

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Soizic BERTEL

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 20 Avril 2018

Cystites simples : Quels traitements et
quels conseils à l'officine ?

Président : **Dr Olivier GROVEL, Maitre de Conférences en Pharmacognosie**
 Faculté de pharmacie de Nantes

Membres du jury : **Pr Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie**
 Faculté de pharmacie de Nantes

Dr Dominique NAVAS – HOUSSAIS, Maitre de Conférences de
Santé Publique – Pharmacie Clinique
 Faculté de pharmacie de Nantes

Dr Martine BOTHOREL, Docteur en pharmacie
 74 rue Louis Gaudin 44980 Sainte Luce / Loire

Remerciements

Au Professeur Nathalie Caroff, qui a accepté de m'encadrer pour ce travail en prenant le temps de l'examiner et qui a su m'encourager et me partager de précieux conseils.

A Mr Olivier Grovel, qui me fait l'honneur d'être le président de mon jury et qui a pris le temps de relire une partie de ma thèse.

A Mme Dominique Navas, qui a su se rendre disponible pour ma soutenance.

A Mme Martine Bothorel, en acceptant de faire partie de mon jury de soutenance mais aussi pour m'avoir accueillie lors de tous mes stages. Merci de m'avoir montré à quel point le métier de pharmacien d'officine est un métier si riche et si varié.

A toute l'équipe de la pharmacie Bothorel : pour votre accueil, votre patience et pour votre pédagogie.

A ma binômette, Elo, pour ta présence, ton soutien et pour tous ces moments passés en TP inoubliables à tes côtés.

A Lauranne, Nath, Cécile, Morgane, Héloïse, pour tous ces bons souvenirs de fac.

A David, pour avoir sauvé mon ordinateur dans les derniers mois de rédaction.

A ma Friend's family, pour le ski, les petites bouffes, et surtout pour votre soutien et votre présence.

A Louis-Marie, pour toutes tes tentatives de diversion face au stress. Merci de savoir m'apaiser et relativiser.

A mon frère, l'un des seuls à savoir me faire retrouver le sourire quand ça n'allait pas. Même à plus de 9000 kilomètres de distance.

A mes Parents, pour leur soutien et leur patience mais aussi (et surtout) pour m'avoir supportée pendant toutes ces périodes de stress et d'avoir su trouver les mots pour me rassurer. Merci pour tous ces « Vouloir c'est Pouvoir ! ». Vous avez été irréprochables. Merci d'avoir cru en moi à ma place.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des abréviations	4
Liste des figures	5
Introduction	6
I. Les infections urinaires basses non compliquées ou cystites simples	8
A. Quelques définitions	8
B. Données épidémiologiques	10
1. Généralités	10
2. Principaux agents impliqués	11
C. Physiopathologie	12
1. Modes de contamination	12
2. Les moyens de défense de l'organisme	13
3. Facteurs de virulence des bactéries impliquées	17
D. Facteurs favorisant la survenue des cystites	23
1. La période péri-ménopausique chez la femme	23
2. Susceptibilité génétique de l'hôte	24
3. Le groupe sanguin	25
4. Les infections fongiques et l'altération du microbiote vaginal	26
5. La structure anatomique de l'arbre urinaire	27
6. La constipation	27
7. Le diabète	27
8. Certains comportements	28
E. Risques de complications	31
1. Les pyélonéphrites	31
2. Les cystites aiguës récidivantes	31
F. Diagnostics différentiels	32
1. Mycoses vaginales	32
2. Syndrome urétral	32

II.	Recommandations de traitement	34
A.	Antibiothérapie	34
1.	La fosfomycine trométamol.....	35
2.	Le pivmécillinam	37
3.	Les fluoroquinolones	38
4.	La nitrofurantoïne	39
5.	Autres antibiotiques	40
B.	Les recommandations de la haute autorité de santé	41
C.	Conseils associés aux antibiotiques – rôles du pharmacien d'officine dans la délivrance des antibiotiques	43
1.	Conseils d'utilisation de la fosfomycine trométamol	43
2.	Conseils d'utilisation du pivmécillinam	44
3.	Conseils d'utilisation de la nitrofurantoïne	44
4.	Conseils d'utilisation de la ciprofloxacine / ofloxacine	45
D.	Polémiques sur la délivrance officinale sans prescription médicale de la fosfomycine trométamol	46
III.	Prévention et conseils à l'officine (en dehors de l'antibiothérapie).....	50
A.	Règles hygiéno-diététiques	50
1.	L'hydratation	50
2.	Pratiques d'hygiène génitale.....	52
3.	Habitudes vestimentaires	54
4.	Habitudes urinaires	54
B.	L'œstrogénothérapie.....	55
C.	Phytothérapie.....	56
1.	La Canneberge	56
2.	Autres plantes d'intérêt.....	61
D.	L'aromathérapie	69
1.	Les huiles essentielles aux propriétés anti-infectieuses.....	72
2.	Les huiles essentielles aux propriétés antispasmodiques	76
3.	Les huiles essentielles aux propriétés diurétiques et dépuratives.....	78
4.	Exemple de mélanges d'huiles essentielles	79

E. Probiotiques.....	83
F. Homéopathie	85
G. Autres produits conseils disponibles	87
1. Le D-mannose.....	87
2. Les autotests	89
3. Les produits d'hygiène intime	91
Conclusion.....	92
Bibliographie	94
Annexes	103

Liste des abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BU : Bandelette Urinaire

CH : Centésimale Hahnemannienne

CNF1 : Facteur Nécrosant Cytotoxique 1

CXCR : Chemokine Receptor

DMAC : Diméthylacétamide

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ExPEC : *Escherichia coli* extra-intestinale

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile Essentielle

IBCs : Communauté Bactérienne Intracellulaire

IIBs : Bactérie Intracellulaire Isolée

IL-6 et IL-8 : Interleukine 6 et Interleukine 8

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAC-A: Pro-anthocyanidol A

PAP : Pili Associé aux pyélonéphrites

PPP: Produits à Prescription Pharmaceutique

SAT : Secreted Autotransporteur Toxin

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

THP : Thamm Horsfall Protein

TLR-4 : Toll-Like-Receptor

UPEC : Uropathogène *Escherichia coli*

Liste des figures

Figure 1 : Epidémiologie des infections urinaires (2)	11
Figure 2 : Mécanisme de défense au cours de l'infection urinaire (7)	16
Figure 3 : Recommandations de prise en charge des cystites simples aiguës de la femme (47)	42
Figure 4 : Apports hydriques recommandés par l'EFSA (52)	51
Figure 5 : <i>Vaccinium macrocarpon</i>	56
Figure 6 : Mécanisme d'action des pro-anthocyanidols A (64)	57
Figure 7 : Cys-control® (arkopharma®) (71)	59
Figure 8 : <i>Artcostaphylos uva ursi</i> (73)	61
Figure 9 : <i>Erica cinarea</i> (77)	63
Figure 10 : <i>Orthosiphon stamineus</i> (78)	63
Figure 11 : <i>Hieracium pilosella</i> (80)	64
Figure 12 : <i>Elytrigia repense</i> (81)	65
Figure 13 : <i>Betula alba</i> (82)	66
Figure 14 : <i>Fraxinus excelsior</i> (83)	66
Figure 15 : <i>Prunus cerasus</i> (85)	67
Figure 16 : <i>Origanum compactum</i> (86)	72
Figure 17 : <i>Cinnamomum zeylanicum</i> (90)	73
Figure 18 : <i>Melaleuca alternifolia</i> (96)	74
Figure 19 : <i>Rosmarinus officinalis</i> (100)	74
Figure 20 : <i>Thymus vulgaris</i> (103)	75
Figure 21 : <i>Ocimum basilicum</i> (105)	76
Figure 22 : <i>Eucalyptus citriodora</i> (106)	77
Figure 23 : <i>Mentha piperita</i> (107)	78
Figure 24 : Capsules destinées aux sphères gastro-intestinales et voies urinaires (Pranarom®) (108)	79
Figure 25 : Capsules confort urinaire (Phytosun Arômes) (109)	80
Figure 26 : Urisanol flash cranberry (Naturactive®) (110)	81
Figure 27 : Feminabiane CBU (Pileje®) (116)	84
Figure 28 : Mécanisme d'action du D-mannose (118)	87
Figure 29 : Femannose® (118)	88
Figure 30 : MyTest® infection urinaire (Mylan®) (120)	89
Figure 31 : Conclusion du Conseil de l'Académie Nationale de Pharmacie	90

Introduction

Infection bactérienne bénigne, la cystite simple aiguë est une pathologie très courante chez les femmes. Souvent responsable de symptômes typiques comme des brûlures mictionnelles et une pollakiurie, elle est la source d'un nombre important de consultations médicales.

Contrairement à certaines infections ORL virales, pour lesquelles une surconsommation d'antibiotiques à mauvais escient est régulièrement mise en évidence, les cystites sont des infections bactériennes. Il est donc légitime de les traiter par des antibiotiques. La bactérie responsable est dans la très grande majorité des cas *Escherichia coli*. Or cette bactérie très ubiquitaire inquiète beaucoup depuis quelques années en raison de l'évolution de sa résistance aux antibiotiques, dans un contexte où l'émergence des résistances aux antibiotiques devient un problème de santé publique majeur.

Ceci a conduit la société française de pathologie infectieuse à émettre en 2014 de nouvelles recommandations de prise en charge des infections urinaires. Ont ainsi été redéfinis les termes de « cystites simples » et de « cystites à risque de complications » (remplaçant le terme de « cystites compliquées »). L'une des modifications les plus importantes est la place du pivmécillinam, qui est désormais remboursé, en deuxième intention dans la prise en charge des cystites simples. La place de la fosfomycine trométamol en première intention est toujours d'actualité en raison de son efficacité et du très faible taux de résistance. Dans ce contexte d'émergence de résistance aux antibiotiques, certaines publications scientifiques sérieuses s'intéressent même à l'éventualité de ne pas prescrire d'antibiotique dans certaines cystites simples. Le résultat de ces études semble confirmer cependant le bénéfice de l'utilisation des antibiotiques.

Hormis l'utilisation d'antibiotiques, il existe différents moyens de prévenir la survenue de cystites simples. En effet, le respect des règles hygiéno-diététiques reste un moyen de prévention incontournable dans le cadre des cystites, permettant de limiter le recours aux antibiothérapies trop fréquentes. Il existe aussi de nombreux produits de phytothérapie, d'aromathérapie et aussi des probiotiques, qui revendiquent une action préventive ou un intérêt en traitement symptomatique des infections urinaires. Dans ce contexte de préoccupation de plus en plus importante concernant le bon usage des antibiotiques, il nous est donc apparu important de faire le point et d'essayer ainsi de démontrer le rôle de dispensation et de conseil du pharmacien d'officine dans le contexte des cystites simples.

PARTIE I : LES INFECTIONS URINAIRES BASSES NON COMPLIQUEES OU CYSTITES SIMPLES

I. Les infections urinaires basses non compliquées ou cystites simples

A. Quelques définitions

Une cystite simple est une inflammation de la vessie d'origine infectieuse, survenant chez un sujet sans facteur de risque de complication. Elle se caractérise habituellement par les signes cliniques suivants :

- **Brûlures mictionnelles**
- **Pollakiurie**
- Des **émissions d'urines troubles** parfois hématuriques

La **dysurie** n'est pas un signe d'infection mais témoigne d'un obstacle à l'écoulement de l'urine.

La cystite simple est à différencier de la cystite à risque de complication. Cette dernière survient chez les sujets à risque, pouvant rendre leur prise en charge plus compliquée et la pathologie plus complexe :

- *Terrain physiologique à risque* : nourrissons et jeunes enfants, sujets âgés (critères de Fried* > 3), grossesse, sexe masculin
- *Pathologie particulière* : insuffisance rénale, immunodépression grave
- *Anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire* : acte chirurgical récent, lithiases urinaires, tumeur, ...

Les diabétiques ne sont plus considérés comme étant des patients à risque de complications d'infection urinaire même si ces infections sont plus fréquentes dans cette population.

**Critères de Fried :*

- *Perte de poids involontaire au cours de la dernière année*
- *Vitesse de marche lente*
- *Faible endurance*
- *Faiblesse / fatigue*
- *Activité physique réduite*

Les cystites simples sont également à différencier des pyélonéphrites, caractérisées par une atteinte du parenchyme rénal, et se traduisant cliniquement par de la fièvre et des douleurs lombaires.

Enfin, les cystites simples doivent être différenciées des colonisations urinaires ou bactériuries asymptomatiques, se définissant par la présence de bactéries dans l'urine sans signes cliniques.

Les récurrences de cystite simple sont fréquentes. Une cystite récidivante est caractérisée par la survenue d'au moins 4 épisodes de cystite simple par an.

Le diagnostic d'une cystite simple est posé par la présence de leucocytes et de nitrites à la bandelette urinaire. Il n'est pas recommandé de réaliser d'ECBU pour confirmer un diagnostic de cystite simple.

B. Données épidémiologiques

1. Généralités

L'infection urinaire est l'infection bactérienne la plus commune dans le monde. En effet, sur un an et dans le monde entier, 150 millions de personnes présenteraient un épisode d'infection urinaire (1).

Cette pathologie touche majoritairement les femmes. En effet, les femmes développent trente fois plus d'infections urinaires que les hommes. De plus, une femme sur trois âgée de moins de 24 ans aurait déjà eu un épisode d'infection urinaire au cours de sa vie. Ainsi, l'activité sexuelle et la survenue de cystite seraient liées. Chez la femme plus âgée, la ménopause augmente aussi la prévalence des cystites. En effet, la muqueuse génitale, en période post-ménopausique, en s'atrophiant, provoque une modification locale de la flore vaginale et de son pH. Ces changements physiologiques favorisent ainsi le risque de cystites simples et récidivantes chez les femmes ménopausées.

2. Principaux agents impliqués

Les principaux agents d'infections urinaires sont des entérobactéries, avec en tout premier lieu la bactérie *Escherichia coli*, comme le montre la figure 1 et en particulier les souches dites UPEC « Uropathogène *E. coli* » (2) :

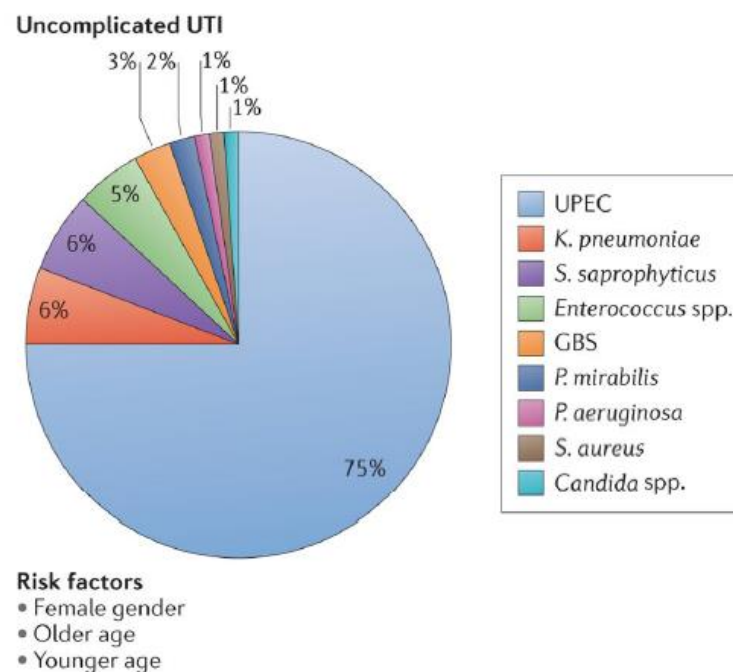


Figure 1 : Epidémiologie des infections urinaires (2)

UPEC : *Escherichia coli* uropathogène

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

S. saprophyticus : *Staphylococcus saprophyticus*

GBS : *Streptococcus* du Groupe B

P. mirabilis : *Proteus mirabilis*

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

C. Physiopathologie

1. Modes de contamination

En temps normal, l'arbre urinaire est considéré comme stérile, à l'exception de l'urètre distal. Ce dernier peut être colonisé par les micro-organismes présents au niveau des flores cutanées, digestives et génitales chez la femme. Sa proximité avec le tractus digestif augmente ainsi le risque de colonisation par le microbiote intestinal.

La contamination bactérienne des voies urinaires peut s'effectuer par deux mécanismes différents (3) :

- Par **voie ascendante** : à partir de la flore du tube digestif. Le pathogène en cause va remonter l'urètre pour atteindre la vessie (elle pourra aussi atteindre, plus rarement, les reins entraînant l'aggravation de cette cystite simple en pyélonéphrite ou, chez l'homme, touchant la prostate provoquant une prostatite).

Ces situations sont principalement dues à la présence dans la flore uréthrale d'une bactérie particulièrement virulente et adaptée à cet environnement : *Escherichia coli*.

- Par **voie hématogène** (cas beaucoup plus rares) : lors d'une septicémie, les pathogènes seront filtrés par les reins ce qui provoquera une infection locale. Les agents pathogènes rencontrés le plus souvent dans ces cas-là seront les Staphylocoques et les levures *Candida*.

2. Les moyens de défense de l'organisme

Un milieu humide et chaud, tel que la vessie ou l'urètre, est un endroit idéal pour la prolifération des bactéries. Heureusement, pour lutter contre l'invasion d'agents pathogènes, le système urinaire possède un grand nombre de moyens de défense physiques, biochimiques ou immunitaires (4,5).

2.1 Longueur et surface de l'urètre

En effet, plus l'urètre est long, plus la colonisation par les bactéries sera lente. Ainsi, les cellules immunitaires présentes localement posséderont un délai plus long pour empêcher l'invasion par des agents pathogènes. C'est en grande partie pour cette raison que les femmes sont beaucoup plus concernées par les cystites simples que les hommes.

De plus, contrairement à la surface des muqueuses du tube digestif, le tractus urinaire n'est pas composé de villosités. Les villosités sont des structures importantes pour l'implantation des bactéries au sein du tube digestif. La surface de l'urètre étant lisse, l'implantation et la prolifération des bactéries est plus difficile.

2.2 Le pH urinaire

Le pH urinaire d'une personne saine peut varier entre 4,5 et 7,5 pendant la journée. Il dépend du régime alimentaire du patient. L'acidité de nos urines permet d'inhiber la multiplication des agents pathogènes. Ceci est un facteur protecteur vis-à-vis des bactéries et permet de lutter immédiatement contre les pathogènes qui pénètrent dans les voies urinaires.

2.3 Le flux urinaire

Il permet d'éviter l'adhérence des bactéries ce qui rend difficile leur ascension dans les voies urinaires. En effet, les forces de cisaillement qu'exerce l'urine lors de son passage contre les parois de la vessie et de l'urètre permettent de déloger les micro-organismes adhérents, peu adhérents ou non adhérents aux parois entraînant ainsi leur élimination lors des mictions.

2.4 La fréquence des mictions

Le mécanisme de miction est un moyen de défense important pour lutter contre les infections urinaires. En effet, les mictions permettent de limiter la présence d'agents pathogènes au sein de la vessie. Les mictions entraînent un phénomène de « rinçage » de la vessie et de l'urètre limitant ainsi la prolifération d'agents pathogènes pouvant se trouver dans les voies urinaires afin de diminuer le risque d'apparition d'une infection. C'est pourquoi une vidange incomplète de la vessie augmente considérablement le risque d'infection ou de colonisation urinaire (6).

2.5 Les cellules immunitaires et substances antimicrobiennes retrouvées au niveau vésical (7)

En première ligne, on retrouve certains médiateurs solubles libérés par les cellules épithéliales locales ou par d'autres cellules immunitaires :

- Les défensines : Deux types de défensines sont retrouvées au niveau de l'appareil urinaire (α contenu dans les polynucléaires neutrophiles et β issus des cellules épithéliales rénales). Ces médiateurs solubles vont favoriser la chimiotaxie des polynucléaires neutrophiles et recruter les lymphocytes T et cellules dendritiques vers le site infectieux. Elles vont aussi entraîner la dégranulation des mastocytes.

- La cathélicidine : Ce peptide antimicrobien est exprimé et sécrété par les cellules des parois de la vessie afin de protéger le tractus urinaire d'une potentielle infection. Il a été observé chez des souris que la concentration de cathélicidines augmentait en présence d'agent pathogène dans la vessie (8).

