances.

Les FQ démontrent toujours une efficacité excellente dans les CSA à souche sensible et présentent peu d'effets indésirables (troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, photosensibilisation et tendinites). Elles restent utilisables en monodose dans la CSA ce qui diminue le temps d'exposition, mais n'est pas utilisable sur *S. saprophyticus* en monodose.

Par accord professionnel, les FQ sont utilisables en monodose dans les CSA et uniquement restreint à 2 molécules (ciprofloxacine et ofloxacine) qui ont présentés une efficacité identique aux autres FQ mais à des CMI plus basses.

Aujourd'hui, les résistances n'ont cessé d'évoluer ce qui nous amène à épargner tant que possible cette classe pour les réserver à des pathologies plus sévères. Son

indication dans la CSA est donc réévaluée en dernière intention.

Malgré l'efficacité prouvée sur les souches à germe sensible, l'accord professionnel dans le texte de la SPILF les recommande uniquement en dernier recours dans cette indication et en monodose uniquement.

De plus, leur utilisation est restreinte à 2 molécules (ciprofloxacine et ofloxacine) qui ont démontrés une efficacité identique aux autres FQ à des CMI plus basses.

Il faut souligner tout de même l'augmentation des résistances acquises par les bactéries à ces molécules justifiant une précaution sur l'emploi et l'épargne au plus que possible dans cette indication.

Depuis 2008, une seule étude a été conduite concernant les FQ dans l'indication de la cystite simple aiguë. Elle a comparé la cefpodoxime 100mg x2/jour à la ciprofloxacine 250mg x2/jour, tous les 2 pendant un schéma court de 3 jours d'administration. Le taux de guérison pour chacune des deux molécules était respectivement de 82% et 93%. La moindre efficacité des β -lactamines sur l'éradication d'*E. coli* dans la flore vaginale justifie l'écart de 11% [56].

En conclusion, par accord professionnel, l'épargne des FQ dans cette indication est donc réévaluée en dernier recours à dose unique et restreint à 2 molécules (ciprofloxacine et ofloxacine) dont les CMI sont plus basses que les autres molécules de cette classe pour une moindre exposition et limiter le risque de sélection des résistances. Cette classe possède une très bonne efficacité clinique et bactériologique sur les souches sensibles, présente peu d'effets secondaires et peuvent être prescrite en schéma court (mais sans effet sur *S saprophyticus* en monodose). L'épargne de cette classe est justifiable par l'évolution des résistances et son rôle dans l'émergence d'EBLSE.

Certaines molécules ne seront pas indiquées dans le traitement de la CSA:

- L'amoxicilline :

Cette molécule n'est pas indiquée en probabiliste car la fréquence de résistances acquises est trop élevée (40% pour *E. coli*)

- L'amoxicilline/acide clavulanique

Ces molécules ne sont pas indiquées en probabiliste car la fréquence de résistances acquises est trop élevée (25-30% pour *E. coli*)

- Les céphalosporines

Ces molécules ne sont pas indiquées car elles ont un trop fort impact sur le microbiote

- Les quinolones 1ere génération

Ces molécules ne peuvent pas être prescrites en traitement court et favorisent l'émergence de mutants capable de générer beaucoup de résistances aux FQ par mutations supplémentaires.

- La Triméthoprim-Sulfaméthoxazole (TMP-SMX)

Ces molécules ont une efficacité excellente en 3 jours sur des souches sensibles (90-95% d'éradication bactérienne) mais sa résistance actuelle en France est supérieure à 20%. Elles ne sont donc pas utilisables en probabiliste et leurs effets indésirables sont parfois sévères (syndrome de Lyell, hématotoxicité). Leur spectre d'action est large et leur pression sélective reste importante (effet sur le microbiote

digestif).

Surveillance

Aucun ECBU, BU ou consultation de contrôle n'est à prévoir après l'ATBth.

Il faut préciser que les symptômes peuvent persister en début de traitement pendant 2-3 jours, mais au-delà de 3 jours ou s'il existe une récurrence précoce dans les 2 semaines, on procède à un ECBU

Si l'ECBU revient positif à *E. coli*, on administre en plus de l'amoxicilline/ acide clavulanique pendant 5-7 jours ou du TMP-SMX pendant 3 jours en fonction des résultats de l'ATBg.

3. Cystite à risque de complication

Les principales évolutions dans ces recommandations :

- On confirme l'intérêt de différer le traitement quand c'est possible pour adapter d'emblée le traitement.
- Dans le cas où différer le traitement n'est pas possible, l'antibioprophylaxie (ATBproph) de première intention est la nitrofurantoïne (au vu des résistances actuelles).
- On a hiérarchisé les molécules utilisables dans le traitement ATB différé en fonction des pressions sélectives actuelles.

Algorithme 2 : antibiothérapie de la cystite à risque de complication

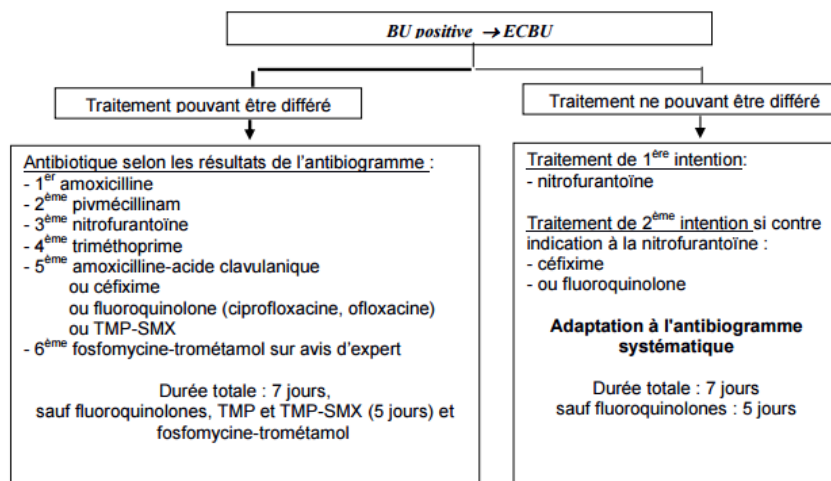


Figure 10. Schéma de prise en charge de la cystite à risque de complication (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Depuis les recommandations de l'AFSSAPS de 2008, les études effectuées sur les cystites à risque complication restent peu nombreuses. Le niveau de preuve est actuellement encore faible. C'est pour cela que toutes les propositions émises par les recommandations de 2014 débouchent d'accord professionnel.

On se réfère toujours aux résultats d'ECBU, aux facteurs de complications et on diffère le traitement tant que possible en attente de l'ATBg pour mieux adapter à l'ATBth.

Dans les cystites à risque de complication, on épargne tant que possible les molécules à large spectre pour préserver l'écologie bactérienne des patientes et être plus efficace lors des prochains traitements en évitant la sélection des BMR.

On a deux cas de figure :

- Cas majeur : Dans le cas où le traitement peut être différé, on préconise un simple traitement symptomatique (antalgique et cure de diurèse) en attente de l'ATBg. On adapte d'emblée l'ATBth dès réception des résultats.

1^{ère} intention : Amoxicilline pendant 7 jours

2^{ème} intention : Pivmécillinam pendant 7 jours

3^{ème} intention : Nitrofurantoïne pendant 7 jours

4^{ème} intention : Amoxicilline-Acide clavulanique ou céfixime pendant 7 jours ou FQ (restreint à la ciprofloxacine, ofloxacine) ou TMP-SMX pour 5 jours

Actuellement, on utilise en 5^{ème} et dernière intention la fosfomycine-trométamol monodose pendant 3 jours. Elle n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, mais présente un intérêt reconnu sur la cystite à EBLSE.

- Cas mineur : Dans le cas où le traitement ne peut pas être différé (antécédent de cystites à risque de complication évoluant en pyélonéphrite en raison d'une uropathie sous-jacente ou comorbidité ou problème logistique), on met en place une ATBproph que l'on réévalue systématiquement à 48h.

En 1^{ère} intention, la nitrofurantoïne est préconisée car elle est sensible aux EBLSE et il existe peu de résistance. Si une poursuite de la nitrofurantoïne est à prévoir à la réévaluation à 48h, on traite durant 7 jours au total.

En cas de contre-indication de la nitrofurantoïne, on préfère le céfixime ou les FQ (ciprofloxacine et ofloxacine) même s'ils ont un impact important sur le microbiote et un risque de résistance accru par rapport à la nitrofurantoïne. Si la céfixime ou les FQ doivent être poursuivies à la réévaluation à 48h, on traite par céfixime durant 5 jours au total et 7 jours au total pour les FQ.

Le taux de résistance de la fosfomycine-trométamol dans les cystites à risque de complication est très satisfaisant (<5%) mais les études quant à elles sont encore en cours. Elles pourraient par la suite permettre à cette molécule d'évoluer dans la prise en charge de cette indication.

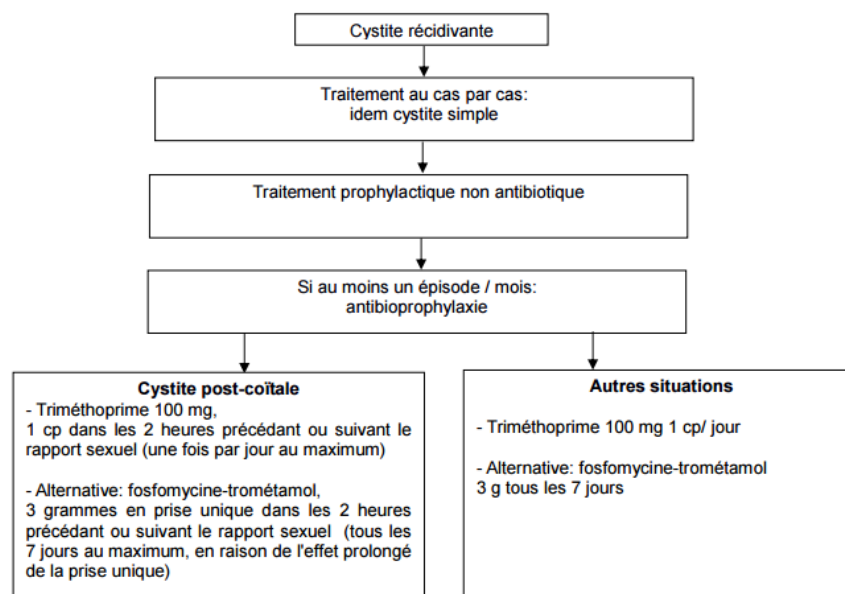
La pivmécillinam n'est pas indiquée car les données sont insuffisantes actuellement.

La surveillance ne prévoit aucun ECBU, BU ou consultation de contrôle après l'ATBth.

Par ailleurs, on peut encore observer des symptômes 2-3 jours après le début du traitement, mais s'ils persistent au-delà de 3 jours ou en cas de récurrence précoce (dans les 2 semaines), on procède à un ECBU.

4. Cystites aiguës récidivantes

Algorithme 3: prise en charge des cystites récidivantes



* En cas d'indisponibilité du triméthoprim, le triméthoprim-sulfaméthoxazole 80/400 mg est une alternative

Figure 11. Schéma de prise en charge de la cystite récidivante (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Les principales évolutions dans ces recommandations ;

- Dans le schéma thérapeutique de la cystite aiguë récidivante en cas de cystite peu fréquente (moins d'une par mois), le traitement était précédemment en continu. Aujourd'hui, la SPILF préconise un traitement ponctuel, car un traitement continu n'apporte rien de plus hormis une exposition plus longue aux ATB.
- Dans le schéma thérapeutique de la cystite post-coïtale, le traitement devient lui aussi ponctuel et non journalier.
- La nitrofurantoïne est contre-indiquée dans cette indication. Aucune molécule n'a encore d'AMM dans cette indication, mais on préconise le triméthoprim (TMP) en première intention et la fosfomycine-trométamol en seconde intention.
- Des études intéressantes ont été effectuées sur un vaccin contre les récurrences de cystites d'une part, et l'utilisation de probiotiques et d'œstrogènes chez les patientes ménopausées d'autre part.

La cystite récidivante est définie par l'apparition d'une cystite au moins 4 fois par an.

Dans ce cadre-là, on définit 3 cas : la cystite récidivante en post-coïtale, la cystite récidivante peu fréquente (moins d'une cystite par mois), et les autres cas de cystites récidivantes.

On peut aujourd'hui proposer à ces patientes certains conseils et dispositifs non ATB pour essayer de lutter contre la récurrence de cystite.

On peut proposer des solutions pas encore validées scientifiquement, mais qui fonctionneraient tout de même :

- Des conseils hygiéno-diététiques (boire suffisamment, ne pas retenir sa miction, réguler le transit intestinal, et uriner après un rapport sexuel en cas de cystite post-coïtale)
- L'administration de canneberge à raison de 36mg de pro-anthocyanes par jour (recommandation européenne d'urologie) ^[57].

D'autre part, certaines solutions ont fait leurs preuves lors d'études :

- Dans le cas de la femme ménopausée, l'administration d'œstrogène par voie intra-vaginale semble diminuer les récurrences ^{[58][59]}.
- Dans le cas de la cystite post-coïtale, l'infection peut être due aux spermicides car ils déséquilibrent la flore locale et favorisent la colonisation d'*E. coli*. On constate qu'à l'arrêt d'utilisation de spermicides, on observe moins de récurrences de cystites ^[60].

Enfin, des nouvelles approches ont été expérimentées depuis les recommandations de 2008. Elles ne démontrent pas une efficacité encore significative mais sont à l'étude afin d'en découvrir davantage.

- L'utilisation de probiotique comme *Lactobacillus crispatus* (10⁶ CFU/mL) en administration concomitante d'œstrogènes intra-vaginale chez la femme ménopausée à cystites récurrentes est à l'étude ^[61].
- Encore plus prometteur, la vaccination par voie vaginale (Urovac) est en étude de phase III. Ce vaccin provoque une augmentation locale d'immunoglobuline A et G en prévention d'une éventuelle colonisation vaginale et vésicale ^[62].
- Ces nouvelles études ouvrent de nouvelles pistes de recherches. Actuellement, elles s'orientent vers une molécule capable de bloquer le facteur d'uropathogénicité d'adhésion ^[63].

Par ailleurs, en cas d'échec de ces alternatives non ATB on peut proposer un traitement prophylactique ATB à certaines patientes. Ce traitement ATB est proposé aux femmes ayant au moins une cystite par mois et lorsque les autres méthodes sont un échec.

Dans le cadre des recommandations de 2008, un traitement prophylactique identique à la CSA était proposé, soit 2 molécules : la nitrofurantoïne ou la TMP-SMX. Or les nouvelles recommandations contre-indiquent l'utilisation de la nitrofurantoïne à cause de la fréquence d'effets indésirables graves en traitement au long cours. On utilise maintenant la TMP (ou TMP-SMX), et la fosfomycine-trométamol.

En fonction du cas, le schéma thérapeutique est différent :

- En cas de cystite récurrente post-coïtale, on propose un traitement prophylactique plutôt qu'un traitement continu, car le traitement en continu n'apporte rien de plus.

En première intention, on choisit : TMP 100mg, 1 comprimé 2 heures avant ou après le coït sans dépasser 1 par jour. Malgré son taux de résistance élevé à *E. coli*, il permet de limiter l'adhésion bactérienne.

En seconde intention, on choisit : fosfomycine-trométamol 3 mg, en une prise 2 heures avant ou après le coït sans dépasser 1 sachet tous les 7 jours du fait de son effet rémanent.

En cas d'indisponibilité à se procurer du TMP, une alternative est possible avec TMP-SMX 400mg/80mg, 1 comprimé 2 heures avant ou après le coït sans dépasser un comprimé par jour.

