NANTES UNIVERSITE
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2023 **N°**

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Anne-Louise GAUTIER

Présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 2023

Infections urinaires à *Staphylococcus saprophyticus* : caractéristiques, prises en charge et alternatives aux antibiotiques, place des huiles essentielles

Présidente du jury : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Virologie, Faculté de Pharmacie, Pôle santé

Directeur de thèse : M Stéphane CORVEC, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Bactériologie, Faculté de médecine, Pole santé

Membres du jury : Mme Florence BAMMERT, Pharmacien titulaire d'officine à la Pharmacie de la Bretesche - Missillac

Remerciements

Aux membres du Jury,

A M. Corvec, d'avoir accepté d'encadrer ma thèse d'exercice en me montrant un véritable intérêt pour la branche officinale. Merci pour toutes vos connaissances transmises et pour votre enthousiasme sur le sujet.

A Mme Bammert, pour votre confiance donnée lors de ce mois de mars 2020 si particulier. Merci pour votre bienveillance qui m'a tant aidé à la veille de devenir un professionnel de Santé. Ce fut un honneur d'être votre étudiante et d'être aujourd'hui membre de votre équipe.

A Mme Imbert, merci d'avoir accepté de présider cette thèse et d'avoir fait partie du corps enseignant m'ayant accompagné tout au long de mon cursus.

Aux personnes sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour,

A Elodie qui m'a encadré lors de mon stage hospitalier en Bactériologie et qui m'a donné envie de faire ma thèse dans ce domaine. Merci pour le temps que tu m'as accordé.

A Estelle, pour tes précieuses corrections lors de l'élaboration de cette thèse. Je te remercie avant tout pour ton incroyable amitié, ta présence et ton soutien depuis toutes ces années.

A Marie, pour tes nombreux conseils et pour ton analyse pertinente de mes textes. Merci d'être mon amie depuis maintenant 20 ans et de participer à chacune de mes décisions.

A Anne-Claire et à ta bienveillance envers nous tous. Merci infiniment pour le temps que tu as passé à me relire.

Aux rencontres professionnelles :

A toute l'équipe de la Pharmacie de Bretesche qui m'avez transmis votre passion officinale et qui participez à mon épanouissement professionnel au quotidien.

A toute l'équipe de M. Guyot de la Pharmacie de Plessé, merci de m'avoir accueillie pendant trois ans, de m'avoir aiguillé vers la filière officinale en me partageant vos valeurs humaines si essentielles dans notre métier.

A toute l'équipe de la Chapelles des Marais pour mes premiers pas en officine, à la pharmacie de la Monneraye d'Herbignac et à la pharmacie Levesque de Ste Reine de Bretagne, merci pour votre accueil.

A ma famille,

A Maman, mon pilier. Merci pour ton soutien tout au long de ma scolarité, pour tes appels à minuit les veilles de partielles et pour ton amour infaillible envers tes trois chéris.

A Romy, merci d'être la meilleure sœur que l'on puisse avoir ; la première à me rassurer, me soutenir et m'encourager.

A Titi et à Papa, que j'essaie de rendre fière dans tout ce que j'entreprends.

A vous quatre, je vous aime.

A mes amis,

A ma binôme, Clem. Que le hasard fait bien les choses. Je te remercie d'être une amie incroyable. Tu as été le pilier de mes années Pharma et tu continues de l'être aujourd'hui.

A Caillou et Jul, et à cette rencontre du groupe A. Je vous remercie pour ces fous rires et pour votre soutien inconditionnel durant ces années.

A toute cette grande famille Pharma, à tous les moments que nous avons partagés ensemble et à tous ceux qui sont à venir. Vous avoir à mes côtés durant ces années m'a été essentiel.

A Clemzy, mon fidèle ingénieur en informatique sans qui je serai encore à apprivoiser Word.

A tous mes amis, merci de faire partie de ma vie.

A toi Fred,

Pour tout l'amour et le soutien que tu me donnes au quotidien. Je te remercie d'être à mes côtés depuis plus de cinq ans, d'avoir cru en moi dans les moments de doute et de m'encourager dans tout ce que j'entreprends. A toutes ces années à venir et à notre nouvelle vie qui commence. Je t'aime.

Sommaire

Remerciements 1

Liste des abréviations 6

Liste des tableaux 9

Liste des figures 10

Introduction 12

I- Physiopathologie des infections urinaires 14

A- Facteurs de virulence des bactéries 15

1- L'adhérence bactérienne 16

2- L'internalisation bactérienne 18

3- L'alcalinisation du pH urinaire : l'uréase 20

4- Les mécanismes d'échappement au système immunitaire 20

5- Les systèmes de captation du fer : les sidérophores 21

6- La formation de biofilms 23

B- Facteurs de risque de l'hôte 26

1- Facteurs de risque chez la femme 28

2- Facteurs de risque chez l'homme 29

3- Recommandations à l'officine 29

II- Terminologie des infections urinaires 31

A- Cystite aiguë 33

1- Cystite aiguë simple 33

2- Cystite aiguë à risque de complication 35

3- Cystite aiguë récidivante 37

B- Pyélonéphrite 39

1- Pyélonéphrite aiguë simple 40

2- Pyélonéphrite aigue à risque de complication 41

3- Pyélonéphrite grave 43

C- Infections urinaires masculines 45

1- Caractéristiques 45

2- Diagnostic 46

III- Epidémiologie des infections urinaires 48

A- Généralités 48

B- Infections urinaires non compliquées 49

C- Infections urinaires compliquées 50

D- Infections urinaires communautaires 52

E- Infections urinaires associées aux soins 53

IV- *Staphylococcus saprophyticus* et infections urinaires 55

A- Genre *Staphylococcus* *55*

1- Généralités 55

2- Niche écologique 56

3- Facteurs de virulence 57

4- Pouvoir pathogène 59

5- Résistance aux antibiotiques 61

B- *Staphylococcus saprophyticus* 64

1- Généralités 64

2- Niche écologique 65

3- Facteurs de virulence 66

4- Pouvoir pathogène 68

5- Résistance aux antibiotiques 69

C- Exploration de la base des données du CHU de Nantes 70

1- Profils des patients 70

2- Caractéristiques des souches pathogènes de *S. saprophyticus* 73

V- Prise en charge des différentes infections urinaires 74
A- Prise en charge des cystites 74
1- Cystite aiguë simple 74
2- Cystite aiguë à risque de complication 76
3- Cystite aiguë récidivante 77
B- Prise en charge des pyélonéphrites 80
1- Pyélonéphrite aiguë simple 80
2- Pyélonéphrite aiguë à risque de complication 80
3- Pyélonéphrite grave 80
C- Prise en charge des IU masculines 81
D- Recommandations pour les infections urinaires à *S. saprophyticus* 83
VI- Alternative aux antibiotiques 84
A- Aromathérapie 84
B- Aromatogrammes 86
1- Matériel et méthodes 86
2- Résultats 90
3- Discussion 92
VII- Conclusion 93
Annexes 95
Annexe 1 95
Références 100

Liste des abréviations

AEG : Altération de l'Etat Général

AFU : Association Française d'Urologie

ALT : Acide LipoTéichoïque

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATB : AnTiBiotique

ATBgramme : AnTiBiogramme

BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Elargi

BU : Bandelette Urinaire

C3G : Céphalosporine de 3ème Génération

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNF1 : Facteur Nécrosant Cytotoxique

CRP : Protéine C-Réactive

DG : DiaGnostic

DM : Dispositif Médical

EAU : European Association of Urology

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

Fe^{2+} : Fer ferreux = Fer soluble

Fe^{3+} : Fer ferrique = Fer insoluble

FR : Facteur de Risque

FV : Facteur de Virulence

GB : Globule Blanc

GR : Globule Rouge

HAS : Haute Autorité de Santé

HBP : Hyperplasie Bénigne de la Prostate

Hc : Hémoculture

HE : Huile Essentielle

IAS : Infection Associée aux Soins

IL : InterLeukine

IM : IntraMusculaire

IUAS : Infection Urinaire Associée aux Soins

IR : Insuffisance Rénale

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IU : Infection Urinaire

IV : IntraVeineuse

LPS : LipoPolySaccharide

LPV : Leucocidine de Panton Valentine

MSCRAMM : Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule

NFS : Numération Formule Sanguine

PAP : Pili Associé aux Pyélonéphrites

PAS : Pression Artérielle Systolique

PEC : Prise En Charge

PN : PyéloNéphrite

PNA : PyéloNéphrite Aiguë

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

PSM : Phenol-Soluble Modulins

SAT : Secreted Autotransporter Toxin

SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative

SI : Système Immunitaire

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TR : Toucher Rectal

UPEC : *E. coli* UroPathogènes

VO : Voie Orale

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Liste des tableaux

Tableau 1. Résumé des différents FV des bactéries évoqués dans cette partie (10).....25
Tableau 2. Classification ORENUC des FR des IU (31).....26
Tableau 3. Résumé des principaux FR liés à l'âge chez les femmes (31).....28
Tableau 4. Résumé des différences observées entre les recommandations françaises et européennes concernant la terminologie des IU et les outils de DG utilisés (43) 32
Tableau 5. Seuils de bactériurie significative dans les IU communautaires selon le groupe d'uropathogènes et le sexe, dans les bonnes conditions de recueil de l'urine (48) 37
Tableau 6. Sexe et âge des patients infectés au CHU de Nantes entre 2015 et 2019 71
Tableau 7. Mode de prélèvement des urines des patients infectés au CHU de Nantes entre 2015 et 2019.....71
Tableau 8. Cytologie et bactériologie des patients infectés au CHU de Nantes entre 2015 et 2019.....72
Tableau 9. Résistance à différents ATBs des souches de *S. saprophyticus* isolées au CHU de Nantes entre 2015 et 2019.....73

Liste des figures

Figure 1. Schéma des voies d'infections bactériennes de l'appareil urinaire (3) 15
Figure 2. Rôle des pili dans l'adhérence bactérienne dans l'appareil urinaire (3).....17
Figure 3. Examen au microscope optique des interactions entre *E. coli* et les PNN (19) 18
Figure 4. Machinerie de l'opéron de *S. saprophyticus* (27).....22
Figure 5. Structure du biofilm produit par *S. saprophyticus* isolé d'un cas d'IU (28).....23
Figure 6. Les différents phénotypes de la matrice du biofilm de *S. saprophyticus* (29).....24
Figure 7. Pourcentage de résistance à différents ATBs selon la variation de la composition du biofilm de *S. saprophyticus* (30).....24
Figure 8. Comparaison d'une BU positive (A) et d'une BU négative (B) (46).....34
Figure 9. Les cinq critères de Fried d'après Fried et al (51).....36
Figure 10. Critères de DG du sepsis, sepsis sévère et du choc septique (58) 44
Figure 11. Epidémiologie et comparaison des IU non compliquées et compliquées (10).....50
Figure 12. Epidémiologie et comparaison des principaux pathogènes retrouvés dans les IU communautaires (A) et associées aux soins (B) (44).....52
Figure 13. Types d'infections nosocomiales selon les données l'INSERM publiées en 2017 (62).....53
Figure 14. Culture de souches de *S. aureus* sur gélose de sang à 37 °C après 24 heures de croissance (15) 55
Figure 15. Test de catalase pour l'identification des staphylocoques (63) 55
Figure 16. Test de coagulase pour l'identification de 99 % de souches de *S. aureus* (15).....56
Figure 17. Colonisation de l'organisme par les souches pathogènes de *S. aureus* (68) 59
Figure 18. Lecture et interprétation d'un ATBgramme (70) 62
Figure 19. Photo d'une gélose avec croissance de colonies de *S. saprophyticus,* prise dans le service de Bactériologie du CHU de Nantes.....65
Figure 20. Détection de plusieurs appendices (indiqués par des flèches) à la surface d'une souche de *S. saprophyticus* (13).....67
Figure 21. ATBgramme d'un *S. saprophyticus* isolé au laboratoire de Bactériologie de Nantes 70
Figure 22. Recommandations pour le traitement d'une cystite aigue simple (84) 75
Figure 23. Recommandations pour le traitement d'une cystite aiguë simple à risque de complication (84).....77

Figure 24. Recommandations pour le traitement d'une cystite aiguë récidivante (84) 79
Figure 25. Recommandations pour le traitement des différentes pyélonéphrites (85) 81
Figure 26. Recommandations pour le traitement des infections urinaires masculines (86) ...82
Figure 27. Aromatogramme de souches isolées d'*E. coli* sensible et multirésistante 85
Figure 28. Méthode d'ensemencement en stries d'un échantillon d'urine (99).....87
Figure 29. Méthode de l'ensemencement en quadrants d'un isolat de *S. saprophyticus* (99).88
Figure 30. Action synergique d'ATBs au sein d'un ATBgramme (100).....89
Figure 31. ATBgramme d'une souche isolée de *S. saprophyticus*.....90
Figure 32. Aromatogrammes d'une souche isolée de *S. saprophyticus* 91
Figure 33 Associations d'HE dans des aromatogrammes d'une souche isolée de *S. saprophyticus* 91

Introduction

Les infections urinaires (IU) représentent aujourd'hui un enjeu majeur de Santé publique d'une part, puisqu'elles représentent un motif important de consultation médicale en ambulatoire autant qu'à l'hôpital et, d'autre part, pour leur impact en termes de morbidité et de mortalité dans le monde.

Les infections des voies urinaires proviennent de bactéries le plus souvent endogènes c'est-à-dire physiologiquement présentes au sein des différentes flores de l'organisme. Ces bactéries commensales ont pu acquérir des facteurs de virulence (FV) afin d'augmenter leur pouvoir pathogène et ainsi coloniser la flore urinaire normalement stérile, en dehors de l'urètre distal. Les différents facteurs de risque (FR) que l'Homme accumule durant toute sa vie participent également à la fréquence et à la gravité des IU. De façon générale, et pour des raisons anatomiques, les infections urinaires touchent davantage les femmes que les hommes.

Nous distinguons aujourd'hui différents types d'infections urinaires. Les termes usuels utilisés par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sont la cystite aiguë : infection la plus fréquente, et touchant les voies urinaires basses de la femme ; la pyélonéphrite : infection des voies urinaires supérieures ; et les infections urinaires masculines qui représentent aujourd'hui une catégorie bien spécifique et toujours à risque de complications.

Les étiologies les plus fréquentes des IU demeurent dominées par les bactéries à Gram négatif avec comme chef de file *Escherichia coli (E. coli).* Toutefois, les IU staphylococciques (bactéries à Gram positif) ne sont pas en reste d'une part, lors d'infections communautaires et, d'autre part, lors d'infections émergeant dans les établissements de santé. L'augmentation des technologies et, notamment le développement de dispositifs médicaux (DM) implantés, ont accru le risque d'infections nosocomiales à staphylocoque. Dans la communauté, c'est le pathogène *Staphylococcus saprophyticus (S. saprophyticus)* qui se place aujourd'hui derrière *E. coli* et touche majoritairement les jeunes femmes sexuellement actives. Il entraîne le plus souvent des cystites aiguës non compliquées traitées avec des antibiotiques (ATBs). Cependant, l'augmentation des résistances aux ATBs et le diagnostic (DG) sous-estimé de cette bactérie entraîne des risques de colonisation des voies urinaires supérieures ainsi que des risques de complications et d'IU récidivantes.

Dans ce contexte, le développement d'alternatives aux antibiotiques semble l'un des axes à considérer pour limiter ces phénomènes de résistances et les échecs de traitement qui en découleront. L'aromathérapie qui existe depuis près de cent ans semble être une solution possible pour contrer les conséquences de l'utilisation massive de l'antibiothérapie. Cette utilisation d'huiles essentielles (HE) en pratique médicale a montré son efficacité dans les infections humaines et notamment dans les IU. Après une revue de la littérature sur les IU ainsi que sur *S. saprophyticus*, nous étudierons l'activité antibactérienne de certaines HE sur cet uropathogène. Nous en conclurons l'intérêt pour les pharmaciens de conseiller l'aromathérapie dans les cas d'IU récidivantes chez les jeunes femmes se présentant à l'officine.

I- Physiopathologie des infections urinaires

L'appareil urinaire reliant le méat urétral jusqu'aux reins est physiologiquement stérile, à l'exception de la partie distale de l'urètre qui est principalement colonisée par la flore périnéale (1,2).

Les voies urinaires possèdent de nombreux boucliers face à la colonisation de micro-organismes. Nous retrouvons parmi ces mécanismes la vidange totale de la vessie plusieurs fois par jour, le pH acide des urines, la présence de la valvule vésico-urétrale ainsi que la multitude de muqueuses et barrières anatomiques (1).

Bien que l'organisme développe des mécanismes de défense contre les bactéries, une IU peut survenir dans différentes circonstances. Elle peut s'installer après colonisation de l'arbre urinaire par des bactéries provenant de la flore digestive ou périnéale et exprimant des FV. Une bactérie peut également coloniser son hôte lors d'une diminution des défenses immunitaires (immunosuppression, chimiothérapie, etc.) ayant entrainé une susceptibilité accrue à développer une IU (3).

Les infections se font dans plus de 95 % des situations par voie ascendante, c'est-à-dire que les bactéries remontent par l'urètre distal puis se dirigent vers la vessie (4) (Figure 1, page 15). Elles peuvent également migrer jusqu'au rein *via* l'uretère, dans le cadre de pyélonéphrites aiguës (PNA) (1).

Les IU d'origine hématogène (dite aussi « endogène ») représentent un faible pourcentage (5 %) (1). En effet, il arrive que des micro-organismes se retrouvent dans la circulation sanguine et colonisent des lieux secondaires différents de l'infection initiale. Ce phénomène, nommé bactériémie, s'avère peu fréquent mais peut aller jusqu'à engendrer une réponse généralisée de l'organisme, en particulier chez les patients ayant leur système immunitaire (SI) affaibli (5).

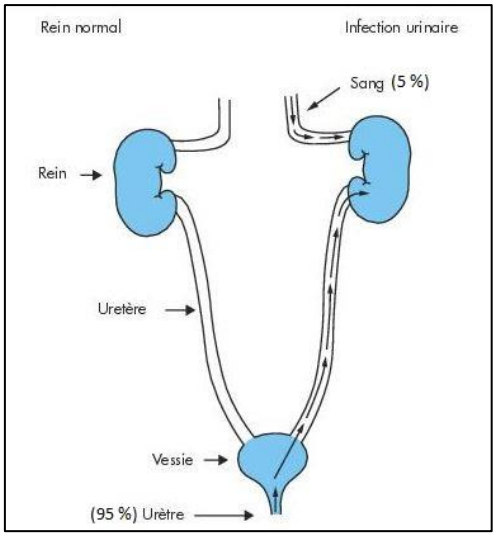


Figure 1. Schéma des voies d'infections bactériennes de l'appareil urinaire (3)

A- Facteurs de virulence des bactéries

Les bactéries responsables d'IU sont généralement sélectionnées au sein de la flore commensale et sont classées selon des pathotypes possédant génétiquement plus de FV. Ces facteurs sont codés par des gènes de virulence présents sur le chromosome ou un plasmide (3,6). Les souches plus virulentes possèdent des ilots dits « de pathogénicité » sur le chromosome bactérien (3). Par exemple chez *E. coli*, elles appartiennent majoritairement au groupe phylogénétique B2 et, de manière moins importante, au groupe D (7,8).

Cependant, de nombreuses études rapportent une certaine similitude voire une oligoclonalité entre les bactéries commensales et les bactéries virulentes (3,7). Les isolats fécaux (flore commensale) ont des sérotypes beaucoup plus hétérogènes que ceux responsables d'infections extra-intestinales (7,8).

Les FV identifiés (adhésines, toxines, production de biofilm, etc.) permettent aux bactéries une migration de la flore digestive et une colonisation de l'arbre urinaire (3,9). La virulence bactérienne définit donc la capacité du pathogène à porter atteinte à son hôte en interférant avec les fonctions des cellules selon différentes stratégies. Plus une bactérie exprime de FV, plus elle est en mesure d'interagir avec différentes cibles moléculaires (6).

1- L'adhérence bactérienne

L'adhérence bactérienne aux cellules est la première étape du processus physiopathologique avant de pénétrer à travers la membrane de l'hôte. Ainsi, les pathogènes expriment à leurs surface différents FV afin de se fixer aux récepteurs des cellules. Parmi eux, nous retrouvons les adhésines, l'acide lipotéichoïque (ALT) ou encore les fimbriae (ou pili). Les souches pathogènes possèdent le plus souvent un ou plusieurs de ces facteurs (10,11).

a- Les adhésines

Certaines bactéries responsables d'IU expriment des adhésines de surface (10,12) à l'instar de *S. saprophyticus*, uropathogène important des IU et seconde cause d'IU chez les jeunes femmes (13). Les souches pathogènes de *S. saprophyticus* peuvent coder jusqu'à six adhésines (14) (qui seront développées dans une partie ultérieure) qui lui permettent d'adhérer aux cellules uroépithéliales de l'hôte. D'autres espèces de staphylocoques telles que *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis)* ou encore *Staphylococcus lugdunensis* (*S. lugdunensis)* peuvent également exprimer des adhésines (15–17).

b- L'acide lipotéichoïque

L'ALT est un des constituants majeurs des parois des bactéries à Gram positif et notamment des parois de *S. saprophyticus*. Il joue un rôle dans sa capacité à adhérer aux cellules épithéliales de la vessie et du rein (12). Cependant, son rôle reste mineur puisque plusieurs études ont prouvé que des substances inhibant l'ALT ne bloquaient pas totalement l'adhérence des bactéries à l'uroépithélium (13).

c- Les fimbriae

Les uropathogènes possèdent également d'autres polypeptides de virulence appelés pili ou fimbriae. Ces structures affectionnent les récepteurs de type mannose ou digalactoses présents à la surface des cellules épithéliales. Cette adhérence leur permet de remonter le long de l'urètre, à contre-courant du flux urinaire, en s'y attachant.

Une fois le contact établi, les pili assurent l'entrée au sein de l'urépithélium pour les cystites, ou l'épithélium rénal en cas de pyélonéphrites (PN).

Ces structures sont retrouvées chez les bactéries à Gram négatif telles que les *E. coli* uropathogènes (UPEC), *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp*. Ces derniers peuvent en posséder plusieurs types : fimbriae ou pili de type 1, de type P, de type S, etc. (2,3,10).

Les fimbriae de type 1 exprimés par plus de 80 % des UPEC et autres entérobactéries (7) permettent une fixation aux récepteurs cellulaires contenant du D-mannose, sucre ubiquitaire des tissus humains. Lorsque ces polypeptides sont exprimés de manière continue (position « on »), ils constituent un site d'adhérence des bactéries au sein de la vessie et sont donc responsables de cystites (2,3) (Figure 2). Dans la littérature, ce sont certainement les facteurs de virulence les plus impliqués dans l'initiation de la physiopathologie des infections des voies urinaires basses (18).

Si la bactérie suspend l'expression de ce fimbriae par régulation génétique (position « off »), alors elle pourra poursuivre sa migration vers les voies urinaires supérieures grâce à d'autres adhésines telles que les fimbriae de type P, qui prendront le relais (7) (Figure 2).

Ces pili de type P ou pili associé aux pyélonéphrites (PAP) agissent différemment et sont présents chez 70 à 90 % des souches responsables de PN (18). Ils sont retrouvés chez 30 à 50 % des souches responsables d'IU basses et dans seulement 10 à 30 % des isolats fécaux, c'est-à-dire de la flore commensale (7). Ces derniers possèdent un tropisme pour les reins car ils se fixent sur des récepteurs comportant une molécule de di-galactose, sucre présent au niveau des voies urinaires supérieures (Figure 2). Ces structures permettent aux UPEC de remonter à contre-courant les uretères et permettent ainsi une migration vers le parenchyme rénal (2).

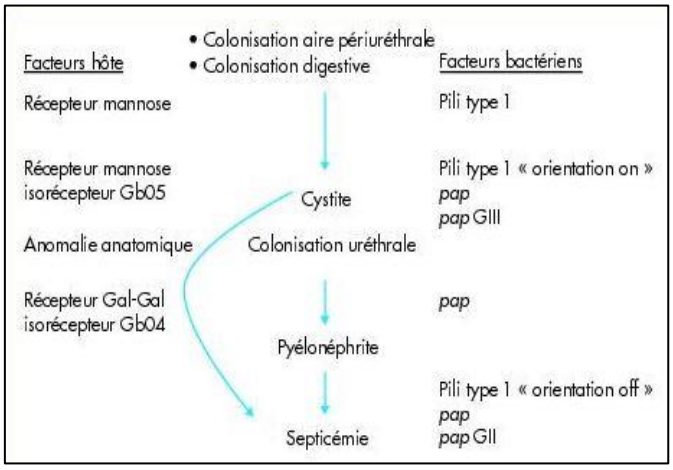


Figure 2. Rôle des pili dans l'adhérence bactérienne dans l'appareil urinaire (3)

2- L'internalisation bactérienne

Une fois les bactéries fixées aux récepteurs des cellules épithéliales, elles peuvent passer cet épithélium afin de se retrouver dans la circulation sanguine de leur hôte. Pour cela, elles expriment des protéines, appelées toxines, qui altèrent ces barrières et permettent le passage de la bactérie à travers la membrane épithéliale (3,10).

a- L'hémolysine α

L'hémolysine (*hly)* α des bactéries est une toxine retrouvée chez près de la moitié des bactéries responsables de cystites et PN mais chez uniquement 10 % des isolats fécaux. Elle a une action cytotoxique puisqu'elle forme des pores à travers la membrane cytoplasmique entraînant la destruction des cellules épithéliales ou des polynucléaires neutrophiles (PNN) (2,7,19) comme nous pouvons l'observer sur la figure 3 b.

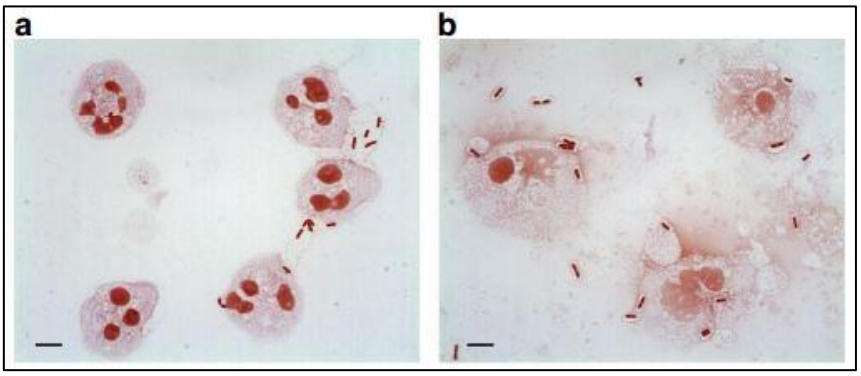


Figure 3. Examen au microscope optique des interactions entre *E. coli* et les PNN (19)
a. Phagocytose par les PNN des bactéries dépourvues de *hly*
b. PNN lysés par les bactéries possédant *hly*

Ce facteur de virulence possède également une composante pro-inflammatoire contribuant à la lyse des cellules cibles. Associées à une endotoxine nommée lipopolysaccharide (LPS), ces molécules entraînent la production de cytokines et le recrutement de leucocytes témoignant d'une importante réponse du SI de l'hôte. La bactérie peut, à ce stade, atteindre les capillaires rénaux et conduire à une bactériémie (2,3,7). Cette complication est principalement constatée en cas de PN chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois avec une incidence variant de 10 à 30 % (3).

b- Le facteur nécrosant cytotoxique

Le facteur nécrosant cytotoxique (CNF1) est une toxine protéique bactérienne produite par 30 % des UPEC (20,21) responsables de cystites et de près de 70 % des prostatites. Cependant, sa prévalence dans les souches composant la flore commensale est inférieure à 10 % (7). Elle fait partie de la famille des toxines dites, dermonécrotiques, c'est-à-dire ayant une action cytotoxique. En activant les protéines *Rho*, CNF1 entraîne une re modélisation du cytosquelette d'actine des cellules cibles qui s'aplatissent, favorisant ainsi l'internalisation de la bactérie (7,22).