Une autre équipe de chercheurs a aussi observé ce phénomène mais cette fois-ci ils ont constaté qu'une supplémentation en vitamine D chez des femmes ménopausées augmentait la synthèse de cathélicidine en présence de l'uropathogène *E. coli* (9). Une supplémentation en vitamine D chez les femmes ménopausées, à risque d'infections urinaires, serait ainsi un moyen de prévention intéressant contre les cystites.

Cependant ce phénomène doit encore être démontré et approfondi par d'autres études avant que la vitamine D puisse avoir sa place dans les moyens de prévention des cystites chez les femmes.

- La lipocaline 2 : Cette molécule découverte récemment a une action uniquement contre les bactéries synthétisant des sidérophores. Elle permet de lutter contre le piégeage du fer par l'entérobactine (sidérophore bactérien le plus souvent rencontré).

C'est un moyen de défense très efficace puisque le fer est un facteur limitant dans la croissance et le développement bactérien (10).

- La lactoferrine : grâce son activité chélatrice de fer, nutriment microbien essentiel, ce médiateur va diminuer la survie des uropathogènes au sein des voies urinaires.

- Le THP (Thamm Horsfall Protein) ou uromoduline : c'est la protéine la plus abondante dans les urines humaines. Elle permet de détacher les uropathogènes et favorise ainsi leur élimination dans les urines en adhérant aux résidus mannosyl des cellules hôtes ce qui empêche l'adhésion des bactéries. Elle a aussi un rôle dans l'activation du système immunitaire inné.

Si l'action des médiateurs solubles n'est pas suffisante pour éliminer les uropathogènes des voies urinaires, la couche de cellules épithéliales va être envahie de pathogènes provoquant ainsi l'activation de la réponse inflammatoire.

Cette **réponse inflammatoire** est composée de trois étapes essentielles :

- L'activation des cellules urothéliales qui produiront par la suite des médiateurs inflammatoires
- Le recrutement des cellules immunitaires innées vers le site infectieux
- La destruction locale de l'urothélium et l'élimination des bactéries encore présentes au sein du tractus urinaire

De ce fait, l'organisme présente de nombreux moyens pour lutter contre la prolifération des uropathogènes minimisant ainsi le risque d'inflammation locale. La figure 2 montre les différentes étapes du cycle bactérien dans le tractus urinaire ainsi que les moyens dont l'hôte dispose pour lutter contre l'invasion microbienne (7).

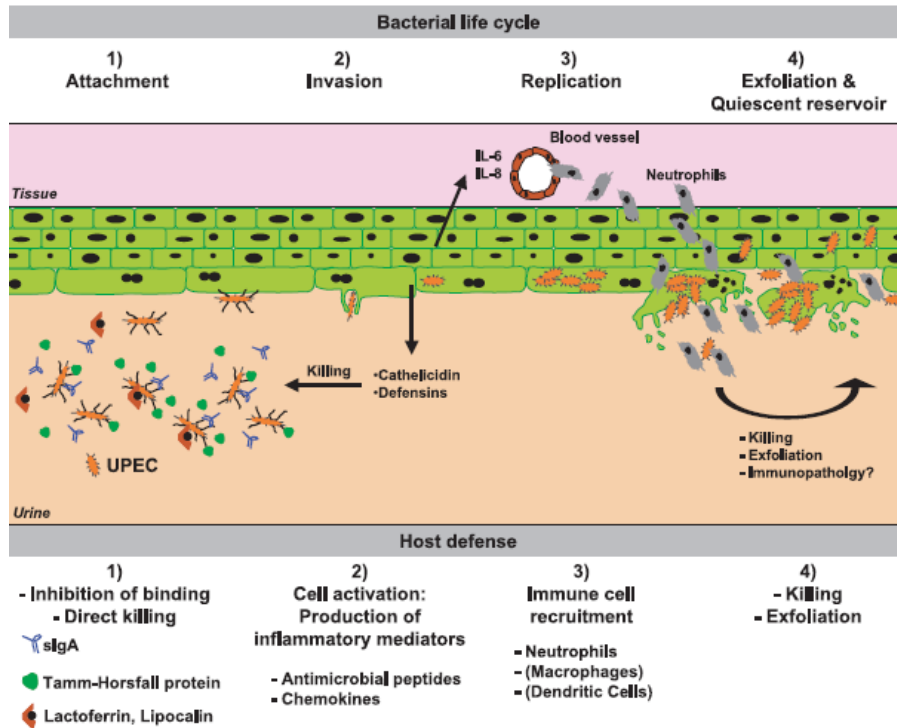


Figure 2 : Mécanisme de défense au cours de l'infection urinaire (7)

3. Facteurs de virulence des bactéries impliquées

Les uropathogènes doivent être capables d'adhérer à la paroi de l'appareil urinaire non seulement pour s'y multiplier mais aussi pour ne pas être éliminés par le flux urinaire.

Les bactéries impliquées sont souvent celles retrouvées à proximité de l'appareil urinaire correspondant aux bactéries commensales des muqueuses intestinale, anale, génitale et cutanée (11). Ce sont essentiellement des entérobactéries qui possèdent des antigènes de surface et de paroi (facteurs d'adhérence) mais aussi des flagelles. Elles représentent la première cause des infections du tractus urinaire.

On peut aussi retrouver des levures telles que les levures *Candida*, agents pathogènes les plus souvent rencontrés lors d'épisodes mycosiques chez les femmes.

1.1 *Escherichia coli*

E. coli est un bacille à Gram négatif, de la famille des entérobactéries, commensale du tube digestif. Cependant certaines souches possèdent un pouvoir pathogène plus important leur permettant de provoquer des pathologies touchant le système digestif mais aussi d'autres organes.

Les souches d'*E. coli* se répartissent en 4 grands groupes phylogénétiques : A, B1, B2 et D.

Les souches retrouvées le plus souvent dans les infections urinaires sont les souches B2 et D et les gènes associés à la virulence des souches de *E. coli* sont essentiellement présents dans ces 2 groupes (12). Ces souches pathogènes sont couramment nommées **ExPEC : *E. coli* pathogène extra-intestinal**. Les **UPEC (*E. coli* uropathogènes)**, sont les souches responsables des infections urinaires, elles font partie des ExPEC. Les symptômes varient en fonction des facteurs de virulence synthétisés par les souches (13).

Les *E. coli* uropathogènes présentent des spécificités liées notamment à la présence de gènes codant pour des adhésines leur permettant d'adhérer à l'arbre urinaire, mais également à d'autres mécanismes de virulence.

Les adhésines

E. coli possède à sa surface des antigènes de nature protéique donnant des propriétés adhésives à la bactérie (2,14). Ces antigènes de surface sont constitués de filaments appelés aussi pili. En reconnaissant spécifiquement les glycoprotéines mannosylées des cellules de l'épithélium vésical, ces pili vont ensuite adhérer à la paroi de l'arbre urinaire. De ce fait, la bactérie va pouvoir se multiplier et progresser au sein du système urinaire. Ce sont ces antigènes qui procurent à *E. coli* son important pouvoir pathogène.

Parmi les adhésines les plus courantes on retrouve les pili ou fimbriae de type 1 et les pili de type P. Le fimbriae de type P ou Pili Associé aux Pyélonéphrites (**PAP**) est l'adhésine qui a été la plus souvent associée à la pathogénicité d'*E. coli*. Ce pili a pour ligand un résidu D-galactose – D-galactose.

Les fimbriae de type I ont aussi un rôle dans l'adhérence des bactéries aux parois urinaires mais aussi dans l'agrégation des bactéries à une glycoprotéine mannosylée (la THP) spécifique retrouvée dans l'urine (15).

La connaissance de cette stratégie, mise en place par la bactérie, est à l'origine de thérapeutiques utilisant le D-mannose pour lutter contre la fixation des bactéries aux parois vésicales.

Biofilm et bactéries intracellulaires

On retrouve dans les infections à *E. coli* un biofilm qui correspond à des interactions inter-bactériennes et à un attachement aux surfaces (2). Ce biofilm est un mécanisme de virulence important car il permet de protéger les bactéries des polynucléaires neutrophiles mais aussi des antibiotiques, augmentant leur risque d'inefficacité.

Il sera donc important de prendre en compte ce risque lors de la mise en place d'une antibiothérapie.

Récemment, un nouveau concept de la pathogénèse d'*E. coli* a été étudié, celui des **Communautés Bactériennes Intracellulaires (IBCs)**. Ceci correspond à la multiplication de bactéries dans les cellules urothéliales entraînant, suite à différentes étapes, une structure très similaire au biofilm.

De plus, des **Bactéries Intracellulaires Isolées (IIB)** ont aussi été observées lors de cette étude. Le risque avec cette forme de pathogène est l'émergence de réservoirs bactériens qui pourront par la suite entraîner la formation d'IBCs. Les souches IBC ont la particularité de ne pas posséder de pili à leur surface.

La présence d'IIB et d'IBCs a été statistiquement associée aux infections urinaires récurrentes (10).

Les sidérophores

Le fer est un ion indispensable pour plusieurs processus cellulaires, que ce soit chez les organismes procaryotes ou eucaryotes. Cet ion est un élément essentiel à la vie des micro-organismes faisant de lui un facteur limitant dans leur développement.

Il intervient notamment lors de la croissance bactérienne. Les bactéries ont ainsi mis en place différentes stratégies pour puiser le fer dans les réserves de l'hôte. La principale stratégie utilisée est la production de sidérophores. Ces sidérophores sont des complexes capables de chélater le fer grâce à leur forte affinité pour cet ion. On observera alors un complexe sidérophore-fer ferreux que la bactérie va internaliser grâce à des récepteurs spécifiques. Le fer sera ensuite libéré dans le cytosol bactérien pour être par la suite utilisé par l'agent pathogène.

Chez *E. coli*, on retrouve notamment un sidérophore connu sous le nom d'entérobactine. Ce chélateur ferrique est très affin pour le fer et cela lui permet de concurrencer la transferrine humaine dans la liaison au fer. L'entérobactine est un facteur important dans la colonisation de sites pauvres en fer comme le système urinaire. Malgré ce système de chélation du fer, l'hôte n'est pas sans défense grâce à la lipocaline 2 qui permet d'éviter le piégeage du fer par la bactérie.

Les sidérophores sont donc des facteurs de virulence très étudiés. Une équipe de chercheur a récemment essayé d'utiliser un sidérophore pour jouer le rôle d'un antigène dans un vaccin afin de prévenir des infections urinaires mais cette expérience n'a pas permis d'obtenir des résultats positifs (16).

Les toxines protéiques

Parmi les facteurs de virulence importants d'*E. coli*, on retrouve aussi des toxines protéiques. Celles-ci sont utiles lors de la colonisation et permettent à la bactérie, qui les synthétise, d'échapper au système immunitaire (17).

- Hémolysine : C'est une protéine de sécrétion de type I reconnue par l'intégrine β_2 .

Cette protéine induit la formation de pores membranaires dans la cellule cible provoquant une destruction cellulaire par gonflement et lyse de la cellule.

- CNF1 (Facteur Nécrosant Cytotoxique) : C'est une toxine retrouvée chez 40% des UPEC contre 1% dans les isolats fécaux (18).

Les souches la synthétisant sont responsables, la plupart du temps, d'infections urinaires sévères ; en effet 48% des souches responsables de pyélonéphrites sont CNF1 positives.

Le CNF1 permet aux bactéries de pénétrer à l'intérieur des cellules hôtes, provoquant un réarrangement du cytosquelette et une interruption du cycle cellulaire ainsi que des voies de signalisation de ces cellules.

- Les auto-transporteurs : Ils font partie de la famille des systèmes de sécrétion de type V dans laquelle on retrouve la classe des sérines protéases dont la plus connue est la SAT (Secreted Autotransporter toxin).

Cette toxine a une activité protéolytique et cytotoxique. Ces propriétés entraînent un réarrangement du cytosquelette des cellules urothéliales et une lyse des protéines de l'hôte.

L'entérobactérie *E. coli* possède donc de nombreux facteurs de virulence. Ceux-ci expliquent en grande partie pourquoi cette bactérie est responsable de 80 à 90% des infections urinaires.

3.2 *Staphylococcus saprophyticus*

C'est une bactérie cocci Gram positif commensale de la flore cutanée. Cette bactérie est rencontrée dans 5 à 20 % des infections urinaires communautaires. Elle est le plus souvent retrouvée dans les urines de femmes jeunes.

Une étude ancienne réalisée sur 787 patientes souffrant de cystites a même retrouvé *S. saprophyticus* dans 42% des urines dans la tranche d'âge 16-25 ans. Cette prévalence serait en lien avec le début de l'activité sexuelle des jeunes femmes (19).

En effet, lors d'un rapport sexuel, les bactéries colonisant le rectum peuvent être déplacées et être inoculées dans les voies urinaires entraînant ainsi une bactériurie chez certaines femmes pouvant mener au développement d'une infection urinaire.

Tout comme *E. coli*, *S. saprophyticus* synthétise et met en place des facteurs de virulence afin de survivre le plus longtemps possible dans l'appareil urinaire. On rencontre notamment des adhésines et des hémagglutinines qui auront chacune un rôle important lors de la colonisation de l'urètre et de la vessie. Les adhésines vont permettre l'adhérence aux jonctions serrées des épithéliums urétraux et vésicaux facilitant ainsi la multiplication des bactéries au sein du système urinaire. L'hémagglutinine va elle aussi avoir des propriétés d'adhérence en se liant à la fibronectine de l'urothélium (20).

Cette bactérie produit également une uréase qui est aussi un facteur de virulence. L'uréase transforme l'urée en ammoniac et en CO₂. Cela va alcaliniser les urines et favoriser la survenue de calculs urinaires. L'uréase est ainsi une cible potentielle pour la prise en charge des infections urinaires. Il a été observé que l'utilisation d'inhibiteurs de l'uréase serait utile dans la prise en charge des infections urinaires à *S. saprophyticus* (21).

3.3 *Proteus mirabilis*

Entérobactérie commensale du tube digestif, *P. mirabilis* possède elle aussi une uréase qui a le pouvoir de transformer l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac. Ce phénomène va alcaliniser les urines. La formation d'ammoniac est toxique pour les cellules urothéliales et va entraîner des dommages tissulaires (2).

Elle possède aussi des pili et est aussi capable de produire un biofilm dans le système urinaire pour se protéger à la fois du système immunitaire mais aussi de l'action des antibiotiques.

3.4 *Klebsiella pneumoniae* et autres entérobactéries

K. pneumoniae est une entérobactérie retrouvée dans environ 5% des infections urinaires.

Commensal du tube digestif, elle est retrouvée dans les selles et peut ainsi être isolée lors d'infections urinaires (mécanisme de contamination ascendante). *K. pneumoniae* possède elle aussi des pili de type I qui vont lui permettre la formation de biofilm et ainsi une meilleure colonisation de la vessie (2).

Elle est souvent la cause d'infections urinaires associées aux soins.

D. Facteurs favorisant la survenue des cystites

1. La période péri-ménopausique chez la femme

Chez la femme, la ménopause est source de changements hormonaux importants qui auront des conséquences au niveau génital mais aussi au niveau du système urinaire.

Au niveau de l'appareil génital, on observera une diminution de la trophicité vaginale donc une sécheresse de cette muqueuse ainsi qu'une modification de sa flore.

La flore vaginale étant essentielle à l'immunité de l'organisme féminin, un déséquilibre de cette flore sera donc favorable à l'installation et à la prolifération de bactéries au niveau de l'arbre urinaire.

Les récepteurs aux œstrogènes sont retrouvés au niveau de la vessie et de l'urètre. La diminution du taux d'œstrogène va provoquer un amincissement sous-muqueux ainsi qu'une perte de tonus sphinctérien et une diminution de la fermeture urétrale. Ceci aura pour conséquences des incontinences urinaires, des impériosités ou bien des nycturies chez les femmes en période péri-ménopausique. Une étude a montré que l'incontinence urinaire et l'impériosité étaient les causes les plus fréquentes d'infections urinaires chez les femmes, incluses dans cette étude, en période de péri-ménopause (22).

La période de péri-ménopause peut ainsi altérer profondément la qualité de vie des femmes atteintes de symptômes urinaires.

2. Susceptibilité génétique de l'hôte

La sévérité d'une infection urinaire dépend du terrain du patient et de la capacité du système immunitaire à lutter contre le micro-organisme responsable de l'infection.

Lorsque notre système immunitaire inné rentre en contact avec les antigènes de surface, une cascade de signalisation est activée aboutissant à la production des cytokines IL-6 et IL-8 (2), (23). En temps normal, les cytokines IL-8 se fixent sur leur récepteur : CXCR, retrouvé à la surface des polynucléaires neutrophiles.

Suite à cette reconnaissance, les polynucléaires neutrophiles vont migrer vers l'uropathogène et activer les cascades de signalisation nécessaires à la réponse inflammatoire.

Chez certaines personnes, le nombre de récepteur CXCR des polynucléaires neutrophiles est diminué. Ceci aura une conséquence sur la réponse inflammatoire qui se trouvera diminuée. La diminution du recrutement des cellules inflammatoires sera bénéfique pour le pathogène et les personnes possédant cette anomalie immunitaire seront à risque de faire des récurrences plus fréquemment (24).

Des études ont démontré que chez des enfants présentant des récurrences de cystites, l'expression des récepteurs CXCR-1 était diminuée par rapport au groupe témoin.

De même, chez des femmes pré-ménopausées, ce sont les récepteurs CXCR-2 qui voient leurs expressions diminuées par rapport au groupe témoin (2), (25).

Les récepteurs CXCR ont de ce fait un rôle majeur dans le contrôle des agents pathogènes retrouvés dans les infections urinaires.

Un autre acteur du système immunitaire est maintenant connu pour son rôle majeur dans le contrôle des infections urinaires, il s'agit du récepteur TLR-4. En effet, le polymorphisme d'un promoteur de gène codant pour le récepteur **TLR-4** a notamment été mis en cause dans la réponse immunitaire précoce contre un agent pathogène. En effet, si ce promoteur est absent ou si sa fonction est réduite, on observera une diminution de l'expression des récepteurs TLR-4. Cela aura pour conséquence une diminution de la réponse immunitaire de l'hôte contre l'uropathogène en cause.

L'infection sera alors asymptomatique ou bien les symptômes seront moins visibles ce qui permettra aux agents pathogènes de se multiplier et de coloniser plus longtemps le système urinaire pouvant mener à terme à une pyélonéphrite.

C'est pourquoi la diminution de l'expression de TLR-4 favorise la survenue de bactériuries asymptomatiques. De plus, il a été montré que, chez des enfants présentant une mutation du gène codant le récepteur TLR-4, son expression était diminuée, ce qui augmentait le risque de développer une infection urinaire par rapport à un groupe avec une expression du récepteur TLR-4 dans la normale (26).

3. Le groupe sanguin

On sait qu'*E. coli* se fixe sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules urothéliales en reconnaissant leur site d'adhésion : sialosyl galactosylgloboside (23).

Cet enchainement de sucres à la surface des cellules épithéliales est retrouvé uniquement chez les femmes qui ne sécrètent pas d'antigènes de groupe sanguin.

Le risque d'apparition d'infection urinaire chez les femmes qui sécrètent le fragment sialosyl galactosylgloboside est trois à quatre fois supérieur à celui observé chez les femmes qui n'ont pas ce fragment. Ceci s'explique par le fait que les cellules épithéliales ont une capacité d'adhérence à *E. coli* deux à trois fois plus importante en présence de sialosyl galactosylgloboside (27,28).

Ceci démontre que les femmes appartenant au groupe O, de la classification ABO, sont plus à risque de cystite simple aiguë et de cystite récidivante.

4. Les infections fongiques et l'altération du microbiote vaginal

La flore vaginale est en grande partie constituée de *Lactobacillus*. Ces bactéries maintiennent un pH acide dans la cavité vaginale, acidité indispensable pour l'équilibre de la flore vaginale (23,29). Le microbiote vaginal permet de stimuler le système immunitaire donnant le statut immunitaire de l'hôte. La composition de la flore vaginale peut ainsi déterminer la réponse de l'hôte lors d'une rencontre avec un agent pathogène (30).