- En cas de cystite fréquente, on propose un traitement prophylactique continu.

On utilise les mêmes molécules au même dosage : en première intention, TMP 100mg, 1 comprimé, en seconde intention, fosfomycine-trométamol 3 mg, en une prise tous les 7 jours et en alternative au TMP, le TMP-SMX 400mg/80mg, 1 comprimé.

- En cas de cystite récidivante peu fréquente, on propose un traitement curatif épisodique qui peut être géré par la patiente après éducation thérapeutique par le médecin. On utilise les mêmes molécules que précédemment, à la même posologie à la seule différence que la patiente possède une ordonnance à l'avance et gère elle-même sa BU et son traitement. Ce schéma permet une prise en charge dès les premiers symptômes afin d'enrayer plus rapidement la multiplication bactérienne et de diminuer le temps d'inconfort. Il fait état d'une réévaluation au moins 2 fois par an pour s'assurer du bon usage des ATB.

Par ailleurs quel que soit le cas, les FQ, quinolones et les β -lactamines restent à éviter en raison du risque de sélection de résistances.

5. Pyélonéphrites aiguës

Les principales évolutions dans ces recommandations sont :

- L'incorporation du risque d'EBLSE dans les critères d'hospitalisation.

- L'échographie rénale et vésicale prévues en systématique dans les recommandations précédentes sont désormais réservés au cas d'hyperalgique ou d'évolution défavorable à 72h.

- Le relais ATB à 48h est différent en cas de présence d'EBLSE. On préfère dans ce cas des ATB à spectre le moins large possible.

Algorithme 1 : Stratégie générale devant une pyélonéphrite aigue

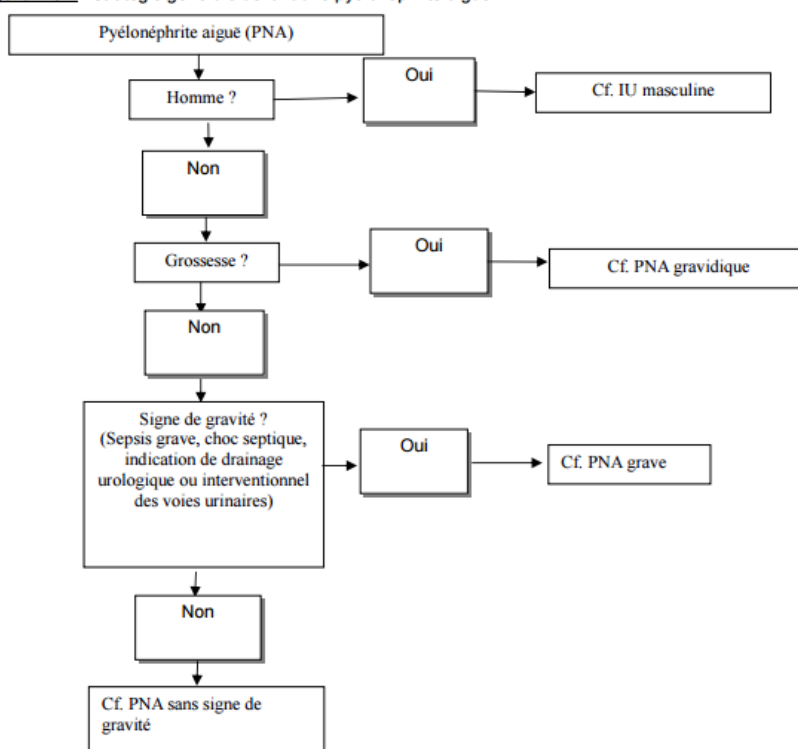


Figure 12. Schéma général devant une pyélonéphrite aiguë (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

La prise en charge de la pyélonéphrite simple peut être effectuée en ambulatoire ou nécessiter l'hospitalisation. Les critères régissant ce choix sont essentiellement les signes de gravité et/ou les complications associées. En plus de ces critères on intègre depuis 2014 le risque potentiel d'infection à EBLSE.

La prise de conscience de ce risque permet la refonte de la thérapeutique de la pyélonéphrite aiguë. On procède toujours après l'ECBU à un traitement probabiliste suivi dès réception de l'ATBg au relais ATB curatif en choisissant une molécule bactéricide à spectre étroit et à bonne diffusion rénale.

Le traitement probabiliste ne change pas des recommandations de 2008, on utilise en première intention, les C3G par voie parentérale (ceftriaxone ou cefotaxime) ou les FQ per os ou IV (ciprofloxacine, levofloxacine, ofloxacine).

L'utilisation des C3G a un impact moindre sur la sélection de germes résistants que les FQ, mais ne peut être utilisée que par voie parentérale qui nécessite une hospitalisation obligatoire.

Les FQ, quant à elles, peuvent être administrées per os permettant un traitement en ambulatoire. Le traitement est efficace sur les germes sensibles avec un traitement de courte durée (7 jours). Elles sont génératrices de résistance à *E. coli* à hauteur de 15 %, donc seule la prise de FQ dans les 6 mois précédents est une contre-indication au traitement probabiliste.

À noter que selon des études récentes ^[64], par son excrétion digestive, l'utilisation de ceftriaxone est génératrice de résistance. Ce bilan repris par l'ANSM dans leur

publication « Antibiotiques considérés comme critiques » [65] souligne une préoccupation dans l'utilisation des C3G et C4G et tout particulièrement la ceftriaxone.

En cas de sepsis grave ou de choc, on s'accorde à utiliser un aminoside en monothérapie (gentamicine, netilmicine, tobramycine) ou l'aztréonam.

L'aminoside s'avère avoir peu de résistance, mais la toxicité rénale et cochléo-vestibulaire limite son utilisation et l'aztréonam très efficace en cas de polyallergie, n'est disponible qu'en injectable à l'hôpital.

Dans tous les cas, dès réception de l'ATBg, on effectue un relais ATB avec une molécule au spectre le plus étroit possible. On obtient 2 cas de figure en fonction du résultat de l'ECBU.

Dans le cas d'une bactérie non EBLSE, on préconise un des cinq traitements sans privilégier une molécule en particulier : amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, cefixime, FQ (ciprofloxacine, ofloxacine, levofloxacine), TMP-SMX.

Dans le cas d'une EBLSE, on préfère des ATB à large spectre en première intention. On utilise préférentiellement la classe des C3G (ceftriaxone et cefotaxime) et à défaut TMP-SMX car elle est moins sensible que les FQ.

Si la souche est résistante à ces 2 ATB, on peut utiliser amoxicilline/acide clavulanique ou pipéracilline/tazobactam ou C3G parentérale (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefépime) à condition que la CMI soit inférieur au seuil spécifique de la molécule choisie.

En seconde intention, on utilise la temocilline (AMM depuis Avril 2015 dans cette indication) ou la cefixime ou un aminoside en monothérapie.

Si aucun autre traitement ne fonctionne, on utilise en dernier recours les carbapénèmes (imipénème et méropénème s'il s'agit d'un traitement d'attaque ou ertapénème en relais ATB car il possède un risque de résistance pour des infections plus difficile à traiter s'il est utilisé en traitement d'attaque).

Les carbapénèmes sont proposées en dernier recours, parce qu'on a vu ces dernières années un nombre croissant de résistance de type EPC (comme vu précédemment) justifiant de préserver cette classe d'ATB [66][67].

Le traitement ATB est généralement poursuivi durant 10-14 jours, sauf pour les FQ et les β -lactamines injectables dont la durée totale de traitement est limitée à 7 jours et les aminosides limités à 5-7 jours.

Par la suite, on n'effectue aucun ECBU sauf en cas d'évolution défavorable après 72h sous traitement. Dans le cas échéant, on préconise un ECBU avec ATBg et un uroscanner.

6. Pyélonéphrites aiguës à risque de complications

Les principales évolutions dans ces recommandations sont :

- Dans le traitement probabiliste, on privilégie maintenant les C3G par rapport aux FQ car les risques de résistances sont accrus.
- Le relais ATB à 48h est différent en cas de présence d'EBLSE. On préfère dans ce cas des ATB à spectre le moins large possible.
- Dans le suivi, on n'intègre plus l'EBCU de contrôle. Le suivi est uniquement clinique.

Algorithme 2 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité

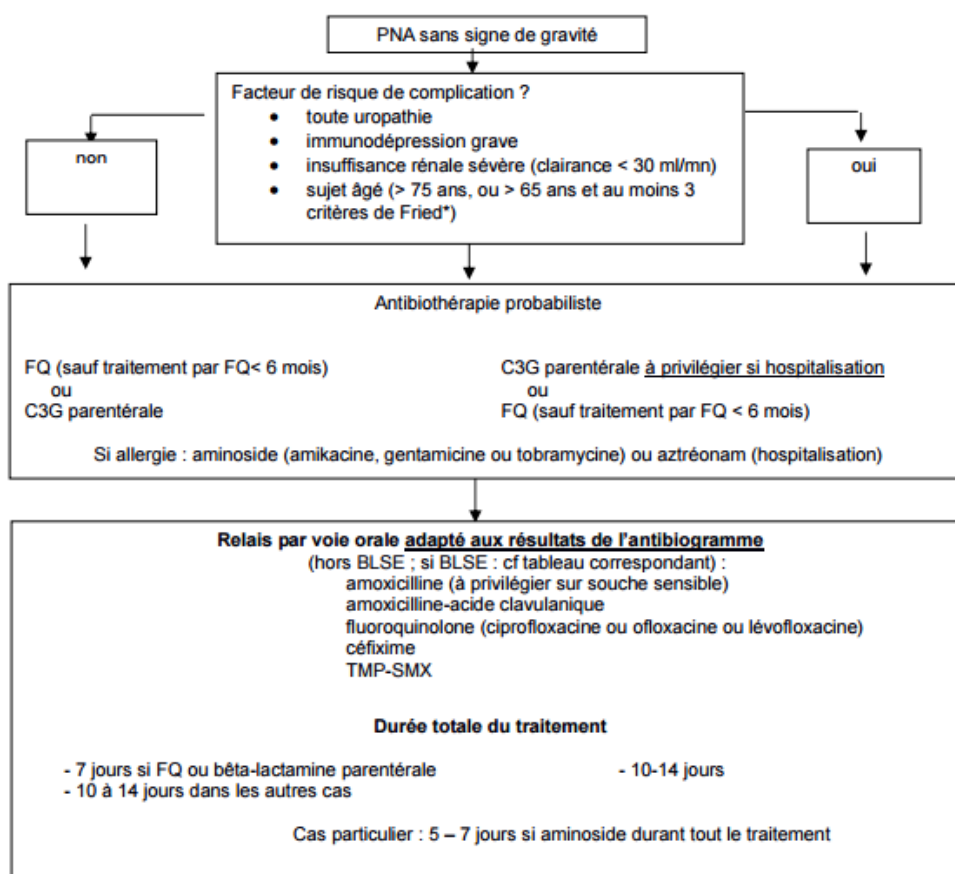


Figure 13. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Les critères d'hospitalisation sont les mêmes que dans le cas des PAS, incluant maintenant le risque potentiel d'infection à EBLSE.

Les examens essentiels à effectués en cas d'admission pour PAS sont identique à ceux préconisés par les recommandations de 2008 : BU, EBCU, ATBg, et un uroscanner (recherche d'abcès rénaux ou de collections péri-rénaux) ou une échographie à défaut dans les 24h suivant l'hospitalisation. Les hémocultures sont

devenues inutiles et le bilan biologique recommandé (CRP, créatininémie et urée)

La prise en charge ATB probabiliste et curative est la même que pour les PAS sauf en cas d'hospitalisation où il faut privilégier le traitement probabiliste par C3G à cause du risque plus élevé d'antibiorésistance dans cette population.

La réelle différence se situe au niveau de la durée de traitement, soit 10-14 jours en moyenne pouvant être prolongée à 21 jours ou plus en cas de complication (abcès, BMR, insuffisance rénale aiguë...). L'aminoside, lui, reste prescrit en monothérapie sur 7 jours.

Le suivi du patient s'effectue sur simples critères cliniques. L'ECBU n'est demandé qu'en cas de pyélonéphrite sur lithiase ou d'évolution défavorable à 72h.

7. Pyélonéphrites graves

Auparavant une pyélonéphrite grave nécessitait un traitement identique à celui de la pyélonéphrite non grave auquel on ajoutait un aminoside (gentamicine, netilmicine, tobramycine) pendant 1-4 jours.

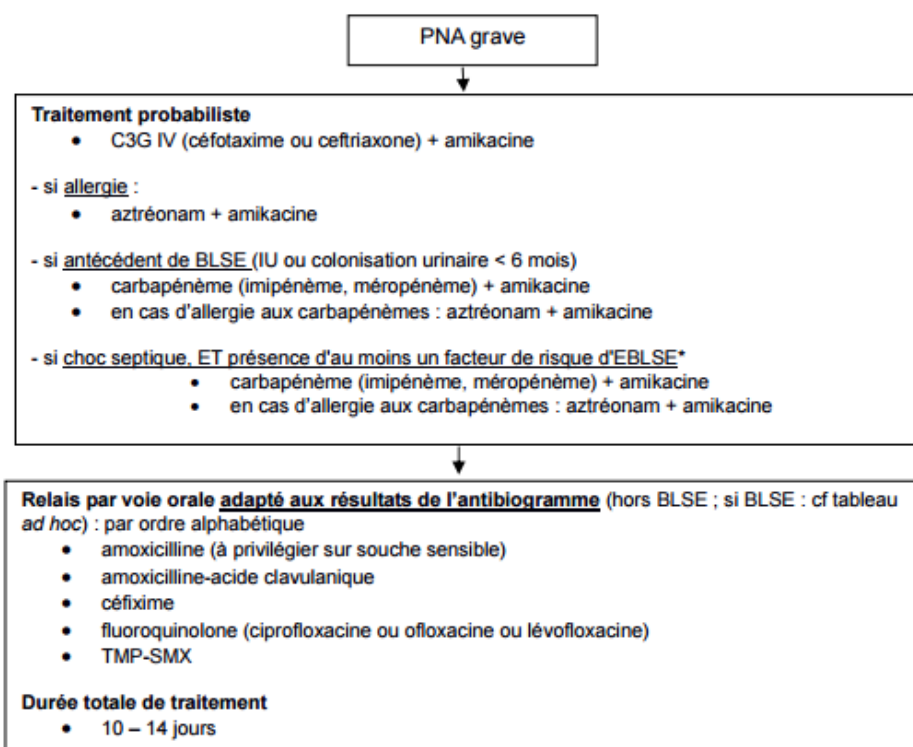
Avec les recommandations de 2014, la pyélonéphrite grave possède une prise en charge particulière avec un traitement spécifique indiqué chez la femme non enceinte présentant une pyélonéphrite avec un signe de gravité.

Une stratégie générale établie par la SPILF permet de déterminer le cas de pyélonéphrite présent afin d'utiliser le bon protocole de soin. (Voir ci-dessous)

Les principales évolutions dans ces recommandations sont :

- Les FQ générant de plus en plus de résistances sont supprimées de la prise en charge ATB probabiliste de la pyélonéphrite grave.
- On distingue le choc septique par rapport aux autres formes de gravité.
- On propose un traitement ATB probabiliste différent dans le cas d'EBLSE faisant intervenir les carbapénèmes.
- Dans le suivi, on n'intègre plus l'ECBU de contrôle. Le suivi est uniquement clinique.