Il faut savoir que 90 % des UPEC qui expriment *hly*, possèdent également CNF1 et seront principalement responsables d'IU hémorragiques (19,21).

c- La toxine SAT (Secreted autotransporter toxin)

La toxine SAT codée par un gène portant le même nom est retrouvée essentiellement au sein des groupes phylogénétiques B2 et D de *E. coli* responsables d'IU. Cette sérine protéase permet l'internalisation de la bactérie dans la circulation sanguine par action cytopathique. Cela veut dire que SAT altère la structure d'une cellule, détruisant ainsi la membrane glomérulaire ou vésicale (7,21).

d- Les protéines de surface de S. saprophyticus

Les différentes protéines de surface mentionnées précédemment dans l'adhérence bactérienne peuvent jouer un rôle dans l'internalisation du *S. saprophyticus* (23) avec une action d'autolyse sur les cellules de l'épithélium urinaire (12). Une étude réalisée sur une lignée cellulaire de carcinome a démontré que l'internalisation de souches de *S. saprophyticus* pouvait augmenter leur pouvoir pathogène et la récurrence de l'infection qu'elles causent (23).

3- L'alcalinisation du pH urinaire : l'uréase

L'uréase est un des FV les plus importants des souches pathogènes des staphylocoques (16,24). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse de l'urée en ions ammonium et en dioxyde de carbone. Ces ions augmentent le pH urinaire dont l'acidité servait de barrière naturelle aux pathogènes. Des calculs urinaires se forment lors de l'alcalinisation du pH et il y a un risque plus important de contamination des cathéters urinaires (25). L'uréase est synthétisée par la majorité des souches infectieuses de *S. saprophyticus* et de *Staphylococcus aureus (S. aureus)* mais également par celles de *Proteus mirabilis (P. mirabilis)* et de quelques souches d'UPEC (25).

Des recherches ciblent cette enzyme en développant des inhibiteurs de l'activité uréase, afin de diminuer la virulence des souches bactériennes et donc l'incidence de certaines IU (25).

4- Les mécanismes d'échappement au système immunitaire

Dès lors que les bactéries sont fixées, celles qui ont franchi l'épithélium se retrouvent au contact et dans les cellules de l'hôte. Le SI agit afin de limiter et réduire les effets délétères du pathogène qui est susceptible de développer différents moyens pour échapper à la réponse immunitaire afin de pouvoir se multiplier et disséminer dans l'organisme.

a- Les protectines : la capsule

Les protectines sont des mécanismes acquis par la majorité des bactéries et qui, comme leur nom l'indique, les protègent de la phagocytose induite par les macrophages et les PNN du corps humain. Ces longues chaînes glucidiques entourant les bactéries les défendent également du complément, réseau de protéines qui aide l'organisme à lutter contre les différentes agressions (7).

Parmi ces protectines, nous retrouvons la capsule exprimée notamment par certaines souches staphylococciques et certaines entérobactéries (Tableau 1, page 25) qui les protègent de la phagocytose (24).

b- Le facteur nécrosant cytotoxique

Cette toxine précédemment citée permet également à la bactérie d'échapper au SI. Lorsque CNF1 est exprimé, l'agent pathogène est capable d'éviter la phagocytose (7) et de limiter la réponse inflammatoire de la cellule hôte (22).

5- Les systèmes de captation du fer : les sidérophores

Le fer s'impose comme nutriment essentiel à la survie de tout organisme vivant. Les bactéries ont donc besoin de fer pour se développer et coloniser leur hôte ; une compétition va naitre entre l'uropathogène et les cellules eucaryotes. La virulence des bactéries dépendra de leur capacité à assimiler le fer de leur cible (26).

Chez l'Homme, le fer ferreux (Fe^{2+}) présent en trop forte concentration est toxique pour l'organisme et est donc majoritairement lié à des protéines telle que la ferritine, afin de palier à cette toxicité. Alors que le fer ferrique (Fe^{3+}), présent en faible pourcentage chez l'Homme (entre 0,2 et 3 %), permet les échanges dans l'organisme (26).

Les bactéries qui ont besoin de beaucoup plus de Fe^{3+} pour leur survie et leur développement doivent trouver des moyens pour capter ce fer de l'organisme qu'elle colonise (7).

Les uropathogènes ont développé différents systèmes de captation de Fe^{3+} appartenant à la familles des ABC-transports (7). La stratégie principale est la production de sidérophores lorsqu'une très faible quantité de Fer est disponible. Ce sont de véritables arsenaux de capture du fer, produits par les bactéries elles-mêmes et transportant Fe^{3+} à l'intérieur de ces pathogènes (7). Ces molécules de faible poids moléculaire ont donc une importante affinité pour Fe^{3+} et le chélatent afin de former des complexes transportables.

Une fois le système sidérophore-Fe^{3+} formé, des transporteurs fixés sur la membrane externe de la bactérie le prennent en charge et l'internalisent. Le fer sera ensuite libéré dans le cytoplasme du pathogène et réduit en Fe^{2+} qui possède moins d'affinité avec le sidérophore (21,26).

Il existe actuellement plus de 500 sidérophores dont trois familles principales identifiées : les catécholates, les hydroxamates et les carboxylates (21,26).

Les bactéries ne produisent pas les mêmes sidérophores, en voici quelques exemples :

- L'entérobactine (ou entérochéline) est sécrétée par quasiment toutes les UPEC et concurrence la transferrine de l'Homme avec la liaison au fer (7,26) ;
- La myobactine est sécrétée par *Mycobacterium tuberculosis* (responsable de la tuberculose) (26) ;
- La pyoverdine est sécrétée *par Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* (responsable d'infections pulmonaires) (26).

Les staphylocoques produisent également des sidérophores. *S. aureus* en produit deux (staphyloferrine A et B) grâce à l'action de deux opérons qui peuvent se lier aux métaux de l'organisme (27). Un opéron est une unité d'ADN regroupant des gènes qui opèrent ensemble à la réalisation d'une même fonction physiologique.

Plus récemment, des études ont montré que *S. saprophyticus* produisait également des sidérophores : des carboxylates dérivés du citrate. Cette synthèse est effectuée grâce à un autre opéron (Figure 4) régulant la production de fer de cette bactérie (27). L'uréase est également impliquée dans cette captation de fer. En effet, cette enzyme entraîne une augmentation du pH urinaire, or le pH influence la disponibilité du fer soluble (Fe^{2+}) et insoluble (Fe^{3+}) dans l'organisme. Un pH alcalin augmente la concentration de Fe^{3+} qui est la forme chélatée par les carboxylates de l'uropathogène (27).

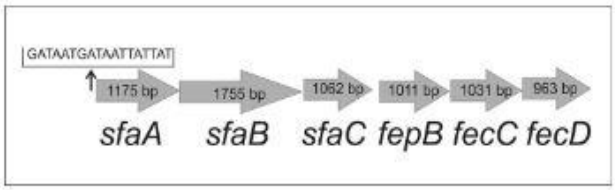


Figure 4. Machinerie de l'opéron de *S. saprophyticus* (27)

Il faut savoir qu'un phénomène nouveau est observé chez certaines bactéries productrices de sidérophores. Pour se défendre contre ce FV, l'hôte a acquis une protéine qui internalise ces chélateurs de fer. En réponse, certaines bactéries produisent de nouveaux FV tels que l'aérobactine, la yersiniabactine ou encore la salmochéline qui étaient initialement les sidérophores d'autres bactéries, comme leurs noms nous l'indiquent (7).

6- La formation de biofilms

Les FV évoqués précédemment permettent aux différents pathogènes de survivre et de coloniser l'arbre urinaire. Néanmoins, il existe également un mode de développement les aidant à persister dans les voies urinaires : les biofilms (7,10). Ces derniers sont un regroupement de cellules bactériennes interagissant entre elles afin de synthétiser une matrice fixée à une surface (10) (Figure 5).

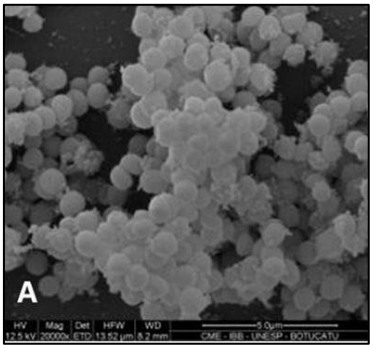


Figure 5. Structure du biofilm produit par *S. saprophyticus* isolé d'un cas d'IU (28)

À partir de ces structures, des bactéries peuvent se disperser, infecter d'autres cellules et peuvent conduire à la formation de multiples autres biofilms. Grâce à cette barrière, ces bactéries résistent aux attaques du SI, à de fortes concentrations d'ATBs et constitueront des réservoirs intracellulaires dormants qui pourront être à l'origine d'infections persistantes entraînant des récidives et/ou des rechutes d'IU (10,28,29).

P.mirabilis, P. aeruginosa, E. coli et Enterococcus. sp sont des bactéries qui ont démontré lors de nombreuses études qu'elles étaient capables de former des biofilms sur les cathéters, induisant des IU compliquées (10,29).

Les staphylocoques possèdent également la capacité à produire un biofilm, avec notamment *S. epidermidis* qui est un agent d'infections associées au biofilm dans les IU dues aux DM (24). Le biofilm de *S. saprophyticus* est moins connu. Il semble être très hétérogène mais le plus souvent composé de protéines de surface et de polysaccharides (29,30) (Figure 6, page 24). Cette barrière est un FV supplémentaire associé à son pouvoir pathogène. Il démontre l'adaptation de ce pathogène à sa niche écologique (29).

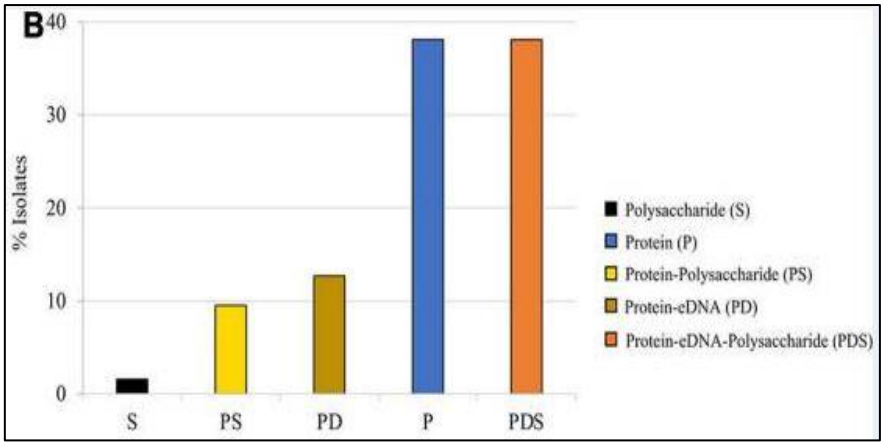


Figure 6. Les différents phénotypes de la matrice du biofilm de *S. saprophyticus* (29)

La description d'un biofilm chez les souches pathogènes de *S. saprophyticus* est également corrélée à une résistance plus importante aux ATBs (28,30). Cette résistance est d'autant plus élevée si les composants du biofilm sont des polysaccharides (Figure 7). Il sera donc important de connaître les uropathogènes responsables d'IU ainsi que leurs résistances aux ATBs afin de choisir l'antibiothérapie la plus adaptée au patient.

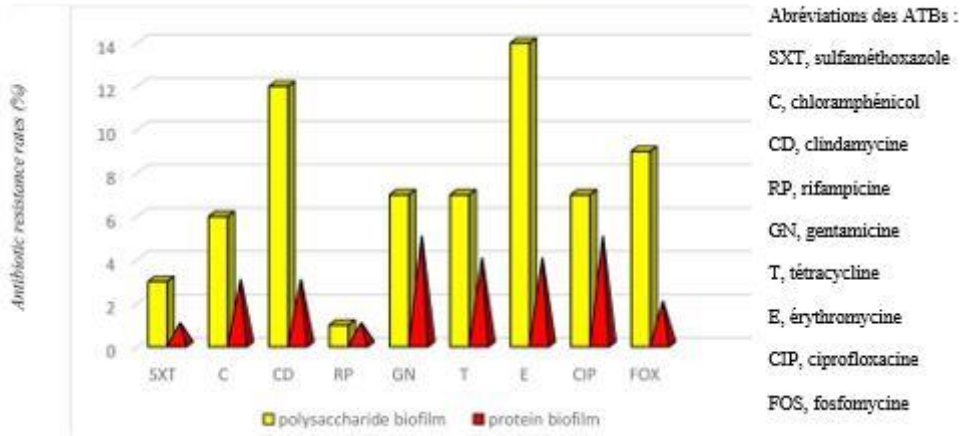


Figure 7. Pourcentage de résistance à différents ATBs selon la variation de la composition du biofilm de *S. saprophyticus* (30)

Tableau 1. Résumé des différents FV des bactéries évoqués dans cette partie (10)

Uropathogen	Virulence factors					Refs
	Adherence	Toxin	Immune evasion	Iron acquisition	Other	
UPEC	• F1C pili • P pili • S pili • Type 1 pili • Dr adhesins	• HlyA • CNF1	• HlyA • Capsular antigens • CNF1 • Yersiniabactin	• Aerobactin • Enterobactin • Salmochelin • Yersiniabactin	• Antigen43 • Flagella	6,33,63,93, 96,141,142
Klebsiella pneumoniae	• Type 1 pili • Type 3 pili	ND	Capsule	• Aerobactin • Enterobactin	ND	49–51,143,144
Proteus mirabilis	• MR/P pili • NAFs • PMFs • AipA adhesin • TaaP adhesin	• Haemolysins (HpmA and HlyA) • Pta	• Capsule • ZapA	• Proteobactin • Yersiniabactin-related	• Flagella • Urease	6,53,97,145
Pseudomonas aeruginosa	• Extracellular DNA • Exopolysaccharides (alginate, PEL and PSL)	ND	• Capsule • Elastase • ExoS • Phospholipase • Rhamnolipids	• Pyochelin • Pyoverdin	Quorum sensing	81,86,137, 146,147
Staphylococcus saprophyticus	• Aas adhesin • SdrI adhesin • Uaf adhesin	Aas	ND	ND	Urease	84,148,149
Enterococcus faecalis	• Ebp pili • Ace adhesin • Esp adhesin	ND	Epa	ND	• Sortase A • SigV • MsrA and MsrB	54,55,61
Enterococcus faecium	• Ebp pili • Esp adhesin	ND	ND	ND	ND	54

B- Facteurs de risque de l'hôte

Les IU dans leur ensemble sont favorisées par différents FR. Ces derniers sont répartis selon une classification particulière établie en 2011 par l'Association Européenne d'Urologie (EAU). Il s'agit de la classification ORENUC (Tableau 2).

Les IU bénignes : cystites aiguës simples et PNA simples (toutes deux développées dans la seconde partie) arrivent chez des femmes en bonne santé et avec des FR intrinsèques des catégories « O », « R » et en partie « E » (31). Bien que le sexe masculin soit dans la catégorie « E » du tableau ORENUC, nous ne le mentionnons pas ici car il constitue une catégorie à part et est toujours considéré comme à risque de complication (4).

Tableau 2. Classification ORENUC des FR des IU (31)

Type	Category of risk factor	Examples of risk factors
O	**NO** known/associated RF	- Healthy premenopausal women
R	**R**ecurrent UTI RF, but no risk of severe outcome	- Sexual behaviour and contraceptive devices - Hormonal deficiency in post menopause - Secretory type of certain blood groups - Controlled diabetes mellitus
E	**E**xtra-urogenital RF, with risk of more severe outcome	- Pregnancy - Male gender - Badly controlled diabetes mellitus - Relevant immunosuppression* - Connective tissue diseases* - Prematurity, new-born
N	**N**ephropathic disease, with risk of more severe outcome	- Relevant renal insufficiency* - Polycystic nephropathy
U	**U**rological RF, with risk of more severe outcome, which can be resolved during therapy	- Ureteral obstruction (i.e. stone, stricture) - Transient short-term urinary tract catheter - Asymptomatic Bacteriuria** - Controlled neurogenic bladder dysfunction - Urological surgery
C	Permanent urinary **C**atheter and non-resolvable urological RF, with risk of more severe outcome	- Long-term urinary tract catheter treatment - Non-resolvable urinary obstruction - Badly controlled neurogenic bladder

*RF = risk factor; * = not well defined; ** = usually in combination with other RF (i.e. pregnancy, urological internvention).*

La SPILF ainsi que l'EAU utilisent cette classification quotidiennement pour l'évaluation des patients et la recherche clinique.

Voici le détail de ces six acronymes :

- “O” désigne l’absence de FR connus ;
- “R” exprime le risque d'infections urinaires récurrentes mais sans risque d’issue plus grave ;
- “E” signifie les FR extra-urogénitaux avec risque d’issue sévère ;
- “N” concerne les néphropathies également à risque d’issue sévère ;
- “U” sont les FR urologiques transitoires car ils peuvent être résolus par chirurgie ou traitement par exemple ;
- “C” est la catégorie des sondes urinaires permanentes et des FR de type “U” non résolus.

La liste des FR étant détaillée dans le tableau 2 (page 26), voici quelques exemples de facteurs prédisposants à développer une IU par ordre d’importance :

- Une stase urinaire, un des risques les plus courants de développement de bactéries et notamment de cystites non graves et sans risque de complication. Cette stase est engendrée par des mictions peu fréquentes et/ou une hydratation insuffisante (4) ;
- Une stase d’origine mécanique causée par une sonde urinaire pouvant amener à des IU plus compliquées (2) ;
- Un reflux vésico-urétéral, la malformation anatomique la plus fréquente qui concerne jusqu’à 45 % des enfants souffrant d’IU (1) ;
- Une IU due à un DM (sonde, cathéter), la plus fréquente des infections nosocomiales et pouvant conduire jusqu’au sepsis du patient hospitalisé (24);
- Une greffe rénale (4) ;
- Une anomalie fonctionnelle ou congénitale de la sphère urinaire (4,5) ;
- Un rapport sexuel récent pouvant entraîner une cystite le plus souvent aiguë (24) ;
- La présence de récepteurs aux facteurs de virulence chez l’hôte (2,32) ;
- Une mauvaise hygiène intime ouvre la porte à différents pathogènes.

Les dernières recommandations de 2018 de la SPILF indiquent que le diabète n’est plus un FR de complication des IU (4,33).

1- Facteurs de risque chez la femme

Comme nous le développerons dans le paragraphe évoquant l'épidémiologie, les hommes et les femmes ne sont pas égaux face au risque de développer une IU (2,34). Tout au long de leur existence et selon leur âge, les femmes accumulent des FR supplémentaires les prédisposant d'avantage au développement de cystites (Tableau 3).

Tableau 3. Résumé des principaux FR liés à l'âge chez les femmes (31)

Young and premenopausal women	Postmenopausal and elderly women
Sexual intercourse	History of UTI before menopause
Use of spermicide	Urinary incontinence
A new sexual partner	Atrophic vaginitis due to oestrogen deficiency
A mother with a history of UTI	Cystocoele
History of UTI during childhood	Increased post-void urine volume
	Blood group antigen secretory status
	Urine catheterisation and functional status
	deterioration in elderly institutionalised women

En ce qui concerne les jeunes femmes et les adultes préménopausées, nous retrouvons :

- Les rapports sexuels avec un risque majoré en cas de partenaires nouveaux et multiples (1,2,34) ;
- La grossesse entraînant une stase urinaire (1,2) ;
- L'emploi de diaphragmes ou spermicides comme moyens de contraception (1,34) ;
- Des antécédents génito-urinaires chez la mère de la patiente (1,34) ;
- La prise d'ATB (1) ;
- L'âge de la primo-infection et les possibles récidives (1,34) ;
- Les différentes périodes de variations hormonales : puberté, grossesse (32).

Pour les femmes ménopausées, nous pouvons citer :

- L'incontinence urinaire (34–38) (en particulier quand elle est associée à une rétention chronique/urine résiduelle post-mictionnelle > 100 mL (31)) ;
- Des antécédents d'IU avant la ménopause (38) ;
- Une vaginite atrophique due à une déficience d'œstrogènes (34,39) ;
- Une cystocèle (34–36) ;
- L'augmentation des comorbidités (38) ;
- Le statut de non sécréteur (34,35) ;
- Des sondages urinaires et une détérioration globale de leur état fonctionnel pour celles vivant en institution (31,34,38).

2- Facteurs de risque chez l'homme

Bien que les IU masculines soient nettement moins fréquentes, au cours des six premiers mois de vie, elles sont particulièrement répandues chez les jeunes garçons (34).

Ensuite, l'incidence diminue fortement chez l'adolescent et chez l'homme adulte avant de ré augmenter avec l'âge (1). Les IU masculines sont favorisées par :

- La présence d'un obstacle sous-urétral, qui serait responsable d'une mauvaise vidange de la vessie (5) ;
- Une hyperplasie bénigne de prostate (HBP) (1,2) ;
- Une obturation des voies urinaires due à un cancer de la prostate ou à une sténose urétrale (1,5) ;
- Des infections génitales sexuellement transmissibles chez l'homme (5) ;
- Une biopsie de la prostate pouvant engendrer une multiplication de bactéries (5).

A l'heure actuelle, les connaissances sur la gestion des IU encouragent également à prendre en compte comme FR chez les femmes et les hommes, les infections causées par des uropathogènes multi-résistants, producteurs de β-lactamases à spectre élargi (BLSE) (5,32).

3- Recommandations à l'officine

Les comportements à risque participent à l'incidence des IU et notamment à celle des IU récidivantes chez les femmes (40). Bien que la majorité des FR soit extrinsèque et indépendante du mode de vie du patient, certains FR peuvent être évités en appliquant les bonnes habitudes de vie. Les professionnels de santé se doivent de rappeler les comportements à adopter surtout pour les femmes en âge de procréer ou ménopausées qui sont les plus à risque de développer des IU.

Cette liste de recommandations n'est pas exhaustive mais elle regroupe les recommandations qui ont été démontrées dans la littérature :

- Ne pas retarder trop longtemps la miction afin d'éviter une stase (40) ;
- Une hydratation suffisante d'1,5 litre d'eau minimum par jour afin d'augmenter le flux urinaire ;
- Aller aux toilettes après chaque rapport sexuel afin d'éviter que des pathogènes remontent l'urètre ;
- Ne pas effectuer de douches vaginales au risque d'éliminer la flore commensale (41) ;
- Ne pas s'essuyer d'arrière en avant avec un risque accru d'IU chez les femmes dû à leur anatomie (40) ;
- Eviter le port de tampons afin de limiter la colonisation de bactéries de la flore génitale vers l'arbre urinaire physiologiquement stérile (41) ;
- Eviter les boissons gazeuses qui alcalinisent le pH urinaire et augmentent la croissance bactérienne comme évoqué précédemment avec l'uréase (41) ;
- Eviter la sédentarité > à 6 heures par jour pour les femmes ménopausées car cela augmente le risque de constipation chronique et d'IU (40).

II- Terminologie des infections urinaires

Les IU représentent une part importante de l’ensemble des maladies infectieuses et les sociétés savantes doivent donc mettre régulièrement leurs recommandations à jour.

Les classifications actuelles des IU de l'EAU et de la SPLIF/AFU sont deux documents de travail utiles pour les décisions de DG, les traitements des patients mais également pour les projets de recherche clinique (42).

La terminologie diffère selon les pays et est basée sur la présentation clinique, les FR et l'échelle de gravité. Dans notre pays, les deux sociétés utilisent essentiellement les mêmes critères à quelques exceptions près que nous développerons dans les parties concernées et qui sont synthétisées dans le tableau 4, page 32 (43).

Les IU symptomatiques sont classées en différentes catégories de la plus bénigne à la plus sévère : cystite aiguë, pyélonéphrite, urosepsie (42).

Nous retrouvons également les IU masculines formant une catégorie à part (44).

Tableau 4. Résumé des différences observées entre les recommandations françaises et européennes concernant la terminologie des IU et les outils de DG utilisés (43)

Sociétés savantes françaises	**SPILF/AFU 2018**	**EAU 2018**
Outils de DG d'une cystite aiguë	Performance d'une bandelette urinaire (BU) : - Valeur prédictive négative (VPN) > 95 % chez la femme symptomatique - Valeur prédicitive positive (VPP) > 90 % chez l'homme symptomatique 1 prélèvement avec un seuil de bactériurie > 10^3 UFC/mL pour *E. coli* et *S. saprophyticus* (45)	Non mentionné 2 prélèvements consécutifs avec un seuil de bactériurie > 10^3 UFC/mL pour *E. coli* et *S. saprophyticus* (45)
FR d'une cystite aiguë à risque de complications	Avec des FR de complication : - Anomalie fonctionnelle ou organique de l'appareil urinaire - Terrain (sexe masculin, grossesse, immunodépression grave, IR sévère) - ≥ 75 ans - ≥ 65 ans avec 3 critères de Fried	Ne fait pas l'objet d'une classification à part Avec des FR de complication : - Anomalie fonctionnelle ou organique de l'appareil urinaire - Terrain (sexe masculin, grossesse, immunodépression) - Diabète
Caractéristiques d'une cystite aiguë récidivante	≥ 4 IU par an	Ne fait pas l'objet d'une classification à part ≥ 3 IU par an ou ≥ 2 IU tous les 6 mois
Outils de DG d'une PNA	Echographie réalisée seulement en cas d'hyperalgie ou d'évolution défavorable après 72 heures de traitement Seuil de bactériurie : 10^3 UFC/mL pour *E. coli* et *S. saprophyticus* (45)	Imagerie systématique : échographie en 1ère intention
Caractéristiques d'un urosepsis	IU avec des signes systémiques : - Sepsis grave = qSOFA score ≥ 2 - Choc septique	Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) : - Fièvre/hypothermie - Leucocytose/leucopénie - Tachycardie/tachypnée - Sepsis grave = qSOFA score ≥ 2 - Choc septique
Caractéristiques des IU masculines	A remplacé le terme de prostatite par IU masculines Pas de recommandation pour les prostatites chroniques	A gardé le terme de prostatite Différencie les prostatites aiguës et les prostatites chroniques (infection > 3 mois)
Outils de DG des IU masculines	Echographie recommandée en cas de sepsis grave, de suspicion de rétention d'urine ou de calcul	Echographie non effectuée en examen de routine

A- Cystite aiguë

Une cystite dite aiguë est par définition, une IU chez la femme. Plusieurs types de cystites aiguës sont distinguées : les cystites aiguës simples, celles à risques de complication, et les cystites aiguës récidivantes. Il est important d'avoir la notion que toute cystite est considérée comme aiguë et n'est jamais grave (4).