Cependant cette flore peut être déséquilibrée dans certaines situations physiologiques (grossesse, ménopause, menstruations...), mais aussi après une antibiothérapie, ou par des douches vaginales par exemple. Le déséquilibre de la flore vaginale va entraîner une diminution des bactéries saprophytes permettant à d'autres bactéries pathogènes de se développer (23,30). C'est pourquoi en cas d'une modification de cette flore, les femmes seront plus à risque de développer des vaginoses bactériennes. Cette même pathologie augmente le risque d'infections urinaires.

En effet, une étude portant sur 174 patientes a permis d'observer que les femmes qui souffraient de vaginoses bactériennes avaient un risque significativement plus élevé d'avoir une infection des voies urinaires. Le risque relatif était de 13,75 (31).

Par conséquent, il est nécessaire d'informer à l'officine cette population de patientes car certains moyens de prévention contre les infections urinaires pourront être appliqués afin de diminuer ce risque.

5. La structure anatomique de l'arbre urinaire

Le système urinaire peut présenter des structures anatomiques différentes selon les individus : urètres plus ou moins longs ou plus ou moins courbés, la distance entre l'abouchement de l'urètre et de l'anus, ... Certaines de ces structures peuvent favoriser la survenue d'infections urinaires (23).

En effet, il a été montré que, selon la courbure de l'urètre, il existait un risque plus important d'être sujet à des cystites. De plus, un écart court entre l'ostium urétral et l'anus favorise l'entrée des entérobactéries dans le système urinaire augmentant le risque de cystites.

6. La constipation

Cette pathologie s'accompagne d'un déséquilibre de la flore digestive ou/et d'une diminution du péristaltisme intestinal. Lors d'épisodes de constipation, les selles stagnent dans le rectum.

Le rectum et le système urinaire étant proches, les bactéries contenues dans l'ampoule vont pouvoir migrer à travers les parois urinaires et ainsi favoriser les infections.

7. Le diabète

Dans les dernières recommandations de la SPILF, les patients diabétiques ne sont plus considérés comme des patients à risque de complication (32).

Cependant, le diabète est toujours un facteur favorisant d'infection urinaire.

C'est la présence de sucre dans les urines qui favorise la survenue d'une cystite chez les patients diabétiques. Le sucre est un nutriment favorisant la croissance bactérienne ce qui est bénéfique pour leur développement.

Chez un diabétique dont la glycémie n'est pas suffisamment contrôlée, la glycosurie sera plus importante ce qui pourra favoriser la croissance des micro-organismes.

Ainsi, une glycémie stable et contrôlée chez un patient diabétique permet de diminuer le risque d'apparition d'infection urinaire.

De plus, il a été montré dans une étude que 37 % à 70 % des patients diabétiques souffriraient de symptômes variés au niveau des voies urinaires basses tels que l'incontinence urinaire, ou encore des troubles de remplissage ou de vidange vésicale (33).

Une vidange incomplète ou des résidus post-mictionnels de la vessie favoriseront le développement des bactéries. Cette même étude a élaboré des modalités de dépistage d'infection urinaire pour les patients diabétiques car ils ont un risque de colonisation urinaire asymptomatique plus élevé que la population non diabétique.

8. Certains comportements

Dans des études déjà anciennes, les chercheurs américains ont établi un lien entre certaines habitudes de 181 femmes aux Etats Unis et l'apparition d'infections urinaires. Les principaux comportements/ habitudes de vie étudiés étaient :

- Leurs habitudes vestimentaires (34)
- Leur sexualité (34),(35), leurs méthodes de contraceptions et les protections menstruelles utilisées
- Leurs « habitudes urinaires »

Les observations des patientes incluses dans cette étude étaient comparées à un groupe témoin.

8.1 Le port de vêtements serrés

Dans l'étude citée précédemment il a été montré que le port de pantalons serrés augmente le risque d'apparition d'infections urinaires par rapport aux pantalons lâches (34). De plus, les femmes qui portent des sous-vêtements en coton ont moins de risque de refaire une infection urinaire suite à un premier épisode.

En effet, le port de vêtements serrés favorise la macération au niveau de la sphère uro-génitale augmentant ainsi le risque de transfert entre les flores des systèmes urinaire, génital et anal.

8.2 La sexualité, les moyens de contraceptions et les protections menstruelles

Toujours dans la même étude, les chercheurs ont voulu déterminer s'il existait un lien entre la fréquence des rapports sexuels et l'apparition de cystite (34).

L'activité sexuelle au cours des quatre semaines précédant l'épisode était beaucoup plus fréquente chez les femmes qui ont développé des infections (35).

Les rapports sexuels favorisent le déplacement des bactéries des sphères génitale et anale pouvant ainsi se retrouver au niveau de l'arbre urinaire.

L'utilisation de spermicides et de diaphragme augmente aussi le risque d'infection urinaire chez les femmes. En effet, l'emploi de ces produits va potentiellement modifier l'équilibre de la flore vaginale ce qui va favoriser l'apparition de cystite. En comparaison, l'utilisation de préservatif et/ou d'une contraception œstro-progestative diminue le risque d'apparition d'infection urinaire.

De même, l'utilisation de tampons, de serviettes hygiéniques lors des menstruations et de savons parfumés lors de la toilette augmenterait le risque de survenue d'infection urinaire (34).

8.3 Les « habitudes urinaires »

La rétention urinaire favorise la survenue de cystite. En effet, cela augmente le temps de présence des bactéries dans la vessie ce qui est bénéfique pour les bactéries, leur laissant ainsi plus de temps pour se multiplier et coloniser les parois du système urinaire.

En moyenne, le nombre de mictions par jour se situe entre 2 et 6 pour une personne adulte.

Les femmes retardant le moment de la miction ont un risque plus important d'infection urinaire par rapport aux femmes qui ne se retiennent pas d'uriner.

Dans l'étude de Foxman, il a été aussi observé que le fait d'uriner trente minutes avant ou 15 minutes après un rapport sexuel était bénéfique pour lutter contre l'apparition d'infection urinaire (34).

8.4 L'hydratation

L'hydratation a un rôle primordial dans l'apparition des cystites. En effet, le flux urinaire permet d'évacuer les agents bactériens qui pourraient se trouver dans le système urinaire.

Une étude a montré que l'augmentation quotidienne d'apport hydrique permettait de réduire de 45 % le risque d'apparition d'infection urinaire (36).

Il n'est cependant pas conseillé aux femmes atteintes de cystites récidivantes de boire des eaux gazeuses car ces eaux vont augmenter le pH urinaire ce qui sera alors favorable à la croissance des bactéries au niveau de la vessie (34).

E. Risques de complications

1. Les pyélonéphrites

Une pyélonéphrite est une infection du parenchyme rénal. Le plus souvent, l'infection atteint un seul des deux reins et l'uretère qui lui correspond. L'agent pathogène le plus fréquemment rencontré est, là aussi, *Escherichia coli* dans 75 – 80 % des cas.

Une prise en charge rapide est très importante car en cas de complications il y a un risque de septicémie, de choc septique ou d'insuffisance rénale aiguë.

Contrairement aux cystites à risque de complication, qui vont évoluer vers une pyélonéphrite dans environ 25% des cas, les cystites simples ne se compliquent que très rarement de pyélonéphrite.

Dans l'étude de Gagyor (37), sur 484 femmes atteintes de cystite, 6 (x%) ont développé une pyélonéphrite. Parmi elles, 5 avaient reçu uniquement un traitement symptomatique à l'ibuprofène. Une seule femme avait été traitée par fosfomycine trométamol.

2. Les cystites aiguës récidivantes

Les cystites aiguës récidivantes se caractérisent par la succession d'épisodes infectieux supérieur ou égal à quatre en douze mois (38).

20 % des femmes qui auront eu un épisode de cystite simple aiguë seront touchées par cette complication.

Les cystites récidivantes sont souvent observées chez des femmes qui cumulent à la fois des facteurs de risques génétiques et comportementaux. Il existerait des facteurs de prédisposition génétique familiaux. En effet, on observe des cystites récidivantes assez souvent au sein d'une même famille, notamment chez les femmes exprimant le polymorphisme du récepteur CXCR (26). Une bonne prise en charge est importante car les récurrences de cystite ont un impact important sur la qualité de vie des patientes. Il existe des méthodes préventives pour diminuer le risque de survenue de récurrence.

F. Diagnostics différentiels

1. Mycoses vaginales

Lors d'épisodes de mycose vaginale, il y a parfois des brûlures lors de la miction car il est possible que la muqueuse génitale soit légèrement déchirée ou très irritée.

Le flux d'urine provoque ainsi une sensation de brûlure similaire à celle rencontrée pendant une infection urinaire. Cependant, la présence d'autres symptômes caractéristiques d'une mycose vaginale, comme une leucorrhée ou des démangeaisons vulvaires, orienteront le médecin sur son diagnostic.

2. Syndrome urétral

Le syndrome urétral se caractérise par des douleurs au niveau de l'urètre associées à des douleurs pendant et après la miction. On retrouve aussi des douleurs à la palpation.

Les symptômes sont les mêmes que ceux rencontrés lors d'une cystite simple mais dans ce syndrome, l'examen cytbactériologique des urines est négatif, les urines examinées sont stériles.

On peut retrouver, en revanche, une hématurie et une leucocyturie dans les urines des patients concernés. La plupart de femmes souffrant de ce syndrome urétral sont très souvent traitées pour des infections urinaires récidivantes. Cette pathologie ne doit pas être prise en charge par des antibiotiques puisqu'aucun germe n'est retrouvé dans les urines. Les symptômes seraient liés à une inflammation de l'urètre.

PARTIE II : RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENTS

II. Recommandations de traitement

A. Antibiothérapie

Les infections urinaires représentent environ 25 % des prescriptions antibiotiques réalisées par les médecins généralistes (39). Le risque principal avec les antibiotiques, qui sont des médicaments habituellement bien tolérés, est l'émergence de résistances. En effet, depuis plusieurs années, on observe une augmentation non négligeable de souches résistantes aux antibiotiques. L'émergence de ces résistances est en partie due à l'exposition du microbiote intestinal à ces familles d'antibiotiques lors de pathologies ORL, digestives, mais aussi urinaires (40,41) ...

Dans le cas d'une cystite aiguë simple, le traitement antibiotique a pour objectif une amélioration des symptômes. Selon les patientes, une cystite aiguë simple sera supportée différemment. Certaines femmes vont attendre que les symptômes disparaissent d'eux-mêmes alors que d'autres iront voir leur médecin généraliste le plus rapidement possible pour obtenir une prescription d'antibiotique.

La prescription d'un antibiotique est inscrite dans les recommandations de l'ANSM, l'effet est supérieur au placebo pour obtenir une guérison clinique. Les recommandations ont ainsi évolué avec le temps afin de s'adapter aux nouvelles résistances et de tenter de limiter leur émergence. Les plus récentes datent de 2014 (1,38). Pour le traitement des cystites aiguës simples, les antibiothérapies probabilistes utilisées sont celles pour lesquelles le taux de résistance bactérienne est inférieur à 20 %. En effet, comme cela a été évoqué précédemment, dans les cystites simples, seule une bandelette urinaire est recommandée. Il n'y aura pas d'antibiogramme et le traitement sera donc probabiliste.

Les recommandations préconisent l'utilisation des quatre traitements probabilistes suivants :

- La **Fosfomycine Trométamol** en première intention
- Le **Pivmécillinam** en deuxième intention
- Les **Fluoroquinolones** et la **Nitrofurantoïne** en troisième intention

1. La fosfomycine trométamol

La fosfomycine trométamol est un antibiotique à large spectre efficace contre la plupart des bactéries à Gram positif et Gram négatif. C'est un antibiotique qui agit en inhibant l'enzyme catalysant la première étape de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne, son activité est donc bactéricide.

Cet antibiotique se présente sous forme d'un sel de trométamol (pouvoir alcalinisant) qui sera éliminé sous forme active dans les urines. Le pic de concentration est observé 2 à 4 heures après la prise du médicament et son pouvoir bactéricide peut perdurer jusqu'à 48 heures.

Cette molécule a seulement 2 indications :

- Cystite aiguë simple de la femme et de l'adolescente pubère
- Prévention des cystites récidivantes et post-coïtales

De nombreux arguments sont en faveur de l'utilisation de cette molécule en première intention :

- Le traitement monodose permet de faciliter l'observance
- Les effets sur le microbiote intestinal sont négligeables. Ceci est très important car c'est au sein de ce microbiote que se développent les résistances aux antibiotiques.
- La tolérance est très bonne ; les effets indésirables rapportés sont des troubles digestifs transitoires types nausées et diarrhées.
- Les efficacités clinique et microbiologique sont bonnes.

Ainsi, selon la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française la SPILF (40), seulement 3% des souches d'*Escherichia coli* sont résistantes à la fosfomycine trométamol.

Une étude Turque a comparé l'efficacité de la fosfomycine trométamol sur des souches d'*E. coli* productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (mécanisme de résistance aux bêta-lactamines en forte augmentation depuis les années 2000), par rapport à des souches non productrices.

Aucune résistance à la fosfomycine trométamol n'a été observée pour les souches non sécrétrices de bêta-lactamases et seulement 2% des souches productrices de bêta-lactamases présentaient une résistance à la fosfomycine trométamol (42).

Dans une étude incluant 484 femmes âgées de 18 à 65 ans atteintes de cystite, la fosfomycine trométamol (en sachet de 3 grammes) a été comparée à un traitement symptomatique par ibuprofène (400 milligrammes 3 fois par jour).

Les symptômes ont duré en moyenne 1 jour de moins chez les femmes traitées par antibiotique ; 5 cas de pyélonéphrites ont été rapportés dans le groupe ibuprofène contre 1 seul dans le groupe traité par fosfomycine trométamol. Cependant le nombre de cystites récidivantes était plus élevé dans le groupe traité par antibiotique.

Les auteurs concluent que l'ibuprofène ne peut concurrencer l'usage de la fosfomycine trométamol pour le traitement des cystites simples mais il peut être une option pour des patientes présentant des symptômes légers, bien sûr avec grande prudence et avec une surveillance adaptée (37).

Le seul inconvénient de cet antibiotique est qu'il n'est pas efficace dans les cystites à *S. saprophyticus* car c'est un agent pathogène naturellement résistant, d'où la nécessité de reconsulter si les symptômes persistent au-delà de 48 heures.

Dans les prochaines années il sera tout de même important de surveiller l'évolution des résistances en France car la fosfomycine trométamol est largement utilisée.

2. Le pivmécillinam

Le pivmécillinam appartient à la famille des amidinopénicillines. C'est un antibiotique assez ancien, qui a été « remis au goût du jour » en raison de l'émergence des résistances. C'est un antibiotique bactéricide qui agit en se fixant sur les Protéines de Liaisons à la Pénicilline (PLP) bloquant ainsi la synthèse de peptidoglycane (indispensable à l'intégrité de la paroi bactérienne). Son action est limitée aux bactéries à Gram négatif.

Le pivmécillinam doit être pris pendant 7 jours à raison de 600 à 800 milligrammes par jour en 2 à 3 prises suivant selon l'intensité des symptômes (43).

En 2012 l'étude Eco-Sens a observé que 99,1 % des souches d'*E. coli* recueillies dans les urines de patientes atteintes d'une cystite simple étaient sensibles au pivmécillinam (44). Ces résultats ont joué un rôle important car en 2013, le taux de résistance d'*Escherichia coli* à cet antibiotique a été réévalué, permettant l'obtention d'une indication de l'AMM large suivante : « Infections urinaires à germes sensibles au pivmécillinam », le plaçant en deuxième intention de traitement pour les cystites simples.

Il y a plusieurs années, l'utilisation de pivmécillinam dans les cystites à *S. saprophyticus* n'avait démontré aucune efficacité. En effet, cette souche est naturellement résistante au pivmécillinam et à la fosfomycine trométamol. Cependant l'étude Eco-Sens a observé une sensibilité des souches de *S. saprophyticus* dans 70 à 90 % des cas lors d'une utilisation de concentrations élevées de pivmécillinam.

De plus, une équipe de chercheurs français (45) a observé que 90 % des entérobactéries productrices de bêta-lactamases étaient sensibles aux pivmécillinam. Ces résultats confirment ainsi que le pivmécillinam demeure une excellente option pour la prise en charge des cystites simples.

Ainsi, depuis Avril 2013, la Commission de la transparence a donné un avis favorable au remboursement du pivmécillinam uniquement dans le cadre de cystites simples aiguës chez la femme. La Commission a considéré que le service médical rendu de cette molécule était important pour les infections urinaires simples mais insuffisant pour traiter les infections urinaires à risque de complication, les pyélonéphrites et les prostatites aiguës (46).

3. Les fluoroquinolones

Dans cette famille d'antibiotiques, les molécules ayant montré un intérêt dans le cadre des cystites simples sont la ciprofloxacine et l'ofloxacine en prise unique. Ce sont des molécules qui ont un effet bactéricide en inhibant l'ADN-gyrase bactérienne.

Ces molécules sont indiquées dans un nombre restreint de cystites aiguës simples du fait de certains inconvénients tels que :

- L'augmentation des résistances depuis plusieurs années
- Une faible efficacité contre les souches EBLSE car 60 % de ces souches sont résistantes à ces molécules
- Un impact écologique important sur le microbiote intestinal

De plus, cette classe d'antibiotique doit être préservée car elle permet de traiter un grand nombre d'infections sévères. Il est donc important de privilégier l'usage d'autres molécules avant leur utilisation dans la prise en charge des infections urinaires simples afin de minimiser le risque d'apparition de résistances.

Les fluoroquinolones sont ainsi retrouvées en troisième ligne dans le traitement des cystites simples mais sont cependant en première ligne de traitement lors de cystites à *S. saprophyticus*.

4. La nitrofurantoïne

C'est un antibiotique bactériostatique de la famille des nitrofuranes altérant l'ADN bactérien après activation par les réductases bactériennes.

Cet antibiotique doit être administré pendant 5 jours à raison d'une prise de 100 milligrammes à renouveler 3 fois par jour. Il est recommandé dans le cadre d'une cystite simple à *S. saprophyticus*. En présence de cet agent pathogène, la durée du traitement devra être égale à 7 jours.

La nitrofurantoïne présente elle aussi un intérêt pour la prise en charge des cystites simples à *E. coli* productrices de bêta-lactamases.

La nitrofurantoïne doit être prescrite et utilisée avec précaution car de graves effets indésirables ont été décrits pour cette molécule et ceux-ci doivent limiter son utilisation. C'est pourquoi elle se retrouve uniquement en troisième ligne de prise en charge pour les cystites simples.

De plus, au vu de la durée du traitement et du nombre de prises par jour, il est préférable de privilégier en première intention la fosfomycine trométamol qui permet d'obtenir une meilleure observance par la patiente.

Concernant le risque de résistance, aucune augmentation de résistance n'a été observée depuis 30 ans car les mécanismes de résistance pour cette molécule sont particuliers et ses indications ont été limitées.

5. Autres antibiotiques

D'autres antibiotiques ne sont pas recommandés dans le traitement probabiliste des cystites simples du fait de l'existence de nombreuses résistances. On retrouve notamment :

- L'amoxicilline +/- acide clavulanique
- Les céphalosporines de troisième génération orale comme la céfixime
- L'association sulfaméthoxazole – triméthoprim

Ces molécules peuvent cependant être utilisées dans le cadre de cystites à germes sensibles renseignées par un antibiogramme.

B. Les recommandations de la haute autorité de santé

L'objectif de la prise en charge thérapeutique des cystites est :

- De soulager la douleur ressentie par la patiente
- D'éliminer les agents pathogènes responsables de l'infection ce qui permettra d'arrêter la progression des symptômes
- De prévenir les complications qui pourront potentiellement émerger suite à cette infection

Ainsi, le respect des Bonnes Pratiques permet l'obtention de ces trois principaux objectifs tout en limitant les risques de survenue d'effets indésirables et l'émergence de nouvelles résistances.

La Haute Autorité de Santé (HAS) met à disposition, pour les professionnels de santé, des diagrammes indiquant à la fois les traitements à prescrire en première intention selon les recommandations qui ont été validées ainsi que les examens biologiques, immunologiques, ... qui devront être effectués avant la prise du traitement, et quand cela est nécessaire, les différentes modalités de surveillance.

La figure 3 représente le diagramme de prise en charge des cystites simples aiguës (47).