Algorithme 3 : Prise en charge d'une pyélonéphrite aiguë grave



* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

Figure 14. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë grave (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Quand on parle d'IU grave, la patiente doit décrire au moins un des trois critères de gravité suivant :

- le sepsis grave
- le choc septique
- la nécessité d'un drainage chirurgical ou interventionnel (en raison de l'aggravation possible du sepsis post-opératoire)

Si l'un des critères de gravité est présent lors de la suspicion d'une pyélonéphrite aiguë, on la caractérise de « grave ». On prévoit donc les mêmes examens que ceux effectués lors du dépistage de la pyélonéphrite aiguë « sans signe de gravité » et on rajoute systématiquement des hémocultures au dépistage des formes graves.

Le patient est systématiquement hospitalisé lors d'une pyélonéphrite aiguë grave. Un traitement probabiliste est mis immédiatement en place après avoir effectué les examens d'entrée et en cas d'obstacle, on procède au drainage chirurgical ou interventionnel.

Le traitement probabiliste prend actuellement en compte le facteur EBLSE et le facteur de gravité (défini ci-dessous).

Dans un cas sans facteur d'EBLSE ou de gravité, on préfère l'association d'une C3G

(ceftriaxone ou cefotaxime) avec un aminoside (amikacine).

On abandonne les FQ préconisées dans les anciennes recommandations du fait de l'impact puissant qu'elles ont sur la génération de souches EBLSE. Par contre, on conserve les C3G en première intention car elle ne représente que 5 % de résistance.

On associe les C3G aux aminosides, car l'aminoside permet une bactéricidie rapide et possède une bonne diffusion tissulaire au niveau du rein. L'amikacine est préféré aux autres molécules de sa classe car elle est sensible à 90 % des souches d'EBLSE représentées en France (contre 60 % pour la gentamicine par exemple). Ce spectre d'action renforce celui des C3G (environ 10% pour les souches EBLSE) permettant une bonne synergie et un spectre d'action plus important sur ces souches [68][69][70].

Dans le cas d'une suspicion d'infection à EBLSE, on utilise les carbapénèmes (imipénème ou méropénème) en association avec l'amikacine. La SPILF a décidé de préconiser ce traitement dans 2 cas de figure précis prenant en compte le facteur EBLSE et le facteur de gravité :

- Antécédent de colonisation ou d'IU à EBLSE dans les 6 derniers mois
- Choc septique avec au moins un facteur de risque d'IU à EBLSE :
 - Colonisation ou IU à EBLSE durant les 6 derniers mois
 - ATBth à pénicilline + Inhibiteur de β -lactamases, céphalosporine de 2^{ème} génération (C2G) ou C3G durant les 6 derniers mois
 - Hospitalisation dans les 3 derniers mois
 - Vie en établissement de long séjour

La réévaluation à 48h après réception de l'ATBg est nécessaire pour mettre en place l'ATBth de relais. Les ATB proposés sont identiques à ceux utilisés dans la pyélonéphrite sans signe de gravité (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, cefixime, FQ (ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin), et TMP-SMX)

La durée de traitement est établie à 10-14 jours et n'est pas prolongée en cas d'infection à EBLSE mais peut l'être jusqu'à 21 jours ou plus en cas d'abcès ou de collections prostatiques.

Le suivi n'intègre plus d'ECBU de contrôle. On ne fait pas de suivi biologique. On suit essentiellement la clinique du patient. On peut prévoir un ECBU associé à un uroscanner seulement en cas d'évolution défavorable à 72h.

8. Infections urinaires masculines (IUM)

Les principales évolutions dans ces recommandations sont :

- La place de la BU dans le diagnostic
- La précision des critères d'hospitalisation
- Le traitement différé des IU masculines pauci-symptomatiques
- Les recommandations spécifiques du traitement en cas d'IU masculine à EBLSE
- L'absence d'ECBU de contrôle systématique
- Les recommandations d'exploration urologiques complémentaires

Algorithme 1: Prise en charge d'une infection urinaire masculine

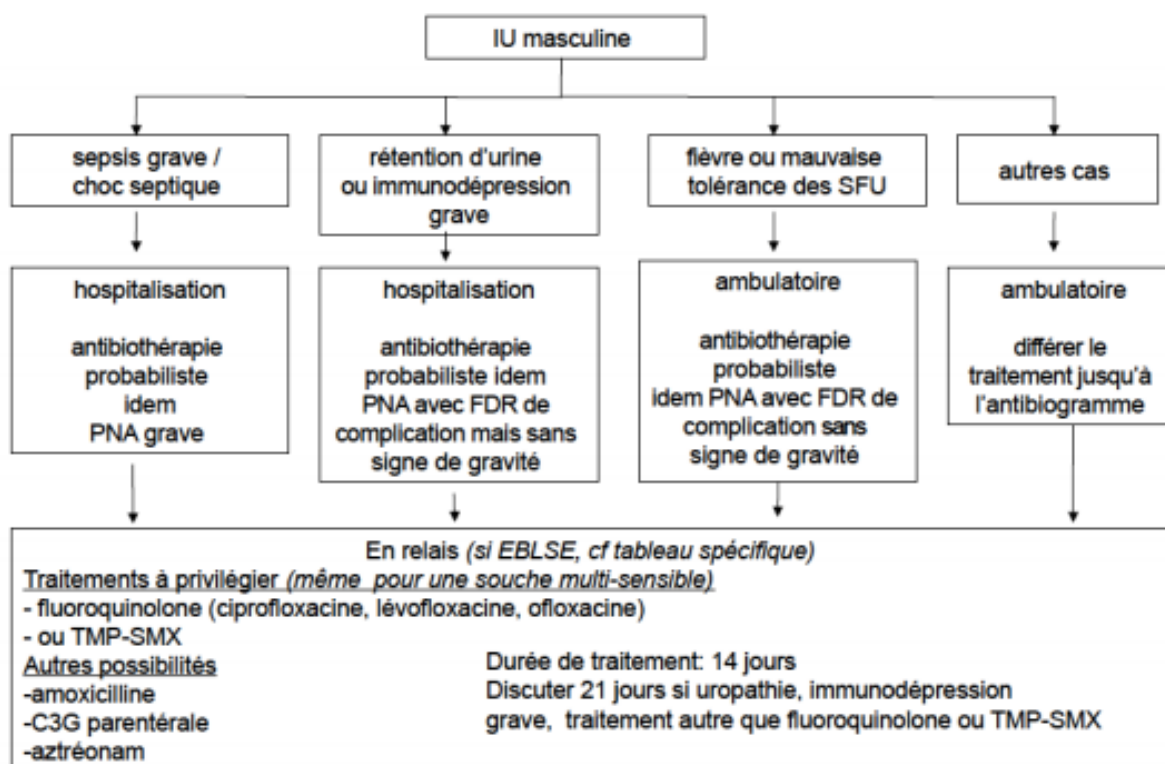


Figure 15. Schéma de prise en charge de l'infection urinaire masculine (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Les données de la littérature étaient peu étoffées depuis lors ce qui ne permettait pas d'établir une prise en charge particulière des IUM (anciennement appelées prostatites aiguës).

On savait que les IUM possédaient une composante de gravité et que les molécules utilisées devaient agir sur l'importante réaction inflammation qu'elles provoquaient et diffuser dans la prostate. On utilisait les protocoles qui se rapprochait le plus des critères de gravité des IUM : le protocole des pyélonéphrites aiguës compliquées chez la femme. On appliquait le même traitement, à l'exception près que l'on excluait les molécules à faible diffusion prostatique.

Aujourd'hui, on peut enfin préciser la diversité des IUM et déterminer une approche diagnostique et clinique de la maladie.

On connaît la forme classique des IUM définie par des signes fonctionnels urinaires associés parfois à des douleurs pelviennes, une rétention aiguë d'urine, et de la fièvre.

Aujourd'hui on est en mesure de décrire plusieurs tableaux cliniques de l'IUM allant de la pauci-symptomatique au choc septique. Le traitement et sa durée doivent prendre en compte le risque d'atteinte prostatique (impossible à diagnostiquer sans geste invasif pour l'écartier ^[71] car on s'est aperçu que l'une des causes d'échec de traitement ou de rechute était une durée trop courte de traitement.

Le diagnostic de la IUM avait comme composante la BU qui avait comme valeur diagnostic une valeur prédictive négative élevée pour s'orienter vers un autre diagnostic que l'ECBU confirmait.

Des études ont montrés que la BU avait une valeur prédictive positif assez importante (> 85%) et permettait de confirmer le diagnostic en cas de signes évocateurs d'IUM [72]. L'ECBU reste systématique pour confirmer la BU et les hémocultures ne sont utiles qu'en cas de fièvre [73][74].

L'imagerie en phase aiguë n'est utile que dans certains cas (douleur lombaire, rétention urinaire aiguë suspectée, antécédents de lithiase...) pour écarter un éventuel obstacle dans les voies urinaires. Elle est aussi utilisée si l'évolution à 72h est défavorable, mais on préfère l'imagerie à résonance magnétique, dans ce cas, car plus précis.

La nécessité d'hospitaliser ou non un patient n'était pas vraiment défini en 2008, il était préconisé de le faire par défaut pour les formes sévères mais aujourd'hui les recommandations permettent de déterminer clairement les patients à hospitaliser. L'hospitalisation est systématique en cas signes de gravité (sepsis grave, choc septique ou intervention chirurgicale ou interventionnelle nécessaire) de rétention urinaire aiguë ou d'immunodépression grave. Sinon elle s'effectue au cas par cas en fonction des risques de complications supplémentaires (forme hyperalgique, doute diagnostique, vomissements rendant impossible un traitement par voie orale, doutes sur l'observance, conditions socio-économiques défavorables, prescription d'ATB à prescription hospitalière). Dans les autres cas, la prise en charge se fait en ambulatoire.

L'ATBth des IUM prévoit, quand c'est possible, de repousser l'administration aux résultats de l'ECBU et de l'ATBg afin de traiter l'infection documentée d'emblée pour prévenir les risques de résistances acquises.

Avec l'arrivée des nouvelles recommandations, on a pu définir différents profils d'IUM et notamment les IUM pauci-symptomatiques. Cette forme d'IUM est la seule dont on peut systématiquement différer l'ATBth, car il n'y a pas de facteurs de gravité ajoutés et le patient tolère les symptômes.

Dans les autres cas d'IUM, on prévoit une ATBth probabiliste administrée directement après la BU et l'ECBU.

L'ATBth probabiliste propose 2 protocoles de traitements.

L'un concerne tous les profils très symptomatiques (fièvre, rétention urinaire aiguë, immunodépression grave, ou mauvaise tolérance aux signes fonctionnels urinaires) et l'autre, les cas de signes de gravité (sepsis grave, choc septique ou drainage chirurgical ou interventionnel nécessaire).

Les profils très symptomatiques sont traités comme des pyélonéphrites à risque de complications et les cas présentant des signes de gravité nécessitent d'être traités comme une pyélonéphrite grave.

Tous autres cas pauci-symptomatiques verront leur traitement différé aux résultats de l'ATBg comme vu précédemment.

Le traitement relais recommandé est de privilégier les FQ (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) même s'il y a un ATB de spectre plus étroit sensible, car elles ont une bonne diffusion prostatique et une efficacité prouvée.

En cas d'allergie aux FQ, on utilise la TMP-SMX sur germe sensible. Elle possède une bonne diffusion prostatique aussi, même si les preuves de son efficacité sont moins nombreuses.

En cas d'allergie ou d'impossibilité d'administration des FQ et de TMP-SMX, le choix s'effectue parmi les molécules ayant une bonne diffusion prostatique. On exclut donc la cefixime, l'amoxicilline-acide clavulanique, la fosfomycine-trométamol, et la nitrofurantoïne.

En présence d'une EBLSE, on prend le traitement adapté aux EBLSE et on bannit les mêmes molécules que pour les non EBLSE.

La durée est très importante à respecter, car comme dit en préambule de ce chapitre, l'une des causes de rechutes et de passage à la chronicité est la durée insuffisante de traitement.

On prévoit 14 jours de traitement sous FQ et TMP-SMX quel que soit le tableau clinique et 21 jours sont à discuter dans les autres cas.

Le suivi du traitement ne nécessite plus d'ECBU de contrôle 4-6 semaines après l'arrêt du traitement comme prévu depuis 2008. Seule une évolution défavorable à 72h peut le justifier.

En cas de rétention urinaire des urines, le drainage est impératif. Pour les abcès, ils seront aussi drainés si le traitement ne suffit pas à les faire disparaître. De plus depuis les nouvelles recommandations, un suivi urologique est prévu après la prise en charge. Si c'est un premier épisode, on recherche une anomalie anatomique et/ou fonctionnelle des voies urinaires et en cas de récurrence, on approfondit l'exploration en consultation urologique.

9. Infections urinaires au cours de la grossesse

(1) Colonisation urinaire

Les colonisations urinaires chez la femme enceinte sont à prendre en charge contrairement à celles contractées en dehors de la gestation. En effet, la colonisation urinaire concerne 2 à 10 % des femmes enceintes et persiste tout au long de la grossesse si elle n'est pas traitée et serait à l'origine de complication comme la pyélonéphrite dans 20-40 % des cas. Des études démontrent significativement que le risque de pyélonéphrite gravidique est diminué si on traite les colonisations ^[75]. De plus, malgré le peu de données actuelles, on va traiter aussi les colonisations à streptocoque du groupe B témoin d'une colonisation vaginale.

Algorithme 1: Colonisation urinaire gravidique

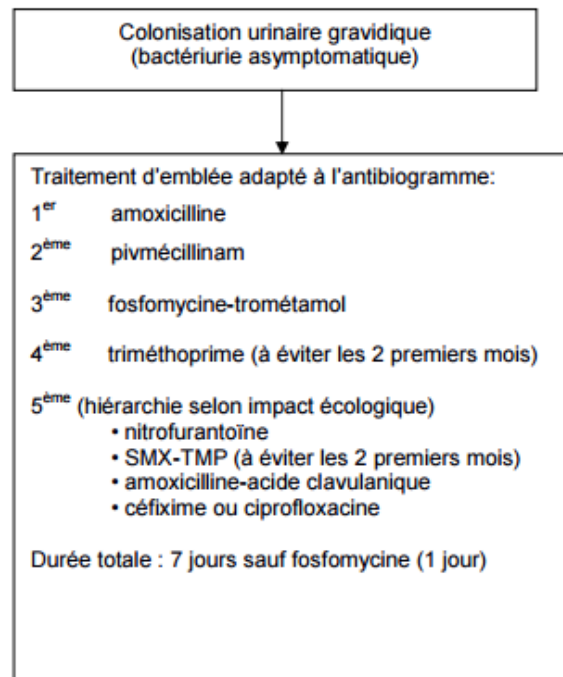


Figure 16. Schéma de prise en charge de la colonisation urinaire gravidique (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Le dépistage des IU chez la femme enceinte s'effectue à partir du 4^{ème} mois, puis mensuellement jusqu'au terme de la grossesse.

Chez la femme enceinte, une BU est prévue. En cas de positivité de la BU, on cherche à confirmer le diagnostic par un ECBU au seuil de bactériurie > 10⁵ UFC/mL. En cas de femme à haut risque d'IU (définie comme présentant un des facteurs suivants : uropathie sous-jacente, diabète ou antécédent de cystite aiguë récidivante), on prévoit un ECBU à chaque visite à partir du 4^{ème} mois mais aussi une visite supplémentaire au 1^{er} mois.

Avec les nouvelles données sur les molécules et l'évolution des résistances, le traitement de la colonisation gravidique a été revu. On privilégie 2 critères de choix : molécule à spectre le plus étroit et à moindre impact sur le microbiote intestinal.

Depuis les nouvelles recommandations, les molécules sont hiérarchisées.

En première intention, on privilégie l'amoxicilline car elle possède un spectre très étroit et que l'on peut l'utiliser quel que soit le terme de la grossesse.