1- Cystite aiguë simple

a- Caractéristiques

Une cystite aiguë simple est définie comme une IU qui n'est pas à risque de complication. Selon la SPILF et l'EAU, elle concerne la femme sans FR et en bonne santé. En reprenant la classification ORENUC, ces femmes appartiennent à la catégorie « O », « R » et partiellement « E » et ne présentent ni d'anomalies anatomiques, ni d'anomalies fonctionnelles (31,42).

b- Diagnostic

Le DG clinique s'établit en fonction de la présence de plusieurs symptômes d'inflammation locale : une dysurie, des douleurs et brûlures mictionnelles, une pollakiurie (mictions fréquentes de petits volumes), une urgence mictionnelle et dans 30 % des cas une hématurie. Ces signes associés à l'absence de pertes vaginales et d'irritations prédisent dans 90 % des cas une cystite aiguë, sans aucun examen supplémentaire (18,32,43).

En cas de symptômes caractéristiques, les femmes se rendre à l'officine ou en cabinet médical afin de se procurer une BU. Elles procèdent ensuite à un test simple et rapide des urines *via* une bandelette (Figure 8, page 34) et selon les bonnes conditions de recueil de l'urine (46,47).

Cet outil de DG rapide permet de mettre en évidence la présence de leucocytes (globules blancs (GB)) et/ou de nitrites. Chaque carré de la BU correspond à un biomarqueur et change de couleur lors de la présence de ce biomarqueur.

Le carré se colorant en violet (Figure 8. A) met en évidence la leucocyte estérase et reflète la présence de polynucléaires dans l'urine de la patiente. D'un autre côté, le carré virant au rose indique la présence de nitrate réductase soulignant une bactériurie (Figure 8. A) (4,46).

Chez la femme symptomatique, la BU permet de confirmer le DG posé. Elle est négative en l'absence de leucocytes et de nitrites dans les urines, avec une VPN supérieure à 95 % en l'absence de signes d'immunodépression grave (48). La BU est positive si un de ces deux marqueurs est présent avec virage de l'indicateur coloré (4).

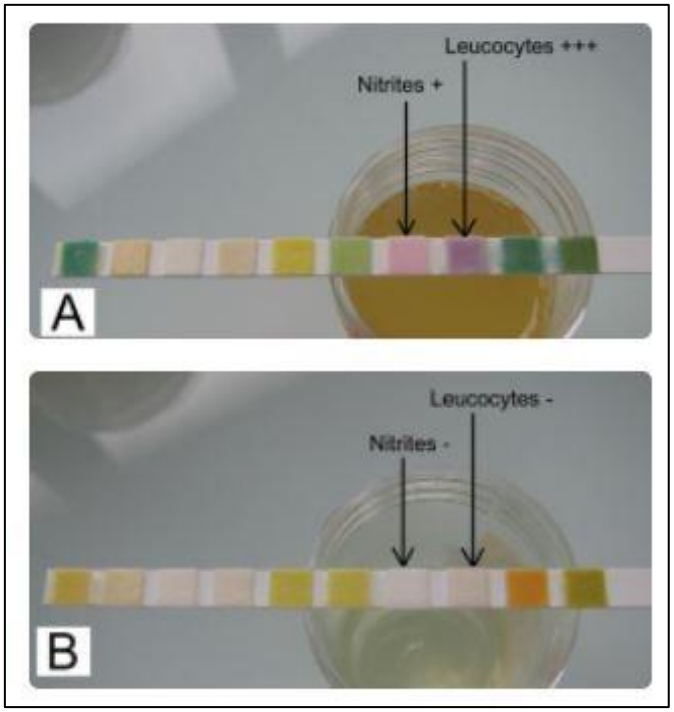


Figure 8. Comparaison d'une BU positive (A) et d'une BU négative (B) (46)

A noter que dans un premier temps, il n'y a pas d'examen cytobactériologique des urines (ECBU) de prescrit dans le cas d'une cystite aiguë simple primaire (49) sauf en cas d'échec thérapeutique, d'évolution des symptômes vers une PNA ou encore de récidive dans les quinze jours suivants la première infection (31,50).

La BU seule n'est recommandée que dans le DG de cystite aiguë simple et ne se substitue pas à l'ECBU lorsqu'il est préconisé. Elle constitue un test d'orientation pour les autres types d'IU afin de diminuer l'antibiothérapie excessive (45,48).

Une cystite aigüe simple peut parfois être traitée par antibiothérapie malgré une BU et un ECBU négatifs. En effet, 10 à 20 % des femmes symptomatiques ont une bactériurie trop faible et donc non détectée par les seuils des outils de DG. Dans ces cas, le tableau clinique typique de la patiente suffit à prouver l'IU qui sera traitée comme les autres patients ayant eu les outils de DG positifs (18).

2- Cystite aiguë à risque de complication

a- Caractéristiques

Selon la SPILF, les cystites aiguës dites "à risques de complication" sont des IU symptomatiques survenant chez une femme avec au moins un FR (31,32,42). Cela en fait des pathologies souvent plus sévères et plus difficiles à traiter car il existe un risque d'échec thérapeutique. Ce concept d'IU à risque de complication n'est cependant pas détaillé par l'EAU et ne fait pas office de catégorie à part entière (Cf. Tableau 4, page 32) (43).

Selon la classification ORENUC (Cf. Tableau 2, page 26), les FR significatifs pour ces types d'infections sont majoritairement répertoriés dans les catégories "N", "U" et "C" (31,42) et partiellement dans « E » en ce qui concerne la grossesse et l'immunodépression. Les principaux FR retrouvés sont :

- Une anomalie fonctionnelle ou organique de l'appareil urinaire (31) tels qu'un reflux vésico-urétéral, une tumeur (32,45) ;
- Une grossesse (32,45) ;
- Une insuffisance rénale (IR) sévère, c'est-à-dire avec un taux de clairance à la créatinine inférieur à 30 mL/min/1,73m² (32,45) ;
- Tout sujet immunodéprimé grave selon les critères de la Haute Autorité de santé (HAS) (32,45) ;
- Les personnes âgées de plus de 65 ans avec au moins trois critères de Fried (51) (Figure 9, page 36) ou tout sujet âgé de plus de 75 ans (32,45).

Les FR de complication diffèrent selon les deux classifications (Cf. Tableau 3, page 28). D'après les dernières recommandations de la SPLIF et de l'HAS (33), le diabète, même insulino-dépendant, n'est plus considéré comme un FR de complication alors que pour l'EAU il en est toujours un.

5 critères de Fried :

- Perte de poids involontaire (5 kg en une année)
- Diminution de la force musculaire (force de préhension)
- Ralentissement de la vitesse de marche
- Réduction de l'activité physique
- Epuisement auto-déclaré

→ Fragilité si présence ≥ 3 critères
→ Pré-fragilité si présence d'1 ou 2 critère(s)

Figure 9. Les cinq critères de Fried d'après Fried et al (51)

b- Diagnostic

Bien qu'une BU soit préconisée pour ces patients, un ECBU est systématiquement effectué dans ce type d'IU, en respectant les bonnes conditions de recueil de l'urine (4,33,48). Cet examen, analyse la plus fréquente dans un laboratoire de bactériologie, consiste à récupérer l'urine normalement stérile à l'aide d'un dispositif dédié (recueil dans un tube boraté de 10 mL).

L'ECBU permet d'une part, de mettre en évidence la réaction inflammatoire de l'organisme en dénombrant les GB et les hématies présents dans l'échantillon et, d'autre part, de détecter la présence de bactéries dans l'arbre urinaire en fonction d'un seuil significatif (Cf. Tableau 5, page 37) (4,48,50). Le traitement sera choisi en fonction des deux critères leucocyturie et bactériurie mais également du type de bactéries isolées dans l'urine et des données cliniques du patient (52).

Tableau 5. Seuils de bactériurie significative dans les IU communautaires selon le groupe d'uropathogènes et le sexe, dans les bonnes conditions de recueil de l'urine (48)

Groupes	Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
1	*E. coli*, *S. saprophyticus*	10^3 UFC/mL	Homme ou femme
2	Entérobactéries autres que *E. coli*, entérocoques (monomicrobien), *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*	10^3 UFC/mL	Homme
		10^4 UFC/mL	Femme
3	Bactéries à Gram positif (*Streptococcus agalactiae*, *Aerococcus urinae*, staphylocoques à coagulase négative autres que *S. saprophyticus*, entérocoques (en association avec *E. coli*), Bacilles à Gram négatif (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, autres *Pseudomonaceae*) *Candida* spp.	10^5 UFC/mL	Homme ou femme
4	Lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium* spp., bacilles diphtérimorphes (sauf *Corynebacterium urealyticum*, *C. seminale*)	Pas de seuil, contaminants probables A recontrôler	Homme ou femme

.

3- Cystite aiguë récidivante

a- Caractéristiques

Selon la SPILF et, comme nous l'avons vu dans le tableau 4 (page 32), les cystites aiguës récidivantes sont définies comme la survenue d'au moins quatre épisodes en l'espace d'une année (49) (trois d'après l'EAU (43)), souvent chez des jeunes femmes en bonne santé, sans FR de complication.

Il est important de ne pas confondre le terme de rechute avec celui de récidive. Une rechute est une nouvelle infection malgré l'antibiothérapie initiale instaurée puisque l'ECBU révèle la même bactérie avec le même phénotype. En revanche, une récidive révèle une seconde IU pour laquelle nous retrouvons soit une bactérie différente, soit le même pathogène mais avec un phénotype différent.

Chaque année, 10 % des femmes sont touchées par une IU. 20 % d'entre elles ayant déjà eu un épisode de cystite en connaitront un second et 30 % de celles-ci récidiveront une nouvelle fois avec une troisième infection (49). D'après la SPILF et, contrairement à la classification de l'EAU (Cf. Tableau 4, page 32), les IU récidivantes constituent une catégorie à part entière avec un traitement différent de celui de la cystite aiguë simple (43).

Les mesures prophylactiques hygiéno-diététiques évoquées à la fin de la partie I ont toutes leurs importances dans cette catégorie afin de limiter les risques de récidive : une diurèse fréquente abondante et non retenue, une hydratation suffisante, un arrêt des tampons hygiéniques, une miction après chaque rapport sexuel, une bonne hygiène intime, etc (4,40,41). Les pharmaciens d'officine, en première ligne aux côtés des patients, ont une mission d'éducation thérapeutique afin de réduire l'incidence de ces IU récidivantes

b- Diagnostic

Une BU est effectuée à chaque épisode infectieux considéré comme cystite aiguë simple. Dès le 2ème ou 3ème évènement survenu au cours d'une même année, un ECBU est fortement conseillé afin de déterminer le ou les pathogènes mis en cause (32,48).

Cet examen est également recommandé si un échec thérapeutique est observé. Dans ce cas précis, un antibiogramme (ATBgramme) sera réalisé afin de connaître les possibles résistances des bactéries aux antibiotiques recommandés (49).

Pour les IU récidivantes avec un ou des FR, des examens complémentaires et l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire seront nécessaires (4,45,49).

B- Pyélonéphrite

Une PN survient souvent après un épisode de cystite mais est beaucoup moins fréquente que cette dernière avec un ratio de 18 cystites pour une PN (18). C'est une infection bactérienne des voies urinaires hautes qui irradie jusqu'au parenchyme rénal. L'infection se fait majoritairement par voie ascendante mais peut être d'origine hématogène et devient alors grave (47).

Une PN apparaît de manière brutale et avec une symptomatologie bien caractéristique : de la fièvre associée à une douleur lombaire et une sensibilité unilatérale de l'angle costo-vertébral (32,53). Chez le sujet âgé, une incontinence initiée ou aggravée est également un symptôme notable d'une PN (54). La présence de symptômes plus intenses que dans une cystite aiguë est expliquée par une forte réaction du SI. Une PNA entraîne effectivement la production de nombreux marqueurs inflammatoires tels que les cytokines et les interleukines (IL) et ces biomarqueurs sont d'autant plus nombreux lorsque les bactéries présentent certains FV exposés antérieurement : *hly* α, CNF1 (18).

Régulièrement et, surtout dans les présentations les plus graves, nous retrouvons l'association d'une forte hyperthermie (> à 38,5°C), des frissons, une perte de conscience, des nausées et vomissements, ainsi qu'une douleur irradiant jusqu'aux côtes et vers les organes génitaux (18,53,55).

En ce qui concerne les sujets âgés, ils n'ont pas systématiquement de fièvre et les signes de PNA sont différents. La symptomatologie est généralement atypique (confusion, altération de l'état général (AEG), décompensation de comorbidités, etc.) (45,53).

Quant aux nourrissons, leur tableau clinique peut aussi largement différer de l'adulte (53).

Dès l'apparition de symptômes cliniques propres à une PN, il est recommandé de consulter urgemment un médecin et un ECBU sera nécessaire afin de confirmer le DG (32,45,53).

Une antibiothérapie probabiliste est provisoirement initiée en attente du résultat de l'ECBU. Une fois que la bactérie responsable de l'IU est isolée, un ATBgramme est effectué et le traitement est adapté au phénotype de résistance de l'uropathogène détecté (47).

Selon les recommandations de la SPILF et, comme pour la cystite aiguë, il existe trois types de PN : PNA simple, PNA à risque de complication et PN grave (47).

1- Pyélonéphrite aiguë simple

a- Caractéristiques

La classification des PNA se rapproche de celle des cystites aiguës. Une PNA simple est une PNA sans aucun FR de complication (catégorie « O », « R » et en partie « E » de la classification ORENUC), c'est-à-dire restreinte aux femmes en bonne santé, sans aucun problème urologique, ni aucun antécédent (56). Elle peut se manifester soit par des symptômes semblables à ceux de la cystite, soit par des signes généraux montrant une atteinte rénale (fièvre, frissons, douleurs lombaires, sensibilité de l'angle costo-vertébral) (18,31,55).

Une PNA simple est normalement traitée en ambulatoire. Or, dans certaines situations une hospitalisation s'avère inévitable. Selon la SPILF, les critères sont :

- Hyperalgie du patient (4,47,55) ;
- Incertitudes sur le diagnostic (4,47,55) ;
- Décompensation d'une comorbidité existante (47) ;
- Choix d'une antibiothérapie sous prescription hospitalière (47) ;
- Vomissements empêchant la prise d'un traitement per os (4,47,55) ;
- Risques de mauvaise observance du traitement (4,47,55) ;
- Conditions socio-économiques hostiles (4,47,55).

b- Diagnostic

Toute personne présentant un tableau clinique se rapprochant d'une IU doit être interrogée afin de diagnostiquer une éventuelle PNA (55).

Comme évoqué précédemment, l'ECBU est l'analyse biologique principale pour confirmer le DG. Elle doit être effectuée avant toute prise d'ATBs afin d'éviter de fausser le résultat des urines (45). Le seuil significatif de bactériurie est identique à celui utilisé pour les cystites aigües (cf. Tableau 5, page 37) (45,48).

Des hémocultures (Hc) sont souvent prélevées lors d'une suspicion de PNA (1). Ces dernières peuvent mettre en évidence la présence de bactéries dans le sang. En théorie, cet examen n'est réalisé qu'en cas de doute diagnostic face à une PNA à symptomatologie typique mais il est en réalité effectué avant toute antibiothérapie en plus de l'ECBU (4,45,47).

Contrairement aux IU, la BU n'est pas forcément recommandée dans ce type d'infection (4) mais une BU revenue négative exclut définitivement le DG de PNA (45,53). Si un DG différentiel est envisagé alors un ECBU de contrôle ne sera effectué qu'en cas d'évolution défavorable du patient (47).

Concernant les examens complémentaires (cf. Tableau 4, page 32), une échographie rénale est réalisée dans les premières 24 heures, selon les recommandations de l'EAU (43). D'après les recommandations de la SPILF, cette imagerie n'est en fait réalisée qu'en cas d'hyperalgie suggérant une aggravation de la PNA (45,55). Elle est également prescrite (comme l'uroscanner) si une évolution défavorable est observée après 72 heures de traitement ATB (4,45,55).

2- Pyélonéphrite aigue à risque de complication

a- Caractéristiques

Comme pour les cystites aiguës, une PNA à risque de complication est caractérisée par une PNA avec des symptômes cliniques et au moins un des FR des catégories "N", "U", "C" de la classification ORENUC (Cf. Tableau 2, page 26) (42,47). Ces FR sont identiques à ceux des cystites aiguës à risque de complication (47) ; les plus fréquemment retrouvés sont les rapports sexuels (18).

Les critères nécessitant une hospitalisation sont similaires à ceux développés dans la PNA simple (4,47). Il est essentiel de déceler rapidement cette atteinte rénale pouvant mener à un urosepsis.

b- Diagnostic

Devant la suspicion d'une PNA, une BU sera réalisée et, si elle s'avère positive, elle sera suivie d'un ECBU avec ATBgramme.

Cependant, des examens complémentaires seront effectués pour ce type de PNA :

- Un bilan biologique sanguin (45,55) dosant :
  - le taux de créatinine afin de vérifier le bon fonctionnement des reins (4,53) ;
  - le taux d'urée (45) afin de vérifier le bon fonctionnement des reins ;
  - la présence de la protéine C-réactive (CRP) en quantité importante (45), marqueur d'une inflammation (4,53) ;
- La créatininurie afin de vérifier également le bon fonctionnement des reins (53) ;
- Une numération formule sanguine (NFS) montrant une élévation des leucocytes (53), marqueur de l'infection ;
- Un uroscanner (ou une échographie en cas d'IR) à réaliser le plus rapidement possible et dans les 24 heures (4,45,55) ; l'exploration des voies urinaires est exécutée afin d'exclure un DG différentiel tels que l'obstruction des voies urinaires ou une lithiase chez les patients ayant des antécédents au niveau rénal (53,56).

Les Hc sont souvent prescrites dans les PNA à risque de complication (1), bien qu'en théorie elles ne soient préconisées qu'en présence de facteurs de gravité faisant penser à une PN grave ou de doute sur le DG (47,53).

Tout patient à risque est revu après 72 heures de traitement afin de vérifier l'efficacité de celui-ci. En cas d'échec, un nouvel ECBU est effectué pour réévaluer l'antibiothérapie (4,47).

3- Pyélonéphrite grave

a- Caractéristiques

Une PN grave peut être observée après un épisode d'IU non compliquée mais majoritairement après une IU à risque de complication (56).

Le patient présente des signes de gravité très importants :

- Un urosepsis (ou bactériémie) important (55,57) : c'est le SRIS de l'appareil uro-génital suite à une infection qui a atteint la voie systémique. Celui-ci peut être responsable de 9 à 31 % de l'ensemble des sepsis communautaires ou nosocomiaux (58) ;
- Un choc septique (55,57) : c'est une baisse de la pression artérielle provoquée par l'urosepsis ;
- Une nécessité de drainage des voies urinaires (55–57).

Ces situations mettant en jeu le pronostic vital nécessitent systématiquement une hospitalisation en urgence (55).

Avec une population vieillissante, les FR urologiques (notamment dus aux sondes urinaires et cathéters vésicaux) risquent d'augmenter le risque d'urosepsis. Le taux d'incidence peut être réduit par différentes mesures préventives :

- La diminution de la durée de séjour à l'hôpital (31,56) ;
- L'isolement des patients infectés afin d'éviter les infections croisées (31) ;
- Le retrait précoce des sondes-à-demeure (31,56) ;
- La proscription des sondages urétraux inutiles (56) ;
- Une bonne utilisation des systèmes de cathéters fermés (31,56) ;
- Le respect des techniques d'asepsie pratiquées au quotidien (31,56) ;
- Le drainage des voies urinaires de manière non invasive (31,56).

b- Diagnostic

Un sepsis sévère est diagnostiqué suite à une infection en raison de plusieurs signaux cliniques :

- Un SRIS constaté par la présence d'au moins deux critères (Figure 10. II) montrant une réaction inflammatoire systémique de l'organisme (31,58) ;
- Un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes (rénal, respiratoire, hépatique, cérébral) (Figure 10. III) (31,58) *;*

Un choc septique sera constaté en cas de SRIS associé à une hypotension artérielle (31). Cette dernière est caractérisée par une pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg durant plus d'une heure (58). Le sang ne circule alors plus correctement jusqu'aux organes, une anoxie tissulaire se met en place et les organes ne pourront plus fonctionner normalement (31).

I. Demonstration of infection
Diagnosis of an infection by microbiological demonstration or clinical criteria

II. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (at least 2 criteria) (6)
Body temperature: ≥ 38°C or ≤ 36°C
Tachycardia: ≥ 90/min
Tachypnea: ≥ 20/min
Respiratory alkalosis: p_aCO_2 ≤ 32 mm Hg (< 4.3 kPa)
Leukocyte count: leukocytosis ≥ 12/nL or leukopenia ≤ 4/nL or band forms ≥ 10% (= left shift, i.e., increased percentage of immature neutrophilic granulocytes and granulocyte precursors)

III. Acute organ dysfunction (at least 1 criterion)
Acute encephalopathy: decreased wakefulness, disorientation, agitation, delirium
Relative or absolute thrombocytopenia: decline by >30% in 24 h or ≤ 100/nL
Arterial hypoxemia: p_aO_2 ≤ 75 mm Hg (≤ 10 kPa) on room air or p_aO_2/F_iO_2 ≤ 250 mm Hg (≤ 33 kPa)
Renal dysfunction: urine output ≤ 0.5 mL/kg/h for at least 2 hours despite fluid administration, and/or rise of the serum creatinine level > 2 × upper limit of normal
Metabolic acidosis: base excess ≤ 5 mmoL/L or lactate > 1.5 × upper limit of normal*

Sepsis: criteria I and II

Severe sepsis: criteria I, II, and III

Septic shock: criteria I and II and SBP ≤ 90 mm Hg for at least 1 h or MAP ≤ 65 mm Hg or need for vasopressors to keep SBP >90 mm Hg or MAP >65 mm Hg. Hypotension is present despite fluid administration and is not explicable by other causes.

*Elevated lactate levels due to inadequate perfusion can arise even if the blood pressure is within normal limits (cryptic shock); falling lactate levels seem to be at least as good an indicator for successful treatment as the central venous oxygen saturation ($S_{cv}O_2$) (e39).
DSG, German Sepsis Society (*Deutsche Sepsis-Gesellschaft*); MAP, mean arterial blood pressure

Figure 10. Critères de DG du sepsis, sepsis sévère et du choc septique (58)

Outre le tableau clinique, une BU et un ECBU avec ATBgramme seront effectués systématiquement afin de valider le DG (45).

Les examens complémentaires sont systématiques et comprennent plusieurs prélèvements : la NFS, la CRP, l'urée, la créatininémie, des Hc ainsi qu'un uroscanner ou une échographie en urgence (4,45,56).

Il est important de souligner qu'un patient peut passer d'un tableau clinique bénin à une bactériémie mortelle en un laps de temps très réduit (31).

C- Infections urinaires masculines

1- Caractéristiques

Comme exprimé antérieurement, les IU masculines représentent aujourd'hui une catégorie à part entière d'IU.

Elles sont certes moins fréquentes que chez les femmes mais toujours à risque de complication. Cela s'explique par le fait qu'être un homme est un FR à lui seul, en raison de ses comorbidités anatomiques et fonctionnelles (4,44).

Les tableaux cliniques sont très variés avec des symptômes allant de la dysurie jusqu'au choc septique (45). Les principaux symptômes retrouvés chez l'homme associent le plus souvent :

- Des signes fonctionnels similaires à ceux retrouvés dans une cystite (4) ;
- Une fièvre (4) ;
- Une rétention aiguë d'urine (4).

Les IU regroupent les prostatites, les orchi-épididymites et les PNA. Ces dernières sont toutes prises en charge de la même manière et presque toujours associées à une atteinte prostatique (4).

Certains symptômes sont spécifiques de l'organe atteint :

- Une douleur à l'ébranlement au niveau lombaire présage d'une PNA (très rare chez l'homme sans anomalie de l'arbre urinaire) ou d'une prostatite (un tiers des cas présentent cette douleur lombaire) (4) ;
- Une douleur prostatique ainsi qu'une prostate tendue lors du toucher rectal (TR) suggèrent une prostatite aiguë (4) ;
- Une bourse chaude rouge et douloureuse évoque une orchi-épididymite (4).

Il est important de savoir qu'aucun examen DG non invasif ne pourra exclure une atteinte de la prostate lors d'IU masculine et que la prise en charge (PEC) prendra en compte cette notion (4,45).

Les différentes complications des IU chez l'homme sont les suivantes :

- Une rétention d'urines avec une nécessité de drainage (5) ;
- Une épididymite aigue associée à l'IU (5) ;
- Un abcès prostatique suspecté lorsque les symptômes infectieux persistent après 48 heures de traitement ATB et lors de l'existence d'une douleur au TR (5) ;
- Une IU devenant chronique (IU qui dure depuis plus de 3 mois selon l'EAU (43)) (5) ;
- Une bactériémie sévère voire un choc septique mettant en jeu le pronostic vital de la personne (5).

2- Diagnostic

Lors d'une suspicion d'IU masculine, le DG est principalement clinique comme nous avons pu le décrire précédemment. Toutefois, un ECBU est systématiquement effectué afin de poser le DG, avec des seuils de bactériurie différents que ceux évoqués pour les femmes (4) (Cf. Tableau 5, page 37). Il sera également préconisé avant tout début d'antibiothérapie.

La BU est conseillée afin de conforter le DG. Chez l'homme symptomatique, la BU a une VPP > à 90 % mais une VPN faible donc une BU négative n'exclura pas le diagnostic d'IU (4,48).

Selon la SPILF/AFU, l'échographie des voies urinaires par voie sus-pubienne est préconisée dans les premières 24 heures en cas de risque important de complications ou de soupçon d'obstruction (4,45) (Cf. Tableau 4, page 32).

Les Hc sont recommandées seulement si le patient est fébrile (43,45).

Après 72 heures d'antibiothérapie et, si l'évolution est défavorable, une échographie endorectale ou une imagerie par résonnance magnétique (IRM) de la prostate seront effectuées pour connaître les atteintes prostatiques, et un uroscanner pour identifier les atteintes rénales et urétérales (4,45).

III- Epidémiologie des infections urinaires

A- Généralités

L'infection des voies urinaires est l'une des pathologies les plus courantes dans le monde et touche principalement les femmes (57). En effet, on considère que les femmes ont entre 50 et 70 % de risque de présenter au moins un épisode de cystite au cours de leur vie. Parmi celles-ci, un tiers d'entre elles l'auront contracté avant leurs 24 ans (57,59). Cette constatation est surtout due aux nombreux FR qui touchent la jeune femme, comme évoqué précédemment.

