



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 349

LES CYSTITES RECURRENTES CHEZ LA FEMME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Madame Abir SOUISSI
Née le 09 Août 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Cystite; Récurrente ; Femme; E. coli; Antibioprophylaxie

Membres du Jury :

Madame Sakina EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Président

Monsieur Yessine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Rapporteur

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Juge

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Juge

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Juge

سُبْحَانَكَ يَا عَزِيزُ الْعَلَمِ الْعَلِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC+Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines



Dédicaces

A ma chère mère :

Semmar Eqbal

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A la grande militante, qui a su être l'exemple du sérieux, de la droiture et de la persévérance pour ses enfants

A la personne qui m'a tout donné sans compter, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim du savoir.

Je te serai toujours reconnaissante pour tout le mal et tous les efforts que tu as déployé à chaque étape de ma vie, afin que je ne manque de rien.

Durant toutes mes années d'études, tu as toujours été présente pour m'écouter, m'encourager, me reconforter, me consoler, me détendre et surtout pour me fournir les bonnes conditions de travail.

Ton amour inconditionnel, ta générosité exemplaire ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère être devenu la femme et la fille que tu aies voulu que je sois.

Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consenti pour mon éducation sans jamais te plaindre. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

Aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je te porte. Sans toi je ne suis rien. Je te dois tout.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie, afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin

A mon cher père :

Souissi Fouad

Tu es le modèle de la sincérité, de l'intégrité et du dévouement.

Tu as veillé sur mon éducation avec le plus grand soin, et tu as su m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

Que ce travail soit pour toi le gage de mon profond respect, ma considération, ma reconnaissance et ma tendre affection.

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher fiancé

Dr Sobhi mohammed Alaa

Ma moitié, mon âme sœur

Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de motivation, le moteur de mes ambitions, le refuge de mes chagrins et mes secrets. Celui qui a toujours été présent dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protégé et qui a su me comprendre malgré mes humeurs fluctuantes. Tu es tout simplement spécial et unique

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi. Tes sacrifices, ta gentillesse sans égale, ta générosité et ton profond attachement m'ont permis d'aller de l'avant et de réussir mes études.

Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans ton aide et ton soutien. Tu étais toujours présent pour m'orienter et me conseiller

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Ensemble tout est possible

Que Dieu nous garde unis pour toujours.

Je te dis tout simplement : je t'aime.

A mes beaux parents

Mr Sobhi Mohamed et Mme herradi Jamila

Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous avez soutenus et aidé dans les moments difficiles.

Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.

A toute la famille Sobhi et Herradi

Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement.

A mes grands-parents maternels :

Mama Bija et Baba Benaissa

Votre présence dans la famille est le secret de notre bonheur

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et sans vos précieux conseils et vos prières, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour, et j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Que dieu vous préserve et vous accorde santé, joie et prospérité.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle :

Mi Latifa Guedira

Que Dieu t'accueille en sa sainte miséricorde.

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence

Ton visage gai et souriant, ta tendresse infinie, et ton amour incomparable resteront à jamais gravés dans mon cœur

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour

Tu es dans mon cœur, Que ton âme repose en paix.

A mon grand-père paternel :

Ba Mohamed Souissi

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Je te dédie ce travail avec toute mon affection et amour

Que dieu te préserve de tout préjudice.

A ma tante Nawal Semmar et son mari Zakaria Benabdellah

Vous êtes pour moi ma deuxième famille

Votre présence à mes côtés m'a beaucoup appris, vos conseils m'ont toujours guidé, et vos mots résonnent toujours dans mon esprit

Je vous souhaite tout le bonheur qui puisse exister sur terre

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection.

Que dieu vous protège.

A ma cousine Nouha

Tu as toujours été la sœur que je n'ai jamais eue.

Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours impressionnée

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Tu m'as soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes études.

Mon amour pour toi est si profond.

Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée.

A mon oncle Adil Semmar et sa femme Habiba Zrirat

En témoignage de ma grande affection.

Vous étiez toujours présent pour m'orienter et me conseiller.

Je vous en serai toujours reconnaissante.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A ma tante Ikram Semmar

Tu fais partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et leur grand cœur.

Ton soutien, ton dévouement et ton amour ont été une grande source de motivation pour moi.

Ton aide m'a toujours été précieux. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés, Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

Je te dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour tes conseils et tes encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mon oncle Tariq Semmar et sa femme Hanane

Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.