En seconde intention, on utilise la pivmécillinam (molécule déjà utilisée dans les pays scandinaves) car elle a un faible taux de résistance, un faible impact sur le

microbiote, une bonne tolérance et peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

La fosfomycine-trométamol n'était pas utilisée dans cette indication mais des études récentes ont prouvées son efficacité ^[76]. On la recommande actuellement en troisième intention, car elle possède un faible impact du microbiote intestinal et une efficacité sur les EBLSE à un taux de 98 % des souches.

En quatrième intention, on peut utiliser le TMP, mais il est à éviter au deux premiers trimestres de la grossesse, car il peut provoquer des malformations ^{[77][78]}. Il n'est pas contre-indiqué mais en cas d'utilisation, on préfère accompagner à ce traitement une supplémentation en acide folique et un suivi par échographie.

Enfin, si aucune de ces molécules ne sont utilisables, on peut utiliser 5 molécules ou association de molécules que l'on va décrire dans l'ordre croissant d'impact écologique.

La nitrofurantoïne est utilisée malgré les effets indésirables graves (pulmonaires et hépatiques) décrit dans le RCP, car l'impact du microbiote intestinal est faible et elle est sensible sur 90 % des souches EBLSE.

Le TMP-SMX possède les mêmes recommandations que le TMP seul mais possède un impact microbiote marqué.

L'amoxicilline-acide clavulanique a vu sa tolérance remise en cause de façon injustifiée en fin de grossesse ^[79] car nous n'avons eu aucune confirmation récente de cette tolérance et les études précédentes prenaient l'association à des dosages différents que ceux utilisés en France. (8/1 contre 2/1 en France) ^{[80][81][82]}.

La céfixime est utilisé en cas d'allergie à la pénicilline sans allergie aux céphalosporines sur souches sensibles et présente plus de 92 % de succès ^[83].

La ciprofloxacine peut être utilisée dans les colonisations mais elle est plus utilisée en cas de cystites et de pyélonéphrite car son impact sur le microbiote est non négligeable.

Pour toutes ces molécules, la durée de traitement est fixée à 7 jours sauf pour la fosfomycine-trométamol qui est toujours prescrite en monodose.

(2) Cystite gravidique

Algorithme 2: Cystite gravidique

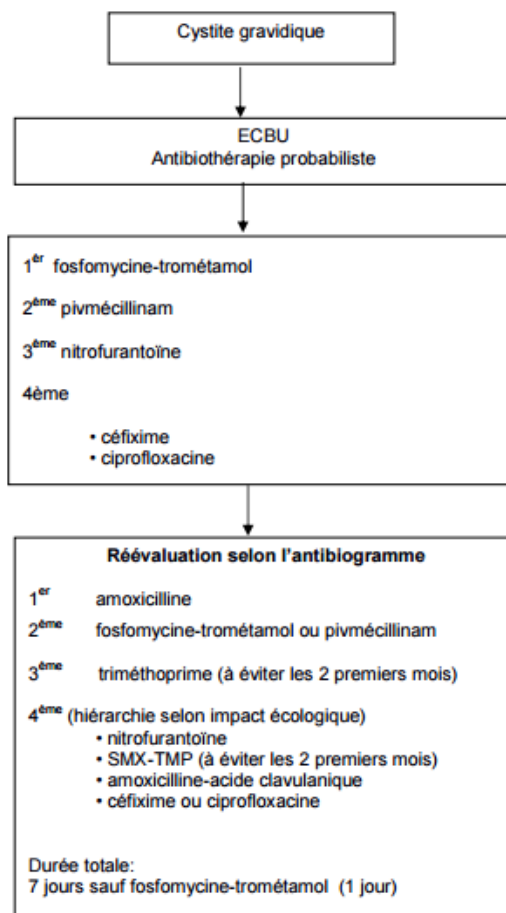


Figure 17. Schéma de prise en charge de la cystite gravidique (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

L'incidence de la cystite aiguë gravidique est estimée à 1-2 % de la population de femmes enceintes soit une incidence quasi identique à celle des femmes non enceintes.

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques classiques de la CSA et un résultat d'ECBU positif avec une leucocyturie et une bactériurie significatives.

La leucocyturie est significative quand elle est $> 10^4$ /mL et la bactériurie quand elle est $> 10^3$ UFC/mL pour le *E coli* ou le *S saprophyticus* et $> 10^4$ UFC/mL pour les autres entérobactéries, les entérocoques, *C. urealyticum*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*.

Le traitement probabiliste repose sur un choix de molécules en fonction de leur tolérance sur le microbiote intestinal, car des études montrent qu'aucune molécule n'est plus efficace qu'une autre.

On utilise des molécules au taux de résistance $< 10\%$ contre 20% chez les patientes non enceintes présentant une CSA, on écarte donc l'amoxicilline, le TMP et

leur association respective avec l'acide clavulanique et le sulfaméthoxazole (SMX) (niveau de résistance à *E. coli* trop élevé).

On découvre de nouvelles molécules dans cette indication : la fosfomycine-trométamol pour son traitement monodose permettant une observance optimale, la pivmécillinam, très utilisées dans les pays scandinaves pendant la grossesse car elle est bien tolérée et possède un taux de résistance à *E. coli* faible.

On retrouve comme préconisé dans les recommandations de 2008, la nitrofurantoïne en 3ème position car elle est utile en cas de suspicion d'EBLSE mais les preuves de son efficacité reposent sur l'extrapolation seule de son efficacité sur la population générale et non sur les femmes enceintes en particulier. L'utilisation de la céfixime reste possible mais seulement en 4ème intention car elle a un fort impact sur le microbiote qui augmentant le risque de favoriser une colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* ou une sélection d'EBLSE.

Elle fait partie comme la ciprofloxacine des ATB dits « critiques » à éviter mais toujours indiqués en dernière intention du traitement probabiliste.

Le traitement relais à 48h avec le résultat de l'ECBU et de l'ATBg est composé des mêmes molécules que pour le traitement de la colonisation gravidique avec la même hiérarchie pour les mêmes raisons que vues précédemment.

La durée de traitement est fixée à 7 jours sauf pour la fosfomycine-trométamol qui nécessite qu'une prise unique.

Le suivi est identique à celui de la colonisation gravidique. (EBCU de contrôle 8-10 jours après l'arrêt du traitement, puis un EBCU mensuel).

(3) Pyélonéphrite gravidique

La PNA gravidique touche environ 0,5 à 1 % des grossesses. Dans 25 % des sepsis maternels, les pathologies urinaires sont mises en cause. Il est donc nécessaire de considérer de près le traitement des pyélonéphrites. Selon des études récentes, les pyélonéphrites gravidiques pourraient être en cause dans l'augmentation du risque de prématurité ^[84].

Algorithme 3: Pyélonéphrite aiguë gravidique sans signe de gravité

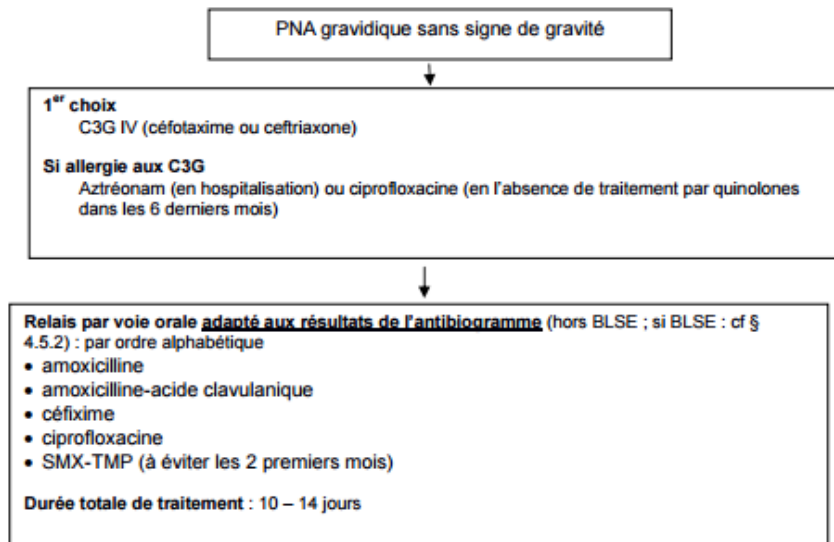
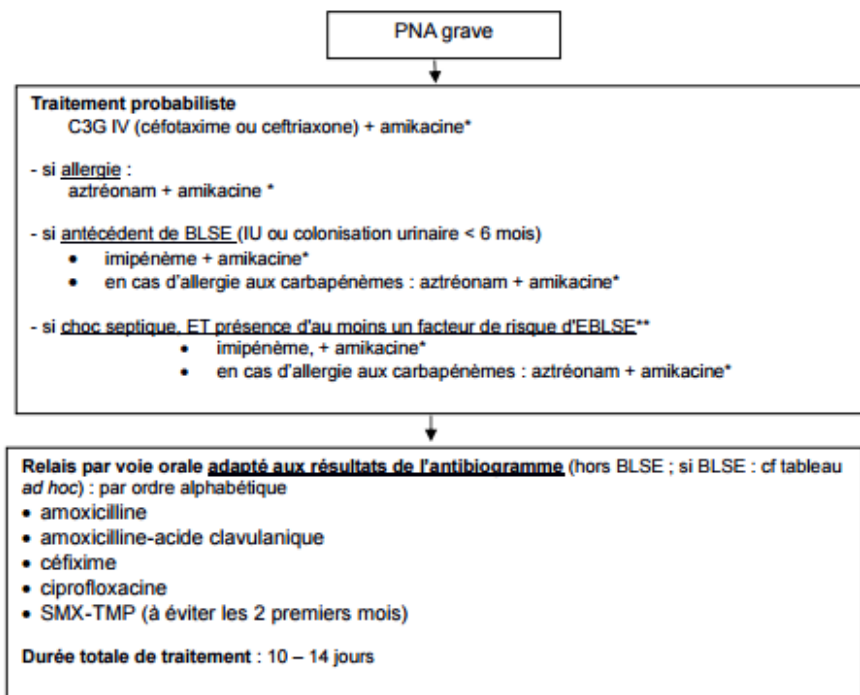


Figure 18. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite gravidique sans signe de gravité (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Algorithme 4 : Pyélonéphrite aiguë gravidique grave



* Durée de traitement pour les aminosides entre 1 et 3 jours.

** Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, ou fluoroquinolone < 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour

Figure 19. Schéma de prise en charge de la pyélonéphrite gravidique grave (SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec)

Désormais, l'hospitalisation est systématique en cas de pyélonéphrite gravidique quel que soit le terme de la grossesse. En cas d'évolution favorable à 48-72h, un traitement ambulatoire peut être proposé si la pyélonéphrite ne justifie d'aucun signe de gravité, que l'on a les résultats de l'EBCU et que la patiente répond aux critères suivants :

- tolérance clinique
- pyélonéphrite non hyperalgique
- absence de vomissements
- examen obstétrique normal
- contexte permettant une surveillance
- absence d'immunodépression, de contexte de récurrence, de malformation urologique connue

Dans tous les autres cas, la patiente est hospitalisée.

À l'entrée, on demande systématiquement un EBCU, un bilan sanguin (NFS, créatininémie et CRP), et un avis obstétrical pour connaître un éventuel retentissement fœtal. En cas de signe de gravité ou de pyélonéphrite hyperalgique, on prévoit en plus une échographie des voies urinaires et des hémocultures en cas de pyélonéphrite grave.

La prise en charge ATB des recommandations de 2014 connaît des changements par rapport à celle prévue en 2008 :

L'ATBth probabiliste prévoit toujours l'utilisation en première intention de C3G (céfotaxime ou ceftriaxone). En cas d'allergie aux C3G, on n'utilise plus les aminosides. On préfère l'aztréonam ou les FQ (ciprofloxacine sauf si traitement de FQ les 6 mois qui précèdent).

Le traitement probabiliste de la forme grave correspond au traitement actuel d'une pyélonéphrite avec signe de gravité mais on utilise un protocole plus détaillé :

En cas de signe de gravité, on hospitalise la patiente systématiquement, on instaure une ATBth probabiliste après l'EBCU, et on prend en charge un obstacle éventuel. Du fait d'une variation importante du taux de résistance des FQ aux infections graves, on écarte cette famille du traitement probabiliste afin d'éviter les phénomènes de résistances. On utilise les C3G sauf en cas de suspicion d'infection à EBLSE où on utilise les aminosides ; préférentiellement l'amikacine (actif sur 90 % des souches EBLSE contre 65-70 % avec la gentamicine).

- En première intention, on utilise une C3G par voie parentérale (ceftriaxone ou cefotaxime) associée à l'amikacine.

En cas d'allergie aux C3G, on préconise aztréonam et amikacine

En cas d'antécédents de colonisation ou d'IU à EBLSE dans les 6 mois qui précèdent ou choc septique avec au moins un facteur de risque d'IU à EBLSE, on préfère imipénème associé à l'amikacine.

Le traitement relais à 48h est le même que celui préconisé en 2008 : amoxicilline sur souche sensible ou amoxicilline-acide clavulanique, cefixime, TMP-SMX. Seule

l'utilisation de ciprofloxacine est ajoutée en cas d'absence d'alternative.

La nouveauté réside dans la prise en charge particulière en cas d'infection documentée à EBLSE, le choix de l'ATBth est fonction du spectre (le plus étroit possible) et de son impact écologique (le moindre possible).

- En première intention, on prévoit les FQ (ciprofloxacine).

Si la souche est résistante aux FQ, on utilise TMP-SMX (sauf au premier et second trimestre)

Si ces 2 molécules ne sont pas utilisables, on administre amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfépime.

- En second intention, on prévoit en cas de souche EBLSE sensible la céfoxitine ou à défaut un aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine)

En dernier recours on utilise l'imipénème.

La durée de traitement est revue à la baisse entre 10-14 jours contre minimum 14 jours auparavant et la surveillance est uniquement clinique pour la mère et le fœtus surtout dans les 48-72 heures qui suivent la prise en charge. On n'effectue plus d'ECBU de contrôle à 48h d'ATBth, mais un ECBU 8-10 jours après l'arrêt du traitement et un tous les mois pendant la grossesse reste prévu.

III. Impact du pharmacien dans la prévention des risques liés aux pathologies urinaires

À l'officine, le pharmacien est en contact régulier avec des patient(e)s atteint(e)s d'infections urinaires. Il reste le dernier maillon de la chaîne des professionnels de santé avant l'administration du traitement. Il est LE spécialiste du médicament et possède un rôle important à jouer dans l'action de prévention des IU et des résistances bactériennes. À cet égard, il se doit d'informer correctement le patient sur la prise en charge de sa pathologie, de délivrer les informations nécessaires pour prévenir ces infections par des conseils hygiéno-diététiques adaptés, des conseils sur la prise et l'observance du traitement ATB et les précautions à prendre pour prévenir ses effets indésirables potentiels.

Face aux divers scandales concernant les laboratoires pharmaceutiques, les médicaments (génériques ou non), une perte de confiance et une crainte grandissante des patients envers le médicament se font ressentir. Par ce biais, aujourd'hui, nous (professionnels de santé) sommes confrontés à une demande spontanée croissante de la part des patients d'une alternative ou d'un complément de traitement « naturel ». Dans le cadre de notre exposé, nous verrons donc dans cette dernière partie les principaux adjuvants naturels que nous pouvons proposer en officine conformément aux attentes de nos patients.

A. Conseils hygiéno-diététiques

Certains conseils simples de la vie de tous les jours peuvent aider à prévenir ou limiter certaines affections. Telle est la mission de ce qui va suivre et nous apprendre à mieux appréhender ou combattre les infections urinaires.