Le fait que la voie la plus courante pour les IU soit la voie ascendante explique la fréquence plus élevée chez les femmes. En effet, le canal de l'urètre permettant l'écoulement de l'urine vers l'extérieur lors de la miction, mesure entre trois et cinq centimètres chez la femme contre une quinzaine de centimètres chez l'homme (57). Comme il est proche des régions vaginales et anales de la femme, l'urètre est plus sujet à une infection par les bactéries provenant de ces flores.

Concernant l'âge, il n'intervient pas comme FR mais comme nous l'indiquions dans les FR liés à la femme, certaines périodes de la vie restent tout de même des facteurs prédisposant aux infections : la vie sexuelle active, les potentielles grossesses ou encore la ménopause (57).

C'est donc tout au long de sa vie que la femme va pouvoir être sujettes à une IU. Une PEC adaptée permettra de limiter le nombre d'épisodes et d'éviter toutes complications.

Les enfants, et particulièrement ceux de moins de deux ans, sont couramment touchés par les infections des voies urinaires. Elles constituent la première infection bactérienne en ville et à l'hôpital, pour cet âge pédiatrique (34).

Les IU masculines constituent 20 % des IU et seulement 14 % des hommes en manifesteront une durant leur vie (57). Ils sont davantage à risque à deux périodes de leur vie. Ils le sont au plus jeune âge car les IU chez les nourrissons de moins de deux mois touchent majoritairement les garçons (60), puis beaucoup plus tard, après 50 ans, en raison des atteintes prostatiques (57). Il est important de souligner que l'urosepsis est plus fréquent chez les hommes mais moins mortel depuis quelques années, ce qui témoigne d'une meilleure PEC des patients (31).

Hommes et femmes sont donc inégaux face à ces infections.

L'entérobactérie UPEC se place en tête de toutes IU confondues avec 80 % des cas, soit environ 150 millions de patients infectés par cet uropathogène par an dans le monde (21).

Dans la grande majorité des cas, les IU sont monomicrobiennes mais les bactéries diffèrent selon le type et le lieu d'infection. Pour identifier les bactéries responsables, il est donc important de différencier les infections retrouvées en ville, dites communautaires, de celles de l'hôpital, dites nosocomiales ; mais également de séparer les IU non compliquées de celles plus complexes.

B- Infections urinaires non compliquées

Les IU dites non compliquées affectent les sujets sains et en bonne santé, particulièrement les jeunes femmes sexuellement actives avec un pic entre 18 et 24 ans (10,18,24).

Si l'on considère les IU non compliquées dans leur globalité, 50 à plus de 90 % des cas sont dus à *E. coli* (31) (Figure 11, page 50). Lorsque l'on cible le type d'IU, l'UPEC est responsable de plus de 95 % des cystites par voie ascendante (4,5) et 90 % des PNA (18).

Comme tous les pathogènes de cette vaste famille des entérobactéries, il réside physiologiquement dans le système digestif puis envahit l'appareil urinaire. Parmi les autres entérobactéries, nous retrouvons de manière moins courante :

- *Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)* dans 6 % des cas (Figure 11, page 50) ;
- *P. mirabilis* dans 2 % des UI non compliquées (Figure 11, page 50), présent particulièrement chez les femmes en post-ménopause (18).

Ainsi, les bactéries à Gram négatif représentent 75 à 95 % des IU non compliquées (24).

Concernant les bactéries à Gram positif, la bactérie la plus fréquente est *S. saprophyticus* présente dans 5 à 10 % des cas (10,18,31) (Figure 11, page 50). En France, cette dernière est retrouvée fréquemment lors de cystites chez des jeunes femmes âgées entre 15 et 30 ans où elle peut être isolée jusqu'à 7 % des cas (57).

Enterococcus faecalis (E. faecalis) ainsi que *Streptococcus agalactiae (S. agalactiae)* qui est souvent isolé chez la femme enceinte (18), sont également des acteurs à Gram positif identifiés lors des IU non compliquées (Figure 11) (10,24).

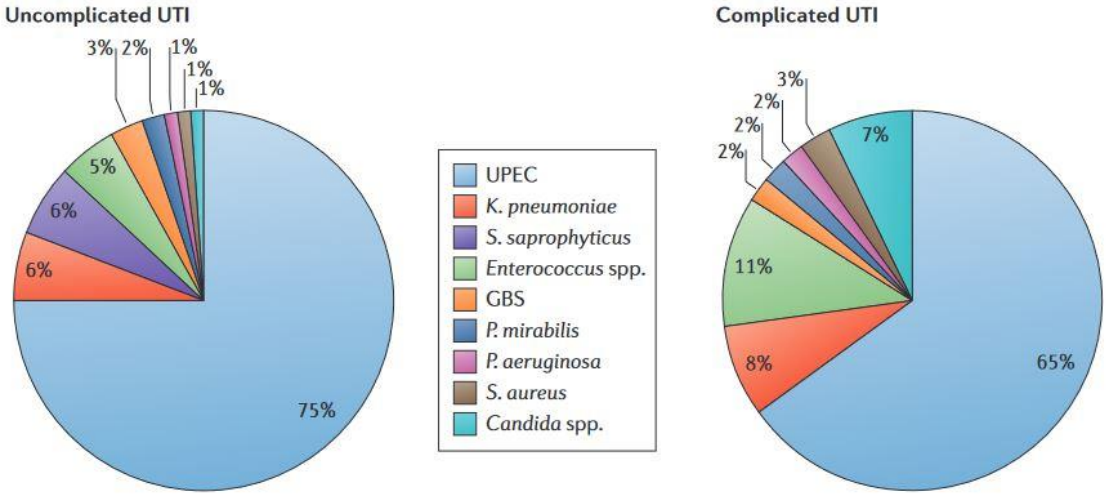


Figure 11. Epidémiologie et comparaison des IU non compliquées et compliquées (10)

C- Infections urinaires compliquées

Les IU compliquées sont celles qui touchent les patients ayant des FR de complication détaillés précédemment. Nous retrouvons les cystites et PNA à risque de complication, les PN grave, les urosepsis. Il faut savoir qu'aux Etats-Unis, plus de 70 % des IU compliquées sont dues aux cathéters, souvent à demeure (10). Les autres FR sont l'immunodépression, les anomalies de l'arbre urinaire et l'antibiothérapie répétée (10). Pour toutes ces raisons, les IU compliquées arrivent plus souvent à l'hôpital qu'en ville (24)

Un spectre microbien plus large est présent dans l'étiologie des IU compliquées avec une prévalence plus élevée de bactéries résistantes aux ATBs (31).

Bien que *E. coli* reste la bactérie la plus courante dans les IU compliquées, d'autres entérobactéries (classées par pourcentage de fréquence) telles que *K. pneumoniae, P. mirabilis, Serratia sp.* sont retrouvées dans les prélèvements (10) et représentent en totalité 60 à 75 % de ces infections (31) (Figure 11).

En ce qui concerne les bactéries à Gram positif (1,24,42), nous avons par ordre de prévalence dans la figure 11 (page 50) :

- *E. faecalis et Enterococcus faecium (E. faecium)* ; la famille des entérocoques arrivent en deuxième place après les UPEC dans les IU compliquées (10). Les porteurs de sondes urinaires en sont d'excellents hôtes puisqu'ils leur permettent de former des biofilms afin de rester dans la vessie et de migrer vers les voies urinaires supérieures (57) ;
- *S. aureus,* connu sous le nom de Staphylocoque doré est responsable de 2 % des IU compliquées ;
- *S. agalactiae* représente 2 % des cas.

Candida albicans (C. albicans) est une levure appartenant physiologiquement à notre flore intestinale. Elle est impliquée dans 7 % des infections ascendantes chez des patients porteurs de sondes-à-demeure ou lors d'antibiothérapie intensive (10,31).

Comme expliqué précédemment, la bactériémie met en danger le pronostic vital du patient. En effet, la bactériémie est la première cause de mortalité chez des patients hospitalisés pour une infection contractée en ville ou à l'hôpital (31). Le risque de bactériémie est plus important lors des IU graves. Les bactéries à Gram négatif dominent dans les cas d'urosepsis et *E. coli* reste la bactérie la plus fréquente (31).

Nous avons vu que l'infection par voie hématogène s'avère plus rare que l'infection ascendante. Elle est toujours considérée comme grave car les bactéries proviennent directement de la circulation sanguine. Ce type d'infection est restreint à des uropathogènes rarement présents dans l'urine physiologiquement qui entraînent par la suite et, fréquemment, d'autres infections dans l'organisme :

- *S. aureus* (4,31,42) *;*
- *S. epidermidis* (4) ;
- *P. aeruginosa* (4) *;*
- *Candida sp.* (42) *;*
- Rarement, la famille des salmonelles (4,31,42) ;
- Très rarement également, *Mycobacterium tuberculosis* (31,42).

D- Infections urinaires communautaires

Une infection communautaire est une infection se manifestant en dehors d'un établissement de santé. En France, le nombre de consultations pour des IU survenues en ville est estimé entre six et huit millions par an (57).

Les IU communautaires constituent le deuxième motif de consultation pour une infection bactérienne, après l'appareil respiratoire (44), et la troisième indication de dispensation d'ATBs (57).

Les IU retrouvées en ville sont majoritairement des infections par voie ascendante, c'est-à-dire provenant des pathogènes de l'urètre distal (57).

Nous retrouvons en premier rang des bactéries responsables d'IU communautaires, les bactéries à Gram négatif. En effet, les trois principaux pathogènes englobent jusqu'à 85 % des cas : *E. coli, P. mirabilis* ainsi que *Klebsiella spp.* (Figure 12. A).

Dans une moindre mesure, les bactéries à Gram positif sont également isolées de ces IU avec notamment *S. saprophyticus* qui peut entraîner jusqu'à 10 à 20 % des cas d'IU selon les études et, principalement, chez les jeunes femmes de 16 à 25 ans (24,44).

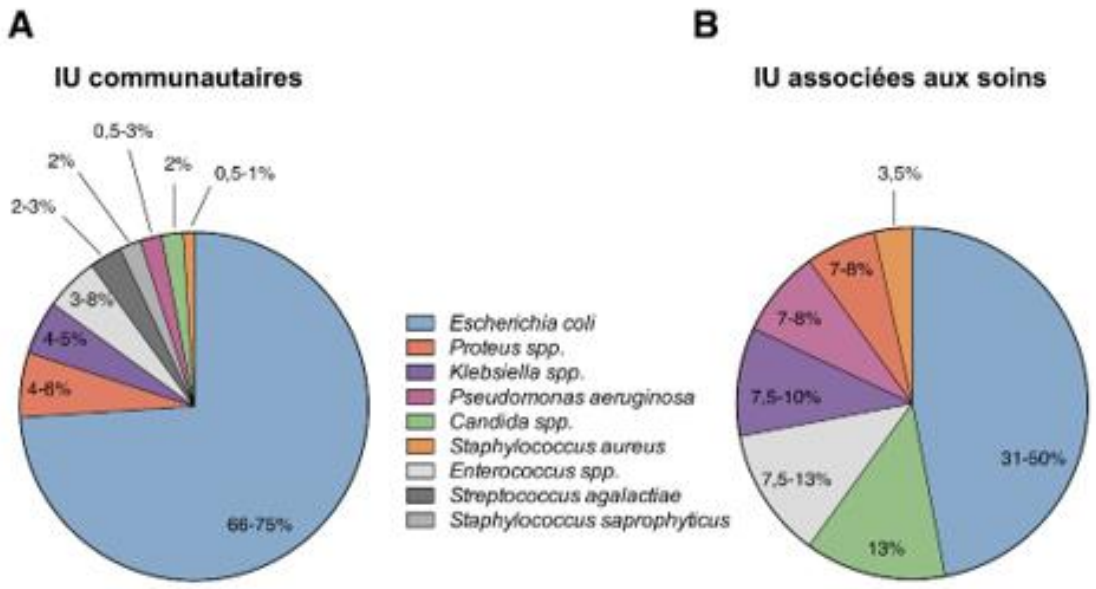


Figure 12. Epidémiologie et comparaison des principaux pathogènes retrouvés dans les IU communautaires (A) et associées aux soins (B) (44)

E- Infections urinaires associées aux soins

Une infection associée aux soins (IAS) est une infection qui se déclare durant ou après la PEC d'un patient, qu'elle soit diagnostique, palliative, éducative, préventive ou curative. Le délai entre la PEC et l'IAS est d'au moins 48 heures et de 30 jours maximum pour les infections du site opératoire après une intervention (61). Ce délai peut même être repoussé jusqu'à un an pour les poses d'implants ou de prothèses.

Les IAS englobent les infections nosocomiales, infections contractées dans un établissement de santé. Des études ont d'ailleurs démontré que 10 à 12 % des patients hospitalisés dans les services d'urologie présentent une infection nosocomiale (31).

L'hôpital est devenu le lieu d'une véritable niche pour les infections bactériennes dont 30 % sont assignables aux IU (Figure 13).

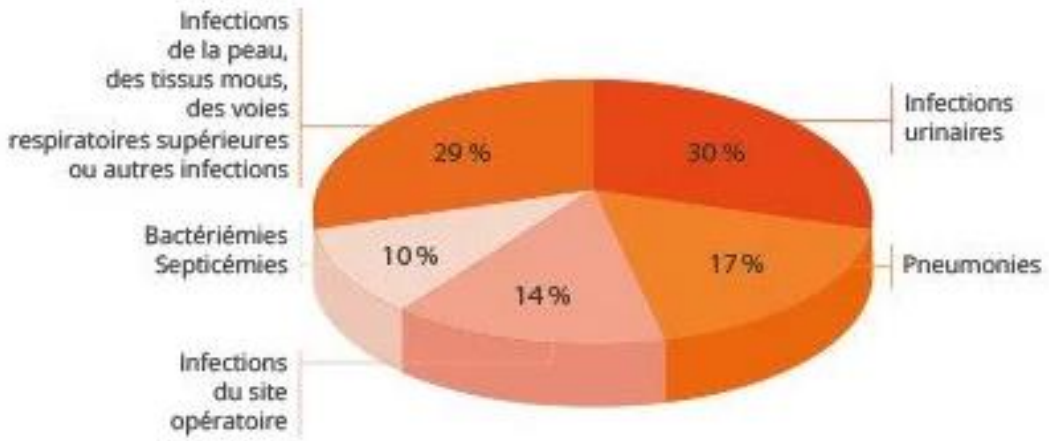


Figure 13. Types d'infections nosocomiales selon les données l'INSERM publiées en 2017 (62)

Les bactéries responsables d'infections urinaires associées aux soins (IUAS) peuvent provenir du patient lui-même (autres flores) et le colonisent lors d'interventions invasives comme la pose de sondes ou d'un cathéter. La mise en place de ce DM représente à lui seul 40 % des IUAS (24).

L'épidémiologie des IUAS diffère des infections retrouvées en ville. En effet, les IU touchent des patients qui sont plus fragiles tels que les immunodéprimés avec une virulence accrue des bactéries responsables (31).

Bien que *E. coli* conserve sa première place des bactéries isolées, son incidence n'atteint que 50 % au maximum dans les IUAS (Figure 12, page 52).

La famille des entérocoques est bien plus fréquente dans les IUAS puisqu'elle représente 15 à 30 % des IU associées à un cathéter (24). Aussi, les entérocoques figurent à la troisième place de ce type d'IU (24) (Figure 12, page 52).

Les *Klebsiella spp.* sont régulièrement retrouvées et peuvent être isolées dans un cas sur dix (Figure 12, page 52). En milieu hospitalier, elles sont souvent résistantes aux ATBs (4).

En ce qui concerne les staphylocoques, alors que *S. saprophyticus* domine dans la communauté, *S. aureus* se rencontre plus fréquemment à l'hôpital et, notamment chez les patients avec un cathéter (24). *S. epidermidis* est également impliqué dans les IUAS et plus particulièrement dans les infections nosocomiales liées aux DM. Ce pathogène est capable de former des biofilms (comme nous l'avons déjà évoqué) qui colonisent les cathéters et sondes-à-demeure (24).

IV- *Staphylococcus saprophyticus* et infections urinaires

A- Genre *Staphylococcus*

1- Généralités

Les staphylocoques sont des Cocci à Gram positif regroupés généralement en amas (Figure 14) (15). Ce genre est composé de 44 espèces parmi lesquelles nous retrouvons principalement *S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus, Staphyloccocus haemolyticus (S. haemolyticus)* et *S. lugdunensis.* Toutes les espèces se développent rapidement sur des milieux usuels à 37 °C (Figure 14).

Figure 14. Culture de souches de *S. aureus* sur gélose de sang à 37 °C après 24 heures de croissance (15)

La catalase est une enzyme quasi-constante des staphylocoques. Le test de catalase permet de les différencier des streptocoques, autre genre de Cocci à Gram positif qui sont, eux, catalase négative (Figure 15) (15).

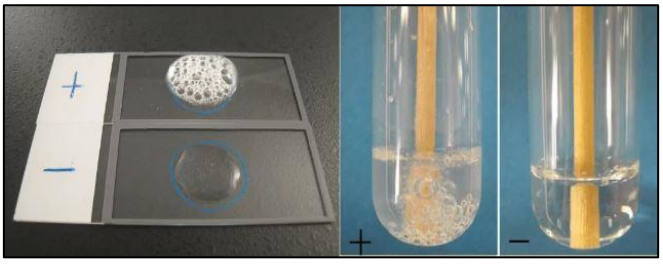


Figure 15. Test de catalase pour l'identification des staphylocoques (63)

Les bactéries appartenant au genre *Staphylococcus* sont divisées en deux grands groupes :

- Les staphylocoques à coagulase positive avec comme seul représentant *S. aureus* (15) ;
- Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) regroupant tous les autres staphylocoques (15).

Le test de la coagulase permet de classer ces espèces. La coagulase est une enzyme capable de faire coaguler le plasma sanguin : c'est aujourd'hui le seul test d'identification pour les souches de *S. aureus* (Figure 16) (64,65).

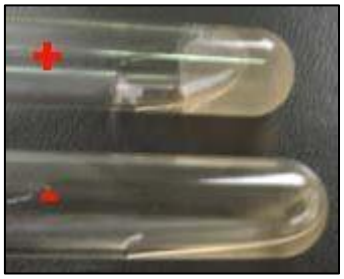


Figure 16. Test de coagulase pour l'identification de 99 % de souches de *S. aureus* (15)

Différentes espèces du genre *Staphylococcus* sont considérées comme composants majeurs de la flore commensale cutanée et participent au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Certaines souches peuvent présenter des FV ou des marqueurs de résistance aux traitements antimicrobiens. Ces caractéristiques qui leur confèrent un important pouvoir pathogène leur permettent d'infecter l'Homme et de persister dans son environnement (16).

2- Niche écologique

La principale niche écologique des staphylocoques est la flore commensale cutanée de l'Homme. *S. aureus* colonise environ 30 % de la peau et des muqueuses. Les narines sont le principal site de colonisation de ce pathogène et jusqu'à 30 % des Hommes en sont porteurs en permanence (15). La flore intestinale est également un réservoir de certaines souches de *S. aureus* (17).

Les SCN affectionnent les zones humides cutanées telles que les narines, la conjonctive, les plis et creux du corps humain (15,66).

Le genre *Staphylococcus* et, particulièrement les souches de SCN, affectionnent les muqueuses de leurs hôtes qu'ils colonisent le plus souvent par le biais de DM implantés (17,66). En raison de l'importance de ces DM dans la PEC des patients, les études sur le mode de colonisation des SCN est un enjeu majeur de Santé publique afin de limiter les IU dans les hôpitaux.

Leur réservoir naturel se trouve également chez les animaux à sang chaud et plus fréquemment, chez les animaux d'élevages (17). En raison de leur résistance dans le milieu extérieur, nous les retrouvons également dans l'environnement (15).

Généralement, la transmission de toutes les espèces de staphylocoques se fait par manuportage (contact direct), soit d'un individu à un autre, soit de manière endogène. La transmission peut aussi se faire de manière indirecte à partir d'objets souillés (DM, vêtements, literie, etc.) (15).

3- Facteurs de virulence

Les staphylocoques possèdent une multitude de FV afin de coloniser leur hôte. Ces FV évoqués lors de la première partie du mémoire leur permettent d'adhérer, d'envahir, de détruire les cellules épithéliales ainsi que de persister et de coloniser l'organisme cible. Les FV des SCN sont nettement moins connus que ceux de *S. aureus*. Toutefois, de plus en plus d'études évoquent des phénomènes de transferts horizontaux de gènes de virulence entre des souches de *S. aureus* et des SCN, ce qui expliquerait en partie l'augmentation du pouvoir pathogène des SCN (16,67).

Nous avons dressé une liste non exhaustive des principaux FV retrouvés chez les principales espèces de staphylocoques.

a- Facteurs de virulence de S. aureus

S. aureus a la particularité de produire une quantité très importante de FV :

- Les adhésines de surface de la famille des microbial surface component recognizing adhesive matrix molecule (MSCRAMM) sont des FV parmi les plus importants ; elles permettent l'adhérence aux cellules épithéliales (15,17) ;
- L'*hly-α* est la principale toxine de *S. aureus* mais il en existe d'autres ; comme évoqué précédemment, elle a une action cytotoxique qui internalise la bactérie (15,17) ;
- La formation d'un biofilm permet de coloniser le patient en adhérant aux DM (17) ;
- D'autres toxines telles que la leucocidine de Panton Valentine (LPV) ou encore la TSST-1 responsable du choc toxique staphylococcique (15,68) ;
- Les entérotoxines staphylococciques sont des toxines super-antigéniques qui entraînent des réponses excessives du SI de l'hôte (15,17,68) ;
- Les phénol-soluble modulins (PSM) et autres toxines contrent le système SI (17) ;
- La capsule produite par 90 % des pathogènes les protège de la phagocytose (15,68) ;
- L'uréase alcalinise le pH comme détaillé précédemment (24) ;
- Des systèmes de recapture du fer assurent la survie de la bactérie dans l'organisme (27).

b- Facteurs de virulence des CNS

S. epidermidis et *S. lugdunensis* sont les SCN les plus étudiés et les plus fréquemment responsables d'infections nosocomiales (16). Leur virulence est moindre comparée à celle de *S. aureus* mais plusieurs FV ont été trouvés dans le génome de ces souches pathogènes tels que des MSCRAMM, des hémolysines, des gènes participant à la formation d'un biofilm, etc (16). *S. lugdunensis* possède également des systèmes de recapture de fer (16).

En tant que pathogène nosocomial, *S. haemolyticus* possède également différents FV : des hémolysines, une capsule bactérienne, la capacité à former un biofilm et des cytotoxines, entérotoxines et PSM qui sont des toxines rares chez les SCN et qui contrent l'action du SI de l'hôte (16).

S. saprophyticus possède également des FV et une importante capacité d'adhérence à ces hôtes qui sera développée dans la partie réservée à cette espèce.

4- Pouvoir pathogène

Historiquement, *S. aureus* était considéré comme la bactérie pathogène du genre *Staphylococcus* tandis que les SCN, avec *S. epidermidis* comme espèce principale, semblaient être inoffensifs. Depuis quelques années, les infections à bactéries à Gram positif ne cessent d'évoluer, avec des clones de *S. aureus* toujours plus virulents et des souches de SCN devenues des pathogènes majeurs des infections nosocomiales, notamment par l'augmentation des DM chez les patients (16,66).

a- Pouvoir pathogène de S. aureus

S. aureus est l'une des bactéries les plus fréquentes au monde aussi bien dans les infections communautaires que nosocomiales (15,17). Son pouvoir pathogène est variable avec des patients pouvant être porteurs et asymptomatiques. Toutefois, une infection à *S. aureus* peut ensuite évoluer en infection loco-régionale de gravité variable voire compliquée telles que des pneumopathies, endocardites, etc. (15,17,65) (Figure 17). Ces complications peuvent conduire à une bactériémie mortelle (15,17,65).

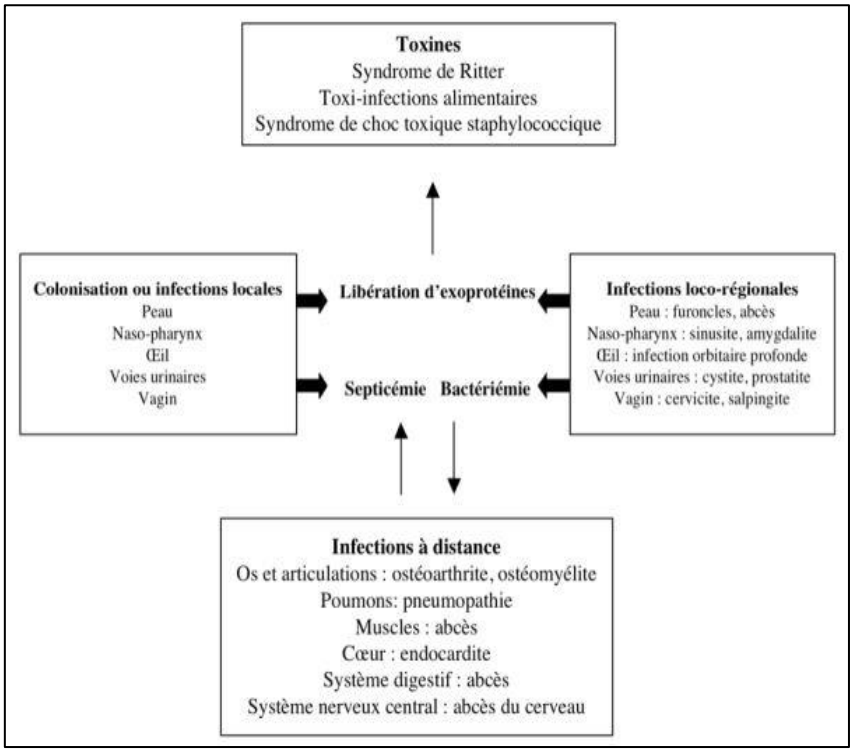


Figure 17. Colonisation de l'organisme par les souches pathogènes de *S. aureus* (68)

Concernant les IU en France, *S. aureus* est impliqué dans uniquement 1,3 % des cas communautaires (69). Ces IU peu fréquentes sont le plus souvent secondaires à une infection par ce même pathogène mais provenant d'un autre site de l'organisme (endocardite, pneumopathie, etc) (Figure 17, page 59) (69). C'est ce qu'on appelle une infection d'origine hématogène, voie endogène précédemment évoquée.

Néanmoins, *S. aureus* demeure plus fréquent dans les IUAS et représente environ 3,5 % des cas (44). L'augmentation des DM urinaires, les diverses chirurgies ou hospitalisations de longue durée entraînent un risque important de colonisation primaire de l'appareil urinaire par des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) (69).

b- Pouvoir pathogène des SCN

Au cours de ces dernières décennies, avec l'accroissement de DM implantés et le vieillissement d'une population aux multiples FR (immunodépression), certaines souches de SCN sont devenues des pathogènes opportunistes ; sources d'infections nosocomiales (66).