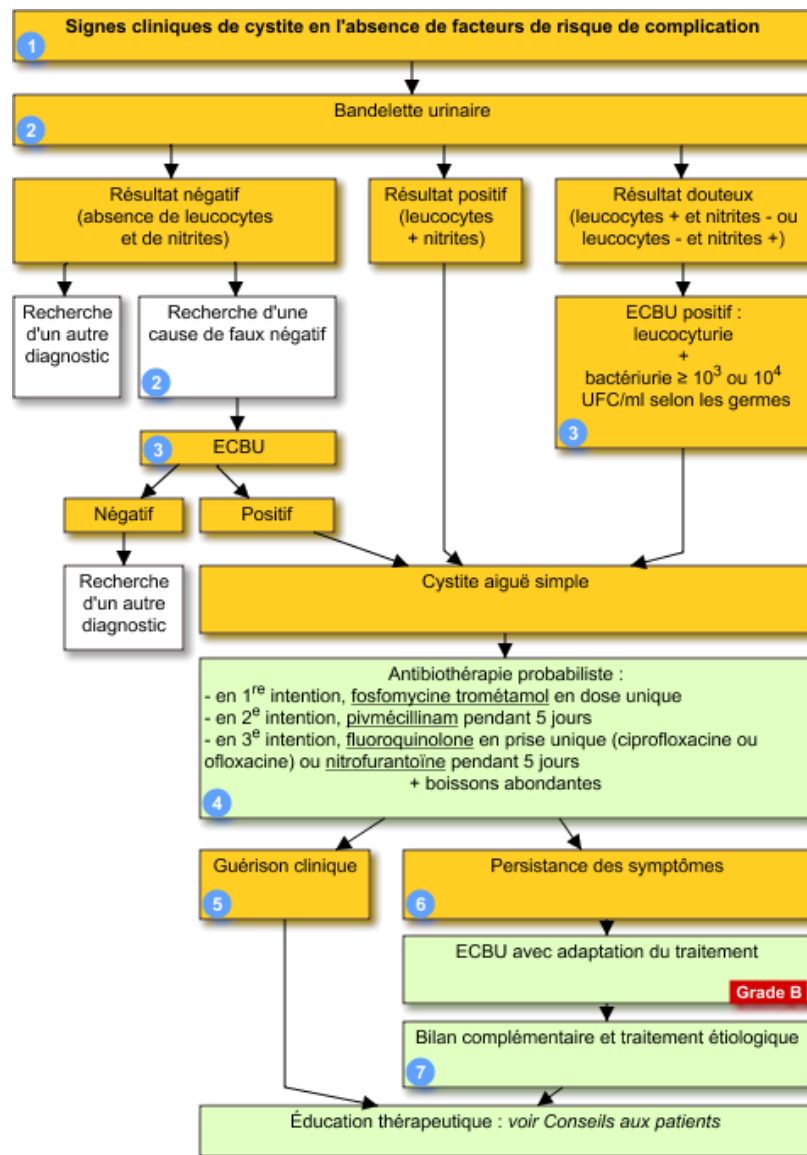


Figure 3 : Recommandations de prise en charge des cystites simples aiguës de la femme (47)

C. Conseils associés aux antibiotiques – rôles du pharmacien d'officine dans la délivrance des antibiotiques

Tout d'abord, il est important de souligner que les ordonnances antibiotiques doivent faire l'objet, de la part du pharmacien, d'une attention particulière grâce à une analyse pharmaceutique rigoureuse permettant de détecter de potentielles interactions avec le traitement habituel du patient. Il est aussi nécessaire de vérifier que le médicament a été correctement prescrit, c'est-à-dire dans le cadre de son AMM.

De plus, toute dispensation d'antibiotique au comptoir doit être accompagnée de conseils que le pharmacien se doit mettre à disposition du patient.

1. Conseils d'utilisation de la fosfomycine trométamol

La fosfomycine trométamol se présente sous forme d'un sachet de granulés (3 grammes) monodose en prise unique à prendre avec un grand verre d'eau. Il faut conseiller à la patiente de prendre ce sachet à distance des repas, c'est-à-dire 2 à 3 heures avant ou après un repas, préférentiellement le soir au coucher pour permettre à l'antibiotique de rester le plus longtemps possible dans les voies urinaires de la patiente. En effet, l'inconvénient de cet antibiotique est qu'il sera éliminé dès qu'une miction aura lieu. Si la patiente ne peut attendre le soir même pour prendre son antibiotique, il faudra lui conseiller de se retenir le plus longtemps possible avant d'aller uriner et de boire peu ou pas d'eau. Il est aussi conseillé de s'allonger après la prise de ce médicament, pour que l'antibiotique couvre une surface optimale des épithéliums vésicaux. Cela permettra à l'antibactérien de propager son pouvoir bactéricide au maximum et ainsi d'atteindre le plus grand nombre de bactéries.

2. Conseils d'utilisation du pivmécillinam

Dans le cadre d'une délivrance de pivmécillinam il faut avant tout s'assurer que la patiente ne présente pas d'allergie aux pénicillines. En temps normal, ce médicament doit être pris sur une période de 5 à 7 jours à raison de 2 comprimés de 200 milligrammes 2 fois par jour. Les comprimés doivent être avalés en position assise au milieu d'un repas avec un grand verre d'eau afin de minimiser le risque d'ulcération œsophagienne. Il est important de dire à la patiente de ne pas s'allonger dans les 30 minutes suivant l'absorption du comprimé. Comme cette molécule a très peu d'impact sur le microbiote intestinal, les effets indésirables d'ordre digestifs seront très rares.

3. Conseils d'utilisation de la nitrofurantoïne

Sous forme de comprimés de 100 milligrammes, ce médicament est à prendre 3 fois par jour pendant 5 jours au milieu des repas. La prise d'alcool pendant la durée du traitement est déconseillée, elle pourrait provoquer ou augmenter les sensations de nausée de la patiente.

Les effets indésirables de cet antibiotique limitent son utilisation. En effet, même s'ils sont rares, des cas de neuropathies optiques ainsi que des hépatites cholestatiques ont été observés. La prise prolongée de nitrofurantoïne est donc à éviter.

En cas de diarrhées iatrogènes, on peut proposer des probiotiques pour restaurer la flore commensale intestinale, comme pour tout traitement antibiotique.

4. Conseils d'utilisation de la ciprofloxacine / ofloxacine

On retrouve 2 spécialités destinées au « traitement minute » des cystites :

- Uniflox® (ciprofloxacine) : comprimé de 500 mg à prendre au cours du repas en prise unique
- Monoflocet® (ofloxacine) : comprimé de 400 mg

Il faudra veiller à l'absence de tendinopathie chez la patiente. Ce médicament est déconseillé aux jeunes filles de moins de 15 ans, toujours dans ce contexte d'altération des cartilages par ces molécules.

Les expositions solaires sont déconseillées même si la durée du traitement est très courte.

Il est important d'indiquer aux patientes sous antibiothérapie de plusieurs jours de respecter la durée prescrite par le médecin même si les symptômes ont diminué ou disparu. Cette précaution permet de diminuer le risque d'émergence de résistances.

D. Polémiques sur la délivrance officinale sans prescription médicale de la fosfomycine trométamol

Comme vu précédemment, l'antibiotique de première intention pour la prise en charge des cystites simples est la fosfomycine trométamol. Le choix de l'antibiothérapie par le prescripteur se fait en fonction de la présence ou non de facteurs de risques. Ainsi, si la patiente ne présente aucun facteur de risque et n'est pas allergique à la fosfomycine trométamol, il devra suivre les recommandations et lui prescrire cet antibiotique sous forme de monodose. Il doit aussi lui prescrire une bandelette urinaire que la patiente devra réaliser avant l'absorption du médicament afin d'être certain qu'il s'agit bien d'une infection urinaire.

En 2013, le laboratoire Pierre Fabre a effectué une demande d'exonération de la liste I des substances vénéneuses pour la spécialité Cystidose® 3 grammes, dont le principe actif est la fosfomycine trométamol. Le laboratoire souhaitait ainsi que ce médicament passe d'une prescription médicale obligatoire à une prescription médicale facultative.

Plusieurs arguments pour le délistage de cette spécialité ont été communiqués par le laboratoire :

- Facilité de prise
- Atouts microbiologiques, d'efficacité et de sécurité d'emploi
- Echo à la prise en charge d'actes thérapeutiques par le pharmacien proposé par la loi HPST
- Réponse aux difficultés d'accès aux soins médicaux
- Réponse au mésusage d'autres antibiotiques

Après analyse du dossier, la réponse de l'ANSM fut négative. En effet, ce délistage, bien qu'ayant des avantages notables, présentait aussi des inconvénients tels que :

- L'augmentation potentielle du nombre de résistances à la fosfomycine trométamol et ainsi le risque d'une moindre efficacité de l'antibiotique dans les infections urinaires
- L'absence de cohérence avec les politiques et stratégies nationales d'utilisation d'antibiotiques

L'ANSM a considéré que la balance bénéfices / risques était défavorable dans les conditions d'utilisation de prescription médicale facultative. Cystidose® n'a donc pas pu être délistée.

Il faut noter que dans ce rapport, l'argument majeur contre ce délistage est le fait que cela va à l'encontre des politiques nationales actuelles, visant à limiter l'utilisation des antibiotiques.

En revanche, dans un article de la revue Prescrire (48), il est expliqué qu'une antibiothérapie de courte durée minimise la consommation d'antibiotique dans le cadre de cystites simples récidivantes. En effet, il a été observé que 85 à 95% des femmes sont en mesure de diagnostiquer elles-mêmes une récurrence (49). Cette possibilité permet la prise d'antibiotique le plus tôt possible, c'est-à-dire dès l'apparition des premiers symptômes de cystite. Cependant, pour que cela soit possible, il faut que le médecin traitant ait préalablement prescrit l'antibiotique en cause à la patiente mais également des bandelettes urinaires. Cela implique une éducation thérapeutique rigoureuse de la patiente sur la cystite récidivante. Pour ce faire, il est indispensable que la patiente ait acquis les compétences nécessaires à la reconnaissance des signes de récurrence.

La prescription d'un antibiotique par anticipation du médecin présente un réel avantage pour les patientes. En effet, débiter à leur initiative un traitement antibiotique permet à celles-ci de soulager le plus rapidement possible leurs symptômes mais aussi de minimiser la consommation d'antibiotique.

A l'inverse d'une utilisation hebdomadaire d'antibiotique chez les femmes souffrant de cystites récidivantes, cette technique permet aux patientes de ne pas avoir recours à une prise systématique de cette classe de médicament. De plus, cela va dans le sens des politiques actuelles car la patiente est actrice de sa pathologie et de son traitement.

Si la fosfomycine trométamol pouvait être délivrée sans ordonnance par un pharmacien, les avantages seraient nombreux à la fois pour les patientes mais aussi à des niveaux plus économiques. Le pharmacien d'officine, par sa formation et ses compétences, est capable de reconnaître les facteurs de risque d'une patiente. Il possède aussi des outils diagnostics, non soumis à prescription médicale, comme des tests urinaires indiquant la présence de nitrites, de leucocytes, d'hématies et de protéines dans les urines. De plus, le pharmacien a, à sa disposition, le dossier pharmaceutique des patientes. Cet outil permet de vérifier l'historique des traitements de la patiente concernée, il peut donc savoir si elle est particulièrement sujette aux infections urinaires. Mais cela lui permet aussi de vérifier la présence de contre-indications, d'interactions médicamenteuses ou de précautions d'emploi vis-à-vis d'un traitement qu'elle pourrait prendre. C'est en posant les bonnes questions que le pharmacien pourra déterminer si la patiente est à risque de complication.

Ainsi, le pharmacien, comme le médecin, est capable de prendre en charge une infection urinaire à l'officine. Cependant, la délivrance d'un antibiotique sans ordonnance par un pharmacien est interdite.

D'ailleurs, le droit de dispensation de la fosfomycine trométamol est d'actualité. En effet, la députée de Loire Atlantique, Valérie Oppelt, a posé une question à Mme la Ministre de la Santé à propos de la création d'une nouvelle classe de médicaments : les Produits à Prescriptions Pharmaceutiques (PPP). Cette question fait suite à un « vide » constaté par les pharmaciens entre les médicaments à prescriptions facultatives et ceux à prescriptions médicales obligatoires. Les médicaments appartenant à cette nouvelle liste pourraient ainsi être délivrés par le pharmacien sans ordonnance médicale. Cette délivrance devra être accompagnée de conseils rigoureux du pharmacien et devra être obligatoirement retranscrite dans le dossier pharmaceutique du patient.

La fosfomycine trométamol est l'un des médicaments concernés par cette nouvelle classe de médicament. Les Produits à Prescriptions Pharmaceutiques permettraient aux pharmaciens de s'investir davantage dans le suivi et la prévention des pathologies de leur patient.

Ce concept innovant offrirait ainsi aux pharmaciens un rôle supplémentaire dans la prise en charge des patients, ce qui va dans le sens des nouvelles politiques actuelles de santé publiques (Annexe n°1).

PARTIE III : PREVENTION ET CONSEILS A L'OFFICINE

III. Prévention et conseils à l'officine (en dehors de l'antibiothérapie)

A. Règles hygiéno-diététiques

Comme nous l'avons vu dans les généralités, des gestes simples permettent de diminuer le risque de survenue des cystites simples et leur récurrence. Certaines femmes seront plus sujettes aux infections urinaires que d'autres, c'est pourquoi il est important de sensibiliser ces femmes aux bonnes habitudes qui permettront de minimiser le risque de survenue de cette pathologie.

1. L'hydratation

Une bonne hydratation est essentielle pour être en bonne santé et se sentir bien. En effet, l'eau est indispensable au fonctionnement du corps humain (constitué de 60% d'eau environ). Elle permet l'élimination des déchets accumulés dans notre corps (50).

Dans le cadre des cystites simples aiguës, l'apport hydrique quotidien est une notion très importante. Comme vu précédemment, les agents pathogènes qui tentent de s'implanter dans les voies urinaires peuvent être éliminés grâce au flux urinaire. Si ce flux n'est pas suffisant, cela permettra aux bactéries de proliférer au sein de l'appareil urinaire ce qui pourra mener à une cystite. Une bonne hydratation permet aussi de maintenir un transit intestinal régulier et donc d'éviter la constipation, qui on l'a vu, est un facteur favorisant l'apparition de cystites aiguës. Si la patiente a tendance à être souvent constipée, il faut lui conseiller de consommer des aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales, ...) en plus d'une bonne hydratation.

L'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) (51,52) a publié des recommandations sur l'apport en eau selon l'âge. Ces recommandations apparaissent dans le tableau suivant (52) :

	Adequate intake (L/day)	
	EFSA [3]	
Age	Total water intake	Fluid intake ^a
0–6 months	0.68 ^b	0.68 ^b
6–12 months (IOM 7–12 months)	0.80–1.00	0.64–0.80
1–2 years	1.10–1.20	0.88–0.90
2–3 years	1.30	1.00
1–3 years		
4–8 years	1.60	1.20
9–13 years		
Boys	2.10	1.60
Girls	1.90	1.50
>14 years as adults		
Boys	2.50	2.00
Girls	2.00	1.60
Adults		
Men	2.50	2.00
Women	2.00	1.60
Pregnant women	+0.30	
Lactation women	+0.60 to 0.70	
Elderly	As adults	As adults

Figure 4 : Apports hydriques recommandés par l'EFSA (52)

Les sources d'eau se trouvent à la fois dans l'alimentation (apport solide) et dans les boissons (apports liquides). Au total, l'apport hydrique total recommandé par cet organisme est de 2,5 litres d'eau par jour. Si on se préoccupe uniquement des apports liquides, l'EFSA recommande pour une femme adulte de boire 1,60 litre d'eau par jour.

L'EFSA estime que 20 à 30 % des apports hydriques chez les européens proviennent de l'alimentation. Et selon les données de cet organisme, 16 à 28 % de la population auraient un apport hydrique insuffisant.

La consommation d'eau est aussi très importante pour éviter l'évolution vers la cystite récidivante. En effet, on observe une réduction de 45 % du nombre de cystites récidivantes grâce à l'augmentation des apports hydriques quotidiens (36).

Il faudra bien sûr conseiller aux patientes de veiller à boire 2 litres d'eau par jour en donnant des astuces si cela leur paraît compliqué. On peut ainsi conseiller de boire de l'eau avec du sirop, de se préparer le volume qui devra être bu dans la journée... En revanche, il a été observé que la consommation de café pouvait avoir un rôle dans la survenue d'infection urinaire (53).

2. Pratiques d'hygiène génitale

Comme vu précédemment, le lien entre infections génitales et urinaires a été démontré il y a plusieurs années. Ainsi, la Haute Autorité de Santé recommande de ne pas utiliser de produits de toilettes intimes parfumés, d'éviter l'usage de spermicides, les douches vaginales mais d'uriner après les rapports sexuels (54).

En effet, le respect de ces consignes permet de limiter le risque de cystites simples aiguës et de récidives. Nous verrons donc ici avec précisions les raisons de ces recommandations.

2.1 Produits de toilette intime et douche vaginale

Une hygiène intime quotidienne est nécessaire pour éviter la prolifération des agents pathogènes dans la zone périnéale. Les produits utilisés doivent être adaptés à la toilette intime car ils seront moins agressifs que des savons classiques.

En effet, l'usage de produits agressifs ou non adaptés peut entraîner des lésions minimes de la muqueuse, plutôt fragile à cet endroit du corps, pouvant entraîner des déséquilibres de la flore commensale, facteur favorisant l'apparition de cystites.

Ainsi, le mieux est d'utiliser des produits sans parfum car les composants donnant l'odeur à un produit sont souvent irritants.

De même, les douches vaginales sont à proscrire. Des études ont démontré que cette pratique favorisait la survenue d'infections urinaires car elle déséquilibre la flore vaginale (55,56).

Ainsi, dès le plus jeune âge il est important d'apprendre les bonnes pratiques d'hygiène afin de minimiser le risque de survenue de cystites chez les jeunes filles.

2.2 Protections menstruelles

Il faut aussi bien choisir ses protections menstruelles. En effet, les serviettes hygiéniques favorisent à la fois l'humidité et la chaleur provoquant ainsi une macération dans la zone périnéale propice à la prolifération d'agents pathogènes. Il est donc nécessaire de changer régulièrement (au minimum 3 fois par jour) de serviettes hygiéniques tout comme de tampons qui, eux, seront plutôt néfaste pour la flore vaginale.

2.3 Rapports sexuels

Les rapports sexuels sont des facteurs favorisant des cystites simples par une action mécanique en ramenant les bactéries du tube digestif vers l'appareil génital féminin et le méat urinaire. La fréquence des rapports sexuels a ainsi un rôle dans l'apparition de cystites. En effet, une étude a observé que plus de 3 rapports sexuels par semaine chez une femme était associé à un risque plus élevé de développer une infection urinaire (56). Cette étude a aussi étudié l'impact que pouvait avoir une toilette intime avant et après chaque rapport sexuel ce qui les a amenés à conclure que cela était bénéfique pour prévenir le risque de survenue de cystite. En effet, 70 % des patientes atteintes d'infections urinaires ne faisaient pas de toilette intime avant un rapport sexuel et 65 % n'effectuaient pas ce geste après un rapport sexuel.

De même, uriner après un rapport sexuel diminue le risque d'apparition d'infection urinaire car 60 % des femmes atteintes d'une cystite ne suivaient pas cette recommandation.

On peut ainsi recommander aux patientes souffrant de cystites récidivantes d'effectuer une toilette intime pré-coït et post-coït, cela permet de prévenir une nouvelle infection du tractus urinaire. On peut aussi conseiller d'effectuer des mictions post-coïtales qui participeront aussi à cette prévention.

En terme de contraception, il faut déconseiller aux femmes d'utiliser un diaphragme associé à des spermicides car ceux-ci modifient le pH vaginal donc sont en faveur d'un déséquilibre de la flore commensale génitale (57). Ces produits augmentent ainsi le risque de survenue de cystite. Il faudra alors conseiller une autre méthode de contraception (stérilet, implant ou pilule contraceptive).

Il a aussi été prouvé que les préservatifs diminuaient le risque de survenue de cystite (les bactéries à la surface du partenaire ne seront pas en contact avec la muqueuse vaginale).

L'ensemble de ses méthodes permettent de limiter efficacement la fréquence des cystites simples ainsi que celle des récidives.