Nous débuterons cette partie par les conseils sur les habitudes du quotidien. Il n'est pas encore question ici, de parler d'alimentation mais de règles de vie simples pour prévenir l'infection :

- Ne pas se retenir d'uriner et se vider complètement la vessie, à chaque miction.
- Nettoyer le périnée d'avant en arrière après être allé à la selle.
- Lutter contre la constipation et les diarrhées, qui propagent les germes.
- Attention à l'excès d'hygiène. Utiliser un produit d'hygiène intime doux, adapté (pH physiologique),
- Ne pas utiliser des savons antiseptiques (Solubacter[®], Septivon[®]) sans avis médical et jamais au long cours.
- Éviter les pantalons et les sous-vêtements trop serrés, les matières synthétiques qui favorisent la macération.
Changer vos sous-vêtements régulièrement et changer fréquemment de tampons et serviettes hygiéniques durant les règles car ils peuvent véhiculer des germes pathogènes.
- Attention aux sports type équitation, moto, vélo (risque d'irritations et de chocs).
- Uriner régulièrement toutes les 2 à 3 heures, avant et après un rapport sexuel et au coucher.

- Éviter les diaphragmes et les spermicides qui peuvent déséquilibrer la flore vaginale et favoriser les infections urinaires.
- Rééquilibrer la flore (cure de probiotiques adaptés) surtout en cas de cystites récidivantes.
- Chez la femme ménopausée, un traitement œstrogénique vaginal peut prévenir les cystites récidivantes.

Maintenant, on va aborder la question diététique ; quels aliments et boissons sont à privilégier et lesquels sont à proscrire :

- Bien évidemment, boire beaucoup d'eau (minimum 2 L d'eau par jour), par petites quantités réparties tout au long de la journée.
- Acidifier les urines en consommant de la vitamine C ou certains aliments riches en vitamine C. Consommer des aliments acidifiant les urines : tomates, citrons, oranges, pamplemousse...
- Augmenter le volume de vos urines avec du raisin, de la mangue ou des prunes.
- Limiter la consommation d'épices, d'excitants (caféine) et d'alcool.
- Éviter la consommation d'aliments irritants (vin blanc, asperges...) qui provoquent des symptômes similaires à une IU sans réelle prolifération bactérienne ^[85] [86].

B. Homéopathie

1. Historique et fondement de la théorie

L'homéopathie est une technique thérapeutique née fin XVIII^{ème} - début XIX^{ème} siècle suite aux travaux du Dr Samuel Hahnemann.

La théorie sur laquelle repose la base de l'homéopathie stipule qu'une drogue diluée à dose homéopathique provoque les effets inverses de cette même drogue non diluée.

Cette théorie est fondée selon 3 principes fondamentaux : la similitude, l'individualisation, et la dilution.

- La similitude suggère qu'une substance provoquant des symptômes chez un patient est capable de faire disparaître ces derniers en administrant à dilution homéopathique la substance qui les provoque.
- L'individualisation affirme que l'homéopathie sert à guérir un individu malade et non les symptômes qui composent ses maux. (Cf théorie des diathèses ci-dessous)
- La dilution permet de préparer des remèdes homéopathiques de substances (végétales, animales, minérales...) qui sont très hautement dilués et dynamisés (agitation entre chaque dilution) ^[87].

Il existe 2 formes de préparation de dilutions homéopathiques : la dilution CH (Centésimale Hahnemannienne) / DH (Décimale Hahnemannienne) et la dilution K (Kosakovienne).

- La dilution CH est préparée à 1% de principe actif (pour 99% de solvant) et suivie de 100

agitations pour dynamiser la préparation. Le procédé est réitéré à chaque dilution. Pour la dilution D, le principe est le même mais la dilution est à 10%.

La dilution CH : Centésimale (au centième)

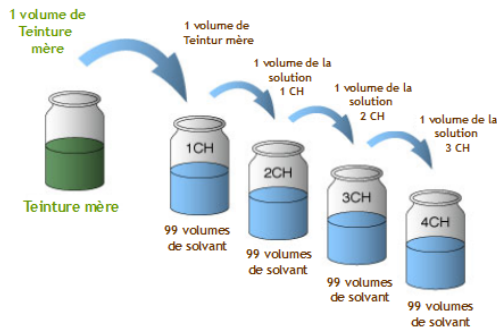


Figure 20. Méthode de dilution CH

La dilution DH : Décimale (au dixième)

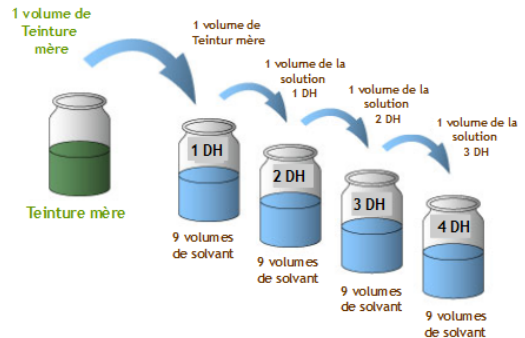


Figure 21. Méthode de dilution DH

(<http://homeopathie-tpe-kmt.e-monsite.com/pages/fabrication-des-medicaments.html>)

- La dilution K est préparée à base d'un flacon de teinture mère que l'on vide entièrement. On considère que ce qui reste sur les parois du flacon contient 1% de principe actif. On remplit le flacon à nouveau et on agite 100 fois afin de dynamiser la préparation comme pour la dilution CH. Le procédé est réitéré à chaque dilution.

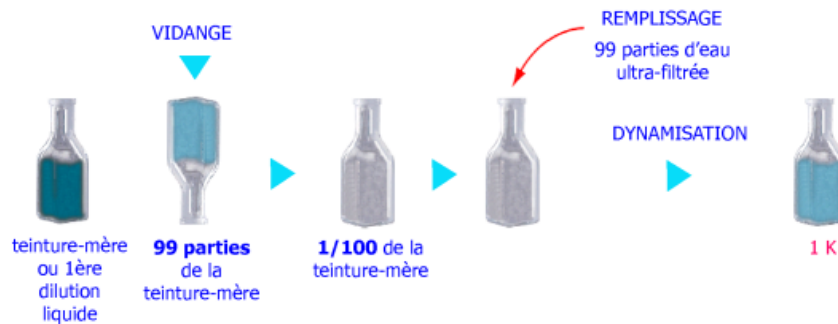


Figure 22. Méthode de dilution K (http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/Contenu_fabrication.html)

Il existe un tableau de correspondance entre ces dilutions illustré comme suit:

Tableau de correspondance	
Dilution CH	Dilution K
4	6
5	30
7	200
9	1000
15	10000

Tableau 9. Tableau de correspondance des dilutions CH/K

Parmi les 3 principes de l'homéopathie vus précédemment, l'individualisation affirme que "l'homéopathie sert à guérir un individu malade et non les symptômes qui composent ses maux". Cette notion de guérir l'individu et non ces symptômes repose sur le principe des diathèses.

Mais qu'est-ce qu'une diathèse ^[88-90] ?

La diathèse homéopathique est présentée comme étant un mode réactionnel à différentes agressions (physiques, chimiques, psychiques quelles soit aiguës ou chroniques) observées chez un patient. Selon la diathèse du patient, l'organisme réagit de façon différente.

On observe 6 diathèses homéopathiques actuellement : La psore, la sycose et la luèse qui sont les premières diathèses présentées par le Dr Hahnemann ; le tuberculisme, et le cancérinisme développés plus tard par Nebel et Vannier ; et enfin le syndrome dysimmunitaire récemment décrit en rapport avec l'expansion des maladies virales entraînant des dysfonctionnements immunitaires au long terme.

- La psore est un mode réactionnel d'élimination par les fonctions traditionnelles et plus spécifiquement la peau et l'intestin. Les troubles sont provoqués par une accumulation de toxines (alcool, café, tabac, virus, bactéries...) se traduisant par une déficience des fonctions hépatiques conduisant à une alternance de troubles intestinaux, cutanés et d'allergies respiratoires. Cette diathèse évolue souvent vers l'allergie chronique.

- La sycose est un mode réactionnel de rétention par blocage progressif des fonctions d'élimination importantes de l'organisme aboutissant à la constriction comme seul élimination possible. On observe une rétention d'eau chez ces patients avec l'apparition d'œdèmes, une tendance à l'obésité et à contracter des affections ORL. La triade symptomatique de la sycose est formée de l'inflammation, l'écoulement, la prolifération conduisant à la rétention et dont l'évolution s'oriente vers des tumeurs.

- La luèse est un mode réactionnel anarchique chez des patients souvent fragiles et agités. On observe une succession d'irritation, ulcérations et de scléroses au niveau osseux, vasculaire et cutanéomuqueux traduisant une tendance à la dissymétrie morphologique, l'hyperlaxité ligamentaire, le déséquilibre nerveux et les troubles ostéo-articulaires.

- Le tuberculisme est un mode réactionnel particulier entre la psore et la sycose caractérisé par l'élimination des toxines par les muqueuses vaginales, intestinales et respiratoires. On observe des troubles hormonaux avec déminéralisation et des troubles de la circulation sanguine. Les patients de diathèse tuberculisme sont décrits comme plutôt maigre, nerveux, hypersensible et ont tendance à développer plus fréquemment des affections ORL périodiques.

- Le cancérinisme est un mode réactionnel apparenté d'un côté à la sycose vis-à-vis du processus de multiplication et d'un autre à la psore quant à la dissémination morbide de métastases. Il se développe suite à une lente dégradation du système immunitaire préalable à un stress. Ces patients possèdent une frilosité récente ou un amaigrissement

progressif et ont une tendance à la formation de nodules inflammatoires, à des douleurs brûlantes et récurrentes, une grande fatigue et des idées noires.

- Le syndrome dysimmunitaire est un mode réactionnel caractérisé par une diminution des défenses immunitaires permettant une plus libre circulation d'un virus dans l'organisme. On observe chez ces patients une fatigue générale et une inversion de la formule sanguine blanche (taux de lymphocyte > taux de granulocyte) pouvant être synonyme de lutte contre la présence d'un virus dans l'organisme.

2. Forme galénique, dilutions et conseils

Forme galénique

Les préparations homéopathiques se présentent sous différentes formes : dose ou tube granule, comprimé sublingual, teinture-mère, forme externe (crème, pommade, liniment...). Dans ce chapitre nous présenterons essentiellement les formes orales, seule voie par laquelle les remèdes homéopathiques sont administrés en cas de pathologies urinaires.

Dilution

Les granules homéopathiques existent sous différentes dilutions comme précisé préalablement (4, 5, 7, 9, 12, 15 et 30CH).

On choisira une dilution différente si l'on traite des signes locaux ou un comportement général. Plus la dilution est faible plus le traitement est ciblé et superficiel. A l'inverse, plus la dilution est grande plus on traite en profondeur et le psychisme.

- Les basses dilutions (4-5 CH) permettent de traiter les signes locaux. On réitère les prises car l'action est de courte durée (Exemple : rhinite).

- Les dilutions moyenne (7-9 CH) traitent des symptômes plus généraux (Exemple : Syndrome pseudo-grippal).

- Les hautes dilutions (15-30 CH) s'intéressent au comportement général. Elles vont traiter plus en profondeur, notamment des états chroniques (Exemple : État dépressif).

Conseils

On peut donner certains conseils de base aux patients qui débutent l'homéopathie pour une meilleure utilisation et une bonne efficacité :

- Ne jamais prendre de menthe, café, thé, tabac et alcool en concomitante d'un traitement homéopathique, car ils peuvent atténuer voir supprimer l'effet du traitement homéopathique.

- Les granulés se prennent sans les toucher avec les doigts et à faire fondre sous la langue (ou à diluer dans un peu d'eau pour les plus petits).

- La prise des liquides s'effectue en laissant un peu le remède dans la bouche pour permettre le passage sublingual.

- Il existe des correspondances entre les formes :

1 dose correspond à 10 granules

10 gouttes correspondent à 3 granules....

À noter :

L'homéopathie n'est pas une contre-indication en cas de diabète, ou d'allaitement et

convient à la femme enceinte, aux nourrissons et aux enfants, car son innocuité a été prouvée, mais il existe cependant des patients non répondeurs aux remèdes homéopathiques^[91].

3. Souches homéopathiques et applications aux pathologies urinaires

Pour choisir la (ou les) souche(s) adaptée(s) à un patient donné, il faut :

- Cibler l'expression physiologique de la cystite :

-> Type de la douleur : au niveau de la vessie, du rein, de force modérée, en lames de rasoir...

-> Couleur et odeur de l'urine, purulence, hématurie...

- Déterminer la cause de la cystite : rapport sexuel, règles, stress...

- Déterminer s'il y a des signes associés ou non : soif, transpiration, mal de tête...

Et c'est seulement après avoir répondu à ces questions que l'on peut orienter le patient vers telle ou telle souche.

A noter tout de même que l'homéopathie sert à rééquilibrer la fonction physiologique sans pouvoir réparer les lésions. Elle ne se substitue donc jamais à un traitement ATB s'il est nécessaire, mais peut aider à prévenir les récurrences.

In fine, on peut tout de même pointer certaines souches fréquemment utilisées sans être un spécialiste de l'homéopathie (liste non exhaustive classées par ordre alphabétique) :

- *Cantharis* (cystite aiguë, voir subaiguë avec sensation violente de brûlure ou de coupure ; besoin incessant d'uriner ; hématurie)

- *Chimaphila umbellata* (cystite chronique chez le prostatique ; urine à mucus épais)

- *Colibacillinum* (médicament complémentaire du médicament de fond dans les IU à répétition)

- *Lycopium clavatum* (cystite chronique ou IU à répétition avec pollakiurie nocturne ; frissonnement pendant la miction)

- *Mercurius corrosivus* (cystite aiguë avec brûlure plus violente que celle où l'on utilise *Cantharis*)

- *Pareira brava* (cystite chronique avec besoin incessant d'uriner)

- *Sarsaparilla* (cystite chronique avec douleurs dans la vessie et l'urètre en fin de miction)

- *Sepia officinalis* (IU à répétition avec sensation de pesanteur à la vessie)

- *Staphysagria* (fausse cystite d'origine nerveuse après contrariété ou après les rapports sexuels)

- *Terebinthina* (cystite aiguë avec pyélonéphrite ; brûlures dans les loges rénales)

- *Uva ursi* (inflammation chronique de la muqueuse de la vessie avec urines purulentes)

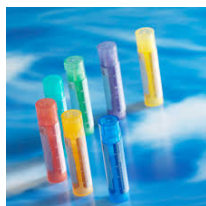


Figure 23. Tube homéopathique (<https://blog.surf-prevention.com/wp-content/uploads/2013/02/tubes-homeopathie.jpg>)

Il faut savoir qu'il existe aussi des spécialités homéopathiques sous formes de complexes homéopathiques (plusieurs souches réunies dans une même spécialité). Nous allons voir 2 exemples de ces complexes homéopathiques pour illustrer ces propos [92][93][94][95][96].

Uva ursi complexe N°9[®] des laboratoires Lehning, on peut observer une composition différente des souches listées précédemment (à l'exception d'*urva ursi*) à des dilutions exprimées en DH.

- *Urva ursi* 1DH (cystite, brûlures des voies urinaires, pollakiurie)
- *Pulsatilla* 3DH (cystite aiguë ou subaiguë, brûlures des voies urinaires, pollakiurie)
- *Euphrasia officinalis* 3DH (polyurie, pollakiurie)
- *Helleborus niger* 4 DH (cystite à urines très foncées, pollakiurie)
- *Belladonna* 3DH (cystite à urines foncées, infections urinaires fébriles)
- *Argentum collidale* 3DH (polyurie avec urines troubles, fièvre avec frisson)
- *Aconitum nepallus* 3 DH (cystite aiguë, douleur vésicale brûlante, fébrifuge)
- *Coccus cacti* 2DH (cystite à urines très foncées, pollakiurie)

Ce produit est indiqué dans le traitement des états infectieux et inflammatoires de la vessie à raison de 2 gouttes 3 fois par jour chez l'adulte.