S. epidermidis est l'espèce la plus fréquente dans les infections à SCN (66). Il est fréquemment isolé chez les sujets hospitalisés et porteurs de DM. Les FV développés par ces souches pour adhérer aux biomatériaux, augmentent leur virulence (15). Il est devenu de plus en plus pathogène et peut être aujourd'hui responsable d'endocardites. Il peut également être à l'origine de bactériémies chez les patients à risque, notamment dans le service d'Hématologie (15,66). *S. epidermidis* provoque rarement des IU.

S. haemolyticus est une espèce responsable d'infections suppuratives et urinaires, pouvant aller jusqu'à des bactériémies, notamment en milieu pédiatrique (15,16,68).

Les espèces *S. saprophyticus* et *S. lugdunensis* sont deux SCN responsables d'infections communautaires. *S. saprophyticus* est principalement isolé lors de cystites chez les jeunes femmes alors que *S. lugdunensis* est souvent retrouvé dans les infections cutanées (pied diabétique) et les endocardites (15,68).

5- Résistance aux antibiotiques

Les staphylocoques responsables d'infections nosocomiales sont pour la plupart résistants à de multiples ATBs, ce qui complique leur PEC (67).

Après avoir identifié la souche responsable de l'IU à l'aide d'un ECBU, nous effectuons un ATBgramme. Ce dernier est un test qui permet de déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne à un ou plusieurs ATBs et d'orienter le praticien vers le bon ATB (70). Ce test *in-vitro* est automatisé en milieu liquide dans la majorité des cas. 95 % des ATBgrammes de staphylocoques sont désormais automatisés avec deux méthodes différentes : la méthode par dilution et celle par microdilution en bouillon (71). L'ATBgramme peut également se faire par diffusion en milieu gélosé mais cette méthode est plus chronophage. Le principe est simple : un inoculum bactérien est étalé sur une boite de gélose adaptée à la bactérie en question (souvent une gélose Mueller-Hinton). Des disques de papier imprégnés à une concentration définie en ATB sont déposés sur cette gélose (70). Après 24 heures d'incubation à la bonne température (37°C pour les staphylocoques), nous observons une zone d'inhibition plus ou moins grande autour des disques d'ATB (Figure 18, page 62).

Plus la zone est grande plus la bactérie est sensible à l'ATB. Pour chaque ATB, il existe des concentrations critiques permettant d'interpréter la concentration minimale inhibitrice (CMI) exprimée en µg/mL, c'est à dire la plus faible concentration d'ATB qui inhibe la croissance des bactéries.

En se référant aux tableaux des normes EUCAST (recommandations européennes), nous mesurons le diamètre de la zone d'inhibition et nous concluons à la sensibilité (S), au caractère intermédiaire (I) (ou sensible à forte posologie) ou à la résistance (R) de la bactérie à l'ATB (Figure 18, page 62).

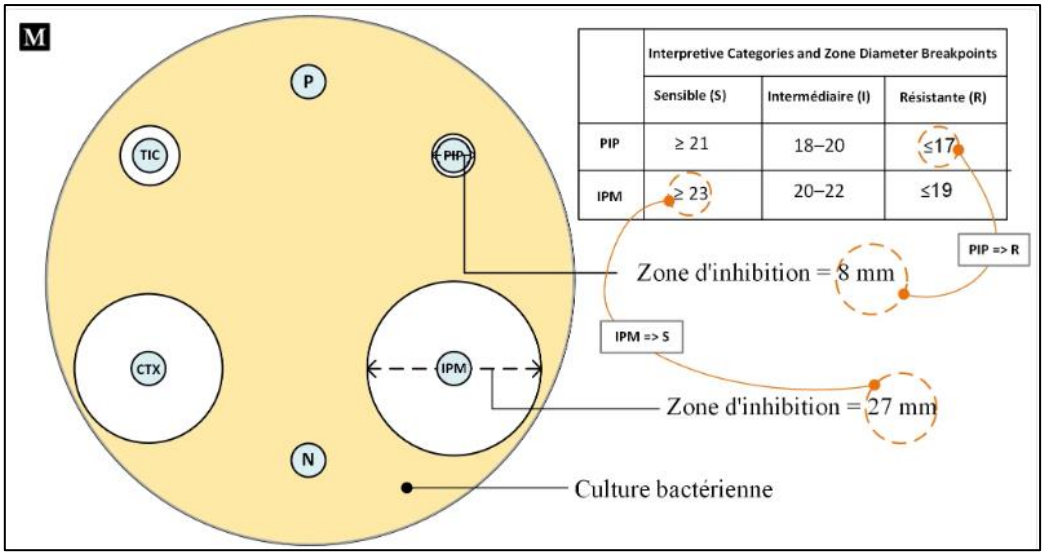


Figure 18. Lecture et interprétation d'un ATBgramme (70)

a- Résistance des staphylocoques dans les infections à l'hôpital

La plupart des staphylocoques produisent une β-lactamase, enzyme qui inactive les pénicillines. Elle est appelée pénicillinase. Grâce à l'acquisition de cette enzyme, des résistances à des ATBs largement prescrits il y a quelques années tels que l'amoxicilline (AMX) ou encore l'ampicilline (AM), ont été observées (65). Aujourd'hui, 98 % des souches de *S. aureus* et plus de 95 % de toutes les espèces de staphylocoques en possèdent une (72).

Face à cette résistance, des chercheurs ont développé une nouvelle pénicilline dans les années 60 : la méticilline. Toutefois, les souches de staphylocoques se sont adaptées et ont développé des résistances à cet ATB (73). Nous retrouvons aujourd'hui à l'hôpital environ 10 % de SARM (9 % au CHU de Nantes). Il faut savoir que ce pourcentage a bien diminué depuis quelques années, puisqu'il y a 25 ans nous retrouvions 25 % de SARM dans les hôpitaux. Ces SARM entraînent une augmentation de la morbidité, de la mortalité et entraînent une augmentation de la durée d'hospitalisation de patients ayant le plus souvent un SI déjà défaillant (17).

Nous observons beaucoup de résistances croisées à l'hôpital au sein du genre *Staphylococcus* (67) puisque les SARM sont également résistants :

- Aux macrolides (érythromycine (E)) et apparentés (clindamycine (CM)) (65) ;
- Aux aminosides (ou aminoglycosides) : gentamicine (GM), tobramycine (TM), kanamycine (K) (15) ;
- Aux fluoroquinolones (FQ) dont le taux de résistance est > à 90 % (65,67) ;
- À la fosfomycine (FOS) parfois (15) ;

Néanmoins, certains ATBs demeurent encore actifs sur ces SARM. Nous retrouvons :

- Certains peptides tels que la vancomycine (VA) dans la majorité des cas (15,74), la télavancine, la daptomycine et plus récemment la dalbavancine (74) ;
- La rifampicine (RA) (15) ;
- L'acide fusidique (FA) (15) ;
- Certains oxazolidinones avec le linézolide et le tédizolide (74) ;
- Certains macrolides avec l'association dalfopristine/quinupristine (74) ;
- Certaines céphalosporines de 5ème génération avec la ceftaroline (74).

La plupart des SCN responsables d'infections nosocomiales sont également multi-résistants à la méticilline et aux aminosides (15,68). *S. haemolyticus* est d'ailleurs le plus résistant à la méticilline de ce groupe (16) et les souches de *S. epidermidis* sont également presque toutes résistantes à la méticilline (24).

b- Résistance des staphylocoques dans les infections communautaires

Les souches de staphylocoques responsables d'infections communautaires sont en général plus sensibles que les souches responsables d'infections nosocomiales.

En milieu communautaire, les souches de *S. aureus* produisent dans 90 % des cas une pénicillinase (73). Ils sont généralement sensibles à la méticilline (15) mais depuis quelques années, des cas de SARM sont isolés dans les infections communautaires et chez des patients sans aucun FR (73,75). Chez ces patients infectés par ces SARM, des résistances à la K et aux tétracyclines sont également observées ainsi qu'une sensibilité intermédiaire à l'FA (73).

Les staphylocoques retrouvés dans les infections communautaires (hors SARM) restent sensibles à plusieurs ATBs :

- La méticilline (65,68) ;
- Les céphalosporines et carbapénèmes (65,68) ;
- Les tétracyclines (65,68) ;
- Les macrolides (65,68) ;
- Les FQ (65,68) ;
- Le triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) (65,68) ;
- La GM (65,68) ;
- La VA (65,68).

S. lugdunensis présente une particularité puisqu'il est peu résistant aux ATBs contrairement aux autres espèces. Les études ne révèlent seulement que quelques cas de souches résistantes à la méticilline (16,65).

B- *Staphylococcus saprophyticus*

1- Généralités

S. saprophyticus est un Cocci à Gram positif, non hémolytique ; appartenant au groupe des SCN (76).

Cette bactérie n'est pas considérée comme « exigeante » puisqu'elle se développe sur une gélose au sang en 24 heures et à 37 °C (12). Une fois mis en culture, *S. saprophyticus* forme des colonies blanches, circulaires, brillantes et opaques (Figure 19, page 65).

Lors de l'identification, certains tests dits traditionnels, restent nécessaires. *S. saprophyticus* se distingue de *S. aureus* d'une part, avec le test de coagulase se révélant négatif et, d'autre part, par sa capacité à pousser sur le milieu de Chapman (12). *S. saprophyticus* se singularise des autres SCN par le fait qu'il résiste naturellement à la novobiocine et à la FOS (12,24,77).

Depuis le début du 21ème siècle, la spectrométrie de masse permet la caractérisation spectrale des bactéries en identifiant les protéines ribosomiques et leurs masses (78). C'est une technique d'analyse rapide et fiable à plus de 99 % (77). Elle a révolutionné les laboratoires de microbiologie en différenciant des bactéries selon leur genre, espèce, voire sous-espèce (78).

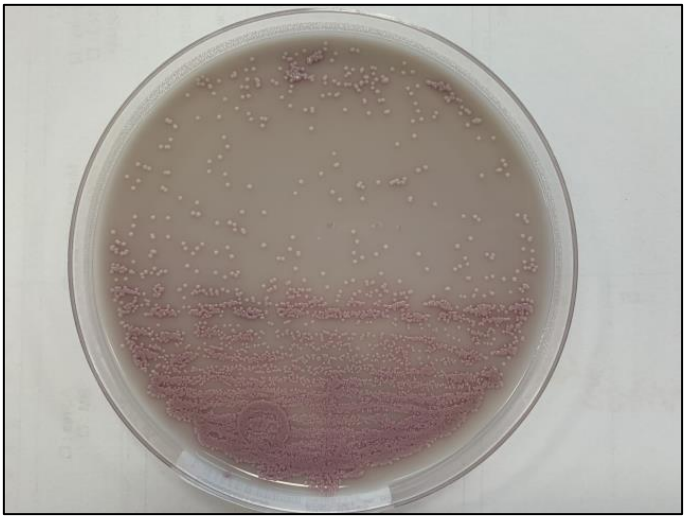


Figure 19. Photo d'une gélose avec croissance de colonies de *S. saprophyticus* prise dans le service de Bactériologie du CHU de Nantes

2- Niche écologique

Comme les autres bactéries de ce genre, *S. saprophyticus* a comme réservoir naturel l'Homme. Il affectionne particulièrement le microbiote gastro-intestinal, le rectum (dans 40 % (77)) et la région périnéale qu'il colonise avant de migrer vers l'appareil urinaire (14,24). Contrairement aux autres staphylocoques qui se développent majoritairement lors d'infections nosocomiales et qui ont un tropisme pour les DM, *S. saprophyticus* est majoritairement responsables d'IU.

S. saprophyticus possède également comme réservoir les animaux à sang chaud (porcs, vaches), nous le retrouvons dans les produits laitiers, la viande, etc (76). Il est également retrouvé dans l'environnement comme certains autres staphylocoques (14).

La particularité de cette bactérie est sa variation saisonnière avec une forte prévalence à la fin de l'été et au début de l'automne (12,24), période de l'année où nous retrouvons un pic d'infections sexuellement transmissibles (IST) (79). Les pharmaciens d'officine peuvent intervenir à cette période de l'année auprès des jeunes femmes et dans la prévention des comportements sexuels à risque.

3- Facteurs de virulence

S. saprophyticus possède de nombreux FV qui participent à la colonisation de ses hôtes. Une des caractéristiques les plus importantes est sa capacité à adhérer aux jonctions serrées des cellules uroépithéliales (14,24,77). Il a en effet la capacité à provoquer une hémagglutination pour se fixer sur les cellules (13). Nous retrouvons six adhésines produites par cette bactérie :

- L'hémagglutinine Aas permet l'adhérence du staphylocoque à la fibronectine ; elle est située au niveau de la matrice extracellulaire de l'urètre et du rein de l'hôte (11,12,24) et est ubiquitaire puisqu'elle est retrouvée chez 100 % des souches pathogènes (24) ;
- La lipase Ssp est également largement conservée puisque plus de 90 % des souches de *S. saprophyticus* retrouvées dans des IU l'expriment (14,24). Cette adhésine forme des appendices à la surface des bactéries (Figure 20, page 67), définis comme des « fimbriae-like » car ressemblant aux fimbriae principalement retrouvés chez les bactéries pathogènes à Gram négatif (13,24) ;
- UafA, hémagglutinine ubiquitaire et spécifique de la reconnaissance des cellules urinaires (14,16) ainsi que UafB, Sdrl et Sssf, sont quatre protéines de surface enchassées dans la paroi cellulaire qui participent à l'adhérence de *S. saprophyticus* (14,24).

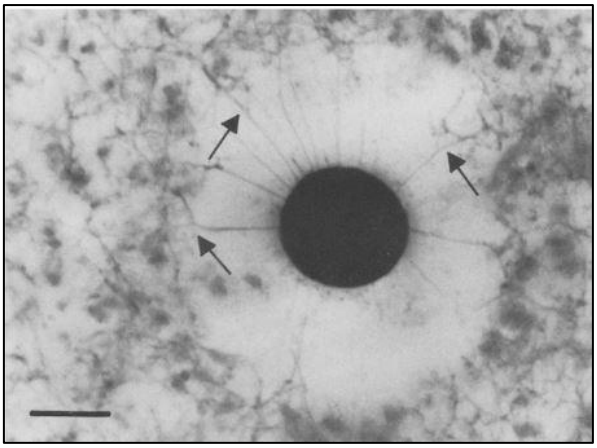


Figure 20. Détection de plusieurs appendices (indiqués par des flèches) à la surface d'une souche de *S. saprophyticus* (13)

Cette bactérie possède également d'autres FV :

- L'ALT possède un rôle dans l'adhérence bactérienne à l'uroépithélium (12) ;
- La molécule Aas participe également à l'internalisation de *S. saprophyticus* puisqu'elle possède une action d'autolyse sur les cellules de l'épithélium urinaire (12) ;
- L'uréase permet d'augmenter le pH et de faciliter la colonisation des voies urinaires (14,24) :
- Une D-sérine désaminase est produite par cet uropathogène (80) ; cette enzyme spécifique de ce staphylocoque leur permet de survivre et de croître dans l'urine en métabolisant la D-sérine, bactériotoxique et bactériostatique (14,80) ;
- Une capsule qui entraîne une résistance de la bactérie à la phagocytose ;
- Des biofilms sont produits et particulièrement par les souches colonisant les cathéters (76) ;
- Des PSM, moins fréquentes, que chez *S. aureus*.

4- Pouvoir pathogène

Cette bactérie entraîne 5 à 20 % des IU communautaires et jusqu'à 42 % des IU non compliquées chez les jeunes femmes de 16 à 25 ans ; ce qui fait d'elle la seconde bactérie la plus répandue dans cette population et la première chez les bactéries à Gram positif (24,76). La découverte de son pouvoir pathogène est assez récente puisque jusque dans les années 70, les SCN étaient considérés comme des bactéries ne colonisant pas les voies urinaires (79).

Le fait que plus de 40 % des jeunes femmes sexuellement actives soient colonisées à un moment de leur vie par ce pathogène en fait un sujet de Santé publique important (24). Les équipes officinales ont leur rôle à jouer dans la prévention de ces IU puisque les comportements sexuels sont un FR important dans la colonisation (24).

Les patientes atteintes d'une cystite aiguë simple à *S. saprophyticus* sont généralement symptomatiques (79). Bien que son pouvoir pathogène concerne majoritairement les IU aiguës simples, *S. saprophyticus* provoque également 13 % des PN (77,79,81). Il est plus rarement responsable d'IU masculines (urétrite, épididymite, prostatite (77)), généralement chez des sujets âgés, cathétérisés et en établissement de santé (24,76,79).

Les IU à *S. saprophyticus* peuvent conduire à une lithiase de l'arbre urinaire dans des cas plus compliqués. Cette formation de calculs est notamment due à l'uréase qui augmente le pH urinaire (77). Les IU les plus sévères comportent les PNA, les coliques néphrétiques et l'urosepsis (77).

Cette bactérie qui résiste naturellement à la FOS, classiquement recommandée et prescrite pour les IU à *E. coli*, peut entraîner des IU récidivantes chez des patientes mal traitées. Des études ont d'ailleurs montré que près de 70 % des femmes infectées par *S. saprophyticus* auraient déjà eu des épisodes d'IU, soit liées à cette dernière, soit liées à d'autres bactéries à Gram négatif (81). Les professionnels de santé en ville se doivent d'être vigilants à ce sujet et lorsque des femmes sexuellement actives possèdent des symptômes significatifs de cystites récidivantes, il faut recommander la réalisation d'un ECBU afin de prescrire l'ATB adapté.

Il est important de noter que la BU, normalement suffisante dans le DG de cystite aiguë simple, peut donner de faux négatifs pour *S. saprophyticus*. En effet, ce dernier ne réduit pas le nitrate en nitrite car il ne possède pas l'enzyme nitrate réductase (76,77). Les méthodes de DG sont donc parfois prises en défaut pour ce pathogène (79) mais la bactériurie généralement > à 10^5 UI/mL permet de constater l'IU (48).

5- Résistance aux antibiotiques

S. saprophyticus est naturellement résistant à plusieurs ATBs. Nous retrouvons bien évidemment les résistances à la novobiocine et à l'acide nalidixique, comme toutes les bactéries à Gram positif (77).

Cet uropathogène possède une résistance naturelle à la FOS dans plus de 97 % des cas (Cf. Figure 21, page 70) (12,77). Cette résistance pose un réel problème de santé publique puisque la FOS est l'ATB prescrit en première intention selon les recommandations de la SPILF lors d'une suspicion d'une cystite aiguë non compliquée (45). Il résiste également à d'autres traitements fréquemment utilisés dans les IU comme la ceftriaxone (céphalosporine de 3ème génération (C3G)) , la ciprofloxacine (FQ) (76) et régulièrement à l'E et à l'FA (Cf. Figure 21, page 70) (12).

S. saprophyticus reste cependant très sensible à plusieurs ATBs. Il présente une sensibilité naturelle aux furanes (FT) comme la nitrofurantoïne (Cf. Figure 21, page 70) (12) et est sensible à d'autres ATBs comme nous pouvons le voir avec les CMI de la figure 21 (page 70) :

- Les pénicillines : la méticilline (ou oxacilline) (12) ;
- Les aminoglycosides (77) : la K, la GM, la TM (12) ;
- Les tétracyclines (77) : la minocycline (MNO) et la tétracycline (TE) (12) ;
- Le TMP et le TMP/SXT (12), etc.

Antibiotique	CMI	Interprétation	Antibiotique	CMI	Interprétation
Test céfoxitine screen			Clindamycine	0,25	S
Oxacilline	1	S	Quinupristine/dalfopristine	0,5	S
Kanamycine	<= 4	S	Tétracycline	<= 1	S
Gentamicine	<= 0,5	S	Acide fusidique	8	R
Lévofloxacine	0,5	1	Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	<= 10	S
Vancomycine	<= 0,5	S	Fosfomycine	> 64	R
Téicoplanine	1	S	Linézolide	4	S
Daptomycine	0,5	S	Nitrofurantoïne	<= 16	S
Érythromycine	> 4	R	Rifampicine	<= 0,03	S
Résistance inductible à la clindamycine	NEG	-			

Figure 21. ATBgramme d'un *S. saprophyticus* isolé au laboratoire de Bactériologie de Nantes

C- Exploration de la base des données du CHU de Nantes

Afin d'étudier les infections à *S. saprophyticus*, nous avons analysé les données du CHU de Nantes entre 2015 et 2019 (82). Nous avons donc colligé les différentes données dans un tableau Excel et effectué des moyennes afin d'établir les profils des patients à risque et les caractéristiques des souches pathogènes de *S. saprophyticus* à l'hôpital.

1- Profils des patients

Les patients souffrant d'IU à *S. saprophyticus* ayant été pris en charge au CHU de Nantes entre 2015 et 2019 sont majoritairement des femmes. En effet, si l'on effectue la moyenne des 481 patients infectés au cours de ces différentes années, 95 % sont des femmes (Cf. Tableau 6, page 71).

L'âge moyen de ces patientes est de 27 ans et l'âge médian de 24 ans. Ces caractéristiques confortent les données épidémiologiques évoquées précédemment concernant le risque d'infection chez les jeunes femmes sexuellement actives. L'âge moyen des hommes est de 28 ans mais avec des extrémités d'âge beaucoup moins étendues que chez les femmes (Cf. Tableau 6, page 71).

Tableau 6. Sexe et âge des patients infectés au CHU de Nantes entre 2015 et 2019

	2019	2018	2017	2016	2015	Moyenne des années compilées
Nombre de femmes (F)	107	82	99	90	81	
Nombre d'hommes (H)	6	6	2	3	5	
Nombre de patients	113	88	101	93	86	
Nombre de femmes (%)	95%	93%	98%	97%	94%	**95%**
Nombre d'hommes (%)						
Moyenne âge F (ans)	26.32	28.01	24	28	27	**27**
Médiane âge F	23	23.5	23	26	23	24
Ext min age F	6	10	7	10	14	9
Ext max age F	73	71	57	69	67	67
Moyenne âge H (ans)	29.83	28.00	34	26	22	**28**
Médiane âge H	22.5	21	34	27	21	25
Ext min age H	20	13	25	22	11	18
Ext max age H	52	61	44	30	30	43

Durant ces cinq années confondues, les patients infectés par *S. saprophyticus* ont majoritairement été retrouvés dans les mêmes unités de soin du CHU de Nantes : service des urgences patient debout, service des urgences médecine, et aux urgences obstétriques (Cf. Annexe 1, pages 95-99).

Les patients ont tous effectué un ECBU afin de confirmer le DG. Le mode de prélèvement des urines a été réalisé dans 94 % des cas en milieu de jet (Cf. Tableau 7). Les bonnes conditions de recueil des urines ont été respectées. Cet examen nous a permis d'analyser la cytologie et la bactériologie des patients malades (83).

Tableau 7. Mode de prélèvement des urines des patients infectés au CHU de Nantes entre 2015 et 2019

Modes de prélèvement	2019	2018	2017	2016	2015	Moy des années compilées
MIJ	109	87	94	85	79	
MIJ (%)	96.46	97.75	93.07	91.4	91.86	**94.108**
SONDAR	1	0	0	0	0	
SOND	1	1	1	4	1	
NP	2	0	3	3	5	
Z-AUTR	0	1	0	0	0	
NON RENSEIGNE	0	0	3	1	1	
NB TOTAL PATIENTS	**113**	**89**	**101**	**93**	**86**	

Les cellules identifiées lors d'une cytologie sont les GB et les globules rouges (GR) (83). Nous avons analysé les données du CHU de Nantes concernant ces deux types de cellules. Physiologiquement, le taux de leucocyturie (GB dans les urines) est inférieur à 10 000 unités/mL d'urine (ou 10/mm^3) (83). Dans les données du CHU de Nantes, la moyenne de la leucocyturie des cinq années compilées est de 1508/mm^3. Chez les hommes, ce taux est nettement inférieur puisqu'il est de 843/mm^3 (Cf. Tableau 8, page 72).

Ces taux anormalement élevés (> 10/mm^3) traduisent donc d'un état inflammatoire de l'organisme en réponse à une infection des voies urinaires (83).

L'ECBU révèle également l'hématurie c'est-à-dire le nombre de GR dans les urines. Physiologiquement, le taux d'hématurie est inférieur à 1000 unités/mL d'urine (ou 1/mm^3) (83). Dans les données des patients de Nantes, le taux d'hématies s'élève en moyenne à 918/mm^3 et est également beaucoup plus faible chez l'homme avec un taux moyen de 166/mm^3 (Cf. Tableau 8). Toute présence de GR avec un taux supérieur au seuil est signe d'infection (83).

La bactériologie des patients est également analysée grâce à l'ECBU. La majorité des échantillons de ces cinq années montre une bactériurie très importante puisque 84 % présente ≥ 10^5 UFC/mL (Cf. Tableau 8). Rappelons que le seuil significatif de bactériurie pour les IU à *S. saprophyticus* est de 10^3 UFC/mL pour les femmes comme pour les hommes (Cf. Tableau 5, page 37).

Tableau 8. Cytologie et bactériologie des patients infectés au CHU de Nantes entre 2015 et 2019

Moyenne polynucléaires (PN) (/ mm3)	1356	1505	1276	1972.96	1431.82	**1508**
Médiane PN	649	639	526	598	537	590
Ext min PN	14	17	4	4	3	8
Ext max PN	19724	11879	10916	30660	18517	18339
Moyenne PN H (/ mm3)	1210	602	70	1541.333333	793	**843**
Médiane PN H	368	492	70	1037	411	476
Ext min PN H	144	30	4	145	8	66
Ext max PN H	5077	1549	136	3442	1938	2428
Moyenne globules rouges (GR) (/ mm3	555	1158	772.92	973.03	1131.58	**918**
Médiane GR	81	123	117	70	103	99
Ext min GR	2	1	1	1	1	1
Ext max GR	7796	19066	17793	37024	56705	27677
Moyenne GR H (/ mm3)	168	318	6.5	187	148	**166**
Médiane GR H	78	120	6.5	196	43	89
Ext min GR H	5	10	2	39	4	12
Ext max GR H	676	999	11	326	356	474

Bactéiurie	**2019**	**2018**	**2017**	**2016**	**2015**	**Moy des années compilées**
10^3 UFC/mL	1	2	1	0	1	
10^3 UFC/mL (%)	0.89%	2%	1%	0%	1%	1.1%
10^4 UFC/mL	33	11	11	14	6	
10^4 UFC/mL (%)	29.46%	12%	11%	15%	7%	15.0%
10^5 UFC/mL	0	7	28	29	31	
10^5 UFC/mL (%)	**0%**	**8%**	**28%**	**32%**	**36%**	**21%**
> 10^5 UFC/mL	78	69	61	49	48	
> 10^5 UFC/mL (%)	**69.64%**	**78%**	**60%**	**53%**	**56%**	**63%**
NB TOTAL PATIENTS	112	89	101	92	86	

2- Caractéristiques des souches pathogènes de *S. saprophyticus*

Comme évoqué précédemment, l'ATBgramme permet de connaitre la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à un ATB. L'analyse des données du CHU de Nantes nous a permis de déterminer le pourcentage de résistance moyenne des souches de *S. saprophyticus* à plusieurs ATBs.