3. Habitudes vestimentaires

Dans les recommandations de l'HAS on retrouve certains conseils vestimentaires comme :

- Porter des sous-vêtements en coton
- Eviter le port de pantalons trop serrés
- Changer quotidiennement de sous-vêtements

Ces facteurs préventifs sont issus de conclusions d'études comme celle de Amiri en 2009 (55) ou celle de Badran en 2015 (56).

Ainsi, pour les femmes concernées par ce type d'infection, il sera intéressant de porter des vêtements larges et fluides ainsi que des sous-vêtements en coton. Ces pratiques limiteraient la macération dans la zone périnéale limitant la prolifération bactérienne.

Les avantages des points cités précédemment sont qu'ils sont accessibles à toutes les femmes sont trop de difficultés.

Des gestes simples ainsi que de bonnes habitudes permettent ainsi de lutter contre la survenue de cystites simples.

4. Habitudes urinaires

Il est important d'expliquer à la patiente de ne pas se retenir d'uriner, il faut se rendre aux toilettes dès que l'envie se fait sentir. En effet, plus longtemps les bactéries resteront dans la vessie, plus le risque d'infection sera élevé.

Les périodes à risque de rétention urinaire se rencontrent essentiellement pendant les déplacements professionnels, où les toilettes ne sont pas forcément accessibles facilement, de même que pour les voyages organisés. Les périodes à fortes chaleurs et les longs trajets en avion peuvent être source d'infection urinaire du fait de la déshydratation.

Un essuyage d'avant en arrière, c'est-à-dire du méat urinaire vers l'anus, permet de diminuer la fréquence des cystites. Cela permet en effet d'éviter que les bactéries commensales du rectum et celles présentes au niveau des muqueuses alentours soient déplacées vers l'entrée du système urinaire.

B. L'œstrogénothérapie

Après la ménopause, seulement 25 à 30 % des femmes possèdent des *Lactobacillus* dans leur flore vaginale. L'absence de ces lactobacilles augmente le risque de survenue de cystites et de cystites récidivante dans cette population. En effet, les lactobacilles assurent un rôle de protection vis-à-vis des agents pathogènes extérieurs et cette propriété est très importante dans le cadre des cystites.

Plusieurs études ont observé que l'utilisation d'œstrogène augmente le nombre de *Lactobacillus* au niveau génital boostant ainsi les défenses immunitaires des femmes contre les différents agents infectieux qu'elles peuvent rencontrer.

En effet, l'apport d'œstrogène peut permettre d'atteindre entre 60 jusqu'à 100 % de Lactobacilles au niveau vaginal.

Une étude a ainsi comparé l'effet des œstrogènes intra-vaginaux contre un placebo chez des femmes souffrant de cystites récidivantes. Au début de cette étude, aucune de ses femmes n'avait de lactobacilles au niveau vaginal.

Au final, plus de 60 % des femmes traitées par œstrogène intra-vaginal présentaient une flore vaginale riche en Lactobacille contre 0% chez les femmes ayant reçu le placebo. De plus, le pourcentage de colonisation par entérobactérie a diminué chez les femmes ayant reçu le traitement œstrogénique alors qu'il est resté pratiquement inchangé pour le groupe placebo. De même, l'incidence des infections urinaires était plus faible pour le groupe traité par œstrogène que dans le groupe placebo : 0,5 versus 5,9 épisodes par année-patient (58,59).

Ainsi, un apport local en œstrogène peut être une solution pour les femmes ménopausées souffrant de cystites récidivantes. Cette stratégie thérapeutique doit être prise en compte car elle peut s'avérer très utile chez les femmes en période post-ménopausique qui ont une tendance à souffrir de cystites à répétition.

C. Phytothérapie

De nombreux produits à base de plantes revendiquant des actions préventives, et même curatives des cystites sont disponibles à l'officine. Le principal apport des plantes de phytothérapie concerne une action diurétique. Cela va favoriser l'élimination des bactéries urinaires. A côté de cela, si différentes plantes, comme la Busserole, revendiquent des effets dans la prise en charge de la cystite simple, seule la canneberge est mentionnée dans les recommandations officielles de la SPILF. Ces dernières précisent que, malgré des résultats d'étude cliniques contradictoires, la canneberge peut être proposée conformément aux recommandations européennes d'urologie dans la prévention des cystites récidivantes à *E. coli* à condition d'utiliser des formulations comportant 36 mg de pro-anthocyanidine de type A.

1. La Canneberge

De son nom latin *Vaccinium oxycoccos* ou *Vaccinium macrocarpon* (figure ci-dessous (60)) , la Canneberge, bien connue aussi sous le nom anglo-saxon de Cranberry est un petit arbrisseau que l'on rencontre, dans l'Est de la France, à proximité des marais (61,62). La Canneberge est essentiellement récoltée dans les tourbières d'Amérique du Nord. Le Canada et les Etats Unis sont les plus grands producteurs et consommateurs de ces baies très acidulées sous forme de boissons et de préparations culinaires. Le jus de Cranberry est très astringent donc très riche en tanins qui renferment des composés antioxydants.

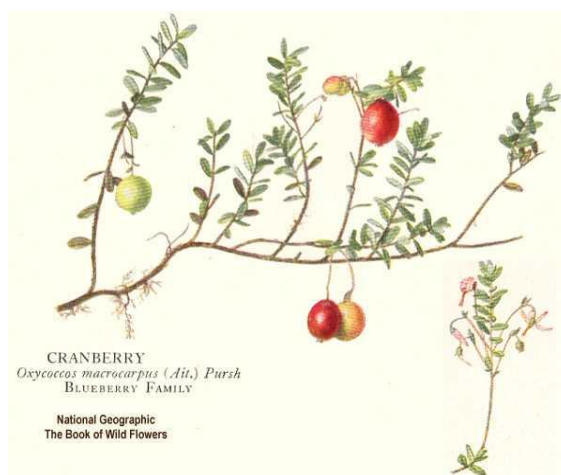


Figure 5 : *Vaccinium macrocarpon*

Les propriétés médicinales des baies de Canneberge étaient déjà connues des Amérindiens. Les baies de Cranberry contiennent plusieurs principes actifs dont une classe particulièrement intéressante dans le cadre des infections urinaires : les pro-anthocyanidols de type A (PAC-A). Les pro-anthocyanidols de type A sont des composés phénoliques qui bloquent la liaison des fimbriae de type P d'*E. coli* aux cellules urothéliales. Cette propriété permettrait d'empêcher les agents pathogènes d'adhérer à la paroi vésicale et donc limiterait la capacité d'*E. coli* à infecter les urothéliums (63).

Contrairement aux antibiotiques, la canneberge ne semble pas entraîner de résistance.

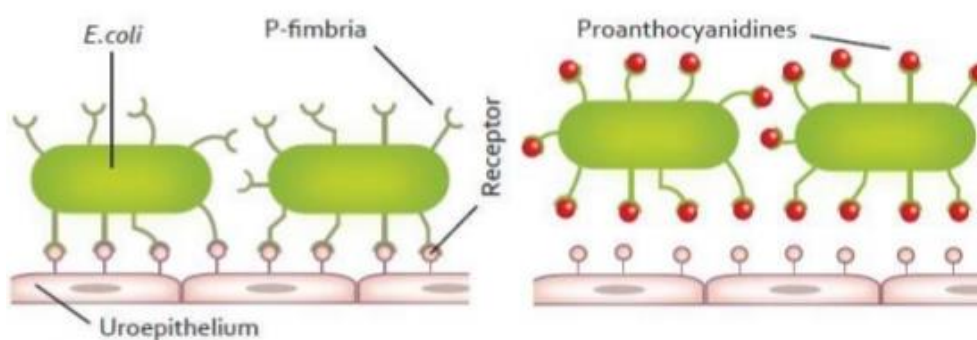


Figure 6 : Mécanisme d'action des PRO-anthocyanidols A (64)

Ce schéma permet de visualiser l'action anti-adhérente des pro-anthocyanidols de type A sur *E. coli* (64).

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes se sont intéressées à cette plante afin de savoir si l'effet anti-adhérence existe vraiment et à quel dosage (65). En effet, des résultats contradictoires ont été retrouvés, car les études ne sont souvent pas comparables en raison des critères différents de sélection des patients, des produits utilisés, des doses et des durées de traitement (66). Une méta-analyse très récente semble confirmer le rôle de la canneberge dans la prévention des récurrences d'infection urinaire (67).

Dans une étude récente (68), les auteurs se sont plus particulièrement intéressés aux acides contenus dans les baies. Les expériences ont été effectuées sur des souris infectées par une souche clinique d'*E. coli* isolée d'infection urinaire. Ils ont observé que les souris traitées par du jus de Canneberge, disponible dans le commerce, avaient une bactériurie beaucoup plus basse que celle des souris contrôles non traitées.

L'administration par voie orale d'acides de fruit, tels que les acides quinique, shikimique, malique et citrique (issu des baies de Cranberry), a produit un effet positif comparable à celui du jus de Canneberge avec diminution du nombre de bactéries dans la vessie de la souris.

L'ensemble des études semble donc montrer que les acides organiques contenus dans la Canneberge ainsi que les pro-anthocyanidols de type A permettent de diminuer le nombre de bactéries présentes dans les voies urinaires.

En pharmacie, on retrouve de nombreux compléments alimentaires à base de Cranberry revendiquant des bienfaits sur le système urinaire. En effet, la Canneberge n'a potentiellement d'intérêt que dans la prévention des récurrences en limitant la capacité d'adhésion d'*E. coli* à la paroi vésicale. Elle est à conseiller chez les patientes à risque de récurrences. Elle n'a pas d'action curative pour être utilisée dans la prise en charge des cystites simples.

Les extraits de Canneberge sont retrouvés sous de nombreuses formes pour répondre à la demande des patientes : comprimés ou gélules à avaler, de sticks ou de poudre. Certains laboratoires proposent des formes d'action rapide, d'autres proposent des cures d'un mois, ... Le rôle du pharmacien sera alors de choisir la forme la plus adaptée à la patiente en fonction de ses attentes et de ses besoins afin de lui proposer la meilleure prise en charge qui permettra de prévenir ses symptômes et de prévenir la survenue de nouvelles infections urinaires.

On peut également retrouver l'extrait de Canneberge associé à des extraits d'autres plantes comme la Bruyère cendrée (*Erica cinerea*), la Piloselle (*Hieracium pilosella*) ou le Solidage verge d'or (*Solidago virgaurea*) pour leurs effets diurétique, anti-inflammatoire et antiseptique sur les voies urinaires (69,70).

On retrouve parmi les produits proposés la gamme Cys-control® de chez Arkopharma®. Pour 2 gélules de ce complément alimentaire on obtient 36 mg de Pro-anthocyanidine de type A. Ce complément alimentaire peut être conseillé en prévention des récurrences. La patiente devra alors prendre 1 gélule le matin et 1 gélule le soir pendant 1 mois (durée maximum du traitement).



Figure 7 : Cys-control® (arkopharma®) (71)

Notice de Cys-Control® Confort urinaire (71) :

Complément alimentaire réservé à l'**adulte**. Prendre **1 gélule le matin** et **1 gélule le soir** avec un grand verre d'eau.

Recommandation d'usage :

- En cas de prise d'anticoagulants de la classe des anti-vitamines K, demandez conseil à votre médecin.
- La consommation prolongée de canneberge est déconseillée chez les individus sujets aux calculs rénaux.
- Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.
- En cas d'inconfort urinaire, il est recommandé de boire 1,5 litre d'eau par jour. Si l'inconfort urinaire persiste après 48h, un médecin doit être consulté.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
- Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.

Il faudra veiller à bien expliquer aux patientes la différence entre les produits dosés à 36 mg de PAC-A retrouvés sous forme de compléments alimentaires, des jus de Canneberge. En effet, ces derniers peuvent avoir un intérêt lors de consommation régulière grâce à leur apport hydrique mais aussi grâce à leur effet potentiel d'acidification des urines.

L'AFSSA (Agence National de Sécurité Sanitaire des Aliments) a attribué l'allégation : "*contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries E. coli sur les parois des voies urinaires*" pour les produits suivants :

- canneberges fraîches / congelées
- purée de canneberge

Cette allégation a été attribuée sous réserve d'une consommation journalière des quantités du produit apportant 36 mg de PAC-A (72).

2. Autres plantes d'intérêt

De nombreux autres produits de phytothérapie, revendiquant une action préventive ou curative des infections urinaires basses sont disponibles à l'officine. Leur utilisation dans la lutte contre les cystites simples doit donc être effectuée avec une prudence toute particulière. Le pharmacien d'officine doit indiquer clairement à la patiente que ces produits ne remplacent pas une antibiothérapie qui est le traitement recommandé en France par l'HAS pour une cystite. Il s'agit d'utilisation traditionnelle car la plupart de ces plantes n'ont pas fait l'objet d'investigations cliniques rigoureuses.

Ils peuvent être proposés en prévention des récurrences de cystites, en l'attente d'un rendez-vous médical et donc d'une prescription d'antibiotique, ou en complément de l'antibiothérapie. Par ailleurs, certains patients ne souhaitent absolument pas prendre d'antibiotiques et demandent d'emblée des produits à base de plantes pour soulager leurs symptômes. Il est dans ce cas nécessaire de rappeler la nécessité de consulter en l'absence de disparition des symptômes au-delà de 48 heures.

2.1 La Busserole

La Busserole, *Arctostaphylos uva ursi* (figure ci-dessous (73)), est considérée comme antiseptique des voies urinaires. Elle possède également des propriétés diurétiques.



Figure 8 : *Arctostaphylos uva ursi* (73)

Le principal actif de la Busserole est l'arbutoside, comme pour la bruyère. Ce sont les feuilles qui sont utilisées pour le traitement des infections urinaires. Cet hétéroside phénolique va être hydrolysé en hydroquinone (après métabolisation hépatique), composé actif, qui confère à la plante une activité antibactérienne *in vitro* (74–76). L'inconvénient avec la forme libre de l'hydroquinone (forme active) est qu'il est nécessaire qu'elle soit dans un milieu basique. En effet, le pH des urines de la patiente doit être supérieur à 8 pour que l'hydroquinone soit active. Il faudra donc conseiller aux consommatrices de cette plante de s'hydrater avec des eaux riches en bicarbonates telles que St Yorre® ou Vichy Célestins®.

Certaines plantes diurétiques permettent également d'alcaliniser les urines lorsqu'elles sont prises sous forme liquide per os (sous forme d'infusion) telles que l'Orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*) ou la Prêle partie aérienne (*Equisetum arvense*). Cette dernière présente également des propriétés anti-inflammatoires.

L'ingestion de feuille de Busserole peut entraîner des troubles digestifs tels que des nausées et des vomissements du fait d'une forte concentration en tannins.

Cette plante est considérée comme étant l'antiseptique de choix des voies urinaires en phytothérapie. Les restrictions d'usage sont les suivantes :

- Alcaliniser les urines grâce à de l'eau riche en bicarbonate
- Durée du traitement inférieure à 1 semaine
- A n'utiliser pas plus de 5 semaines par an

Cette plante ne doit jamais être utilisée au long cours à cause de la forte toxicité de l'hydroquinone. Elle ne présente aucun intérêt en prévention des cystites.

Il faut favoriser l'utilisation des formes aqueuses. La posologie recommandée est l'équivalent de 10 à 12 grammes par jour à administrer en 3 à 4 prises.

2.2 La Bruyère cendrée

Le Bruyère Cendrée, *Erica cinerea* (figure ci-dessous (77)) , est une plante à action diurétique. Ce sont les fleurs qui sont utilisées. Cette plante est très riche en arbutoside, composé qui sera métabolisé en hydroquinone comme pour la Busserole.

La Bruyère Cendrée est commercialisée en officine sous forme de gélules ou de sticks associés au Cranberry par exemple. Les laboratoires préconisent d'en consommer 400 milligrammes par jour soit 1 gélule de 200 milligrammes le matin et une autre le midi avec un grand verre d'eau en prévention des cystites simples aiguës. Cette plante est contre indiquée chez les femmes enceintes ou allaitantes car l'hydroquinone est tératogène.



Figure 9 : *Erica cinerea* (77)

2.3 L'Orthosiphon

Pour l'Orthosiphon, *Orthosiphon stamineus* (figure ci-dessous (78)) , la partie utilisée est la tige feuillée (après dessiccation).

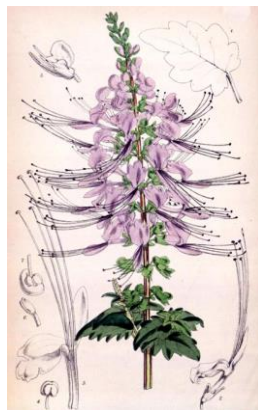


Figure 10 : *Orthosiphon stamineus* (78)

Cette plante vivace, originaire d'Indonésie, est connue pour son action diurétique. Elle est aussi utilisée pour faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme. Elle favorise ainsi l'élimination de l'urée et de l'acide urique en augmentant le pH urinaire. Elle est considérée comme étant un anti-lithiasique des voies urinaires.

Les principaux composants actifs contenus dans les feuilles sont les polyphénols, dont des flavonoïdes polyméthoxylés et des dérivés de l'acide caféique. L'action diurétique a été confirmée par une étude sur les rats (79).

Cette plante peut être consommée en infusion mais aussi en poudre (gélules). Il est recommandé de consommer l'équivalent de 6 à 12 grammes par jour en plusieurs prises.

Elle peut être associée avec la Busserole mais il faudra prévenir des potentiels effets indésirables que pourra ressentir la patiente (nausées, vomissements).

2.4 La Piloselle

On utilise la plante entière chez la Piloselle, *Hieracium pilosella* (figure ci-dessous (80)). Riche en coumarine, l'ombelliférone, elle a des propriétés bactériostatiques mais aussi diurétiques et anti-inflammatoires liées la présence de flavonoïdes (69).

Il existe des études – très anciennes – chez l'animal ayant montré des activités antiseptiques contre les brucelloses et les infections urinaires à *E. coli*. Bien que cette utilisation dans le milieu vétérinaire soit ancienne, elle perdure toujours de nos jours.

Elle est aussi riche en inuline, substance qui favorise l'élimination urinaire par augmentation de la pression osmotique tubulaire.



Figure 11 : *Hieracium pilosella* (80)

Il est recommandé de consommer l'équivalent de 10 à 12 grammes de Piloselle par jour en 5 à 6 prises sous forme de gélules. L'utilisation de cette plante est restreinte à l'adulte et elle ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes et allaitantes.

2.5 Le Chiendent

La partie utilisée dans le Chiendent, *Elytrigia repens* (figure ci-dessous (81)) est le rhizome séché.



Figure 12 : *Elytrigia repens* (81)

Il est utilisé pour ses propriétés de diurétique osmotique liées à la présence de tricitine, un composé polysaccharidique proche de l'inuline, qui a la propriété d'augmenter la pression osmotique du tubule rénale. On conseille une absorption de 6 à 9 grammes par jour, en tisane ou en poudre.

2.6 Le Bouleau

Le Bouleau, *Betula alba* (figure ci-dessous (82)) , dont on utilise les feuilles séchées possède aussi une action diurétique et revendique aussi une action anti-inflammatoire.



Figure 13 : *Betula alba* (82)

Il faut conseiller de prendre 6 à 9 grammes par jour de feuilles de Bouleau en 3 prises par jour.

2.7 Le Frêne élevé

Les feuilles du Frêne élevé, ou *Fraxinus excelsior*, (figure ci-dessous (83)), sont riches en sels minéraux et surtout en sels de potassium ainsi qu'en mannitol qui lui procure son activité diurétique et dépurative.

On lui connaît aussi une intéressante action anti-inflammatoire. Ces différentes actions vont ainsi permettre de diminuer la stase urinaire diminuant le temps de présence des agents pathogènes potentiellement présents dans le système urinaire.



Figure 14 : *Fraxinus excelsior* (83)

Il existe aussi *Fraxinus rhynchophylla*, une variété de Frêne qui possède des propriétés antimicrobiennes sur *E. coli*. Cette activité est induite par la présence de composés coumariniques retrouvés dans l'écorce de la plante (84).

2.8 Le Griottier

Le Griottier, *Prunus cerasus* (figure ci-dessous (85)), dont on utilise les pédoncules de fruits (mieux connu sous le nom de « queue de cerise ») est traditionnellement utilisé pour son activité diurétique et potentiellement anti-inflammatoire. Il est donc intéressant de les conseiller en tisane ou en poudre (gélules) chez les patientes souffrant de cystites simples ou récidivantes car les pédoncules vont permettre de limiter l'inflammation vésicale et urétrale.