Figure 24. *Uva ursi* complexe N°9[®] (<https://lasante.net/nos-medicaments/irritations-et-infections/troubles-urinaires/lehning-n9-uva-ursi-cystites-30-ml.html>)

Homeocyst[®] des laboratoires Gilbert, on peut observer une composition encore différente de la précédente (mais toujours la présence d'*Uva ursi*)

- *Uva ursi* 4 DH (cystite, brûlures des voies urinaires, pollakiurie)
- *Equisetum hiemale* 6 DH (miction fréquentes et abondantes et envie impérieuse d'uriner. Inflammation des muqueuses vésicales)
- *Urtica urens* 4 DH (sensation de brûlure, piquûre)

Ce produit est indiqué dans les cystites en complément du traitement ATB chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans à raison de 3 granules 3 fois par jour en espaçant les prises après l'amélioration des symptômes.

C. Phytothérapie

1. Historique et évolution de la discipline

Le mot phytothérapie provient du grec dont la traduction littérale est "soigner par les

plantes". Son utilisation daterait de la civilisation sumérienne 3000 ans avant J-C. Aujourd'hui connue dans le monde entier, elle fut la source principale de remèdes durant des milliers d'années. Au moment de l'émergence des médicaments issus de la médecine moderne (fin XIX^{ème} siècle), les vertus et bienfaits de la phytothérapie furent contestées, ce qui ne tardait pas à lui faire perdre sa popularité d'antan.

Cependant depuis les années 70, ces médicaments miraculeux ont connus le revers de la médaille. L'apparition récurrente d'effets indésirables à l'administration de ces derniers permit un regain d'intérêt pour la médecine naturelle dont la phytothérapie boudée depuis le début du siècle.

De plus, son succès dans les années 80, a permis à la phytothérapie d'être reconnue officiellement comme une médecine à part entière. Certaines plantes se voient même attribuer le statut de médicament.

Une reconnaissance qui a fait depuis lors l'objet de recherches qui ont permis la publication d'études prometteuses sur l'utilisation de la phytothérapie (en association ou non avec la médecine moderne) dans des problématiques importantes (Arthrite, cancer, maladie d'Alzheimer, douleur...). Il est un peu trop tôt pour conclure sur l'efficacité des particularités des plantes mais ses études sont en cours pour la prouver [97] [98].

En attendant la validation de ces études, nous sommes tout de même en mesure de se rendre compte que de nombreux médicaments sont issus des plantes.

Pour exemple, la digitaline est une molécule cardiotonique extraite de la Digitale. Elle a permis de découvrir et synthétiser la digoxine, proche constituant cardiotonique indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique ou les troubles du rythme. Elle est actuellement contenue dans la spécialité Digoxine Nativelle 0,25mg.

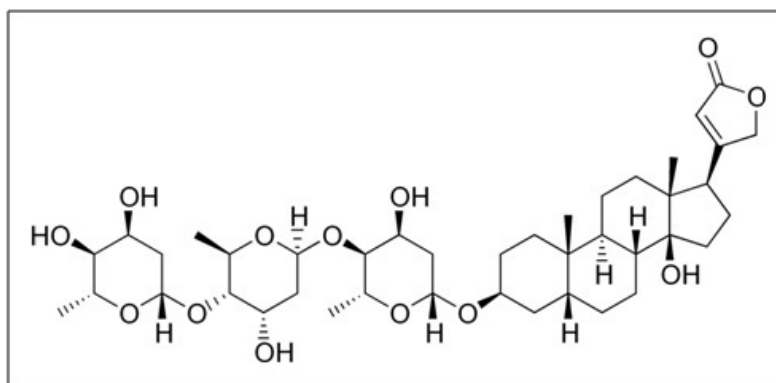


Figure 25. Structure chimique de la digitaline (<http://leffetdesplantessurlorganisme.e-monsite.com/pages/les-plantes-et-leur-molecule/les-molecules-de-la-digitales.html>)

2. La force de la plante : principe, présentation de la plante, mode d'emploi, effets indésirables, interactions, contre-indications

Principe

La phytothérapie agit en prévention des maux. On l'utilise dès les premiers symptômes

pour prévenir le développement de la maladie et de ces complications. Tandis que la médecine moderne est utilisée lorsque la maladie est déclarée et son traitement est de courte durée.

L'un agit en complément de l'autre, mais ne le remplace évidemment pas.

Les plantes utilisées doivent être de qualité pour présenter efficacité et innocuité. Chaque plante est cultivée dans les conditions précises et cueilli à une période définie en fonction de l'espèce. Après la cueillette, les plantes sont contrôlées pour vérifier leur innocuité et leur teneur en principes actifs.

En dehors du principe actif, les différents constituants de la plante ont chacun leur fonction (favoriser le transport du principe actif vers la zone cible, protéger sa dégradation, protéger des effets indésirables...). L'ensemble de ces constituants forme ce que l'on appelle : le *totum*. Ils agissent en synergie et confèrent à la phytothérapie toute sa force et son efficacité.

Présentation de la plante et mode d'emploi

Il existe 4 formes d'utilisations des plantes :

- Poudre : La plante est séchée, broyée et tamisée et la poudre est mise en gélule.
- Teinture mère homéopathique : La plante fraîche est macérée dans de l'alcool à 70° (1 partie de plante pour 9 parties d'eau).
- Teinture officinale : La plante sèche est macérée dans un mélange d'alcool, puis filtrée et titrée à 1/5 (ou 1/10 pour les plantes toxiques).
- Extrait Les préparations concentrées, liquides, solides ou de consistance intermédiaire sont préparées par macération, percolature ou autres procédés appropriés dans un solvant (eau, alcool...). Puis, on fait évaporer le solvant pour obtenir un extrait sec.

Et 6 manières de les utiliser :

- Infusion : On chauffe de l'eau jusqu'à ébullition. On stoppe le chauffage, puis on dépose les plantes dans l'eau. Enfin, on laisse infuser pendant un temps défini fonction la plante utilisée.
- Décoction : On chauffe de l'eau avec les plantes découpées en petits morceaux pendant un temps défini fonction de la plante utilisée, puis on passe la décoction au tamis.
- Macération : On met en contact de la plante avec un liquide froid (un mois max).
- Digestion : On fait macérer au bain marie pendant quelques heures.
- Inhalation On place la plante dans un inhalateur. On y verse de l'eau bouillante sur la plante et on inhale de la vapeur pendant 5-10 min.
- Gargarisme : On place la plante avec un liquide tiédi.

L'utilisation de plante n'est pas anodine. Il faut les utiliser avec précautions car elles contiennent des principes actifs puissants qui peuvent provoquer des effets indésirables pour certains, ou même des interactions avec d'autres médicaments pour d'autres.

Effets indésirables

En effet, on peut observer des effets indésirables propres à certaines familles de

molécules :

- Hépatotoxicité : plantes à alcaloïdes pyrrolizidiniques (consoude et bourrache en sommités fleuries)
- Néphro-toxicité : (*Aristolochia fangchi*)
- Photo-toxicité : avec les furochromes (dans l'ammi), les naphthodianthrones (dans le millepertuis)
- Neuro-toxicité : Cétones provoquent des convulsions comme thuyone (*Thuya, sauge officinalis*)

Interactions

Des interactions avec les médicaments peuvent être observées en cas de prise concomitante (potentialisation ou inhibition du médicament, potentialisation de ces effets indésirables...).

Pour citer la plus connue, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), utilisée généralement pour la dépression légère à modérée, peut diminuer l'efficacité de nombreux médicaments (ivabradine, inhibiteur de protéases, digoxine, statine, antidiabétique, warfarine, antipsychotique...).

En ce qui concerne les plantes utilisées dans les IU, on référence un risque potentiel mais faible de saignements en utilisant de façon concomitante du cramberry ou canneberge (*Oxycoccus*) et des anticoagulants (acénocoumarol, fluindone, warfarine) ou des antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidigrel).

La phytothérapie possède aussi ses contre-indications, et dont l'utilisation peut être néfaste voire dangereux dans certains cas. On peut déterminer une liste de contre-indications à respecter en fonction de :

- Age : < 12 ans dans le cas d'utilisation de plantes aromatiques, car il y a un risque d'épilepsie.
 - < 6 ans dans le cas de plantes immunostimulantes
- Allergies à certains constituants : Notamment dans l'allergie à l'aspirine ou aux salicylés, il faut éviter les plantes contenant des dérivés salicylés (saule, reine des prés, quinquina, bouleau...)
- Épilepsies ou antécédents d'épilepsie : Il ne faut pas utiliser les plantes aromatiques comme l'eucalyptus.
- Grossesse : Les plantes contenant des dérivés des salicylés sont contre-indiquées en cas de grossesse, car ils peuvent provoquer des saignements et des malformations du fœtus.
- Troubles métaboliques, cancers :
 - Obstruction des voies biliaires : Les plantes de drainage ou à impact hépatique sont contre-indiquées (artichaut, aubier de tilleul, romarin, fumeterre, radis noir, pissenlit...)
 - Cancer hormono-dépendant, troubles majeurs de la coagulation ou traitement de l'hypothyroïdie : Il ne faut pas utiliser de plantes à activité œstrogène (houblon, sauge, trèfle rouge, soja, graines de lin, fenouil, réglisse, alphas, luzerne...)
 - Insuffisance rénale : Il ne faut pas utiliser de plantes diurétiques qui peuvent

causer des dommages aux reins et certaines interagissent avec le traitement ou sont toxiques chez l'insuffisante rénale chronique [98] [99].

3. Parties utilisées de plantes et applications aux pathologies urinaires

L'usage de la phytothérapie dans le cas de cystite doit être effectué le plus rapidement possible, dès les premiers symptômes. Nous avons sélectionné les 3 plantes les plus utilisées : canneberge, bruyère, busserole, mais la liste n'est pas exhaustive et de nombreuses plantes peuvent intervenir dans la prévention des cystites et de ces symptômes de par leur propriété antibactérienne, anti-inflammatoire, antiseptique, ou même diurétique, antidouleur [100]...

- **Canneberge (*Vaccinium macrocarpon*)** [101] on utilise le fruit contenant des proanthocyanidines (PAC) qui se fixent sur les adhésines de l'*E. coli*, l'empêchant de se fixer sur les parois du tractus urinaire. La dose quotidienne minimale recommandée par l'ANSM de PAC est de 36mg.

Utilisation

Chez l'homme souffrant d'adénome prostatique : 5 jours de traitement en cas des premières sensations de brûlures mictionnelles pour réduire les risques d'urétrite ou d'IU.

Chez les femmes sujettes aux IU : en cure préventive de 10 jours/mois ou en continu pendant 1 -3 mois.



Figure 26. Canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) (<http://www.saint-louis-de-blandford.ca/articles/capitale-provinciale-de-la-canneberge>)

- **Bruyère (*Erica cinera*, *Callunia vulgaris*)** On utilise le sommet fleuri contenant des PAC et des flavonoïdes à propriétés anti-inflammatoires, des polyphénols efficaces sur les entérobactéries impliquées dans les IU et de l'acide ursolique anti-inflammatoire par inhibition des prostaglandines lors du métabolisme de l'acide arachidonique.

Cette plante est aussi diurétique, c'est-à-dire qu'elle va augmenter le volume des urines et favoriser l'élimination des germes et des toxines.

Utilisation :

30g de sommets fleuris/L à boire dans la journée

Ou 2 gélules matin et midi à prendre au cours du repas avec un grand verre d'eau

Ou 50 gouttes 3 fois/jour de teinture mère de *Callunia vulgaris* à diluer dans un grand verre d'eau



Figure 27. Bruyère (*Erica cinera*, *Callunia vulgaris*)
(http://abiris.snv.jussieu.fr/herbier/Bruyere_cendree.html)

- **Busserole (*Uva ursi*)** On utilise la feuille contenant des arbutines métabolisés dans l'organisme en hydroquinones qui est un puissant antibactérien urinaire et intestinal sur les colibacilles et des tanins aux propriétés anti-inflammatoires et diurétiques.

Utilisation :

2 gélules matin et midi au cours du repas avec un grand verre d'eau alcaline (Vichy celestin...) pour potentialiser son effet ^[100].



Figure 28. Busserole (*Uva ursi*) (<http://www.laboratoire-lescuyer.com/guide-actifs/busserole/>)

Hormis ces 3 plantes, on peut facilement retrouver dans les livres scientifiques écrits par des spécialistes de la phytothérapie des mélanges de plantes pour tisane.

Voici un exemple de tisane ^[85]:

Chientdent (racines)	40 g
Maïs (stigmates)	20 g
Bruyère (sommités fleuries)	20 g
Verge d'or (plante)	30 g
Myrtille (feuilles et fruits)	30 g
Bouleau (feuilles)	20 g
Menthe (feuilles)	20 g
Réglisse (racines)	40 g
Busserole (feuilles)	20 g

Mettez 3 cuillères à soupe du mélange dans 1 litre d'eau froide. Portez à ébullition pendant 2 minutes, puis coupez le feu. Laissez encore infuser 10 minutes. Filtrez.

Buvez 3 tasses par jour pendant 1 semaine

Encore plus efficace : Ajoutez dans chaque tasse 1 goutte d'huile essentielle (HE) d'origan diluée dans 1/4 de cuillère à café de miel.

On retrouve 3 grandes propriétés dans les plantes utilisées pour les IU :

- anti-infectieux (busserole, bruyère, verge d'or, myrtille)
- anti-inflammatoire (chiendent)
- diurétique (chiendent, verge d'or, bouleau)

Dans notre formule, le maïs et la bruyère apportent un effet sédatif des voies urinaires et le maïs augmente aussi le volume des urines. La menthe et la réglisse apportent un meilleur goût à la tisane. Et l'huile essentielle (HE) d'origan anti-infectieuse permet de prévenir les troubles digestifs que peuvent induire les ATB (effet prébiotique).

D. Aromathérapie

1. Histoire, caractéristiques, famille et procédé d'obtention des huiles essentielles

Historique

L'aromathérapie utilise les propriétés des HE. Cette discipline est utilisée depuis des millénaires, c'est une science très ancienne. Les Égyptiens l'utilisaient déjà pour embaumer les morts des siècles avant J.-C., mais c'est le Dr Avicenne qui extrayait pour la première fois des HE pures.

Il fallut attendre le début du XX^{ème} siècle pour que l'aromathérapie se développe réellement en Europe. Le Dr R.-M. Gattefossé est l'inventeur du terme "aromathérapie" et contribua beaucoup au développement de cette discipline et aux recherches sur les HE.

Dans les années 60, le Dr J. Valnet prit le relais des recherches de R.-M. Gattefossé et enseigna cette science pour l'étendre au grand public.

Par la suite, les Dr D. Pénéol et P. Franchomme introduisirent la notion d'aromathérapie scientifique et de chémotype (type chimique) et rapprochèrent par là même les propriétés thérapeutiques des HE aux molécules qui les composent ^{[103][104] [105]}.