Sur toutes les souches pathogènes isolées, 100 % présentent une résistance à la FOS (Cf. Tableau 9). Ce résultat était attendu puisque *S. saprophyticus* présente une résistance naturelle à cet ATB comme nous l'avons déjà évoqué (12).

97 % des patients possèdent des souches résistantes à l'FA (Cf. Tableau 9) et confirment donc ce que nous avons pu aborder précédemment (12).

La résistance à l'E est retrouvée chez 54 % des souches bactériennes (Cf. Tableau 9), ce qui ne constitue pas un ATB de première intention, notamment dans les IU.

Toutes les souches bactériennes sont naturellement sensibles aux FT, comme mentionné précédemment. Les autres ATBs sont en grande majorité efficaces vis-à-vis des souches de *S. saprophyticus* avec de faibles pourcentages de résistance (Cf. Tableau 9).

La base de données du CHU de Nantes confirme donc les caractéristiques générales que nous avions déjà évoquées concernant la bactérie *S. saprophyticus*. Elle nous apporte des données concrètes propres à notre région.

Tableau 9. Résistance à différents ATBs des souches de *S. saprophyticus* isolées au CHU de Nantes entre 2015 et 2019

Résistance (%)	2019	2018	2017	2016	2015	Moy des années compilées
OX (oxacilline)	0%	2%	4%	0%	4%	2%
K (kanamycine)	0%	0%	0%	1%	0%	0%
TM (Tobramycine)	0%	0%	0%	1%	0%	0%
GM (Gentamycine)	0%	0%	0%	1%	0%	0%
OFX (Ofloxacine)	1%	1%	0%	0%	1%	1%
E (Erythromycine)	53%	62%	57%	50%	48%	54%
L (Lincomycine)	7%	8%	5%	8%	1%	6%
PT (Pristinamycine)	1%	0%	1%	1%	0%	1%
RA (Rifampicine)	1%	1%	0%	0%	1%	1%
FA (Acide fusidique)	99%	100%	98%	97%	91%	97%
FOS (Fosfomycine)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
TE (Tetracycline)	9%	8%	13%	5%	8%	9%
FT (Furanes)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
SXT (Trimetroprime-Sulfaméthozaxole)	2%	1%	0%	0%	2%	1%
LZD (Linézolide)	1%	1%	1%	0%	0%	1%
VA (Vancomycine)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TEC (Téicoplanine)	0%	0%	1%	0%	0%	0%

V- Prise en charge des différentes infections urinaires

Lors d'une IU, le choix de l'antibiothérapie est très important afin d'assurer une évolution favorable à l'infection et une guérison du patient. Le traitement sera choisi en fonction de plusieurs critères par ordre d'importance (31) :

- Les sensibilités et les spectres de l'ATB vis à vis de la ou des bactéries responsables ;
- L'efficacité du traitement choisi dans les études cliniques ;
- La tolérance du traitement et ses effets indésirables ;
- Les effets écologiques du traitement ;
- Le coût du traitement ;
- La disponibilité des molécules.

A- Prise en charge des cystites

1- Cystite aiguë simple

Après avoir établi le DG de cystite aiguë simple chez une jeune femme sans FR avec une BU positive, une antibiothérapie probabiliste est mise en place avec comme objectif une amélioration des symptômes (45). Selon les recommandations de la SPILF de 2018, l'ATB prescrit en première intention est la FOS-trométamol 3 g en dose unique (31,33,45) (Figure 22, page 75). Les souches de *E. coli* productrices de BLSE sont les bactéries majoritairement isolées d'IU et restent sensibles à cet ATB (31,45). Le pharmacien d'officine doit compléter la dispensation de ce médicament par quelques conseils associés : la prise de cet ATB doit se faire à distance des repas (environ deux heures), le meilleur moment de la journée étant au coucher après avoir été aux toilettes afin que l'ATB puisse agir toute la nuit.

L'ATB utilisé en seconde intention est la pivmécillinam 400 mg (soit deux comprimés) deux fois par jour pendant trois à cinq jours (33) (Figure 22, page 75).

Aucune analyse d'urine n'est indiquée en post-traitement chez ces patients (31). Mais lorsque les symptômes persistent après trois jours de traitement ou s'il y a une récidive dans les deux semaines, un ECBU est effectué afin de réévaluer le traitement ATB. Si la souche isolée est un *E. coli* producteur de BLSE, un ATBgramme sera effectué afin de tester la sensibilité à plusieurs ATBs. Le traitement prescrit sera alors soit de l'AMX-acide clavulanique pendant cinq à sept jours, soit du TMP ou du TMP-SXT pendant trois jours, selon la sensibilité de la souche (45,84).

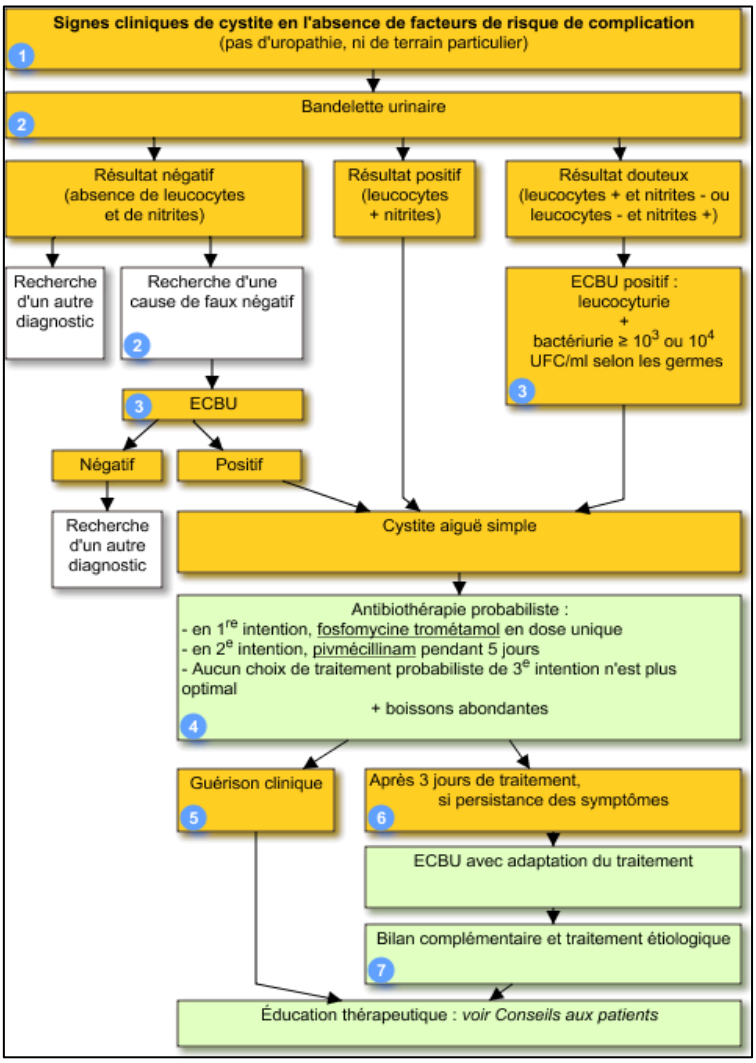


Figure 22. Recommandations pour le traitement d'une cystite aigue simple (84)

2- Cystite aiguë à risque de complication

Lorsqu'une cystite à risque de complication est suspectée, un ECBU est réalisé systématiquement lorsque la BU s'est révélée positive (84).

Le prescripteur a ensuite deux options :

- Si l'état du patient et ses FR de complication le permettent, l'antibiothérapie est différée de 24 à 48 heures et adaptée en fonction des résultats de l'ATBgramme (33,84) ; un traitement ATB sera initié avec par ordre de préférence (Figure 23, page 77) :
    - L'AMX pendant sept jours (33,84) ;
    - La pivmécillinam pendant sept jours (33,84) ;
    - La nitrofurantoïne pendant sept jours (33,84) ;
    - La FOS-trométamol en trois doses à J1, J3 et J5 (hors autorisation de mise sur le marché (AMM)) (33,84) ;
    - Le TMP pendant cinq jours (hors AMM) (33,84).
- Si la PEC ne peut pas être différée, un traitement probabiliste est mis en place avec par ordre de préférence (Figure 23, page 77) :
    - La nitrofurantoïne pendant sept jours en l'absence d'une IR (33,84) ;
    - La FOS-trométamol en trois doses à J1, J3 et J5 (hors AMM) (33,84).

  Le traitement sera ensuite adapté à l'ATBgramme le plus rapidement possible et en appliquant les critères de choix du traitement différé.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas de persistance des symptômes après trois jours de traitement ou de récidive dans les deux semaines (84).

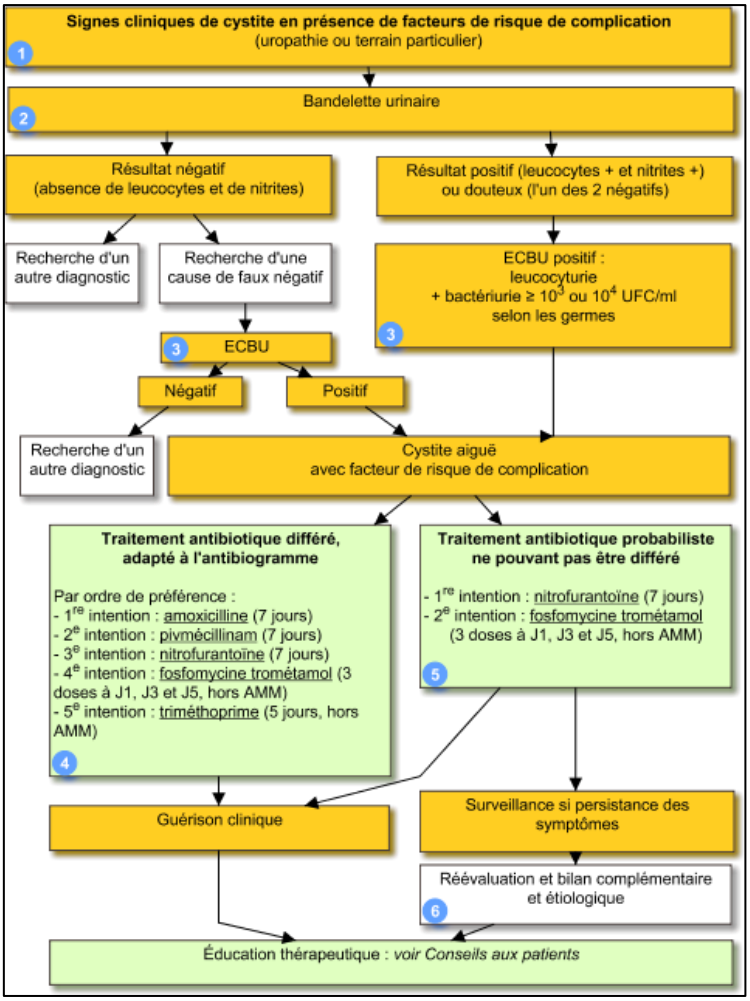


Figure 23. Recommandations pour le traitement d'une cystite aiguë simple à risque de complication (84)

3- Cystite aiguë récidivante

Comme nous l'avons mentionné précédemment et d'après la SPILF, une cystite est récidivante s'il y a eu au moins quatre épisodes dans une même année (49). En l'absence de FR de complication, une BU est effectuée à chaque épisode et un ECBU seulement au premier épisode de récidive. Cet examen sera également prescrit en présence de FR de complication (84).

Le traitement sera similaire à un traitement d'une cystite aigue simple pour les femmes sans FR de complication à l'exception de la nitrofurantoïne qui n'est pas recommandée dans ce type d'IU (84). Pour celles possédant des FR de complication, une PEC pluridisciplinaire sera nécessaire (84).

Le premier traitement des cystites aigues récidivantes concerne l'éducation du patient et les règles hygiéno-diététiques associées. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, les habitudes de vie jouent un rôle important dans l'incidence des IU en général et particulièrement dans celle des récidives. Le fait de boire suffisamment et régulièrement, d'avoir des mictions non retenues et après tout rapport sexuel, de régulariser son transit, etc. sont toutes des recommandations que les pharmaciens d'officine doivent communiquer à leurs patientes.

Les différentes prophylaxies non médicamenteuses telles que la canneberge ou le D-mannose n'ont pas démontré d'effet significatif au point de vue scientifique. Toutefois, elles peuvent être également conseillées aux patients susceptibles de développer des cystites aiguës récidivantes (31,84). Les probiotiques intravaginaux utilisés à raison d'une à deux fois par semaine, peuvent également être envisagés bien que les études scientifiques n'aient pas conclu totalement en leur efficacité dans la prévention des cystites aiguës récidivantes (31).

L'éducation de ces femmes doit également passer par la bonne utilisation des BU afin de s'autodiagnostiquer et d'être traitées le plus rapidement possible (84).

Si une cystite aigue est observée au minimum une fois par mois malgré le respect des règles hygiéno-diététiques, une antibioprophylaxie est proposée à la patiente. Le traitement est pris soit en continu pendant six mois, soit en prise unique à deux heures d'écart du rapport sexuel si les cystites récidivantes y sont liées (33,84) (Figure 24, page 79) :

- Le TMP 150 mg par jour (hors AMM) ou le TMP-SXT 80/400 mg par jour (hors AMM) (33,84) ;
- La FOS-trométamol 3 g tous les sept jours (hors AMM) (33,84).

Des examens complémentaires seront nécessaires dans le cadre de cystites aiguës récidivantes (Figure 24, page 79).

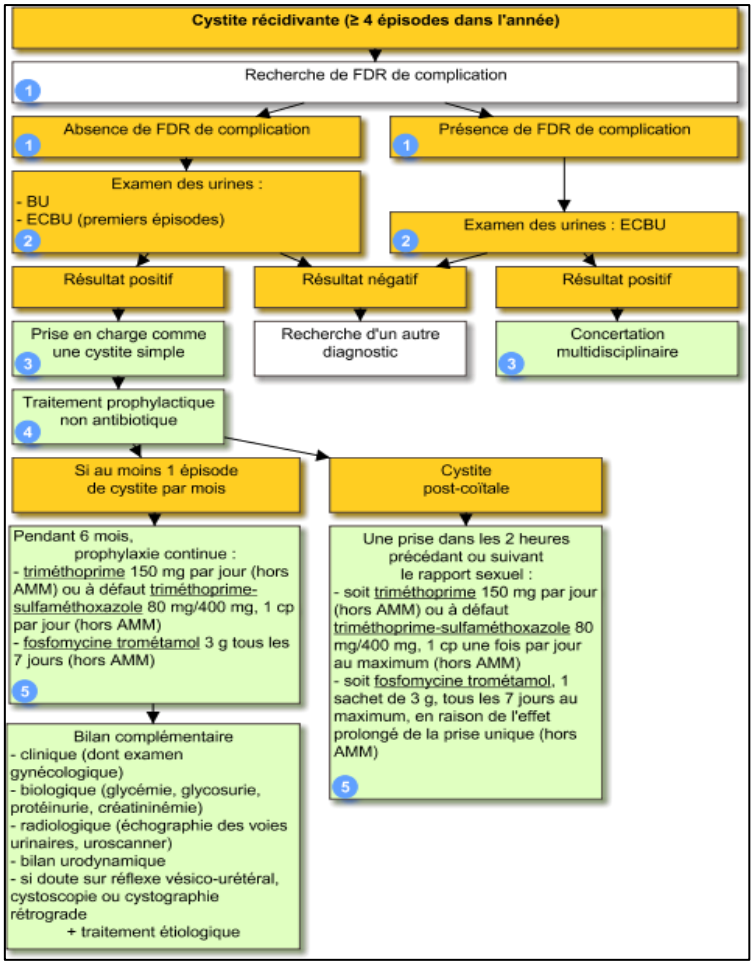


Figure 24. Recommandations pour le traitement d'une cystite aiguë récidivante (84)

B- Prise en charge des pyélonéphrites

Lors d'une suspicion de PN, un ECBU avec ATBgramme est initialement effectué avant toute antibiothérapie ; ce qui diffère des PEC des cystites aiguës. Le traitement d'une PNA dépend de deux paramètres très importants : la présence ou non de FR de complication et l'existence ou non de signes de gravité (45).

1- Pyélonéphrite aiguë simple

Le traitement ATB des PNA simples est un traitement probabiliste pris en ambulatoire :

- Une FQ par voie orale (VO) par ciprofloxacine ou lévofloxacine (33,85) ;
- Une C3G par voie intramusculaire (IM) par cefotaxime ou ceftriaxone, s'il y a eu une prise de FQ dans les six mois précédents (33,85).

2- Pyélonéphrite aiguë à risque de complication

Une PNA à risque de complication est PEC différemment selon l'état du patient :

- En ambulatoire comme une PNA simple si les FR sont maitrisés (Figure 25, page 81) ;
- A l'hôpital si ses FR ne sont pas maitrisables (Figure 25, page 81) avec un traitement probabiliste en bithérapie associant la ceftriaxone ou la céfotaxime en intraveineuse (IV) avec l'amikacine en IV (85).

La durée de traitement est de dix jours si l'évolution est favorable ou 14 jours sinon (33).

3- Pyélonéphrite grave

Une PN grave présente des signes de gravité tels que présentés dans la figure 25 (page 81). L'hospitalisation est nécessaire avec la mise en place du traitement probabiliste avec une bithérapie comme pour les PNA à risque de complication (85).

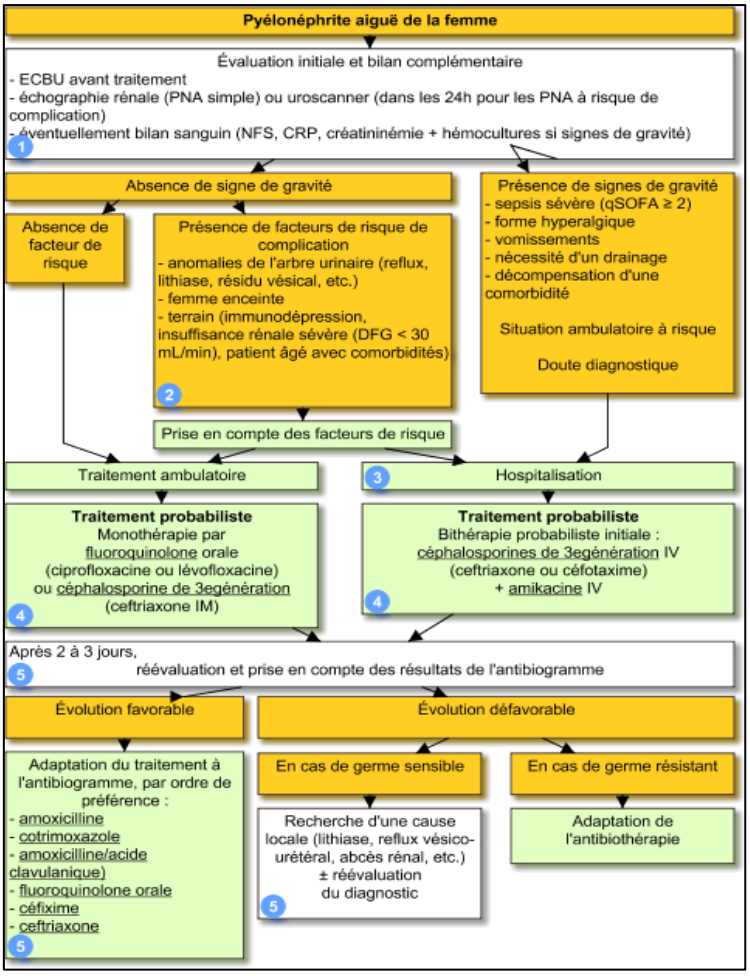


Figure 25. Recommandations pour le traitement des différentes pyélonéphrites (85)

C- Prise en charge des IU masculines

Une BU positive conforte le DG mais un ECBU est systématiquement réalisé lors de la suspicion d'une IU chez l'homme.

La PEC du patient dépend de son état (Figure 26, page 82). Elle se fait en ambulatoire en l'absence de critères de gravité (45,86). Un traitement est mis en place, soit en différé après le résultat de l'ECBU si le patient est pauci-symptomatique, soit en monothérapie probabiliste si l'état du patient ne le permet pas. Les ATB recommandés sont :

- Une FQ par VO par ciprofloxacine ou lévofloxacine (33,86) ;
- Une C3G en IM par ceftriaxone s'il y a eu une prise de FQ dans les six mois précédents (33,86).

Les IU masculines avec des critères de gravité nécessitent une PEC hospitalière et les ATB recommandés sont les mêmes que pour les PN :

- Une FQ par VO ou par voie IV (86) ;
- Une C3G en IV par ceftriaxone ou céfotaxime s'il y a eu une prise de FQ dans les six mois précédents (86).

La durée totale du traitement varie de deux à quatre semaines selon l'évolution du tableau clinique. Il sera inéluctablement réévalué après deux-trois jours de traitement avec possibilité d'un relai par VO par FQ ou STX-TMP (86).

Un ECBU n'est recommandé qu'en cas de persistance d'une fièvre après 72 heures de traitement ATB ou de la survenue de critères de gravité (45,86).

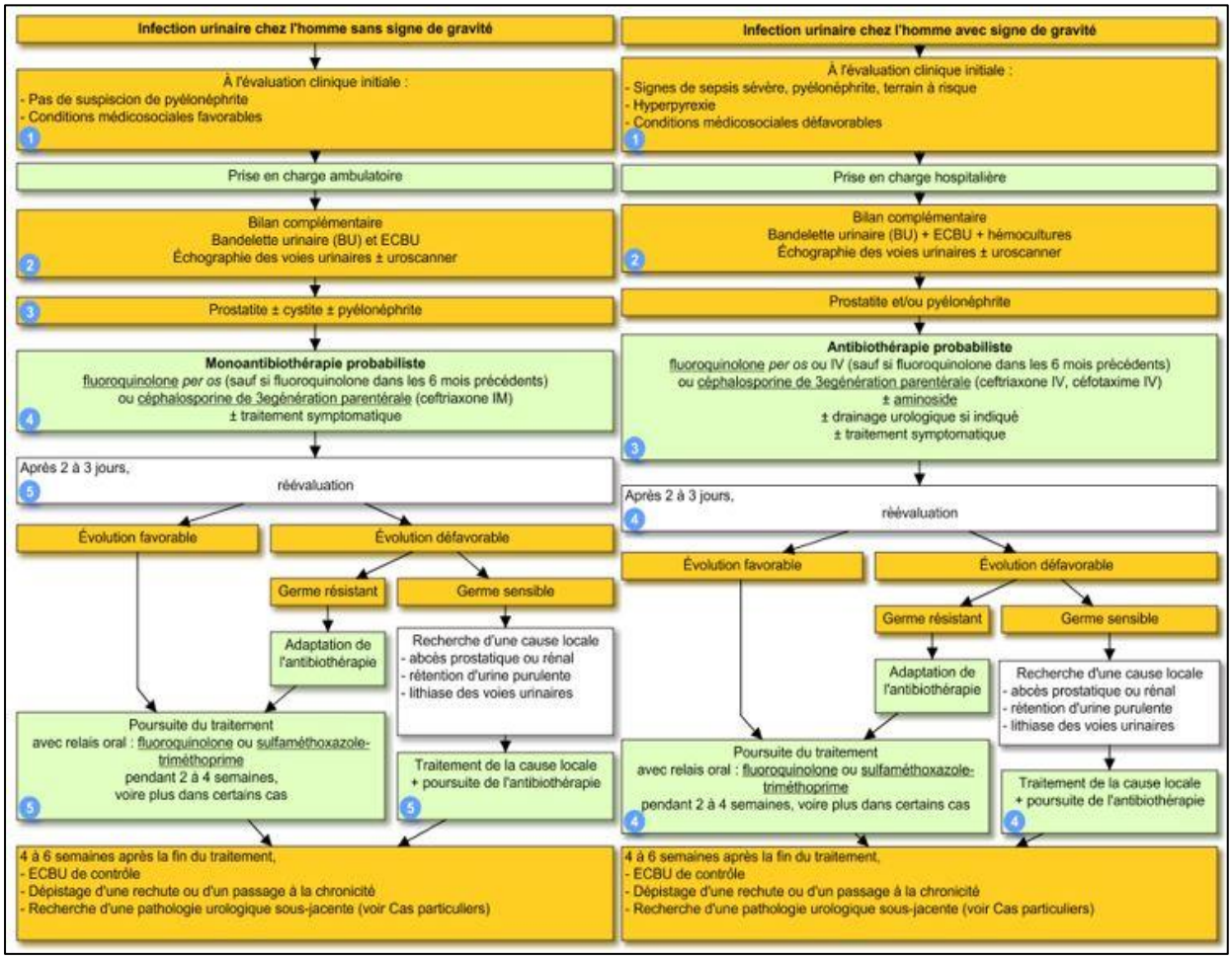


Figure 26. Recommandations pour le traitement des infections urinaires masculines (86)

D- Recommandations pour les infections urinaires à *S. saprophyticus*

Les IU à *S. saprophyticus* doivent être prises en charge selon les schémas de résistance connus. Comme nous l'avons déjà mentionné, les souches pathogènes de *S. saprophyticus* possèdent une résistance naturelle à la FOS (77). Les recommandations pour les cystites aiguës simples ne peuvent donc pas être suivies dans ce type d'IU. Il est donc recommandé d'adapter l'antibiothérapie en cas de suspicion de cystite chez une jeune femme avec des nitrites négatifs à la BU.

L'ATB recommandé en première intention dans les cystites aiguës simples à *S. saprophyticus* est la nitrofurantoïne 100 mg (VO) à deux prises par jour pendant cinq jours (76). Le TMP/SXT 160 mg/800 mg (VO) à deux fois par jour pendant trois jours peut être utilisé en relai de la nitrofurantoïne dans les cystites aiguës sans risque de complication (76,87). La pivmécillinam est recommandée en seconde intention dans ce type d'IU à *S. saprophyticus* (87).

L'ATB utilisé en première intention dans les cystites aiguës à risque de complication est également la nitrofutantoïne 100 mg (VO) à deux prises par jour mais pendant sept jours (76). Une FQ efficace sur les souches de *S. saprophyticus* peut être utilisée en seconde intention (76,87).

Lors du DG d'une PNA à *S. saprophyticus*, une FQ efficace sur cette bactérie est recommandée (87,88).

Il est important de préciser que de nombreuses IU à *S. saprophyticus* sont traitées avec une antibiothérapie inefficace due à l'étiologie non prise en compte lors de la PEC initiale (87).

VI- Alternative aux antibiotiques

L'émergence de multi-résistances de bactéries aux ATBs prescrits dans les IU entraîne des pathologies récidivantes et des risques de complications dues aux échecs de traitement. Des alternatives aux β-lactamines, FQ ou encore à la FOS semblent être une solution afin de limiter leurs utilisations massives et parfois inappropriées aux bactéries responsables d'IU (89,90).