Figure 15 : *Prunus cerasus* (85)

Il existe ainsi de nombreuses plantes, qui associent à des degrés divers des propriétés antiseptiques, diurétiques, ou anti-inflammatoires.

Ensuite, se fera le choix de la forme galénique. L'usage des plantes sous forme de tisane (infusion) présente un intérêt certain car en plus d'avoir l'action des plantes utilisées, cette forme permet d'apporter de l'eau, élément intéressant dans le cadre des cystites simples aiguës et récidivantes.

On peut ainsi proposer comme formule de tisane « Troubles urinaires » (100 grammes) :

- 35 grammes de feuilles de **Frêne élevé** (*Fraxinus excelsior*)
- 15 grammes de feuilles de **Busserole** (*Arctostaphylos uva ursi*)
- 25 grammes de pédoncules de **Griottier** (*Prunus cerasus*)
- 5 grammes de feuilles d'**Oranger amer** (*Citrus aurantium*)
- 10 grammes de feuilles de **Mélisse** (*Melissa officinalis*)
- 10 grammes de calices de **Karkadé** (*Hibiscus sabarifa*)

Grâce au Frêne élevé, cette tisane possède des propriétés diurétiques et dépuratives mais aussi anti-inflammatoires par la présence du Griottier. La Busserole jouera quant à elle son rôle d'antiseptique des voies urinaires. L'Oranger amer, la Mélisse et le Karkadé sont utilisés ici pour améliorer le goût et l'aspect de cette tisane.

Pour la préparer, il faut faire infuser 2 grammes de cette infusion dans 200 millilitres d'eau avant de déguster. Consommer 1 à 2 tasses par jour en privilégiant la matinée et le début d'après-midi pour éviter que l'effet diurétique de cette tisane se fasse ressentir pendant la nuit.

Ce mélange est à déconseiller chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les enfants (dans ces cas, il ne s'agit plus de toute façon de cystites simples).

D. L'aromathérapie

L'aromathérapie est l'utilisation des huiles essentielles, à des fins médicales. Les huiles essentielles sont des extraits de plantes obtenus après distillation par entraînement à la vapeur d'eau d'une plante ou d'une partie de plante qui renferme des composés volatils et odorants. En revendiquant des propriétés bactériostatiques (celles qui nous intéressent ici), les huiles essentielles peuvent avoir un effet curatif et préventif. Les études portant sur l'effet bactériostatique des huiles essentielles sont souvent basées sur des spectres antibactériens obtenus *in vitro* et directement transposés. Ici aussi, il y a peu d'évaluations cliniques versus placebo. Les usages sont maintenant devenus traditionnels mais ils doivent être bien encadrés du fait de la toxicité des huiles essentielles.

Un grand nombre d'huiles essentielles peuvent être utilisées pour une cystite chez une femme. On retrouve notamment :

- **Origan** : *Origanum compactum*
- **Cannelle de Ceylan** : *Cinnamomum zeylanicum*
- **Sarriette des Montagnes** : *Satureja montana*
- **Tea tree** ou Arbre à thé: *Melaleuca alternifolia*
- **Romarin** : *Rosmarinus officinalis*
- **Thym vulgaire sb thymol** : *Thymus vulgaris*

Les huiles essentielles possédant des **activités anti-inflammatoires** et **antispasmodiques** sont également intéressantes :

- **Cyprés** : *Cupressus sempervirens*
- **Eucalyptus citronné** : *Eucalyptus citriodora*
- **Fenouil annuel** : *Ammi visnaga*
- **Basilic** : *Ocimum basilicum*

Dans le domaine des infections urinaires à l'officine, plusieurs modalités d'administration sont possibles suivant les préférences de la patiente. Certains laboratoires proposent des mélanges d'huiles essentielles contenus dans des gélules gastro-résistantes, ce qui facilite leur administration mais les patientes peuvent elles aussi faire le mélange seules en déposant quelques gouttes sur un comprimé neutre.

Lorsque la voie d'administration choisie est la voie orale, il faut indiquer à la patiente que les comprimés ou les gélules doivent être pris en tout début de repas pour éviter des reflux désagréables.

Une autre voie intéressante est la voie cutanée. En effet, lors de cystite, les patientes souffrent souvent de douleurs dans le bas ventre. On pourra alors conseiller des huiles essentielles aux propriétés antispasmodiques qui pourront être appliquées directement sur la peau, mélangées à une huile végétale, au niveau du bas du ventre. De plus, la chaleur produite par l'action mécanique du massage va permettre de soulager aussi la patiente. En effet, les huiles essentielles pénètrent très bien à travers la barrière cutanée. Ainsi, en alliant les bienfaits d'un massage contre les spasmes abdominaux aux propriétés antispasmodiques de certaines huiles essentielles, le bénéfice est double pour la patiente.

On peut aussi rencontrer des suppositoires à base d'huiles essentielles. L'avantage de la voie rectale est qu'elle permet une absorption très rapide des principes actifs.

L'utilisation d'huile essentielle n'est pas dénuée de risques. Il faut respecter de nombreuses règles que ce soit en termes de posologie ou en termes de contre-indication.

En effet, par **voie orale**, il est conseillé de ne pas dépasser 300 milligrammes d'huile essentielle par jour ce qui équivaut environ à 10 gouttes.

En sachant que l'on retrouve environ 120 milligrammes d'huile essentielle dans une gélule et que la posologie correspond souvent à 2 gélules par jour, les patients devront faire attention s'ils souhaitent prendre 1 ou 2 gouttes sous la langue dans la journée pour soulager quelques maux autres. Il faut éviter cette voie d'administration chez les personnes souffrant de pathologies inflammatoires des voies digestives hautes et les huiles essentielles ne doivent pas être utilisées à jeun car elles sont trop irritantes.

Pour la **voie percutanée**, les huiles essentielles à cétones, aldéhydes et phénols ne devront jamais être utilisées pures car elles sont dermo-caustiques. Si elles doivent être associées à une huile végétale, la concentration d'huile essentielle optimale du mélange doit être de 5-10 %.

De plus, l'utilisation d'huile essentielle est restreinte par de nombreuses précautions d'emplois et contre-indications :

- Femmes enceintes et allaitantes
- Patient(e)s épileptiques
- Enfants de moins de 12 ans
- Allergiques
- Asthmatiques

Les huiles essentielles composées de **phénols** ne doivent pas être utilisées sur une longue période (21 jours au maximum) car elles sont toxiques pour le foie.

Elles doivent être associées à des huiles essentielles hépatoprotectrices telles que l'huile essentielle de Carotte (*Daucus carotta*), de Romarin (*Rosmarinus officinalis*) et de Citron (*Citrus limonum*). On retrouve notamment les huiles essentielles d'Origan compact, de Sarriette des montagnes ou encore l'huile essentielle de Thym *sb-thymol* comme étant hépatotoxiques.

De même, les huiles essentielles constituées de **cétones** doivent être utilisées avec précaution car elles sont responsables d'une neurotoxicité qui est cumulative. L'huile essentielle de Menthe poivrée en est constituée.

1. Les huiles essentielles aux propriétés anti-infectieuses

Nous citerons ici uniquement les huiles essentielles aux propriétés antibactériennes contre *E. coli in vitro*.

1.1 L'huile essentielle d'Origan

L'huile essentielle de cette plante provient des sommités fleuries. *Origanum compactum* (figure ci-dessous (86)), est originaire de Maroc.



Figure 16 : *Origanum compactum* (86)

C'est l'huile essentielle de référence pour les infections urogénitales. En effet, cette huile essentielle possède des activités anti-biofilm et anti-adhérence vis-à-vis des UPEC (87).

Très riche en phénols, dont 60 à 70 % de carvacrol, l'Origan présente une activité anti-infectieuse à spectre large.

L'effet bactéricide de cette huile essentielle présente un intérêt dans les cystites simples en agissant sur *E. coli* (88,89) . Elle est souvent associée à d'autres huiles essentielles pour potentialiser les actions de chacune. Cependant, l'huile essentielle d'Origan fait partie des huiles essentielles toxiques pour le foie, il faudra ainsi veiller à l'associer à une huile essentielles hépato-protectrice comme citées précédemment.

1.2 L'huile essentielle de Cannelle de Ceylan

L'huile essentielle de Ceylan, *Cinnamomum zeylanicum* (figure ci-dessous (90)) est extraite à partir de l'écorce du Cannelier de Ceylan.



Figure 17 : *Cinnamomum zeylanicum* (90)

La molécule majoritaire de l'huile essentielle de la Cannelle de Ceylan est le cinnamaldéhyde, un aldéhyde phénylpropanique.

Cette huile essentielle de Cannelle renferme, elle aussi, des phénols comme l'eugénol lui procurant une activité anti-infectieuse très puissante. Son action bactéricide sur les colibacilles tels qu'*Escherichia coli* conforte sa place dans la prise en charge des infections urinaires (91).

1.3 L'huile essentielle de Sarriette des montagnes

La Sarriette des montagnes, *Satureja montana* (figure ci-dessous (92)) est originaire des régions méditerranéennes. Elle est obtenue à partir des sommités fleuries de cette plante vivace.



Figure 16 : *Satureja montana* (92)

La Sarriette des montagnes est elle aussi toxique pour le foie, il faut ainsi l'associer avec un hépatoprotecteur. En effet, elle est composée de 40 % de carvacrol, un phénol lui donnant des propriétés anti-infectieuses. Son spectre d'action comprend les colibacilles comme *E. coli*, c'est pourquoi c'est une plante particulièrement intéressante dans le cadre des infections urinaires (93–95).

1.4 L'huile essentielle d'Arbre à thé

L'huile essentielle d'Arbre à thé, *Melaleuca alternifolia* (figure ci-dessous (96)), est généralement bien connue des patient(e)s puisqu'elle peut être utilisée pour de nombreux maux du quotidien comme l'acné ou les plaies. Elle a sa place dans les infections urinaires car elle possède une activité antibactérienne contre *E. coli* (97–99).

Ce sont les rameaux et les feuilles de cet arbuste qui sont utilisés pour produire l'huile essentielle qui sera riche en monoterpénols, molécules responsable de son activité bactéricide (89).



Figure 18 : *Melaleuca alternifolia* (96)

1.5 L'huile essentielle de Romarin officinal CT ABV

Le Romarin officinal, *Rosmarinus officinalis* (figure ci-dessous (100)), est une plante aromatique qui possède des propriétés anti-infectieuses (91) mais il permet aussi de stimuler les fibres musculaires de la vessie ce qui favorise la contraction vésicale et donc la diurèse (101,102).



Figure 19 : *Rosmarinus officinalis* (100)

A partir des rameaux fleuris, l'huile essentielle est riche en acétate de bornyle (10 - 12%) et en verbénone (5 - 9%), molécules aux propriétés anti-inflammatoires.

De plus, le Romarin possède un avantage car son huile essentielle fait partie des huiles essentielles hépato-protectrices, une propriété intéressante puisque plusieurs huiles essentielles, qui peuvent être conseillées contre les cystites simples, sont hépatotoxiques.

Ainsi, on retrouve souvent le Romarin dans les formules de compléments alimentaires destinés à lutter contre les infections urinaires.

1.6 L'huile essentielle de Thym

Pour la prise en charge des infections urinaires, il est préférable d'utiliser le Thym, *Thymus vulgaris* *sb thymol*, (figure ci-dessous (103)), c'est le chémotype de thym la plus riche en thymol, une molécule phénolique qui va donner à la plante une activité anti-infectieuse très puissante.



Figure 20 : *Thymus vulgaris* (103)

Le thym est originaire de Provence et ce sont les sommités fleuries de ce sous-arbrisseau qui sont utilisées pour faire l'huile essentielle. Le thymol présent dans le Thym est responsable de ses propriétés anti-infectieuses. In vivo, cette huile essentielle inhibe la croissance d'*E. coli* (104). Cela conforte son usage traditionnel dans les cystites simples.

Riche en thymol (un phénol), cette huile essentielle est donc hépatotoxique. Il sera nécessaire de l'associer avec une huile essentielle hépato-protectrice. Cette composition lui offre une action anti-infectieuse.

2. Les huiles essentielles aux propriétés antispasmodiques

2.1 L'huile essentielle de Basilic

Dans le Basilic, *Ocimum basilicum* (figure ci-dessous (105)), c'est la plante entière fleurie qui permet de produire l'huile essentielle. On retrouve le basilic en France où il est consommé en tant qu'herbe aromatique.

L'huile essentielle de Basilic est composée de 90 % d'un éther, méthylique, le méthylchavicol, molécule aux propriétés antispasmodiques et aussi anti-inflammatoires.



Figure 21 : *Ocimum basilicum* (105)

Pour la prise en charge d'une infection urinaire chez une patiente qui se plaint de douleurs abdominales avec des spasmes, il est préférable de conseiller une utilisation en massage de l'huile essentielle de Basilic.

En effet, les propriétés antispasmodiques de l'huile essentielle vont permettre de diminuer les spasmes et ainsi les douleurs abdominales grâce à sa pénétration transcutanée.

Les gouttes d'huile essentielle devront être appliquées sur le bas du ventre, soit pure soit en les mélangeant à une huile végétale comme l'huile d'Amande douce (*Prunus amygdalus*) ou l'huile de Macadamia (*Macadamia integrifolia*).

De plus, le massage, par action mécanique va produire de la chaleur ce qui participera au soulagement des douleurs ressenties.

2.2 L'huile essentielle d'Eucalyptus citronné

Originaire de Madagascar, l'Eucalyptus citronné, *Eucalyptus citriodora* ou *Corymbia citriodor* (figure ci-dessous (106)) est un grand arbre dont on utilise les feuilles pour faire l'huile essentielle.

Ses propriétés anti-inflammatoires, antispasmodiques et anti-infectieuses sont bénéfiques chez les patientes souffrant de cystite simple. L'application de cette huile essentielle permettra de soulager les spasmes abdominaux et de diminuer l'inflammation de la paroi vésicale.

En effet, cet extrait renferme 70-80 % de citronellal, un aldéhyde qui confère à la plante ses propriétés principalement anti-inflammatoires. On retrouve aussi des monoterpénols, composés propriétés anti-infectieuses.



Figure 22 : *Eucalyptus citriodora* (106)

Il est conseillé de l'appliquer directement sur la peau par massage, mélangée ou non à une huile végétale comme pour l'huile essentielle de Basilic.

3. Les huiles essentielles aux propriétés diurétiques et dépuratives

3.1 L'huile essentielle de Menthe poivrée

La Menthe poivrée, *Mentha piperita* (figure ci-dessous (107)), pousse naturellement sous le climat tempéré océanique. C'est une plante vivace qui est utilisée entièrement pour l'extraction de son huile essentielle.

Riche en monoterpénols (essentiellement le menthol) et en cétones, son huile essentielle est utilisée pour ses propriétés anti-infectieuses et dépuratives (pour la prise en charge des infections urinaires). En effet, cet extrait augmente l'ouverture des émonctoires (reins et vessie) ce qui favorise l'élimination de l'urine et permet ainsi à l'organisme de se débarrasser de ses déchets.

Elle possède aussi des effets stimulants sur le système nerveux et elle a des actions détoxifiantes sur le foie et les intestins.

L'huile essentielle de Menthe poivrée peut être utilisée soit par voie orale (sur un comprimé neutre, en gélule ou directement sous la langue) soit par voie cutanée en massage.



Figure 23 : *Mentha piperita* (107)

De par la présence de cétone, l'huile essentielle de Menthe poivrée peut être responsable d'une toxicité cumulative donc il est très important de bien expliquer aux patientes de ne pas dépasser 10 gouttes d'huile essentielle par jour (300 milligrammes).

4. Exemple de mélanges d'huiles essentielles

Plusieurs laboratoires proposent des associations d'huiles essentielles déjà prêtes à l'usage.

Cela a des avantages pour les personnes qui n'ont pas la possibilité ni le temps de pouvoir correctement mélanger les huiles essentielles. Cela évite aussi les erreurs de dosage.

On peut retrouver d'autres huiles essentielles dans les formules proposées par les différents laboratoires retrouvés en sur le marché de l'aromathérapie.

Chez **Pranarom®**, on retrouve les huiles essentielles de Menthe poivrée, de Basilic, d'Origan, de Sarriette des montagnes et de Cannelier de Ceylan (108). Toutes ces huiles essentielles ont été citées précédemment, elles sont en effet bien connues pour leurs propriétés anti-infectieuses et antispasmodiques.



Figure 24 : Capsules destinées aux sphères gastro-intestinales et voies urinaires (Pranarom®) (108)

Dans cette formule, c'est l'huile essentielle de Menthe poivrée qui sert d'hépatoprotecteur.

Le laboratoire **Phytosun Arômes®** propose un complexe d'huile essentielle de Thym à Thymol, de Romarin, de Genièvre et de Sarriette vivace (ou Sarriette des Montagnes) (109).

On utilise les baies de Genièvre (*Juniperus communis*) pour obtenir l'huile essentielle de Genièvre. Cet extrait est riche en monoterpènes (α -pinène, Sabinène) et en monoterpénols (4-terpinéol) ce qui explique ses propriétés antiseptiques. Elle a aussi une action diurétique et dépurative sur les reins.

Ce mélange est donc intéressant pour une prise en charge de cystite simple car il combine action diurétique, favorisant ainsi l'élimination des bactéries présentes sur les parois de la vessie et des urètres, et action antiseptique.



Figure 25 : Capsules confort urinaire (Phytosun Arômes) (109)

On retrouve la présence d'un hépato-protecteur, le Romarin, indispensable ici puisqu'il y a dans ce mélange les huiles essentielles de Sarriette des montagnes et de Thym à thymol.

Ce mélange présente donc de nombreux avantages et peut permettre de soulager les symptômes d'une cystite simple.

Le laboratoire **Naturactive®** a opté pour une association de Cranberry sous forme de gélules (36 milligrammes de PAC) et de 5 huiles essentielles sous forme de capsules (Menthe poivrée, Thym, Cannelier de Ceylan, Lavande et Giroflier) (110). Cette association est intéressante car la patiente bénéficiera à la fois de l'action des pro-anthocyanidol A de l'extrait de Canneberge et des propriétés anti-infectieuses des huiles essentielles associées.



Figure 26 : Urisanol flash cranberry (Naturactive®) (110)

L'huile essentielle de Lavande (*Lavandula officinalis*), obtenue à partir des fleurs de Lavande ajoute au mélange une action antispasmodique et surtout anti-inflammatoire de par la présence d'acétate de linalyle.

L'huile essentielle de Giroflier (*Syzygium aromaticum*), riche en phénols (eugénol) est utilisée ici pour son action anti-infectieuse.

Ici aussi, c'est l'huile essentielle de Menthe poivrée qui offre une action hépato-protectrice au mélange.

De plus, certains médecins formés à l'aromathérapie peuvent prescrire à leur patiente des mélanges d'huiles essentielles.

Un médecin phytothérapeute peut ainsi prescrire la formule suivante à une patiente (111) :

- Huile essentielle d'*Eucalyptus citriodora* 10 %
- Huile essentielle d'*Origanum compactum* 30 %
- Huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* 15 %
- Huile essentielle d'*Ammi visnaga* 15 %
- Huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* 30 %

QSP gélule de 120 milligrammes

L'*Ammi visnaga* est le nom latin du Fenouil annuel aussi appelé Khella. C'est une herbe qui pousse sur le pourtour du bassin méditerranéen. L'huile essentielle de cette plante possède des propriétés diurétiques et antispasmodiques. Elle permet aussi de prévenir les infections bactériennes et virales.

Quant aux autres plantes utilisées, nous l'avons vu précédemment, elles ont été choisies pour leurs effets anti-infectieux et antispasmodiques.

La patiente devra prendre 1 gélule le matin, le midi et le soir pendant 3 jours puis 1 gélule le matin et le soir pendant 10 jours.

Les préparations de phyto-aromathérapie ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale.

Bien sûr, les huiles essentielles utilisées seules ou sous forme de complexe peuvent être associées à la prise de fosfomycine trométamol. Les huiles essentielles ont un réel intérêt en complément d'une antibiothérapie, d'autant plus qu'à ce jour aucune résistance bactérienne n'a été décrite pour les huiles essentielles. Cela va permettre de soulager la patiente le plus rapidement possible. La prise en charge doit être comme pour les antibiotiques, le plus précocement possible.