Caractéristiques

Les HE possèdent plusieurs caractéristiques qui les décrivent :

- Physico-chimique : incolores en général, volatiles et inflammables, solubilité dans l'alcool et les huiles végétales (insoluble dans l'eau) très lipophile, elles passent facilement la barrière cutanée jusqu'aux capillaires (action systémique), pénètrent facilement par le système pulmonaire (inhalation, diffusion) et par surface buccale (gargarisme)
- Chémotype : correspond à la molécule majeure du profil biochimique de l'HE. En fonction du chémotype l'activité thérapeutique et les effets indésirables seront différents
- Pouvoir antiseptique : nombreuses HE sont antibactériennes et/ou antivirales
- Toxicité : Les HE sont pures et très concentrées, composées de nombreuses molécules

volatiles, très actives voire toxiques en fonction de la dose. Les cures sont maximums de 3 semaines et une fenêtre thérapeutique d'une semaine est à respecter entre les cures.

Conseil utilisation : Se laver les mains à l'eau savonneuse après utilisation pour éviter le contact accidentel avec les yeux

Familles

Il existe des propriétés thérapeutiques spécifiques à l'ensemble des molécules qui composent une même famille :

- Aldéhydes : anti-inflammatoire, apaisante
- Cétones : mucolytique, lipolytique, cicatrisant externe, antalgique
- Coumarines : anticoagulant, sédatif
- Esthers : équilibrant
- Ethers : antispasmodique
- Monoterpènes : antiseptique aérien, antalgique cutané, stimulant général
- Monoterpénols : anti-infectieux doux (utilisable chez l'enfant)
- Oxydes : mucolytique, expectorant
- Phénols : anti-infectieux puissant, hépatotoxique, dermocaustique
- Sesquiterpènes : anti-inflammatoire

Procédé d'obtention

Les HE sont volatiles et fragiles. Pour les extraire, on observe 2 techniques. La distillation prévue pour les HE et l'expression plus appropriée à l'essence.

- La distillation : On utilise les plantes entières ou broyées (si l'organe est dur) disposées dans un alambic traversé par courant de vapeur d'eau. La vapeur d'eau se condense dans le serpentín et l'essencier permet de séparer à la sortie l'HE de l'eau distillée aromatique par différence de densité. Cette technique minimise l'hydrolyse des HE.

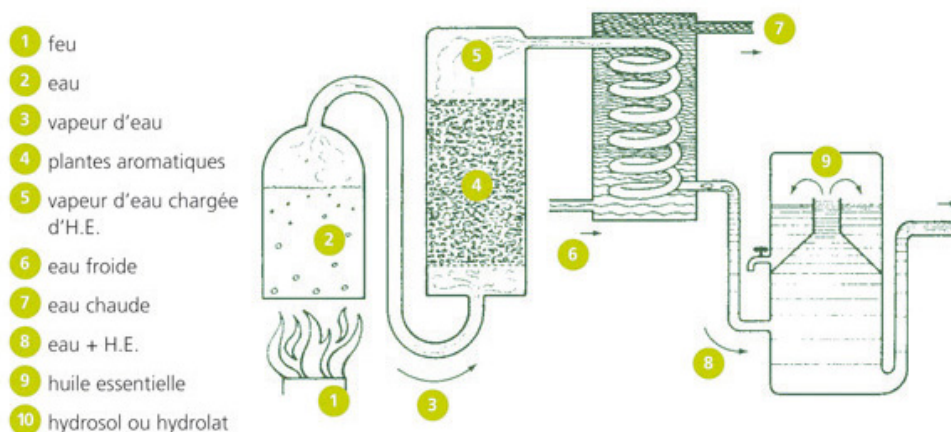


Figure 29. Procédé d'extraction des huiles essentielles

(<http://www.bivea.fr/blog/aromatherapie/huile-essentielle/fabrication-dune-huile-essentielle-par-distillation#post/0>)

- L'expression : Cette technique s'applique aux agrumes dont l'écorce du fruit est composée de poches sécrétrices d'essences. On presse les zestes frais pour détruire les poches sécrétrices et libérer l'essence.

2. Précautions d'emploi, toxicité et contre-indications

Précautions d'emploi

Les HE sont très puissantes et agissent très rapidement, c'est pour cela que l'on utilise seulement que quelques gouttes par prise. Elles peuvent être toxiques si la dose est dépassée ou si les conditions d'utilisation ne sont pas respectées. Voici quelques conseils pour les utiliser en toute sécurité :

- Ne pas les avaler pures, car il y a un risque de brûlures oropharyngées.

En cas d'ingestion accidentelle : Avaler 3-4 cuillères d'huile végétale (HV) ou 2-4 gélules de charbon végétal et contacter le centre antipoison. Ne pas faire vomir

- Ne pas s'instiller les HE. Se laver les mains à l'eau savonneuse après utilisation.

En cas d'instillation accidentelle : Rincer avec de l'HV et non à l'eau, car il y a un risque de fractionner l'HE et de faciliter l'absorption cornéenne et consulter un ophtalmologiste.

- Ne pas s'injecter les HE

- Ne pas appliquer les HE pures dans le nez, conduit auditif ou zones ano-génitales mais les diluées dans une HV à concentration maximale de 10 %

- Ne pas appliquer l'HE de menthe poivrée sur une grande surface cutanée ou dans le bain, car il y a un risque d'hypothermie

- Ne pas utiliser les HE chez la femme enceinte, l'enfant de moins de 3 ans, l'asthmatique ou en cas d'allergie connue au produit.

- Tenir les flacons d'HE hors de portée des enfants

- Conservation : 3 à 5 ans dans un endroit à l'abri de la lumière, de l'air et à températures comprises entre 5 et 35°C

Toxicité

En cas de non-respect des posologies ou des règles de précautions, on se soumet à un risque d'intoxication pouvant être très grave. Elle peut aller de l'allergie avec irruption de plaques rouges jusqu'à la défaillance grave d'organe. Nous allons lister ici les risques potentiels de toxicité de certaines HE et expliquer comment les éviter.

- Allergie : Avant toute utilisation, on applique 1-2 gouttes d'HE au niveau du pli du coude et on vérifie qu'aucune irritation n'apparaît dans le 1/4 d'heure qui suit.

- Irritation cutanée : On utilise en dilution à 30 % ou 10% pour les peaux sensibles.

- Dermatocautéricité et de nécrose : On dilue à 10 % et on utilise sur une surface réduite.

- Hépatotoxicité : On utilise les HE contenant des phénols dilués au 1/5ème ou 1/10ème dans une HV hépatoprotectrice (fruits et graines d'argousier, charbon-marie...) ou en association avec une HE hépatoprotectrice (HE de citron).

- Néphrotoxicité : On évite l'absorption orale prolongée des HE riches en monoterpènes.

- Phototoxicité : Il ne faut pas s'exposer au soleil dans les 24h après l'application. (Ex : Angélique, bergamote, essences de zeste de citrus (pamplemousse, citron, mandarine,

orange))

- Neurotoxicité : Il ne faut pas utiliser les HE à base de cétones chez l'épileptique, l'enfant de moins de 7 ans, la femme enceinte ou allaitante.

Cas des animaux : Ils sont très sensibles aux HE avec leur odorat développé et n'ont pas les enzymes appropriées au métabolisme de certaines HE. Il y a une accumulation des substances actives et risque d'intoxication. (Exemple : HE contenant du phénol chez le chat) Il faut éviter les diffuseurs en présence d'animaux et surveiller l'animal lors d'application cutanée car il se lèche.

Contre-indications

Les HE ne conviennent pas à tous, il faut respecter les restrictions :

- Age : Certaines HE ne sont pas utilisables chez les enfants de moins de 6 ans, car il y a un risque de troubles nerveux.

- Grossesse et allaitement : On interdit les HE pendant les 3 premiers mois de grossesse et on recommande fortement d'en éviter l'usage pendant l'allaitement car elles passent dans le lait maternel.

- Épilepsie : Certaines HE (hysopé, fenouil, romarin, sauge...) sont capables d'induire des crises.

- Autres traitements concomitants : Certains HE vont pouvoir interagir avec des médicaments (Ex : HE de gaulthérie et anti-coagulant : risque hémorragique)

- Allergie à un constituant

3. Huiles essentielles et applications aux pathologies urinaires

Comme pour toutes les médecines douces, l'association des souches peut varier d'un spécialiste à un autre. Les remèdes auront généralement les mêmes propriétés et efficacité. On prendra les exemples du Dr D. Festy tirés de ses ouvrages : Mes secrets de pharmacienne pages 155 à 157 de Danièle Festy aux Editions Leduc et « Ma bible des huiles essentielles » D. Festy éditions Leduc page 265 juin 2008 pour cette partie.

Le patient peut demander à sa pharmacie de lui préparer des gélules d'huiles essentielles :

HE *Melaleuca alternifolia* (arbre à thé) 20 mg

HE *Cinnamomum zeylan Ec.* (Origan de Ceylan) 20 mg

HE *Origanum compactum* (origan compact) 20 mg

HE *Thymus thymoliferum* (thym à thymol) 20 mg

Excipient pour 1 gélule n°30

Prenez 1 gélule aux 3 repas pendant 10 jours

On peut associer les HE et utiliser des voies d'administration différentes.

- En massages :

Mélanger :

HE thym à thujanol 1 goutte

HE sariette des montagnes 1 goutte
HE estragon 1 goutte
HE santal blanc 1 goutte
HV calophylle 3 gouttes
Appliquer sur le bas ventre 4 fois par jour pendant 3-5 jrs

+ A avaler :

Verser :

HE thym à thujanol 1 goutte
HE sariette des montagnes 1 goutte
HE niaouli 1 goutte
HE genévrier commun 1 goutte

Dans une cuillère à café d'huile d'olive. Laisser fondre en bouche 3 fois par jour pendant 5 jrs.

- À avaler :

Acheter en pharmacie des capsules d'origan compact dosées à 50mg. Prenez en 6-8 pas jours pendant 5-7 jours

On note que l'on retrouve souvent l'HE d'origan compact, car elle est anti-infectieuse, bifidogène contrant les effets indésirables digestifs des ATB.

E. Gemmothérapie

1. Historique, principe et usage

La gemmothérapie fait partie de la grande famille de la phytothérapie (tout comme l'aromathérapie vue précédemment). Elle est utilisée pour prévenir des maladies infectieuses et du vieillissement de l'organisme ou pour réguler les troubles du métabolisme de nutrition, digestion, circulation et élimination.

"Gemmothérapie" vient du latin "gemme" qui signifie bourgeon. Cette thérapie utilise les tissus embryonnaires frais de plante, arbuste ou arbre, ce qui correspond aux bourgeons ou jeunes pousses. Son mécanisme d'action reposerait sur le rôle du bourgeon sur le système réticulo-histocytaire de l'organisme. Il aurait des actions de drainage du corps, anti-radicalaire, régénératrice des tissus et régulatrice hormonale.

Les premières utilisations du bourgeon remontent au Moyen-âge, mais ce n'est qu'au cours des années 60 que ces vertus susciterent un réel intérêt. Le Dr P. Henry s'intéressa aux découvertes sur les cellules embryonnaires d'origine animale pour établir la base de la théorie de la "phytoembryothérapie" (ancien nom de la gemmothérapie actuelle).

La théorie de la thérapie par les bourgeons repose sur le principe qu'un bourgeon possède des propriétés supérieures à celles des diverses parties de plantes adulte. Il contient tout le patrimoine génétique que la future plante et possède donc les propriétés des diverses parties de cette plante (fruit, feuille, racine...). Il contient aussi plus

d'éléments actifs et constitutifs de la future plante (acides aminés, sucre, vitamines, oligoéléments, hormones, minéraux...) qui lui confèrent toute sa puissance d'action.

De cette théorie émerge 2 écoles de pensées.

L'une plus ancestrale utilise le "macérât-mère" du Dr P. Henry et l'autre plus récente de l'homéopathe Mr Tétou (l'un des fondateurs de la gemmothérapie actuelle) intègre la notion de dilution homéopathique au principe ancien.

La première école ("phytoembryothérapie") du Dr P. Henry propose d'utiliser les bourgeons en "macérât-mère". Il met les bourgeons à macérer 21 jours dans un mélange eau/alcool/glycérine (en proportion 1/20) qu'il filtre pour obtenir le macérât-mère. On l'utilise à raison de 5-15 gouttes/ jour à diluer dans de l'eau.

La seconde école ("gemmothérapie") du Dr M. Tétou s'accorde à effectuer l'extraction des éléments actifs du bourgeon dans un mélange alcool/glycérine (sans eau) que l'on dilue à 1 DH (dilution homéopathique moins concentrée mais sans dynamisation). On l'utilise à raison de 15-30 gouttes/jour à diluer dans de l'eau.

Cette dernière méthode est la plus répandue actuellement, c'est celle qui est proposée en pharmacie (dilution 1DH). Il faut noter que même si la gemmothérapie est en pleine expansion, la preuve scientifique de ces vertus n'est pas encore faite à l'heure actuelle car elle ne fait état d'aucune étude scientifique.

Le bourgeon est un remède que l'on peut proposer en pharmacie. On peut l'utiliser chez tout le monde mais à des posologies adaptées à chacun :

- Enfant (à partir de 30 mois) : 1 goutte/ kg de poids corporel/ jour pour un macérât glycéринé de 1 DH

- Adulte : 50 à 100 gouttes / jour (1 à 3 gouttes/ kg de poids corporel)

Les gouttes sont à diluer dans un grand verre d'eau et prise de préférence avant les repas (ou au cours du repas en cas d'intolérance digestive).

2. Gemmothérapie et application aux pathologies urinaires

L'utilisation de la gemmothérapie dans les pathologies urinaires est surtout intéressante en prévention.

On utilise généralement 4 extraits de bourgeon : l'airelle, le cassis, le genévrier et l'églantier. Chacun de ces 4 extraits comportent des propriétés actives en prévention des pathologies urinaires.

- L'airelle est efficace contre les infections urinaires chroniques.

- Le cassis est anti-inflammatoire et anti-infectieux en phase aiguë des maladies infectieuses et renforce l'effet de tous les autres bourgeons.

- L'églantier est un stimulant général et immunitaire et il est anti-inflammatoire.

- Le genévrier est un détoxifiant de l'organisme.

Il faut prendre 5 à 30 gouttes par jour de chaque extrait de bourgeons en respectant l'intervalle de quelques minutes entre chaque extrait ^[106] ^[107].

F. Oligothérapie

1. Historique et principes

Avant que l'oligothérapie soit découverte, on l'utilisait sans le savoir. A l'antiquité, on remarqua que l'eau restait plus longtemps potable si elle était conservée dans un récipient en Fer. Au Moyen-Âge, le moine B. Valentin soignait les goitres par administration d'éponges marines (réserve d'Iode) sans se douter qu'il administrait par ce biais de l'Iode et pratiquait de l'oligothérapie.

Il faut attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour qu'un chercheur français, G. Bernard, utilise le terme d'oligothérapie. En effet, en 1894, il démontre l'existence de traces de minéraux et jouent un rôle essentiel dans le développement des végétaux et organismes vivants.

Le Dr J. Ménétrier reprit ses travaux en 1932 et définit par la suite une méthode thérapeutique basée sur la classification des individus en 5 grands types de malades en fonction de divers critères (facteur héréditaire, réceptivité, antécédents familiaux...). Cette théorie montre que l'oligothérapie soigne le malade en tant qu'individu dans sa globalité. Les 5 types sont appelés diathèses comme en homéopathie c'est le mode réactionnel et sont régulés soit par un oligoélément, soit par un complexe d'oligoéléments :

- diathèse 1 : Manganèse
- diathèse 2 : Manganèse-Cuivre
- diathèse 3 : Manganèse-Cobalt
- diathèse 4 : Cuivre-Or-Argent

La 5ème diathèse est nommée syndrome de désadaptation. Il est régulé par les associations : Zinc-Cuivre et Cuivre-Or-Argent

Les patients traités par l'administration d'oligoéléments à faible dose voient leur état de santé général amélioré et donc les causes et les symptômes de la maladie diminuer.