De nombreuses études ont montré l'efficacité des HE face à certaines souches bactériennes. L'activité inhibitrice voire bactéricide envers *S. saprophyticus* sera particulièrement étudiée dans cette partie.

A- Aromathérapie

L'aromathérapie est l'utilisation de composés aromatiques des plantes (HE et essences aromatiques) dans la prévention et/ou le traitement de maux, infections, etc. La technique d'extraction la plus couramment utilisée et la plus conservatrice en terme de qualité est la distillation à la vapeur d'eau (91,92). Les HE sont considérées comme les principaux principes actifs (PA) des plantes (92) et sont présentées sous la forme de liquides odorants et volatils. Elles sont composées de plusieurs dizaines de composants différents et responsables de leurs multiples propriétés (89).

En effet, les HE possèdent de nombreuses propriétés biologiques : anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-microbiennes, etc. Dans cette thèse, c'est la vertu anti-bactérienne qui nous intéresse. La littérature rapporte que certaines HE sont autant voire plus efficaces que certains ATBs dans le traitement d'IU non compliquées (89,90,93).

Plusieurs HE sont réputées comme ayant des propriétés anti-bactériennes. Nous retrouvons principalement :

- La cajeput, *Melaleuca cajeputi*, avec comme molécules principales le 1-8-cinéol et le α-terpinéol (89,93) ;
- La citronnelle (ou lemongrass), *Cymbopogon sp.*, avec comme molécules principales le géranial et le néral (89) ; Elle est efficace contre *E. coli*, *S. aureus* (SARM) et *K. pneumoniae* avec des CMI de l'ordre du µg/mL (94) ;

- L'arbre à thé (ou tea tree), *Melaleuca alternifolia*, avec comme molécules principales le terpinène-4-ol et le γ-terpinène (89,93) ;
- Le thym, *Thymus vulgaris*, avec comme molécules principales le linalol ou le thymol selon le chémotype, la carvacrol et le terpinène-4-ol (89,93,95).

Des études montrent que les HE de cajeput, de citronnelle, d'arbre à thé et de thym possèdent une activité bactéricide vis-à-vis des souches de *S. saprophyticus* (89). Comme nous l'avons expliqué pour les ATB, les HE possèdent également leur propre CMI. Les quatre HE efficaces contre *S. saprophyticus* présentent une CMI similaire comprise entre 0,78 et 1,56 mg/mL (89).

- La camomille de Chine (ou Chrysanthème d'Inde), *Chrysanthemum indicum*, possède une action anti-bactérienne envers de nombreuses bactéries dont *S. saprophyticus* (96) ;
- Le cumin, *Cuminum cyminum*, est efficace contre certains uropathogènes avec une meilleure efficacité chez les bactéries à Gram négatif (97) ;
- Le citron jaune, *Citrus limon* possède des propriétés anti-batériennes connues (98), cependant son mécanisme sur les IU ne semble pas élucidé ;
- La cannelle de Ceylan, *Cinnamomum zeylanicum*, est efficace sur des souches pathogènes d'*E. coli* sensible et multirésistante d'après des expériences effectuées par le Pr CORVEC Stéphane il y a plusieurs années (Figure 27) ; elle est également efficace sur des souches de S. aureus (93) ;
- Le romarin, *Rosmarinus officinalis*, est inhibiteur de plusieurs souches bactériennes isolées dans les IU et particulièrement de bactéries à Gram positif (93,99).

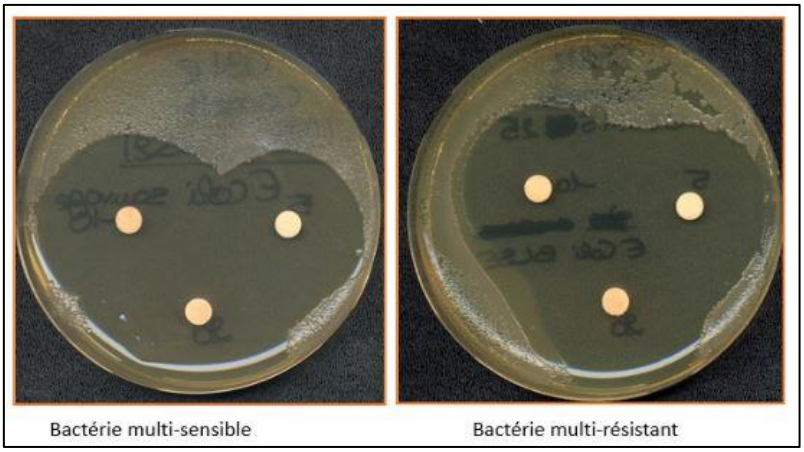


Figure 27. Aromatogramme de souches isolées d'*E. coli* sensible et multirésistante

Il est possible d'observer une activité anti-bactérienne synergique lorsque certaines HE sont combinées ensembles. En associant le thym et l'arbre à thé, certains auteurs ont obtenu une CMI diminuée de huit fois par rapport à l'utilisation de ces composants organiques seuls (89). Des CMI largement diminuées ont également été observées en combinant des HE et des ATB à des plus faibles concentrations (89).

L'efficacité de ces HE pourrait donc soit être une alternative aux ATB, soit permettre une diminution de ces traitements en les associant aux HE. L'aromathérapie peut donc être un moyen de lutter contre les résistances aux ATBs (90,93,95). Une prise par VO serait la meilleure option afin d'obtenir une concentration efficace dans la vessie lors de l'élimination rénale des HE encapsulées (89,100). Cependant, il est important de demander conseil à son pharmacien avant d'utiliser l'aromathérapie puisque les HE possèdent des effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi propres à chacune (93,95).

B- Aromatogrammes

L'aromatogramme est une méthode basée sur l'antibiogramme qui est utilisée afin d'évaluer l'activité antibactérienne d'une HE. Cette technique repose sur la capacité des HE à diffuser dans un milieu solide (milieu gélosé étalé sur une boite de pétri) en présence d'une bactérie. La diamètre de diffusion de l'HE permettra de déterminer la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à cette dernière (95).

Au sein du service de Bactériologie de Nantes, nous avons décidé de tester plusieurs HE sur une souche clinique pathogène de *S. saprophyticus* isolée d'une patiente ayant contracté une IU.

1- Matériel et méthodes

a- Préparation de la souche bactérienne

Nous avons tout d'abord sélectionné un échantillon d'urine collecté auprès d'une patiente symptomatique et pour laquelle nous avons confirmé la présence d'un uropathgogène.

L'isolement d'une souche bactérienne se fait grâce à la méthode des stries qui consiste à étaler 10 µL d'urine à la surface d'une gélose chromogène (Figure 28).

La boite de pétri est ensuite incubée pendant 24 heures à 37 °C afin d'observer le développement bactérien. Après 24h, nous avons procédé à l'identification des colonies présentes sur cette gélose. Dans ce cas précis, la bactérie s'avérait être un *S. saprophyticus*.

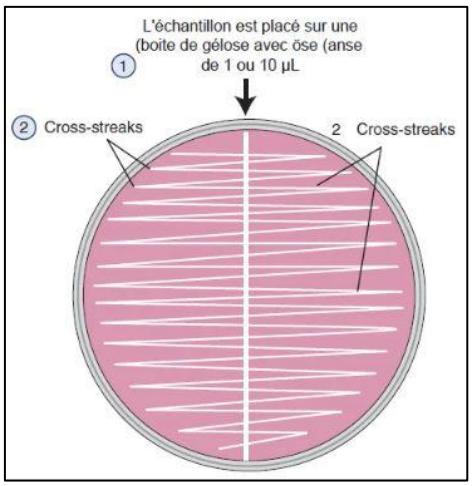


Figure 28. Méthode d'ensemencement en stries d'un échantillon d'urine (101)

b- Préparation de l'inoculum

Une fois la bactérie identifiée, une colonie a été prélevée sur la gélose à l'aide d'un écouvillon stérile et mise dans un tube à essai rempli d'eau distillée. La densité de l'inoculum a été mesurée entre 0,58 et 0,63 McFarland (Mcf) correspondant à un inoculum standardisé.

c- Préparation de l'aromatogramme

Pour notre expérience d'aromatogramme, nous avons sélectionné quatre HE déjà étudiées dans la littérature et considérées comme ayant une efficacité anti-bactérienne significative sur les bactéries à Gram positif, incluant *S. saprophyticus*. Ces HE sont le romarin, le thym à thymol, l'arbre à thé et le citron jaune pour lequel nous avons des études contradictoires sur son efficacité (89,94,98). Nous avons récupéré des flacons d'HE issus de la marque Phytosun Arôms®.

L'inoculum de *S. saprophyticus* a été étalé sur sept géloses Mueller-Hinton à l'aide d'un écouvillon stérile et selon la méthode des quadrans (Figure 29).

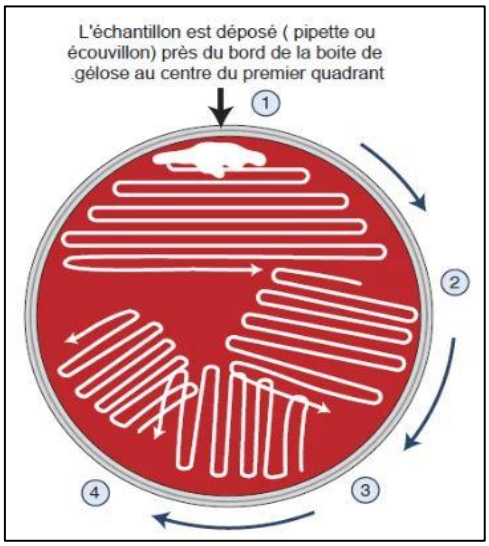


Figure 29. Méthode de l'ensemencement en quadrants d'un isolat de *S. saprophyticus* (101)

La première boite de pétri a été composée d'ATBs sélectionnés en fonction de leur action sur *S. saprophyticus*. Les zones d'inhibition autour des disques d'ATBs ont permis d'analyser les aromatogrammes et d'établir une comparaison. Quatre disques imprégnés d'ATBs en quantité standardisée ont composé l'antibiogramme :

- 100 µg de nitrofurantoïne ;
- 5 µg de lévofloxacine ;
- 200 µg de FOS ;
- 1,25/23,75 µg de SXT/TMP.

Afin d'effectuer les aromatogrammes, 10 µL d'une HE ont été imprégnés sur un disque vierge. Ce disque de papier buvard a ensuite été déposé sur une boite de pétri :

- L'HE de romarin sur la boite n°2 ;
- L'HE de thym à thymol sur la boite n°3 ;
- L'HE d'arbre à thé sur la boite n°4 ;
- L'HE de citron jaune sur la boite n°5.

Sur les deux dernières boites de pétri, nous avons souhaité analyser les possibles synergies entre plusieurs HE comme certains auteurs l'ont évoqué (89). En Bactériologie, l'association d'ATBs s'avère courante et possède de nombreux avantages :

- Un spectre d'activité anti-bactérienne élargi grâce à une meilleure efficacité bactéricide ; les deux ATBs réunis s'avèrent plus efficaces que chaque ATB étudié séparément (102,103) ;
- Une diminution des dosages des ATBs pour une même efficacité et donc une diminution d'effets indésirables des ATBs (102,103) ;
- Une diminution de résistances des bactéries à ces associations d'ATBs (102,103).

Une synergie entre deux ATBs ou deux HE est facilement observable. Nous remarquons un halo visible entre deux zones d'inhibition autour des disques d'ATBs (Figure 30) ou des HE (Figure 27 page 85).

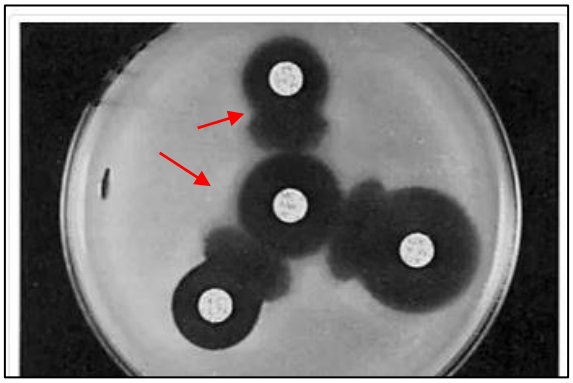


Figure 30. Action synergique d'ATBs au sein d'un ATBgramme (102)

Afin de réaliser cette expérience avec les HE, nous avons déposé deux disques par boite, imprégnés chacun d'une HE. Nous avons décidé de tester :

- Les HE d'arbre à thé et de romarin sur la boite n°6 ;
- Les HE de thym à thymol et de citron jaune sur la boite n°7.

Les sept boites de pétri ont ensuite été incubées pendant 24 heures à 37 °C.

2- Résultats

Après 24 heures d'incubation, nous avons observé les différentes zones d'inhibition des ATBs de la boite n°1. Comme nous pouvons le voir sur la figure 31, la souche pathogène est totalement résistante à la FOS (disque 4). Les trois autres ATBs présentent des zones d'inhibition importantes et sont donc efficaces vis-à-vis de la souche pathogène isolée.

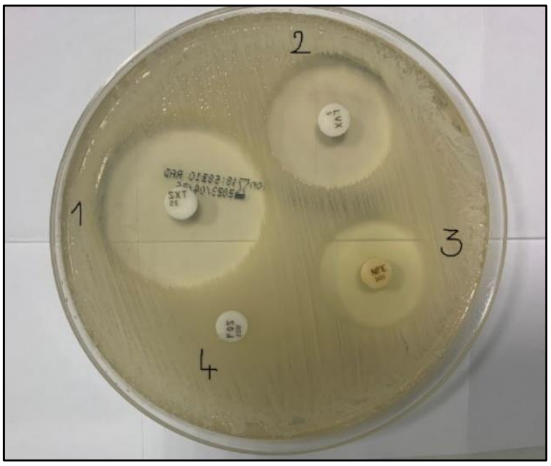


Figure 31. ATBgramme d'une souche isolée de *S. saprophyticus*

Les résultats des aromatogrammes sont présentés sur la figure 32 page 91. L'HE de romarin (boite n° 2) ne présente aucune efficacité vis-à-vis de la souche pathogène de *S. saprophyticus*. Tout comme pour la FOS (Figure 31), nous n'observons pas de zone d'inhibition autour du disque.

L'HE ayant l'activité bactéricide la plus importante sur cet inoculum est le thym à thymol (boite n°3). En effet, la zone d'inhibition autour du disque est aussi grande voire même supérieure à celles observées sur l'antibiogramme (Figure 31). Nous ne parlerons pas de CMI dans le cas de notre expérience puisque la concentration de nos HE n'a pas été calculée.

L'HE d'arbre à thé (boite n° 4) possède une légère action inhibitrice de l'activité bactérienne mais ne semble pas assez suffisante pour éliminer *S. saprophyticus*.

L'HE de citron jaune (boite n° 5) s'avère totalement inefficace vis-à-vis de cette souche bactérienne et n'est donc pas une HE que nous retiendrons pour les IU à *S. saprophyticus*.

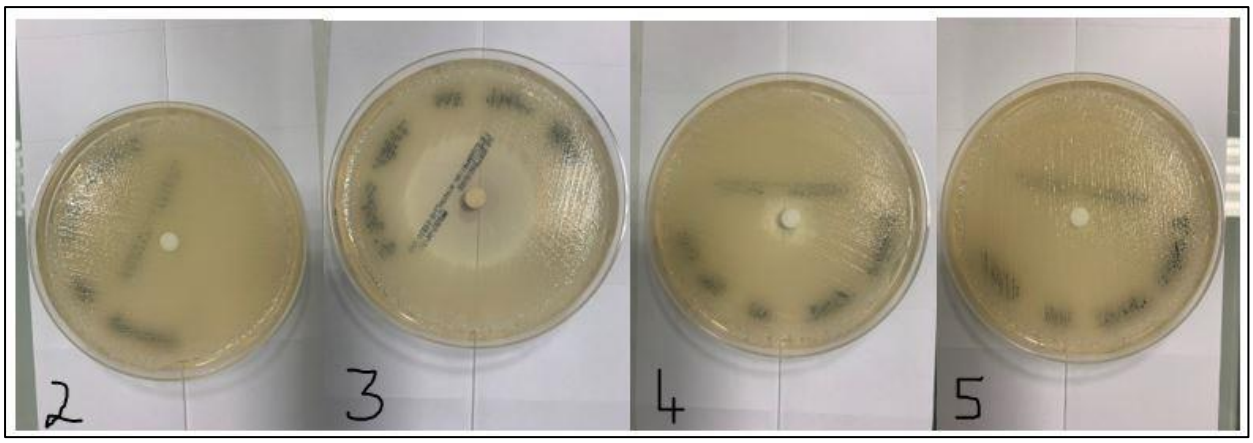


Figure 32. Aromatogrammes d'une souche isolée de *S. saprophyticus*
2. HE de romarin **3.** HE de thym à thymol **4.** HE d'arbre à thé **5.** HE de citron jaune

L'association d'HE n'a pas montré d'action synergique d'après les aromatogrammes de la figure 33. En effet, nous n'avons pas observé d'halo d'inhibition entre les HE d'arbre à thé et de romarin (boite n°6), ni entre celles de thym à thymol et de citron jaune (boite n°7) comme c'était le cas sur la figure 27 (page 85).

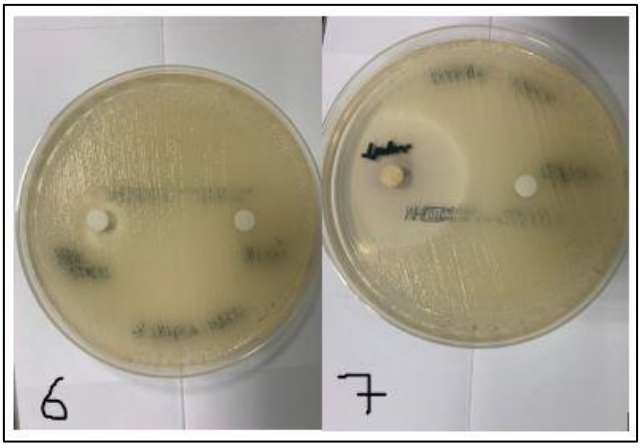


Figure 33 Associations d'HE dans des aromatogrammes d'une souche isolée de *S. saprophyticus*
6. Association d'HE d'arbre à thé et de romarin
7. Association d'HE de thym à thymol et de citron jaune

3- Discussions

Les aromatogrammes établis au laboratoire de Bactériologie de Nantes ont donné des résultats différents de ce que nous avons pu lire dans les études (89,99) . Les HE de citron jaune et de romarin n'ont montré aucune action bactéricide contre la souche isolée de *S. saprophyticus*. Toutefois, il faudrait tester plusieurs autres souches pathogènes afin de compléter notre expérience et d'en conclure à l'inactivité de ces deux HE.

L'HE d'arbre à thé considérée, d'après les auteurs, comme étant la plus efficace contre les bactéries uropathogènes (89), n'a révélé qu'une faible activité inhibitrice et aucune action synergique avec l'HE de romarin. Notre expérience nous permet donc de pondérer les études précédemment effectuées et nous encourage à tester cette HE sur d'autres souches uropathogènes.

Par ailleurs, il est important de noter que les HE devraient être testées à différentes concentrations afin d'établir des CMI de ces huiles et de standardiser ces expériences.

L'activité anti-bactérienne de l'HE de thym à thymol vis-à-vis de la souche isolée de *S. saprophyticus* dépasse même le pouvoir anti-bactérien des ATBs testés lors de l'expérience. Cette efficacité s'explique par sa structure riche en monterpènes phénoliques (majoritairement le thymol) (90). Il faudrait compléter cette expérience afin d'en déduire la sensibilité de multiples souches pathogènes vis-à-vis de cette HE mais ces résultats préliminaires sont encourageants et nous permettent d'envisager une future alternative aux ATBs.

VII- Conclusion

Les IU font partie des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde et touchent principalement les femmes. En France, un tiers des jeunes femmes de 24 ans aura déjà présenté au moins une IU au cours de sa vie (104).

L'appareil urinaire dispose de multiples moyens de lutte contre les souches bactériennes. Toutefois, les uropathogènes possèdent de multiples FV qui augmentent leur pouvoir pathogène rendant le traitement des infections plus compliqué. *E. coli* reste la bactérie la plus fréquente mais les bactéries à Gram positif sont aujourd'hui devenues des pathogènes majeurs des IU. *S. saprophyticus* arrive d'ailleurs en deuxième place chez les jeunes femmes et représente jusqu'à 42 % des IU aiguës (24,76).

En France, les infections de l'appareil urinaire représente plus de 16 % des prescriptions d'ATBs de ville (105). La FOS est l'ATB de première intention dans les cystites aiguës simples que nous traitons en majorité dans les officines. Cependant, l'augmentation des IU à *S. saprophyticus* révèle un problème de Santé publique majeur puisque cet uropathogène est naturellement résistant à la FOS. Les jeunes femmes se voient prescrire de la FOS (sans ECBU en première intention) qui ne fonctionnera pas sur cette bactérie.

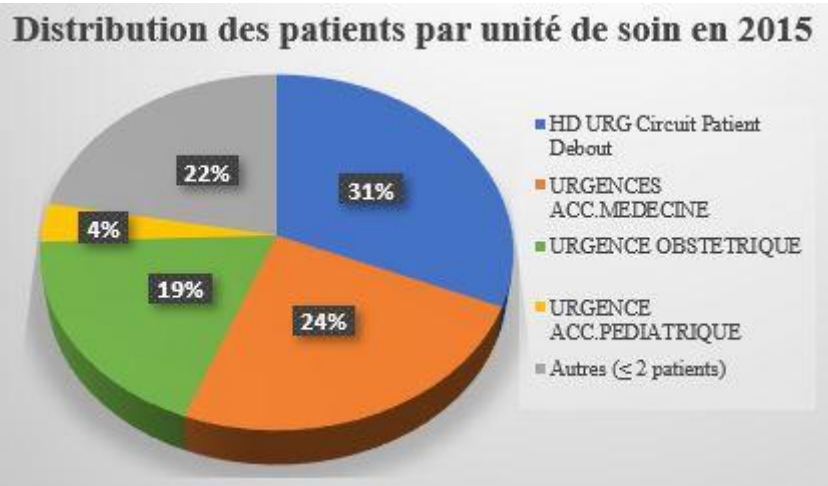
Les pharmaciens d'officine ont un rôle important à jouer. Ils et elles ont tout d'abord un rôle de prévention avec le rappel des règles hygiéniques chez les femmes sexuellement actives : miction régulière, miction après les rapports sexuels, etc. Ces jeunes femmes viennent régulièrement en pharmacie en début de cystites aiguës simples avant de prendre rendez-vous chez leur médecin. Les pharmaciens doivent orienter ces patientes vers l'utilisation de BU. Cet outil de DG permettra de confirmer l'IU mais il indiquera également l'éventuelle bactérie en cause (*S. saprophyticus* ne réduisant pas les nitrates en nitrites). Les pharmaciens de ville pourraient, lors d'une BU positive à nitrite négative, en informer le prescripteur afin qu'il ne prescrive pas de FOS. Cela permettrait d'éviter les échecs thérapeutiques et les éventuelles IU récidivantes qui en résulteront. Nous serons bientôt amenés à prescrire certains ATBs dans des indications bien spécifiques et nous devrons donc connaitre ce biomarqueur afin d'améliorer la PEC des patients.

Les pharmaciens d'officine ont également un rôle à jouer dans l'augmentation des résistances aux ATBs. Au Maghreb, l'aromathérapie est très développée et a su montrer de réels intérêts en infectiologie. Nous avons donc voulu apporter à cette thèse des résultats concrets d'aromatogrammes. Grâce à cette expérience, nous avons pu pondérer les résultats de certains auteurs mais nous avons surtout pu observer l'efficacité de l'HE de thym à thymol sur notre bactérie cible. Il faudrait tester le thym à thymol sur d'autres souches pathogènes de *S. saprophyticus* et analyser sa prise par VO afin d'en conclure sur son efficacité. L'avantage des HE est leur composition : nous y retrouvons des dizaines de molécules différentes, ce qui rend impossible pour une bactérie le développement de mécanismes de résistances. L'aromathérapie pourrait être donc être prise sur le long terme chez les jeunes femmes à risque sans entraîner de résistance à ce traitement.