Depuis plusieurs années, un important engouement de la part de la population s'est créé pour les produits « naturels » dont font partie les huiles essentielles. Il est important que le patient soit conscient que ce n'est pas parce que c'est naturel qu'il n'y a aucun risque ni aucun effet indésirable possible. Le conseil d'un pharmacien sur les bonnes pratiques d'utilisation des huiles essentielles est donc indispensable. De plus, on retrouve sur internet de nombreux sites proposant des huiles essentielles : le pharmacien doit conseiller aux patients d'éviter ces produits car ils ne sont pas soumis à une obligation de contrôle, et donc forcément pas de qualité pharmaceutique donc peuvent être à l'origine d'accidents. Il faut ainsi informer et éduquer les patients sur cette nouvelle approche thérapeutique très en vogue, celle-ci pouvant présenter des risques graves si elle est mal employée.

E. Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries et levures). En 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donné une définition officielle aux probiotiques : « *micro - organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante confèrent un avantage pour la santé de l'hôte* » (112). Les probiotiques agissent donc en rééquilibrant les différentes flores de l'organisme. Ils permettent de protéger les muqueuses en formant une barrière contre les pathogènes et ils contribuent au développement du système immunitaire ainsi qu'à son bon fonctionnement. Dans le cadre des infections urinaires, les probiotiques revendiquent uniquement un intérêt préventif.

L'équilibre des flores vaginales et intestinales impacte sur celui des voies urinaires.

En effet, une modification de la flore vaginale va entraîner une modification du pH et ainsi favoriser la colonisation par des bactéries pathogènes. La proximité de cet environnement bactérien (commensal ou pathogène) augmente le risque de transfert de bactéries vers le méat urinaire favorisant ainsi le risque de survenue de cystite en cas de présence d'agents pathogènes. C'est pourquoi, restaurer la flore vaginale et digestive grâce à des probiotiques peut permettre de lutter contre la survenue de cystites chez les femmes (113).

De plus, des chercheurs ont observé, dans les cystites simples à *E. coli*, une modification du microbiote vaginal. Ils ont noté en particulier une diminution des lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène, composé ayant des propriétés antiseptiques (114).

Les probiotiques les plus intéressants à utiliser dans le cadre des infections urinaires sont des souches que l'on retrouve dans la flore vaginale. Parmi les probiotiques que l'on peut envisager de conseiller en cas d'infection urinaire on retrouve :

- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus crispatus*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus fermentum*

Les *Lactobacillus acidophilus* sont bien connus pour leur production d'acide lactique. Ils vont ainsi permettre de maintenir un pH acide au niveau vaginal et vont contribuer à la défense contre l'invasion de bactéries telle qu'*E. coli*.

Les autres Lactobacilles (*L. rhamnosus*, *L. crispatus* et *L. fermentum*) vont empêcher l'adhérence des uropathogènes aux cellules des muqueuses vésicale et urétrale ce qui diminuera l'incidence des infections urinaires chez la femme (115).

En pharmacie, il existe plusieurs gammes, notamment la gamme Feminabiane® du Laboratoire Pileje® (116). Dans ce complément alimentaire, on retrouve le probiotique *Lactobacillus helveticus* ou *acidophilus* associé à un extrait de Cranberry (apportant 36 milligrammes de PAC) et de Cannelle pour son activité antimicrobienne.



Figure 27 : Feminabiane CBU (Pileje®) (116)

On retrouve dans ce produit 2 types de gélules différentes : 14 gélules contiennent les souches probiotiques et les 14 autres sont des gélules qui contiennent les 2 plantes.

Il faut conseiller à la patiente de prendre 1 gélule de chaque (cela représente une prise) une à quatre fois par jour.

Les probiotiques peuvent être utilisés chez les femmes enceintes ou allaitantes. Cependant, ils sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés. Il est préférable de prendre les probiotiques à jeun pour améliorer leur absorption.

Une patiente traitée par antibiotique, pourra associer à son traitement des probiotiques afin de restaurer les flores commensales de l'organisme qui ont été endommagés par la prise d'antibactériens. Cela permettra, en plus de diminuer le risque de récives, de lutter contre les éventuels effets indésirables qu'il est possible d'observer chez des patients sous antibiotiques.

F. Homéopathie

L'homéopathie est une médecine alternative inventée par Samuel Hahnemann. Elle repose sur 2 grands principes :

- Principe d'infinitésimalité : plus la souche est diluée, plus la puissance curative du médicament sera importante
- Principe des similitudes : « les semblables sont guéris par les semblables »

Les laboratoires homéopathiques revendiquent l'utilisation de l'homéopathie dans le traitement des infections urinaires. Bien entendu, l'homéopathie ne doit pas être utilisée seule dans la prise en charge des cystites !

Pour la prise en charge des infections urinaires, l'homéopathie propose plusieurs souches (117) :

- ***Sérum anticolibacillaire***
- ***Cantharis vesicatoria***
- ***Staphysagria***
- ***Mercurius corrosivus***

Le ***Sérum anticolibacillaire*** est obtenu à partir d'une suspension d'*Escherichia coli*. La patiente devra prendre 1 ampoule de ce sérum en 9 CH toutes les 6 heures pendant 3 jours.

Cantharis vesicatoria peut être utilisée en cas de sensation de brûlures avant, pendant et renforcées en fin de miction. Il peut aussi être conseillé chez les femmes dont les mictions sont répétées. Cette souche doit être utilisée à raison de 5 granules en 9 CH à chaque besoin d'uriner.

La souche ***Staphysagria*** peut être conseillée à une femme qui souffre de douleurs mictionnelles associées à des fréquentes vidanges vésicales avec une émission d'urine faible. C'est aussi un conseil intéressant pour les femmes dont les brûlures mictionnelles cessent en urinant et aussi dans le cadre de cystites consécutives à des rapports sexuels. La posologie conseillée est la même que pour ***Cantharis*** : 5 granules en 9 CH à chaque besoin d'uriner.

Mercurius corrosivus peut être envisagé lorsque la patiente présente des urines troubles, souvent signe d'une hématurie. La posologie est la même que pour les 2 souches précédentes.

On peut aussi conseiller **Gelsemium** pour les patientes souffrant de mictions très rapprochées avec une vidange urinaire pratiquement nulle.

Le choix de la ou des souches se font en fonction de l'histoire de la maladie et des symptômes de la patiente.

Bien entendu, les médicaments homéopathiques cités précédemment ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter les cystites simples aiguës. Ils ne doivent en aucun cas être utilisés seuls pour prendre en charge des pathologies infectieuses qui peuvent se compliquer par la suite.

G. Autres produits conseils disponibles

1. Le D-mannose

Le D-mannose est un récepteur naturellement présent à la surface des cellules de l'épithélium vésical. C'est grâce à la reconnaissance de ce résidu osidique qu'*E. coli* adhère aux cellules des épithéliums par l'intermédiaire de ses fimbriae de type I.

L'utilisation de D-mannose dans le cadre des infections urinaires mime ainsi cette relation qui s'exécute lors de la colonisation de l'arbre urinaire par l'uropathogène *Escherichia coli*.

En effet, au lieu de se fixer aux résidus osidiques endogènes à la surface de nos cellules, les bactéries vont se fixer aux D-mannose en suspension dans la vessie. Il joue ainsi le rôle d'un substrat suicide. Les uropathogènes seront alors éliminés directement par les urines sans avoir pu adhérer aux parois des épithéliums. Le mécanisme d'action du D-mannose est présenté sur la figure ci-dessous (118).

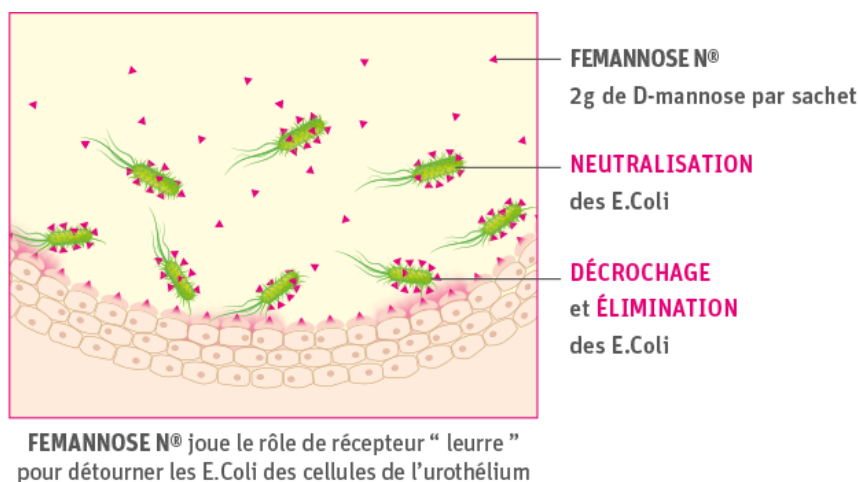


Figure 28 : Mécanisme d'action du D-mannose (118)

Afin d'étudier l'efficacité du D-mannose en prophylaxie des infections urinaires, une équipe de chercheurs a divisé en 3 groupes une population de 308 patientes atteintes de cystites récidivantes (119) : le 1^{er} groupe suivait un traitement de D-mannose (2 grammes par jour) ; le second groupe était traité par de la nitrofurantoïne (50 milligrammes par jour) et le 3^{ème} groupe ne prenait aucun traitement.

Dans le groupe traité par du D-mannose, 14,6 % des patientes ont eu une récurrence de cystite. On a observé 20,4 % de récurrences dans le groupe traité par nitrofurantoïne et 60,8 % de récurrences chez les patientes n'ayant reçu aucun traitement. L'utilisation de D-mannose et de nitrofurantoïne permettrait donc de réduire significativement le risque de récurrence. De plus, le nombre d'effets indésirables observés chez les patientes qui étaient sous D-mannose est significativement inférieur à celui des patientes traitées par nitrofurantoïne.

Le D-mannose présente un réel intérêt dans la prévention des cystites simples et récurrentes d'une part grâce à son efficacité pour lutter contre *E. coli*, mais aussi parce qu'il n'entraîne pas de résistances bactériennes et provoque peu d'effets indésirables.



Figure 29 : Femannose® (118)

Ainsi, Femannose® (118) est un traitement destiné à la prise en charge de cystite simple aiguë mais est aussi efficace en prophylaxie de récurrence de cystite. Chaque sachet contient 2 grammes de D-mannose.

Pour le traitement d'une cystite aiguë, le D-mannose va à la fois décrocher les bactéries déjà fixées aux cellules urothéliales et empêcher la fixation des bactéries encore libres dans le système urinaire : il est conseillé de prendre 6 grammes de D-mannose par jour (soit 3 sachets de Femannose®) les 3 premiers jours puis 4 grammes par jour les 2 jours suivants. 5 jours de traitement suffisent à soulager une femme souffrant d'une cystite simple. Si les symptômes persistent après 3 jours de traitement, il faut réorienter la patiente chez son médecin traitant.

En prévention des récurrences, suite à une infection urinaire, on peut conseiller à une patiente de prendre 2 grammes par jour de D-mannose (soit 1 sachet de Femannose®).

Ce dispositif médical peut être associé à une prise d'antibiotique car les mécanismes d'action des 2 médicaments sont différents.

2. Les autotests

Il est à présent possible de se procurer des autotests sans prescription médicale en pharmacie. On peut ainsi retrouver de nombreux tests destinés à plusieurs pathologies telles que la maladie de Lyme, l'hypercholestérolémie, les anémies et encore les allergies.

Il en existe pour diagnostiquer les infections urinaires car c'est une pathologie très fréquente et pour laquelle les patient(e)s sont demandeurs de conseils.

Ces tests indiquent la présence de nitrites, de leucocytes, de protéines et d'hématies dans les urines (figure ci-dessous (120)). En effet, c'est sur la présence d'une leucocyturie et d'une nitriturie que le diagnostic d'infection urinaire est posé. Ce sont les mêmes éléments qui sont recherchés par les bandelettes urinaires effectuées dans un laboratoire d'analyse et prescrits par un médecin.

La présence de leucocytes reflète la réponse inflammatoire de l'organisme et la présence de nitrites permet de mettre en évidence une bactériurie se basant sur la transformation des nitrates en nitrites par l'agent pathogène.

L'avantage avec ces tests est qu'une femme souffrant de symptômes évoquant une infection urinaire peut, avant d'aller chez son médecin, s'assurer si oui ou non elle atteinte d'une cystite.



Figure 30 : MyTest® infection urinaire (Mylan®) (120)

Il est recommandé d'effectuer ce test sur les premières urines du matin car les substances recherchées par ce test seront plus concentrées à cette période de la journée.

Il suffit de recueillir les urines du deuxième jet dans un récipient propre (pas forcément stérile) sans antisepsie préalable. Ensuite, il faut plonger la bandelette urinaire dans le récipient et attendre 2 minutes pour analyser les résultats.

Si le résultat est négatif, il faut conseiller aux patient(e)s d'aller consulter un médecin si les symptômes ne disparaissent pas dans les 48 heures ou si la gêne ressentie est trop importante et nuit à la qualité de vie du patient.

Si le test est positif, il faut orienter la patiente vers son médecin traitant. On peut aussi lui proposer un des produits vu précédemment pour la soulager en attendant son rendez-vous médical. Le pharmacien a un rôle très important ici. En effet, il doit prendre en compte les facteurs de risques que présente la patiente afin de décider s'il peut la prendre en charge avec des produits disponibles à l'officine sans rediriger la patiente vers son médecin traitant. Si le test est positif pour un homme, il faudra dans tous les cas orienter le patient chez le médecin, tout comme pour les patientes présentant des facteurs de risque.

On peut aussi conseiller ce genre de dispositifs médicaux à des patientes qui viennent fréquemment à la pharmacie en se plaignant de troubles urinaires. Cela leur permettra ainsi d'orienter le pharmacien sur les soins qu'il sera possible de lui proposer pour la soulager. Ces autotests sont surtout utiles pour les patientes souffrant de cystites récidivantes.

En Décembre 2017, le Conseil de l'Académie de Pharmacie a réalisé une étude sur les problématiques de santé liées à l'usage des autotests et sur le rôle du pharmacien d'officine dans le cadre du parcours de santé du patient (121). Alors que beaucoup de tests sont épinglés par l'académie pour leur faible intérêt voire leurs risques en terme de santé publique, les autotests urinaires en vue de dépister une infection urinaire chez les patientes souffrant de symptômes évoquant une cystite simple, ont reçu un avis positif de l'académie (voir Annexe n°2) (121) :



En résumé, le pharmacien d'officine peut utilement conseiller les usagers à recourir à ces autotests par bandelettes urinaires en tant que tests de dépistage d'une infection urinaire, d'une protéinurie, d'une glycosurie. Il serait aussi logique dans ce cadre d'autoriser ce test en tant que TROD pour les pharmaciens d'officine. Les investigations complémentaires seraient alors réalisées en LBM.

Figure 31 : Conclusion du Conseil de l'Académie Nationale de Pharmacie

3. Les produits d'hygiène intime

Comme vu précédemment, l'environnement microbien du tractus urinaire a un réel impact sur la survenue des cystites. Le bon équilibre des flores, et notamment celui de la flore vaginale, joue un rôle à la fois protecteur mais peut aussi être favorable à la survenue de cystites simples lorsque l'équilibre est rompu.

Ainsi, on peut conseiller aux femmes souffrant de cystites à répétition de veiller à ne pas utiliser des produits irritants, parfumés, ... pour la toilette intime car ce genre de produit peut déséquilibrer la flore microbienne ce qui augmenterait ainsi le risque de survenue d'une nouvelle cystite. Il est nécessaire de les guider vers des produits sans savon, qui respectent le pH physiologique de cette zone et qui n'ont aucune action irritante sur les muqueuses. Ces produits vont ainsi permettre une toilette en douceur des parties génitales féminines et cela sera bénéfique à la fois contre les mycoses vaginales et contre les cystites simples, 2 maux très fréquemment rencontrés chez les femmes.

Il faudra veiller à prendre uniquement les soins lavants qui sont pour un usage quotidien et qui ne sont pas destinés à lutter contre des démangeaisons ou irritations liées à la présence d'une mycose car ces produits auront un pH différent de celui de notre organisme et pourront déséquilibrer la flore.

Conclusion

Les cystites simples aiguës, sont des infections bactériennes très communes et sont estimées à 150 millions de cas par an dans le monde. Cette pathologie touchant les femmes génère ¼ des prescriptions d'antibiotiques effectuées par les médecins généralistes.

Si l'arbre urinaire dispose de nombreux moyens de lutte contre les agents pathogènes, les bactéries responsables de troubles urinaires possèdent, elles, des facteurs de virulence, lui permettant de contrecarrer ces mécanismes de défense. Les bactéries impliquées sont le plus souvent celles rencontrées aux alentours des voies urinaires, au niveau des flores intestinales, anales, cutanées et vaginales pour les femmes. La bactérie retrouvée le plus souvent est *Escherichia coli* (dans 75 % des cas), et en particulier certaines souches spécifiques dites uropathogènes.

En France, l'HAS recommande la prescription de fosfomycine trométamol en 1^{ère} intention pour la prise en charge des cystites : antibiotique à faible coût, facile d'utilisation, avec faible risque d'échec... Car même si le risque de complications d'une cystite simple aiguë reste très faible, il est important que la patiente soit rapidement prise en charge. Cela permettra de limiter la multiplication bactérienne et aura pour effet un soulagement rapide des symptômes.

A l'officine, il est important d'expliquer clairement aux patientes comment prendre correctement l'antibiotique. C'est tout le rôle du pharmacien d'officine d'accompagner les patients dans leur prise en charge médicamenteuse mais cela passe aussi par les conseils associés, tout particulièrement l'importance d'apports hydriques suffisants, dont on sait qu'ils sont capitaux dans la prise en charge des infections urinaires.

Par ailleurs, les cystites sont des infections habituellement de faible gravité, mais très fréquemment récidivantes, et ces récurrences sont une source d'inconfort important pour les femmes. Le pharmacien d'officine doit délivrer des conseils comportementaux (boissons, hygiène) qui peuvent permettre de diminuer la fréquence de ces récurrences. De nombreuses alternatives de tous ordres sont disponibles à l'officine revendiquant un intérêt dans la prévention des cystites : phytothérapie, aromathérapie, probiotiques.

Pour beaucoup de ces produits, peu d'études cliniques de bonne qualité sont disponibles et le niveau de preuve reste faible. Le pharmacien doit donc, par la formation continue, se tenir informé des études récentes sur ces sujets, comme sur beaucoup d'autres afin d'apporter à ses patients le meilleur conseil possible, car par son accessibilité, il reste le professionnel de santé le plus proche de la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183 Suppl 1:S1-4.
2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269-84.
3. E.Pilly. 2016.
4. ECN. Pathologie bactérienne. 2016.
5. Hickling DR, Sun T-T, Wu X-R. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. Microbiol Spectr. 2015;3(4).
6. Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. 2016;80(2):351-67.
7. Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. Eur J Clin Invest. 2008;38 Suppl 2:29-38.
8. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. J Am Soc Nephrol JASN. 2007;18(11):2810-6.
9. Hertting O, Holm Å, Luthje P, Brauner H, Dyrda R, Jonasson AF, et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. PLoS ONE [Internet]. 2010 [cité 13 août 2017];5(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001888/>
10. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, et al. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;59(11):e158-164.
11. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. Microbiol Spectr. 2016;4(2).
12. Munkhdelger Y, Gunregjav N, Dorjpurev A, Juniichiro N, Sarantuya J. Detection of virulence genes, phylogenetic group and antibiotic resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in Mongolia. J Infect Dev Ctries. 2017;11(1):51-7.
13. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. Exp Mol Pathol. 2008;85(1):11-9.
14. Greene SE, Hibbing ME, Janetka J, Chen SL, Hultgren SJ. Human Urine Decreases Function and Expression of Type 1 Pili in Uropathogenic *Escherichia coli*. mBio. 2015;6(4):e00820.