Aujourd'hui l'oligothérapie a 2 utilités majeures. Soit prévenir ou compenser un déficit ou une carence, soit obtenir un effet thérapeutique en complément d'un traitement (Exemple : prise d'ATB)

On utilise les oligoéléments sous plusieurs formes : ampoule buvable, granions, solution unidose, comprimé sublingual.

Leur utilisation est la même pour toutes les formes. On conserve le liquide ou le comprimé sous la langue pendant 2-3 min pour permettre une absorption perlinguale et éviter la dégradation des oligoéléments par les sucs gastriques. Si la prise perlinguale est impossible ou chez les jeunes enfants, on place un sucre dans une cuillère en plastique (pour éviter le contact avec un métal) et on verse la solution sur le sucre ^[108] ^[109] ^[110].

2. Oligothérapie et application aux pathologies urinaires

À l'aide des diathèses, on peut définir un traitement adjuvant anti-infectieux et préventif des récurrences d'infection.

L'oligoélément Cuivre reconnu pour ces propriétés anti-infectieuses doit être préconisé pour le traitement adjuvant à raison d'une ampoule matin, midi et soir pendant 3 jours, suivi d'une ampoule de Manganèse-Cuivre par jour pour réguler les patients du type diathèse 2 sujettes particulièrement aux infections à colibacille en traitement relais du Cuivre.

L'association Cuivre-Or-Argent régulant la diathèse 4 sujette aux infections chroniques est préconisée dans les infections urinaires chroniques à raison d'1 ampoule de Cuivre-Or-Argent les jours pairs en alternance avec 1 ampoule de Magnésium-Cuivre les jours impairs pendant de 3 mois ^[102].

Conclusion

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming le 3 septembre 1928, la recherche a découvert très rapidement de nouvelles molécules ATB, de dizaines de classes différentes et de spectre d'action plus ou moins large. Avec le temps, l'utilisation massive des nouveaux ATB a généré de nouvelles souches de mutants possédant de plus en plus de gènes de résistance (BMR).

L'*E. coli*, souvent responsable d'IU, est une bactérie qui compte parmi ses souches de nombreuses BMR (EBLSE, EPC). Ses mutants sont résistants à diverses classes d'ATB. Certains sont résistants aux FQ, d'autres aux C3G ou même aux nouvelles classes ATB comme les carbapénèmes. Depuis quelques dizaines d'années maintenant, nous nous rendons compte des erreurs du passé et essayons de les corriger. Au niveau national, et même international, on voit l'apparition d'une mobilisation pour contrer ces phénomènes de multi résistance croissants depuis bien longtemps. Dans ce combat contre les résistances, le pharmacien possède une place centrale. À la fois actif au niveau curatif (délivrance des médicaments avec conseils associés), il est aussi actif au niveau préventif (connaissances scientifiques et délivrance de produits de prévention disponibles sans ordonnance).

Concernant notre sujet, les IU communautaires, on observe des tendances allant dans le même sens. Un exemple d'actualité ; la fosfomycine est une molécule notamment indiquée dans les CSA et son utilisation est massive en France dans cette indication. En tant que pharmacien d'officine, nous délivrons régulièrement ce médicament devenu banal pour certaines patientes tant la prescription est importante en ville. Hors des études espagnoles indiquent l'apparition de résistances à la fosfomycine émergeant en Espagne. Ce phénomène devrait être un signal d'alarme pour la France qui utilise cette molécule si fréquemment.

Les Autorités de Santé se posent actuellement la question pour savoir comment relancer la recherche et permettre la découverte de nouvelles molécules ATB, car actuellement les laboratoires effectuent de moins de moins de recherche du fait de ses coûts élevés. Faudrait-il mettre en place des subventions pour relancer les recherches ? Pourrions-nous renverser la tendance et diminuer voir supprimer le nombre d'impasse thérapeutique ?

Concernant les IU, un vaccin par ovule intra-vaginal est à l'étude et semble faire

ses preuves. Aussi un schéma thérapeutique où la patiente gère elle-même son traitement a été mis en place depuis quelques temps et apporte de bons résultats dans la prévention des IU. Pour savoir si ces innovations ont de l'avenir, il faudra attendre encore quelques années, mais il semble qu'ils ont de beaux jours devant eux.

Bibliographie

- [1] Marieb EN, Anatomie et physiologie humaine, De Boeck Université, 2000;4:972-1000
- [2] <http://tolweb.org/tree/phylogeny.html>
- [3] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.1.2.5.html>
- [4] Association des enseignants de microbiologie et d'immunologie des facultés de pharmacie françaises, Microbiologie générale et santé, ESKA, 2003
- [5] http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_4b/site/html/2_2.html
- [6] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B2-Physiologie_bacterienne.pdf
- [7] <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>
- [8] <http://197.14.51.10:81/pmb/COURS%20ET%20TUTORIAL/Biologie/viro.pdf>
- [9] <http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/vgclassv05.pdf>
- [10] <http://acces.ens-lyon.fr/evolution/biodiversite/dossiers-thematiques/diversite-biologique-du-sol/les-champignons-du-sol-1/generalites/champignon>
- [11] <http://acces.ens-lyon.fr/evolution/biodiversite/dossiers-thematiques/diversite-biologique-du-sol/les-champignons-du-sol-1/generalites/champignon>
- [12] <http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/structureetreproductionchampignonsmicroscopiques.htm>
- [13] <http://acces.ens-lyon.fr/evolution/biodiversite/dossiers-thematiques/diversite-biologique-du-sol/les-champignons-du-sol-1/generalites/champignon>
- [14] Cours Mycologie 4année. Faculté de pharmacie - Lille 2. 2013
- [15] <http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/classificationdeschampignonsmicroscopiques.htm>
- [16] http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito23-introduction_mycologie.pptx
- [17] <https://www.yumpu.com/fr/document/view/17622236/relation-hote-bacterie-faculte-de-medecine-de-montpellier/7>
- [18] http://www.hpci.ch/files/formation/hh_microbio-inf-sterilisation.pdf
- [19] http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-15.-mmunite-anti-infectieuse.pdf
- [20] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B4-Relations_Hote-Bact.pdf
- [21] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/pathogene.html>
- [22] http://www.uropage.com/ART_infec2.php
- [23] Patricia MK, Physiopathologie des infections urinaires, 2014 mai; 7 (3) : 1-3
- [24] SPILF, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, 2015 Dec 11
- [25] Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):1028–37
- [26] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/bacterio.pdf>
- [27] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/bacteriologie/atb%20action%202009.pdf>
- [28] <http://anne.decoستر.free.fr/bindex.html>
- [29] <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=escherichia-coli-que-faut-il-savoir-p3>
- [30] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/escherichia-coli?&emkfid=EMF-1906471340-k-escherichia%2520coli%2520transmission-181756322359-b-s&gclid=Cj0KEQjw2LjGBRDYm9jj5JSxiJcBEiQAwKWACxFv02A9yNI0Wckc5iZdcpe8cuQqe3TjVt66O4-tOi0aAhvI8P8HAQ#transmission>

- [32] http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/congres/presentations/2012/2012_hp_2012/comm-Hocquet_HP-2012.pdf
- [32] <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/2011/BLSE-DUACAI2011.pdf>
- [33]] <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Newsletter/2012/02/articles/EPC.pdf>
- [34] <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-EPC-en-France.-Situation-epidemiologique-du-31-decembre-2015>
- [35] http://ansm.sante.fr/content/download/69355/884959/version/1/file/ANSM_rapport_consommation_antibio+2013.pdf
- [36] <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/combacte-un-nouveau-pas-dans-la-lutte-contre-les-resistances-aux-antibiotiques>
- [37] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
- [38] <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance>
- [39] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
- [40] <http://www.esculape.com/uronephro/infections-urinaire-adulte-afssaps2008.pdf>
- [41] R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AIM. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 13;166(20):2222–7
- [42] Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? *Clin Infect Dis.* 2012 Aug 21;55(6):771–7
- [43] Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin trometamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs.* 1997 Apr;53(4):637–56.
- [44] Reeves DS. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Dec;34(6):853–8
- [45] Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1998 Apr;10(1):39–47.
- [46] Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clinical Therapeutics.* Elsevier; 1999 Nov;21(11):1864–72
- [47] Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Aug 11;65(9):1862–77
- [48] Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009- 2011)]. *Rev Esp Quimioter.* 2013 Mar;26(1):43–6
- [49] Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al.

- Carbapenem versus fosfomicin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother*. 2010 Oct;22(5):355–7
- [50] Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007 Jan;29(1):62–5
- [51] Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: The LUTIW project. *Scand J Prim Health Care*. 2007 Jan;25(1):49–57
- [52] Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Feb;69(2):303–8
- [53]. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2012 Apr;18(2):189–92
- [54] Gupta K, Hooton TM, Roberts PL. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007; 167(20):2207-12
- [55] Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs*. 58 2001;61(3):353–64
- [56] Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):583–9
- [57] Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013;:1–106
- [58] Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993 Sep 9;329(11):753–6.
- [59] Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1072–9
- [60] Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):431–6
- [61] Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 19;52(10):1212–7
- [62] Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1349–53
- [63] Totsika M, Kostakioti M, Hannan TJ, Upton M, Beatson SA, Janetka JW, et al. A FimH inhibitor prevents acute bladder infection and treats chronic cystitis caused by multidrug-resistant uropathogenic *Escherichia coli* ST131. *J Infect Dis*. 2013 Sep;208(6):921–8.
- [64] Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériveau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M et al.,

- and on behalf of the ATB-RAISIN network steering committee. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant 82 bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 68 (2): 461-470
- [65] ANSM, Caractérisation des antibiotiques considérés comme critiques, Novembre 2013
- [66] Circulaire n°DGS/RI/DGOS/PF/2010/413 du 4 décembre 2010 relative à la mise en oeuvre de mesures de contrôle des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- [67] Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2793–803
- [68] Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010 Sep;38(9):1773-85
- [69] Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 May;54(5):1742-8
- [70] Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Sep;54(9):3590-6
- [71] Yoon II B, Kim S, Han D-S, Ha U-S, Lee S-J, Kim HW, et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother.* 2012;18(4):444–50
- [72] Bruyère F, Ruimy JA, Bernard L, Elfassi R, Boyer O, Amann F, et al. Value of provoked or spontaneous flank pain in men with febrile urinary tract infections. *Antibiotics.* 2014 Mar 31;(3):1–9
- [73] Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol.* 2010 May;48(5):1935–8
- [74] Smithson A, Chico C, Sanchez M, Netto C, Bastida MT, Etienne M, et al. Blood cultures for men with febrile urinary tract infection. *J Clin Microbiol.* 2010 Jul;48(7):2662; authorreply2662–3
- [75] Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 1;;1–24
- [76] Falagas ME, Vouloumanou EK, Toggias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Aug 11;65(9):1862–77
- [77] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1608–14
- [78] Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* Blackwell Publishing Ltd; 2009 Dec;68(6):956–62
- [79] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-

spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. The Lancet. 2001 Mar 31;357(9261):979–88

[80] Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillinsulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. Elsevier; 2008 May;198(5):e54–6

[81] Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to coamoxyclav. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Mar;89(2):F187

[82] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. The Lancet. 2001 Mar 31;357(9261):989–94

[83] Rafal'skiĭ VV, Dovgan EV, Kozyrev IV, Gustovarova TA, Khlybova SV, Novoselova AV, et al. [The efficacy and safety of cefixime and amoxicillin/clavulanate in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a randomized, prospective, multicenter study]. Urologiia. 2013 Sep;(5):24–26–8

[84] Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2007 Jun;21(3):439–50

[85] Festy D, Mes secrets de pharmacienne ;: 155-157, Éditions Leduc, 2002

[86] <http://www.pharmaciedelepoulle.com/Cystite.htm>

[87] http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=homeopathie_th

[88] <http://www.ffsh.fr/publications/cahiers/227/diatheses.pdf>

[89] http://www.editions-narayana.fr/homeopathy/pdf/Les-diatheses-homeopathiques-Max-Tetau.10113_3Le_tuberculisme.pdf

[90] Bialkiewicz C, L'homéopathie, la femme et la sexualité, Edition du moment, 2013

[91] <http://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/homeopathie/homeopathie-quelques-precisions>

[92] <http://www.medicament.com/1660-uva-ursi-dose-granules-boiron-4ch-5ch-7ch-9ch-15ch-.html>

[93] <http://www.medicament.com/1366-equisetum-hiemale-dose-granules-boiron-4ch-5ch-7ch-9ch-15ch-6-dh-8dh-15-dh.html>

[94] <http://www.xn--homopathie-d7a.com/traitements/equisetum-hiemale.html>

[95] <http://www.medicament.com/634-urtica-urens-doses-boiron-3ch-4ch-5ch-6-ch-7ch-9ch-12ch-15ch-18ch-30ch.html>

[96] <http://www.xn--homopathie-d7a.com/traitements/urtica-urens.html>

[97] http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=phytotherapie_th

[98] "Précis de phytothérapie : une médecine au naturel" éditions alpen

[99] <http://www.pharmaciedelepoulle.com/Phytotherapie.html>

[100] <http://pharmaciedelepoulle.com/blog/traitements-naturels-des-cystites/>

[101] http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=canneberge_ps

[103] <http://www.pharmaciedelepoulle.com/aromatherapie.htm>

[104] Baudoux D, Breda ML, Huiles essentielles chémotypées, Editions J.O.M., 2015 juin;: 4

[105] <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=aromatherapie-huiles-essentielles-quotidien-quelle-est-l-histoire-de-l-aromatherapie->

[106] <http://pharmaciedelepoulle.com/blog/tout-est-bon-dans-le-bourgeon/>

[107] <http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?>

[doc=gemmotherapie_th](#)

[108] <http://www.granions.fr/oligotherapie/sante-par-oligotherapie.html>

[109] http://www.oligomed.com/guide_oligotherapie.pdf

[110] <http://www.pharmaciengiphar.com/nutrition/vitamines-et-oligo-elements/oligotherapie>

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : ROGARD
Prénom : Sébastien

Titre de la thèse : Recommandations 2014 de la prise en charge diagnostique et antibiotique des infections urinaires communautaires chez l'adulte : Etat des lieux des résistances bactériennes aux antibiotiques et prise en charge à l'officine

Mots-clés :

Recommandation – infection urinaire – communautaire – antibiotique – résistance – SPILF – Escherichia coli – BLSE – EPC – cystite – pyélonéphrite – grossesse – masculine – homéopathie – phytothérapie – gemmothérapie – aromathérapie – oligothérapie

Résumé :

Face à la montée des résistances aux antibiotiques, les autorités de santé du monde entier ont tiré la sonnette d'alarme et mis en place des actions pour enrayer ce fléau.

Les recommandations de 2014 de la prise en charge diagnostique et antibiotique des infections urinaires communautaires chez l'adulte publiées par la SPILF s'inscrivent dans cette dynamique. Ces recommandations font suite à une précédente version datant de 2008 éditée par l'AFSSAPS.

Le pharmacien d'officine a, pour sa part, un rôle important dans la prévention et l'aide à la prise en charge antibiotique des infections urinaires. Par ses connaissances scientifiques en matière de médicaments et le large choix de spécialités de prévention vendus sans ordonnances, il est le plus apte à aider à la prise en charge antibiotique et à conseiller un éventuel adjuvant au traitement.

Membres du jury :

Président : Madame le Maître de conférences Christel NEUT
Faculté de Pharmacie de LILLE- UNIVERSITE LILLE 2

Assesseur(s) : Madame le Docteur Valérie LECLERCQ
Praticien Hospitalier - GHICL

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Nicolas ZMUDA
Docteur en Pharmacie – Lille