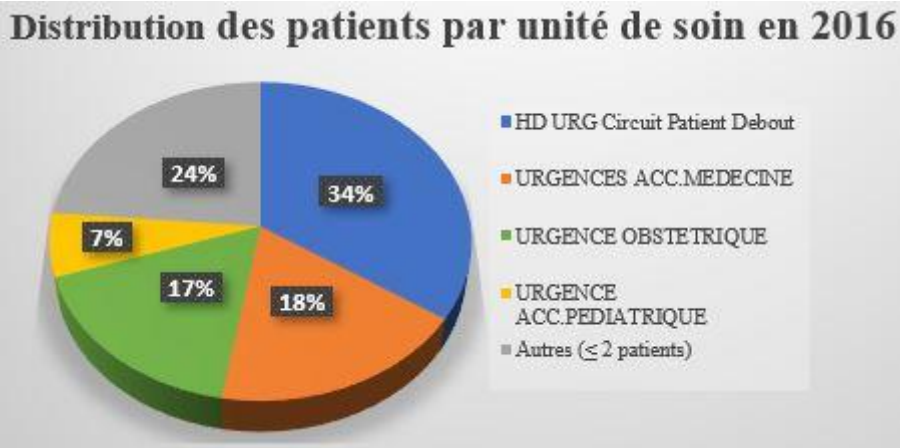
Annexes

Annexe 1

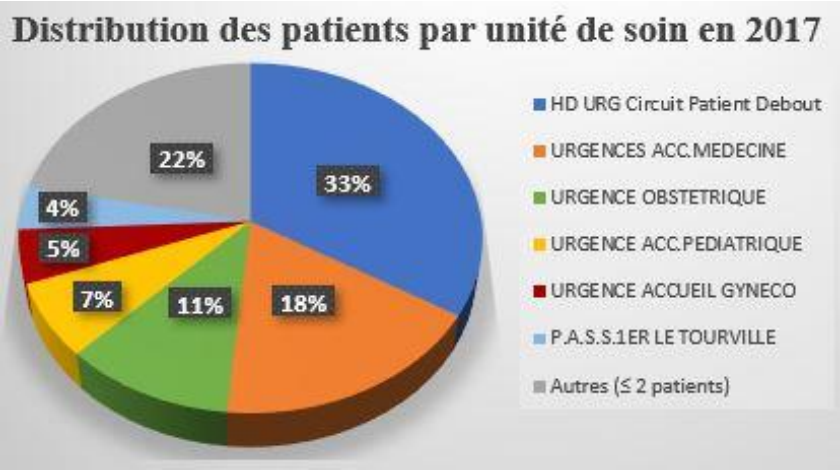
	A	B	C
1	**2015**	**Nb patiens dans cette unité de soins en 2015**	
2	HD URG Circuit Patient Debout	27	
3	URGENCES ACC.MEDECINE	21	
4	URGENCE OBSTETRIQUE	16	
5	URGENCE ACC.PEDIATRIQUE	3	
6	P.A.S.S.1ER LE TOURVILLE	2	
7	UROLOGIE CS	2	
8	MED.INT.CS.9N	2	
9	GYNECOLOGIE HC	2	
10	CENTRE PREL.LABO.3 E NORD	1	
11	CEGIDD - TOURVILLE (3eme Nord)	1	
12	SAUV HD URG	1	
13	BLOC OBSTETRICAL	1	
14	MEDECINE TRAV. HGRL	1	
15	ONCO.PEDIAT.HDJ 5E	1	
16	GYNECO. OBSTETRIQUE CS	1	
17	LABO BIO.DEV REPROD.HME	1	
18	CS GR.PNEUMO.HGRL	1	
19	CRLC-C052-CD.ONCO.MED.	1	
20	CCDE HC 3EME EST HD	1	
21	Autres (≤ 2 patients)	19	
22	**Somme totale**	**86**	



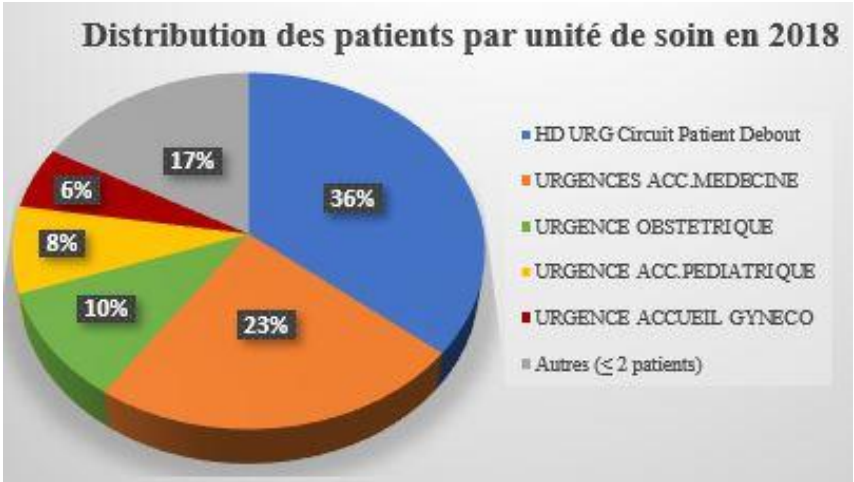
	A	B
1	**2016**	**Nb patients dans cette unité de soins en 2016**
2	HD URG Circuit Patient Debout	32
3	URGENCES ACC.MEDECINE	17
4	URGENCE OBSTETRIQUE	16
5	URGENCE ACC.PEDIATRIQUE	6
6	CEGIDD - TOURVILLE (3eme Nord)	2
7	LABO BIO.DEV REPROD.HME	2
8	REA.MED.RCB J.M.	2
9	CENTRE PREL.LABO.3 E NORD	1
10	URGENCE ACCUEIL GYNECO	1
11	SUIV.INTENS.GROSSESSE HME	1
12	OBSTETRIQUE HC - TPO	1
13	UMCA NEUROLOGIE HGRL	1
14	UROLOGIE CS	1
15	PSY.5 HOSP. TATI	1
16	MPR SPECIALISE NEURO 3 SUD	1
17	MPR LOCO 3NORD	1
18	NEURO-TRAUMATO. 1SUD	1
19	CENTRE PLANIF EDUC FAM.	1
20	CRTE HD	1
21	HEPATO.GAST.ENT.HDS	1
22	GYNECO. OBSTETRIQUE CS	1
23	REA.CHIR.POLYVALENTE	1
24	CRLC-C052-CD.ONCO.MED.	1
25	Autres (≤ 2 patients)	22
26	**Somme totale**	**93**



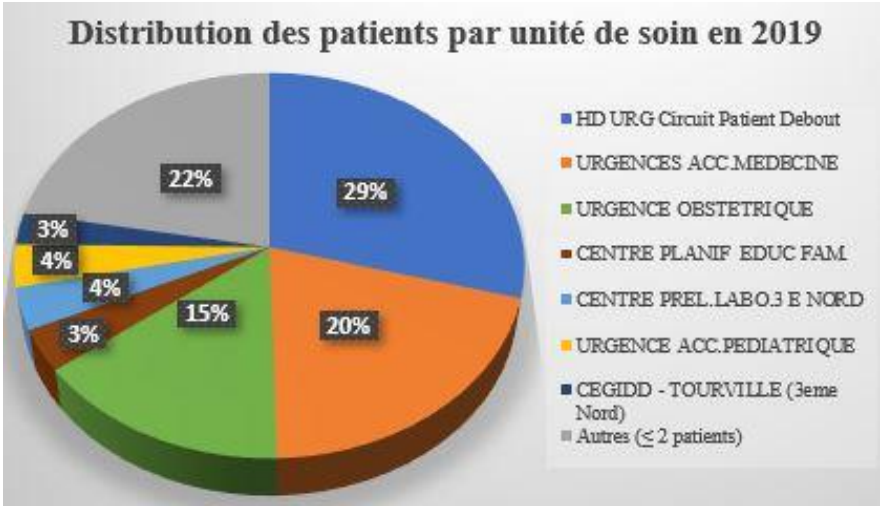
	A	B	C
1	**2017**	**Nb patiens dans cette unité de soins en 2017**	
2	HD URG Circuit Patient Debout	34	
3	URGENCES ACC.MEDECINE	18	
4	URGENCE OBSTETRIQUE	11	
5	URGENCE ACC.PEDIATRIQUE	7	
6	URGENCE ACCUEIL GYNECO	5	
7	P.A.S.S.1ER LE TOURVILLE	4	
8	CENTRE PLANIF EDUC FAM.	2	
9	CENTRE PREL.LABO.3 E NORD	2	
10	SUIV.INTENS.GROSSESSE HME	2	
11	CRLC-C030-ONCO.MED.JOUR	2	
12	GREFFES RENAUX CONSULT.	1	
13	CRLC-C050-CS.RADIO	1	
14	GROSSESSES HAUT RISQUE HC	1	
15	HEM.CLIN.HOSP.4SUD	1	
16	IMMUNO.NEPHRO.RCH JM	1	
17	URGENCES ACC.TRAUMATO.	1	
18	MED INT 7 EME EST	1	
19	RHUMATO.6 SUD HD	1	
20	UROLOGIE CS	1	
21	CS POLYVALENTE RJ JM	1	
22	CENTRE GYN-OBST. M.P.S.	1	
23	MEDECINE TRAV. HGRL	1	
24	UHCD ADULTES	1	
25	PERSONNEL HOSPITALIER - ENVOI CONFIDENTIEL	1	
26	Autres (≤ 2 patients)	22	
27	**Somme totale**	**101**	
28			



	A	B	C
1	**2018**	**Nb patiens dans cette unité de soins en 2018**	
2	HD URG Circuit Patient Debout	32	
3	URGENCES ACC.MEDECINE	21	
4	URGENCE OBSTETRIQUE	9	
5	URGENCE ACC.PEDIATRIQUE	7	
6	URGENCE ACCUEIL GYNECO	5	
7	OBSTETRIQUE HC - TPO	2	
8	CENTRE PREL.LABO.3 E NORD	1	
9	CEGIDD - TOURVILLE (3eme Nord)	1	
10	UROLOGIE 4EST	1	
11	GYNECOLOGIE HC	1	
12	GROSSESSES HAUT RISQUE HC	1	
13	CRLC-C050-CS.RADIO	1	
14	UMCA NEUROLOGIE HGRL	1	
15	SAUV HD URG	1	
16	BLOCS HME EC	1	
17	MED.POLYV.URGENCE 5S U2	1	
18	GREFFES RENAUX CONSULT.	1	
19	CRLC-C052-CD.ONCO.MED.	1	
20	PEDIATRIE GENERALE	1	
21	Autres (≤ 2 patients)	15	
22	**Somme totale**	**89**	
23			



	A	B	C
1	**2019**	**Nb patiens dans cette unité de soins en 2019**	
2	HD URG Circuit Patient Debout	33	
3	URGENCES ACC.MEDECINE	23	
4	URGENCE OBSTETRIQUE	17	
5	CENTRE PLANIF EDUC FAM.	4	
6	CENTRE PREL.LABO.3 E NORD	4	
7	URGENCE ACC.PEDIATRIQUE	4	
8	CEGIDD - TOURVILLE (3eme Nord)	3	
9	P.A.S.S.1ER LE TOURVILLE	2	
10	U. ACC. ENFANTS EN DANGER	2	
11	URGENCE ACCUEIL GYNECO	2	
12	SUIV.INTENS.GROSSESSE HME	2	
13	UROLOGIE 4EST	1	
14	MED.INT.CS.9N	1	
15	OBSTETRIQUE HC - TPO	1	
16	CS INFECTIOLOGIE - C.I.S.I.H	1	
17	UHTCD ADULTES	1	
18	PSY.5 HOSP. DALI	1	
19	PEDIAT.CHIR.HDJ 1E	1	
20	HOP DE JOUR MPR	1	
21	CRLC-C050-CS.RADIO	1	
22	GYNECOLOGIE HC	1	
23	SOINS INTENSIFS NEONAT.4E	1	
24	GROSSESSES HAUT RISQUE HC	1	
25	ONCO.PEDIAT.5EME - TOP 7261	1	
26	HEMATO.CLINIQUE CS 8ème NORD	1	
27	ETABLISS.EXTERIEURS	1	
28	RHUMATOLOGIE CS HD	1	
29	PEDIATRIE GENERALE	1	
30	Autres (≤ 2 patients)	25	
31	**Somme totale**	**113**	
32			



Références

1. Infections bactériennes des voies urinaires - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/infections-urinaires/infections-bact%C3%A9riennes-des-voies-urinaires

2. Physiopathologie des infections urinaires - [Internet]. Microbiologie médicale. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: https://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-infection-urinaire/

3. Mariani-Kurkdjian P. Physiopathologie des infections urinaires. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 1 mai 2004;7(3):167-72.

4. 21-nephrologie_8e-edition_chap21.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/21-nephrologie_8e-edition_chap21.pdf

5. Urofrance | Chapitre 11 - Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte - Urofrance [Internet]. 2021 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-11-infections-urinaires-de-lenfant-et-de-ladulte/

6. Universalis E. VIRULENCE BACTÉRIENNE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/virulence-bacterienne/

7. Masson E. Facteurs de pathogénicité et physiopathologie des *Escherichia coli* extra-intestinaux [Internet]. EM-Consulte. 2012 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/768840/facteurs-de-pathogenicite-et-physiopathologie-des-

8. Johnson JR, Delavari P, Kuskowski M, Stell AL. Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in Escherichia coli. J Infect Dis. 1 janv 2001;183(1):78-88.

9. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. BMC Microbiol. 2 sept 2019;19(1):204.

10. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. mai 2015;13(5):269-84.

11. Larry M. Bush, MD, FACP, Charles E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University. Facteurs favorisant l'envahissement microbien - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/biologie-des-maladies-infectieuses/facteurs-favorisant-envahissement-microbien

12. Dr.Yvonne BRUN, Dr.Michèle BES, Pr Alain PHILIPPON. S.SAPROPHYTICUS [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: http://www.microbes-edu.org/professionel/diag/saproph.html

13. Schmidt H, Naumann G, Putzke HP. Detection of different fimbriae-like structures on the surface of Staphylococcus saprophyticus. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]. avr 1988;268(2):228-37.

14. de Paiva-Santos W, de Sousa VS, Giambiagi-deMarval M. Occurrence of virulence-associated genes among Staphylococcus saprophyticus isolated from different sources. Microb Pathog. 1 juin 2018;119:9-11.

15. STAPHYLOCOCCUS [Internet]. Cours de bactériologie médicale. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html

16. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost G. Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics. Int J Mol Sci. 11 mars 2019;20(5):E1215.

17. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus. Virulence. 12(1):547-69.

18. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol Clin North Am. févr 2008;35(1):1-12, v.

19. Crémet L, Broquet A, Jacqueline C, Chaillou C, Asehnoune K, Corvec S, et al. Innate immune evasion of Escherichia coli clinical strains from orthopedic implant infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. juin 2016;35(6):993-9.

20. Landraud L, Doye A, Buisson-Touati C, Boquet P, Lemichez E. L'activation/dégradation protéasomique des GTPases Rho par CNF1 confère des capacités invasives aux E. coli uropathogènes. médecine/sciences. 1 avr 2003;19(4):403-5.

21. Maris-S-M-Aout2016.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: https://espace.inrs.ca/id/eprint/4854/1/Maris-S-M-Aout2016.pdf

22. Fabbri A, Travaglione S, Fiorentini C. Escherichia coli Cytotoxic Necrotizing Factor 1 (CNF1): Toxin Biology, in Vivo Applications and Therapeutic Potential. Toxins. 23 févr 2010;2(2):283-96.

23. Szabados F, Kleine B, Anders A, Kaase M, Sakinç T, Schmitz I, et al. Staphylococcus saprophyticus ATCC 15305 is internalized into human urinary bladder carcinoma cell line 5637. FEMS Microbiol Lett. août 2008;285(2):163-9.

24. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ, éditeurs. Microbiol Spectr [Internet]. 25 mars 2016 [cité 18 févr 2022];4(2). Disponible sur: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012

25. Deutch CE. Inhibition of urease activity in the urinary tract pathogens Staphylococcus saprophyticus and Proteus mirabilis by dimethylsulfoxide (DMSO). J Appl Microbiol. mai 2020;128(5):1514-23.

26. Vaulont S, Schalk I. Rôles des sidérophores bactériens et de mammifères dans les interactions hôtes-pathogènes. médecine/sciences. 1 août 2015;31(8-9):756-63.

27. Souza BSV de, Silva KCS, Parente AFA, Borges CL, Paccez JD, Pereira M, et al. The influence of pH on Staphylococcus saprophyticus iron metabolism and the production of siderophores. Microbes Infect. déc 2019;21(10):456-63.

28. Martins KB, Ferreira AM, Pereira VC, Pinheiro L, de Oliveira A, da Cunha M de LR de S. In vitro Effects of Antimicrobial Agents on Planktonic and Biofilm Forms of Staphylococcus

saprophyticus Isolated From Patients With Urinary Tract Infections. Front Microbiol. 28 janv 2019;10:40.

29. Lawal OU, Barata M, Fraqueza MJ, Worning P, Bartels MD, Goncalves L, et al. Staphylococcus saprophyticus From Clinical and Environmental Origins Have Distinct Biofilm Composition. Front Microbiol. 7 juin 2021;12:663768.

30. Hashemzadeh M, Dezfuli AAZ, Nashibi R, Jahangirimehr F, Akbarian ZA. Study of biofilm formation, structure and antibiotic resistance in Staphylococcus saprophyticus strains causing urinary tract infection in women in Ahvaz, Iran. New Microbes New Infect. 17 déc 2020;39:100831.

31. 19-Urological-infections_LR2.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf

32. 21-INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT [Internet]. [cité 7 févr 2022]. ([Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition]). Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/spip.php?article22

33. spilf-comite-referentiels-iu-communautaires-2018.pptx.

34. Tan C, Chlebicki M. Urinary tract infections in adults. Singapore Med J. sept 2016;57(09):485-90.

35. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. Clin Infect Dis. 1 janv 2000;30(1):152-6.

36. Jameel S, Mahmud SN. Frequency Of Different Risk Factors Associated With Recurrent Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women. J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC. juin 2016;28(2):353-6.

37. Item-125-Troubles-de-la-miction.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/wp-content/uploads/2021/11/Item-125-Troubles-de-la-miction.pdf

38. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol. juill 2001;54(7):710-8.

39. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Maturitas. 15 nov 2005;52 Suppl 1:S46-52.

40. Zhu M, Wang S, Zhu Y, Wang Z, Zhao M, Chen D, et al. Behavioral and dietary risk factors of recurrent urinary tract infection in Chinese postmenopausal women: a case–control study. J Int Med Res. 16 déc 2019;48(3):0300060519889448.

41. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. Am J Public Health. nov 1985;75(11):1314-7.

42. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. Eur Urol Suppl. juill 2016;15(4):71-80.

43. Comité d'infectiologie de l'Association française d'urologie (CIAFU). Urofrance, Infections urinaires de l'adulte : comparaison des recommandations françaises et européennes. [Internet]. urofrance. 2020 [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/recommandation/infections-urinaires-de-ladulte-comparaison-des-recommandations-francaises-et-europeennes-par-le-comite-dinfectiologie-de-lassociation-francaise-durologie/

44. Guillard T, Lartigue MF. • Interpréter les résultats des bandelettes urinaires • Connaître les principales bactéries à l'origine des infections urinaires • Connaître les examens de biologie aidant à diagnostiquer une infection urinaire • Interpréter les résultats des bandelettes urinaires et des examens cytobactériologiques des urines (ECBU). :3.

45. infections-urinaires-spilf.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf

46. Dépistage de l'infection urinaire avec des bandelettes [Internet]. Microbiologie médicale. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: https://microbiologiemedicale.fr/bandelettes-urinaires/

47. Vielle C. Influence des hémocultures dans la prise en charge des pyélonéphrites aigües diagnostiquées aux urgences. Médecine Hum Pathol. 2019;57.

48. Société française de microbiologie (SFM). REMIC 6.2 (2 volumes) : référentiel en microbiologie médicale (6e Ed., 2018). 2018.

49. Diagnostic, traitement et évolution de la cystite [Internet]. Ameli. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/diagnostic-traitement-evolution

50. Choix et durée de l'antibiothérapie : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2021 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme

51. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. mars 2001;56(3):M146-156.

52. ECBU : Examen cytobactériologique des urines - y a t-il infection urinaire ? [Internet]. Microbiologie médicale. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: https://microbiologiemedicale.fr/examen-cytobacteriologique-urines-ecbu/

53. Pyélonéphrite : quels symptômes ? [Internet]. Ameli. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pyelonephrite/symptomes-diagnostic

54. Bally F, Troillet N. Infection urinaire : un diagnostic sur mesure. Rev Médicale Suisse. 2008;4.

55. Pyélonéphrite aiguë de la femme [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722914/fr/pyelonephrite-aigue-de-la-femme

56. EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf

57. Desert J. Prise en charge des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte dans la région dieppoise. :139.

58. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis--Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arzteblatt Int. 4 déc 2015;112(49):837-47; quiz 848.

59. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Microbiol Spectr. oct 2016;4(5).

60. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. Front Cell Infect Microbiol. 2015;5:45.

61. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports DGS/DHOS, CTINILS. Définition des infections associées aux soins. [cité en mai 2007].

62. Infections nosocomiales · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/infections-nosocomiales/

63. Tankeshwar A. Catalase test: Principle, Procedure, Results, Uses • Microbe Online [Internet]. Microbe Online. 2013 [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: https://microbeonline.com/catalase-test-principle-uses-procedure-results/

64. Coagulase test [Internet]. Microbiologie clinique. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://microbiologie-clinique.com/coagulase-test.html

65. Infections staphylococciques - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs/infections-staphylococciques

66. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol Rev. oct 2014;27(4):870-926.

67. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. :9.

68. BACTERIE_Staphylococcus.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Staphylococcus.pdf

69. Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Obman A, et al. Isolation of Staphylococcus aureus from the Urinary Tract: Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia. Clin Infect Dis. 1 janv 2006;42(1):46-50.

70. Antibiogramme | Protocole | Interprétation [Internet]. Microbiologie clinique. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: https://microbiologie-clinique.com/antibiogramme.html

71. Masson E. Automatisation de l'antibiogramme au laboratoire de bactériologie [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1056635/automatisation-de-l-antibiogramme-au-laboratoire-d

72. Fuda CCS, Fisher JF, Mobashery S. β-Lactam resistance in Staphylococcus aureus: the adaptive resistance of a plastic genome. Cell Mol Life Sci. 7 sept 2005;62(22):2617.

73. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy MÉ, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez Staphylococcus aureus - Les points-clés en 2010. médecine/sciences. 1 nov 2010;26(11):943-9.

74. Infections à Staphylococcus aureus - Infections [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-positives/infections-%C3%A0-staphylococcus-aureus

75. Herman RA, Kee VR, Moores KG, Ross MB. Etiology and treatment of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 févr 2008;65(3):219-25.

76. Ehlers S, Merrill SA. Staphylococcus Saprophyticus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482367/

77. Le Bouter A. Infections à Staphylococcus saprophyticus. J Anti-Infect. 1 mars 2011;13(1):12-9.

78. Suarez SB. Microbiologie clinique et spectrométrie de masse. :124.

79. Hovelius B, Mårdh PA. Staphylococcus saprophyticus as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis. juin 1984;6(3):328-37.

80. Korte-Berwanger M, Sakinc T, Kline K, Nielsen HV, Hultgren S, Gatermann SG. Significance of the D-serine-deaminase and D-serine metabolism of Staphylococcus saprophyticus for virulence. Infect Immun. déc 2013;81(12):4525-33.

81. Hovelius B, Mårdh PA, Bygren P. Urinary Tract Infections Caused by Staphylococcus Saprophyticus: Recurrences and Complications. J Urol. 1 nov 1979;122(5):645-7.

82. ECBU - STA SAPROPHYTICUS - 2015 à 2019 anonyme V 19 9 2020.xlsx.

83. Comment se préparer à l'ECBU et lire ses résultats ? [Internet]. Ameli. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/analyse/preparer-ecbu-lire-resultats

84. Recommandations Cystite aiguë de la femme [Internet]. VIDAL. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html

85. Recommandations Pyélonéphrite aiguë de la femme [Internet]. VIDAL. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/pyelonephrite-aigue-de-la-femme-1531.html

86. Recommandations Infections urinaires masculines [Internet]. VIDAL. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/infections-urinaires-masculines-3753.html

87. Pailhoriès H, Cassisa V, Chenouard R, Kempf M, Eveillard M, Lemarié C. Staphylococcus saprophyticus: Which beta-lactam? Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. déc 2017;65:63-6.

88. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 1 mars 2011;52(5):e103-20.

89. Loose M, Pilger E, Wagenlehner F. Anti-Bacterial Effects of Essential Oils against Uropathogenic Bacteria. Antibiotics. 25 juin 2020;9(6):358.

90. Kowalczyk A, Przychodna M, Sopata S, Bodalska A, Fecka I. Thymol and Thyme Essential Oil—New Insights into Selected Therapeutic Applications. Molecules. janv 2020;25(18):4125.

91. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html

92. Müller MF. Le Guide de l'Aromathérapie. Hachette Pratique; 2018. 192 p.

93. Arnal-Schnebelen B, Hadji-Minaglou F, Peroteau JF, Ribeyre F, de Billerbeck VG. Essential oils in infectious gynaecological disease: a statistical study of 658 cases. Int J Aromather. 1 janv 2004;14(4):192-7.

94. Hashim GM, Almasaudi SB, Azhar E, Al Jaouni SK, Harakeh S. Biological activity of Cymbopogon schoenanthus essential oil. Saudi J Biol Sci. nov 2017;24(7):1458-64.

95. Boukhatem MN, Ferhat MA, Kameli A, Saidi F, Taibi H, Djamel T. Valorisation de l'essence aromatique du Thym (Thymus vulgaris L.) en aromathérapie anti-infectieuse. 2014;8(4):15.

96. Shunying Z, Yang Y, Huaidong Y, Yue Y, Guolin Z. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of Chrysanthemum indicum. J Ethnopharmacol. 4 janv 2005;96(1):151-8.

97. Saee Y, Dadashi M, Eslami G, Goudarzi H, Taheri S, Fallah F. Evaluation of Antimicrobial Activity of Cuminum Cyminum Essential Oil and Extract against Bacterial Strains Isolated from Patients with Symptomatic Urinary Tract Infection. Nov Biomed. 30 oct 2016;4(4):147-52.

98. Appah J, Aina VO, Karen AO. In vitro antimicrobial activity of Citrus Sinensis (orange), Citrus Limetta (sweet lime) and Citrus Limon (lemon) fruit peel oil extracts on selected causal organisms of urinary tract infection. J Pharm Allied Sci. 19 déc 2018;15(3):2786-809.

99. Al Zuhairi JJMJ, Jookar Kashi F, Rahimi-Moghaddam A, Yazdani M. Antioxidant, cytotoxic and antibacterial activity of Rosmarinus officinalis L. essential oil against bacteria isolated from urinary tract infection. Eur J Integr Med. 1 sept 2020;38:101192.

100. Dąbrowski M, Sienkiewicz M, Zielińska-Bliźniewska H, Dąbrowska M, Seredyńska M, Kochan E. Antibiotic resistance among Escherichia coli urinary isolates and their susceptibility to clove essential oil. Ann Univ Mariae Curie-Sklodowska Sect C – Biol. 21 févr 2018;71(2):41.

101. Ensemencement et isolement des bactéries [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://microbiologie-clinique.com/Ensemencement-isolement-bacteries.html

102. Synergie [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: https://microbiologie-clinique.com/Synergie.html

103. Denes É, Hidri N. Synergie et antagonisme en antibiothérapie. Antibiotiques. 1 mai 2009;11(2):106-15.

104. Savoye-Rossignol L. Epidémiologie des infections urinaires communautaires. :79.

105. Cattoir PV. Antibiogramme ciblé dans les infections urinaires.

UNIVERSITE DE NANTES **Année de la soutenance 2023**

Nom – Prénoms : GAUTIER Anne-Louise

Titre de la thèse : Infections urinaires à *Staphylococcus saprophyticus* : caractéristiques, prises en charge et alternatives aux antibiotiques, place des huiles essentielles

---

Résumé de la thèse :

Les infections urinaires sont aujourd'hui une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde. Bien que les bactéries à Gram négatif représentent l'étiologie principale de ces infections, les bactéries à Gram positif deviennent des pathogènes majeurs des voies urinaires. Parmi elles, la bactérie *S. saprophyticus* peut entraîner jusqu'à 20 % des cas d'infections urinaires, principalement chez les jeunes femmes en âge de procréer. Les pharmaciens ont un rôle de prévention à jouer auprès de cette population.

Les infections urinaires sont l'une des principales causes de prescriptions médicales d'antibiotiques en France. L'un des enjeux de Santé publique est l'augmentation des résistances aux antibiotiques par les bactéries en cause, ainsi que la résistance naturelle de *S. saprophyticus* à la fosfomycine, antibiotique fréquemment dispensé à l'officine pour ce type d'infection. L'utilisation de l'aromathérapie en infectiologie s'avère être une alternative envisageable face à ces résistances grandissantes. Les aromatogrammes réalisés dans nos expériences en sont la preuve.

MOTS CLES : INFECTIONS URINAIRES, *STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS*, RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES, AROMATOGRAMMES, HUILES ESSENTIELLES, OFFICINE

JURY :

Présidente : Mme Berthe-Marie IMBERT

Assesseurs : M Stéphane CORVEC

Mme Florence BAMMERT