15. Pathogenic *E. coli* [Internet]. [cité 12 nov 2017]. Disponible sur: http://www.textbookofbacteriology.net/e.coli_3.html
16. Mike LA, Smith SN, Sumner CA, Eaton KA, Mobley HLT. Siderophore vaccine conjugates protect against uropathogenic *Escherichia coli* urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13468-73.
17. Welch RA. Uropathogenic *Escherichia coli*-Associated Exotoxins. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3).
18. Caprioli A, Falbo V, Ruggeri FM, Baldassarri L, Bisicchia R, Ippolito G, et al. Cytotoxic necrotizing factor production by hemolytic strains of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *J Clin Microbiol*. 1987;25(1):146-9.
19. Wallmark G, Arremark I, Telander B. *Staphylococcus saprophyticus*: a frequent cause of acute urinary tract infection among female outpatients. *J Infect Dis*. 1978;138(6):791-7.
20. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who Are You—*Staphylococcus saprophyticus* ? *Clin Infect Dis*. 2005;40(6):896-8.
21. Loes A n., Ruyle L, Arvizu M, Gresko K e., Wilson A l., Deutch C e. Inhibition of urease activity in the urinary tract pathogen *Staphylococcus saprophyticus*. *Lett Appl Microbiol*. 2014;58(1):31-41.
22. Varella LRD, Bezerra da Silva R, Eugênia de Oliveira MC, Melo PHA, Maranhão TM de O, Micussi MTABC. Assessment of lower urinary tract symptoms in different stages of menopause. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(11):3116-21.
23. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med*. 2011;4:333-43.
24. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):655-63.
25. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:321082.
26. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(1):88-96.
27. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J Clin Res Ed*. 1982;285(6334):7-9.
28. Stapleton AE, Stroud MR, Hakomori SI, Stamm WE. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor In vitro for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesins. *Infect Immun*. 1998;66(8):3856-61.

29. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin Ther. 2008;30(3):453-68.
30. Kirjavainen PV, Pautler S, Baroja ML, Anukam K, Crowley K, Carter K, et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections. Clin Vaccine Immunol CVI. 2009;16(1):29-36.
31. Sumati AH, Saritha NK. Association of urinary tract infection in women with bacterial vaginosis. J Glob Infect Dis. 2009;1(2):151-2.
32. Das R, Langerman H, D'Oca K, Strongman H. An Observational Cohort Study of Diabetes-Associated Secondary Health Care Utilisation in Patients With Type 2 Diabetes Prescribed Dual Combination Therapy With Oral Anti-Hyperglycaemic Agents in the UK. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2014;17(7):A360.
33. Capon G, Caremel R, de Sèze M, Even A, Fontaine S, Loche C-M, et al. [The impact of mellitus diabetes on the lower urinary tract: A review of Neuro-urology Committee of the French Association of Urology]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. 2016;26(4):245-53.
34. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. Am J Public Health. 1985;75(11):1314-7.
35. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. Am J Public Health. 1985;75(11):1308-13.
36. Bruyère F, Buendia-Jiménez I, Cosnefroy A, Lenoir-Wijnkoop I, Tack I, Molinier L, et al. [Urinary tract infections: Economical impact of water intake]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. 2015;25(10):590-7.
37. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ. 2015;351:h6544.
38. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. Urol Sci. 2014;25(1):1-8.
39. Ong DSY, Kuyvenhoven MM, van Dijk L, Verheij TJM. Antibiotics for respiratory, ear and urinary tract disorders and consistency among GPs. J Antimicrob Chemother. 2008;62(3):587-92.
40. Microsoft Word - Infections-Urinaires_SPILF_Argumentaire.docx - infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
41. Chang H-H, Cohen T, Grad YH, Hanage WP, O'Brien TF, Lipsitch M. Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. 2015;79(1):101-16.

42. Hoşbul T, Ozyurt M, Baylan O, Bektöre B, Ardiç N, Ceylan S, et al. [In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections]. Mikrobiyol Bul. 2009;43(4):645-9.
43. Dorosz. 2017^e éd.
44. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(1):45-51.
45. Fournier D, Chirouze C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Plésiat P, et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. Médecine Mal Infect. 2013;43(2):62-6.
46. HAS. Commission de la Transparence - SELEXID (Pivmécillinam). 2013.
47. VIDAL - Cystite aiguë de la femme - Prise en charge [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1566/cystite_aigue_de_la_femme/prise_en_charge/
48. Revue Prescrire. Cystite simple et récidivantes chez les femmes - Rendre possible une antibiothérapie à l'initiative des patientes. 2013;33(361):835.
49. Secrétariat des commissions. Commission de suivi du rapport bénéfice / risque des produits de santé. ANSM; 2013.
50. 6_Fiche_eau_et_sante_web.pdf [Internet]. [cité 12 nov 2017]. Disponible sur: http://www.lesagencesdeleau.fr/wp-content/uploads/2012/07/6_Fiche_eau_et_sante_web.pdf
51. Autorité européenne de sécurité des aliments | Engagés dans la sécurité des aliments en Europe [Internet]. [cité 29 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr>
52. Gandy J. Water intake: validity of population assessment and recommendations. Eur J Nutr. 2015;54 Suppl 2:11-6.
53. Maserejian NN, Wager CG, Giovannucci EL, Curto TM, McVary KT, McKinlay JB. Intake of Caffeinated, Carbonated, or Citrus Beverage Types and Development of Lower Urinary Tract Symptoms in Men and Women. Am J Epidemiol. 2013;177(12):1399-410.
54. Haute Autorité de Santé - Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme [Internet]. [cité 2 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2722827/fr/cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme
55. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit. 2009;15(1):104-10.

56. Badran YA, El-Kashef TA, Abdelaziz AS, Ali MM. Impact of genital hygiene and sexual activity on urinary tract infection during pregnancy. *Urol Ann.* 2015;7(4):478-81.
57. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7):468-74.
58. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections — NEJM [Internet]. [cité 12 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309093291102>
59. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens* [Internet]. 16 avr 2016 [cité 12 déc 2017];5(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931387/>
60. Online Virtual Flora of Wisconsin - *Vaccinium macrocarpon* [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://wisflora.herbarium.wisc.edu/taxa/index.php?taxon=5321>
61. MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DU REDRESSEMENT PRODUCTIF ET DU NUMÉRIQUE. Journal officiel de la République Française - Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. 2014.
62. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 4 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-70493-synthese>
63. Pérez-López FR, Haya J, Chedraui P. *Vaccinium macrocarpon*: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):630-9.
64. Guay DRP. Cranberry and Urinary Tract Infections. *Drugs.* 2009;69(7):775-807.
65. Avis ANSES canneberge [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0214.pdf>
66. Costantini E, Giannitsas K, Illiano E. The role of nonantibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Urol.* 2017;27(2):120-6.
67. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol.* 2017;198(3):614-21.
68. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873556/>
69. Frey FM, Meyers R. Antibacterial activity of traditional medicinal plants used by Haudenosaunee peoples of New York State. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:64.

70. Aires A, Carvalho R. Profiling of Polyphenol Composition and Antiradical Capacity of *Erica cinerea*. Antioxidants [Internet]. 2017 [cité 27 févr 2018];6(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618100/>
71. Cys-Control® Gélules | Arkopharma [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/cys-control-gelules>
72. Allégation canneberge [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0256.pdf>
73. Busserole (*Arctostaphylos*) Echte [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/15/busserole-arctostaphylos-uva-ursi-l/>
74. Assessment report on *Arctostaphylos uva ursi* [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPA_assessment_report/2011/07/WC500108750.pdf
75. Trill J, Simpson C, Webley F, Radford M, Stanton L, Maishman T, et al. *Uva-ursi* extract and ibuprofen as alternative treatments of adult female urinary tract infection (ATAFUTI): study protocol for a randomised controlled trial. Trials [Internet]. 2017 [cité 27 févr 2018];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591533/>
76. Quintus J, Kovar K-A, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. Planta Med. 2005;71(2):147-52.
77. Bruyère cendrée (*Erica cinerea*) Graue Heide [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/15/bruyere-cendree-erica-cinerea-l/>
78. Orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*) Katzenbart [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/12/orthosiphon-orthosiphon-stamineus/>
79. Olah N-K, Radu L, Mogoşan C, Hanganu D, Gocan S. Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae) hydroalcoholic extracts. J Pharm Biomed Anal. 2003;33(1):117-23.
80. Piloselle (*Hieracium pilosella*) Kleine Habichtskraut [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/12/piloselle-hieracium-pilosella/>
81. Chiendent officinal (*Elytrigia repens*) Kriech-Quecke [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/15/chiendent-officinal-elytrigia-repens/>
82. Bouleau (*Betula alba*) Birken [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/15/bouleau-betula-alba-l/>

83. Frêne commun (*Fraxinus excelsior*) Esche [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/14/frene-commun-fraxinus-excelsior-l/>
84. Yang J-Y, Park J-H, Lee M-J, Lee J-H, Lee H-S. Antimicrobial Effects of 7,8-Dihydroxy-6-Methoxycoumarin and 7-Hydroxy-6-Methoxycoumarin Analogues against Foodborne Pathogens and the Antimicrobial Mechanisms Associated with Membrane Permeability. *J Food Prot.* 2017;1784-90.
85. *Prunus cerasus*. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Prunus_cerasus&oldid=92666222
86. Origan à inflorescences compactes - Aromathérapie - PuresSENTIEL [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://fr.puresSENTIEL.com/origan-inflorescences-compactes>
87. Lee J-H, Kim Y-G, Lee J. Carvacrol-rich oregano oil and thymol-rich thyme red oil inhibit biofilm formation and the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1420-8.
88. Azizkhani M, Elizaquível P, Sánchez G, Selma MV, Aznar R. Comparative efficacy of *Zataria multiflora* Boiss., *Origanum compactum* and *Eugenia caryophyllus* essential oils against *E. coli* O157:H7, feline calicivirus and endogenous microbiota in commercial baby-leaf salads. *Int J Food Microbiol.* 2013;166(2):249-55.
89. Mayaud L, Carricajo A, Zhiri A, Aubert G. Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of 13 essential oils against strains with varying sensitivity to antibiotics. *Lett Appl Microbiol.* 2008;47(3):167-73.
90. Dalchini: Manage Weight with This Herb | Gyan Herbal Home [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.gyanherbal.in/blog/dalchini-manage-weight-with-this-herb/>
91. Brochot A, Guilbot A, Haddioui L, Roques C. Antibacterial, antifungal, and antiviral effects of three essential oil blends. *MicrobiologyOpen* [Internet]. 2017 [cité 27 févr 2018];6(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552930/>
92. Sarriette des montagnes [Internet]. Naturactive. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/naturatif/sarriette-des-montagnes>
93. Kremer D, Košir IJ, Končić MZ, Čerenak A, Potočnik T, Srečec S, et al. Antimicrobial and Antioxidant Properties of *Satureja Montana* L. and *S. Subspicata* Vis. (Lamiaceae) [Internet]. *Current Drug Targets.* 2015 [cité 27 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/128141/article>
94. Skocibusić M, Bezić N. Phytochemical analysis and in vitro antimicrobial activity of two *Satureja* species essential oils. *Phytother Res PTR.* 2004;18(12):967-70.
95. Cetojevic-Simin DD, Bogdanovic GM, Cvetkovic DD, Velicanski AS. Antiproliferative and antimicrobial activity of traditional Kombucha and *Satureja montana* L. Kombucha. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2008;13(3):395-401.

96. M | Phytotheque Herbarium | Page 4 [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/category/m/page/4/>
97. Mantil E, Daly G, Avis TJ. Effect of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil as a natural antimicrobial agent in lipophilic formulations. *Can J Microbiol.* janv 2015;61(1):82-8.
98. Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust.* 1990;153(8):455-8.
99. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol.* 2013;52(7):784-90.
100. Romarin (*Rosmarinus officinalis*) Rosmarin [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/12/romarin-rosmarinus-officinalis/>
101. Borges RS, Keita H, Ortiz BLS, Dos Santos Sampaio TI, Ferreira IM, Lima ES, et al. Anti-inflammatory activity of nanoemulsions of essential oil from *Rosmarinus officinalis* L.: in vitro and in zebrafish studies. *Inflammopharmacology.* 2018;
102. Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol.* 2013;5:39-46.
103. Thym (*Thymus vulgaris*) Echter Thymian [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/12/thym-thymus-vulgaris-l/>
104. Assiri AMA, Elbanna K, Abulreesh HH, Ramadan MF. Bioactive Compounds of Cold-pressed Thyme (*Thymus vulgaris*) Oil with Antioxidant and Antimicrobial Properties. *J Oleo Sci.* 2016;65(8):629-40.
105. Basilic (*Ocimum basilicum* L.) Basilikum [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/15/5394/>
106. Eucalyptus citronné (*Corymbia citriodor*) Zitroneneukalyptus [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/14/eucalyptus-citronne-corymbia-citriodor-zitroneneukalyptus/>
107. Menthe Poivrée (*Mentha piperita*) Pfefferminze [Internet]. Phytotheque Herbarium. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://phytotheque.wordpress.com/2016/05/13/menthe-poivree-mentha-piperita-l/>
108. 2 - Sphère gastro-intestinale & voies urinaires | 8 clés pour votre santé I Oléocaps | Produits finis à base d'huiles essentielles | Pranarôm [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.pranarom.com/fr/nos-produits/produits-finis/numero-2-sphere-gastro-intestinale-et-voies-urinaires-oleocaps/ref-6801>

109. CAPSULES CONFORT URINAIRE [Internet]. Phytosun arômes. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.phytosunaroms.fr/capsules-confort-urinaire>
110. Urisanol Flash [Internet]. Naturactive. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/nos-produits/bien-etre-feminin-urisanol/urisanol-flash>
111. Suteau. Aromathérapie en pratique quotidienne. 2017 mars; Faculté de Nantes.
112. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria [Internet]. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
113. Gupta V, Nag D, Garg P. Recurrent urinary tract infections in women: How promising is the use of probiotics? Indian J Med Microbiol. 2017;35(3):347-54.
114. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011;52(10):1212-7.
115. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. Actual Pharm. 2017;56(562):39-41.
116. Feminabiane CBU - PiLeJe [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires/complements-nutritionnels/feminabiane-confort-urinaire_23_4052_
117. Rousseau P. Homéopathie. 2017; Faculté de Pharmacie de Nantes.
118. Accès pharmacien [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.femannose.com/submenu/Acces-pharmacien.html>
119. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. d-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol. 2014;32(1):79-84.
120. Site title [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/infection-urinaire.html>
121. Académie Nationale de Pharmacie. Autotests - TROD et rôle du pharmacien d'officine. 2017.

ANNEXES

ANNEXE n°1 : Question de Mme Oppelt, députée de Loire Atlantique, à Mme la Ministre de la Santé, Agnès Buzin

<http://www2.assemblee-nationale.fr/questions/detail/15/QE/2872>



15ème legislature

Question N° : 2872	De Mme Valérie Oppelt (La République en Marche - Loire-Atlantique)	Question écrite
Ministère interrogé > Solidarités et santé		Ministère attributaire > Solidarités et santé
Rubrique > pharmacie et médicaments	Tête d'analyse >Création d'une nouvelle classe de médicaments	Analyse > Création d'une nouvelle classe de médicaments.
Question publiée au JO le : 14/11/2017		

Texte de la question

Mme Valérie Oppelt attire l'attention de Mme la ministre des solidarités et de la santé sur la création d'une nouvelle classe de médicaments. En effet, un manque est constaté par toute la profession pharmaceutique d'officine entre le médicament délivré sans prescription médicale, médicament dit de prescription médicale facultative, et le médicament délivré sur prescription médicale obligatoire et appartenant à plusieurs listes. Ainsi, sur proposition du conseil de l'ordre régional des pharmaciens des Pays-de-la-Loire rencontré à Nantes, Mme Valérie Oppelt vous suggère la création d'une nouvelle classe de médicaments qui pourrait s'intituler « Produit à Prescription Pharmaceutique » (PPP). Les médicaments inscrits dans cette nouvelle catégorie seraient délivrés par le pharmacien d'officine sans ordonnance médicale, sur conseil du pharmacien et avec l'obligation d'être retranscrit sur le dossier pharmaceutique du patient grâce à un codage de délivrance spécifique. De nombreux usagers réclament également cette nouvelle classe de médicaments, les délais d'attente pour accéder à son médecin traitant étant souvent trop longs pour traiter des pathologies sans gravité (exemple : obtenir une prescription de Monuril pour une infection urinaire). Spécialistes de la science du médicament, professionnels de santé de proximité, les pharmaciens dispensent de manière éclairée et avec responsabilité l'ensemble des médicaments et sont en capacité de s'investir davantage pour renforcer la prévention et améliorer le suivi des patients. En conséquence, elle souhaite connaître les mesures qu'il serait possible de prendre afin de créer cette nouvelle classe de médicaments.

ANNEXE n°2 : Rapport du Conseil National de Pharmacie sur les autotests et TROD
(Décembre 2017)

3.3. Tests réalisés sur les urines

3.3.1. Détection d'une infection urinaire, d'une protéinurie (albuminurie), d'une glycosurie

D'une façon générale, la commodité d'utilisation des bandelettes urinaires, leur qualité analytique et leur coût modique les font recommander utilement au vu de leur intérêt dans un cadre de dépistage.

Ces autotests urinaires ont été très souvent utilisés comme tests de dépistage de maladie rénale ou cardiovasculaire lors des visites médicales des journées d'incorporation de l'armée et ils continuent à l'être lors des visites systématiques de médecine du travail et en service d'accueil des urgences hospitalières, l'interprétation des résultats étant alors réalisée par un professionnel de santé (médecin du travail, infirmière ou médecin hospitalier).

Infection urinaire

- L'infection urinaire typique associe une leucocyturie et une augmentation des concentrations des nitrites urinaires, mais certaines formes d'infections atypiques peuvent ne pas présenter d'augmentation des concentrations des nitrites. Inversement, une augmentation des nitrites associée à une bactériurie faible et à une leucocyturie isolée ne sont pas synonymes d'infection urinaire.
- Depuis de nombreuses années, plusieurs autotests de détection d'une infection urinaire existent sur le marché français ; ils associent la recherche de plusieurs paramètres comme les estérases leucocytaires, la protéinurie, les nitrites réductases et la présence de sang.

Lorsque ces tests sont réalisés dans un LBM, l'interprétation des résultats par le biologiste médical est contextualisée en fonction des données anamnestiques (antécédents personnels d'infections urinaires) et cliniques (brûlures mictionnelles, fièvre).

Vu, le Président du jury,

Olivier GROVEL

Vu, le Directeur de thèse,

Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénom : BERTEL Soizic**Titre de la thèse :**

Cystites simples : Quels traitements et quels conseils à l'officine ?

Résumé de la thèse :

Avec l'augmentation des résistances aux antibiotiques ces dernières années, les cystites simples ont fait l'objet de nouvelles recommandations de prise en charge en 2014. Retrouvée dans 75 à 90 % des cas de cystites, la bactérie *Escherichia coli* reste la principale cible des antibiothérapies. En France, moins de 3 % des souches sont résistantes à l'antibiotique prescrit en première intention contre les cystites simples : la fosfomycine trométamol. Malgré une antibiothérapie bien conduite, les cystites sont des infections très récidivantes. Bien qu'une possibilité de délistage ait été évoquée, la fosfomycine trométamol nécessite toujours aujourd'hui une prescription médicale. De nombreux produits sont disponibles à l'officine pour soulager les symptômes des cystites en l'attente d'un rendez-vous médical ou pour prévenir les fréquentes récurrences, le plus connu étant la canneberge. Tous ces produits n'ont pas fait l'objet d'études cliniques rigoureuses.

Le pharmacien est souvent le premier professionnel de santé consulté par les patients. Il doit donc aussi être en mesure de donner des conseils d'hygiène simples, notamment concernant la nécessité d'un apport hydrique important.

Ainsi, grâce à sa disponibilité et ses conseils, le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans le suivi des patientes atteintes de cystites.

MOTS CLÉSCYSTITES SIMPLES, ANTIBIOTIQUES, RESISTANCES,
FOSFOMYCINE TROMETAMOL, CONSEIL

JURY

PRESIDENT : Mr Olivier GROVEL, Maître de Conférences en Pharmacognosie
Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Nathalie CAROFF, Professeur de Bactériologie
Faculté de pharmacie de Nantes

Mme Dominique NAVAS – HOUSSAIS, Maître de Conférences de
Santé Publique – Pharmacie Clinique
Faculté de pharmacie de Nantes

Mme Martine BOTHOREL, Docteur en pharmacie
74 rue Louis Gaudin 44980 Sainte Luce / Loire

Adresse de l'auteur : 4 rue de Saverne - 44000 NANTES