Tous mes vœux de bonheur et de santé

A mon oncle Ramezi Semmar et tata Khedouj

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

A mon cousin Motta

Malheureusement ta présence en ce jour était impossible

Je te remercie vivement pour ton soutien, tes encouragements et tes précieux conseils malgré la distance

Je n'oublierai jamais les beaux moments que nous avons partagé ensemble.

J'espère que ta vie sera pleine de succès

A Mon frère Issam

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Puisse Dieu combler ta vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A mes petits cousins : Bahija, Nour, Marwa, Youssef, Sherazade, amira et abdelmalik

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,

Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A mes tantes et mes oncles paternels

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

A mes cousins et cousines paternels

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé

A ma meilleure amie Hind Mesaoudi

J'aurai aimé que tu sois présente ce jour, mais le destin en a décidé autrement.

Tes études t'ont mené loin d'ici, mais je suis sûre que tu es là avec moi

Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.

Tu m'as offert ce qu'il y a plus cher : l'amitié.

Je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite et de bonheur.

J'espère qu'on se verra bientôt

A tous mes très chers amis (es) :

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



Remerciements

A notre maître et Présidente de thèse

Mme le Professeur Sakina EL HAMZAOUI :

Professeur de microbiologie

HMIMV

Je suis très honorée par votre présence dans la présidence de notre jury de thèse.

Votre amabilité et votre modestie m'ont vraiment marqué lorsque vous m'avez accueilli dans votre bureau.

Je vous présente tout mon respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines, votre disponibilité pour vos étudiants, vos critiques constructives, vos conseils avisés, et surtout, votre enthousiasme et votre énergie inépuisables.

Que votre exigence me pousse à être, tous les jours, meilleure dans mon travail.

Je vous prie, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage de mon admiration et mon profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr le Professeur Yessine Sekhsokh :

Professeur de microbiologie

HMIMV

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Votre sympathie et votre dévouement sont les qualités qui m'ont poussé à vous solliciter.

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans ce long périple, de m'avoir guidé pas à pas dans ce travail qui m'a grandement enrichie.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont, pour moi, le meilleur exemple à suivre.

J'espère avoir été dignes de votre confiance, et je vous prie de trouver, dans ce travail, l'expression de ma gratitude infinie.

A notre maître et juge de thèse
Mme le Professeur Mariama Chadli
Professeur de microbiologie
HMIMV

C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez, malgré vos multiples occupations, de siéger parmi notre honorable jury, afin de juger mon travail et d'apporter votre expérience sur ce sujet.

Je suis profondément touchée par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour moi un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-moi de vous présenter dans ce travail, le témoignage de mon grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Mme le Professeur Saida Tellal :

Professeur de biochimie

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites de siéger parmi notre jury de thèse.

Vous m'avez toujours marqué par votre gentillesse, votre dévouement et votre sympathie.

Vous n'avez jamais déçu quiconque venant vous solliciter.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mme le Professeur Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail, et c'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre immense expérience, votre esprit méthodique, votre sérieux et votre richesse d'enseignement font de vous un maître respecté et admirable.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération et ma profonde gratitude.



Liste des abréviations

Liste des abréviations

ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BU	: Bandelettes urinaires
CA-SFM	: Comité de l' Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines
ECR	: Essai clinique randomisé
EFSA	: European Food Safety Authority
ESCMID	: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IBC	: Intracellular bacterial communities
IgA	: Immunoglobulines A
IgG	: Immunoglobulines G
INR	: International Normalized Ratio
IU	: Infections Urinaires
IVU	: Infection des voies urinaires
MR/P	: Mannose-resistant/ <i>Proteus</i> -like

NAFs : Non-agglutinating fimbriae

PAC : Proanthocyanidines

pH : Potentiel hydrogène

PMFs : *Proteus mirabilis*-like fimbriae

PNA : Pyélonéphrite aigue

QIR : Quiescent intracellular reservoirs

SFM : Société Française de Microbiologie

SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TLR4 : Toll-like receptor 4

TMP-SMX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole

UFC : Unités formant colonies

UPEC : *Escherichia coli* uropathogène

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Artères et veines de l'appareil urinaire chez la femme	10
Figure 2 : Coupe sagittale du bassin féminin	11
Figure 3 : Cycle de vie d' <i>Escherichia coli</i>	18
Figure 4 : Facteurs de virulence des UPEC dans les IU	22
Figure 5 : Facteurs d'Uropathogénicité chez <i>Escherichia coli</i>	22
Figure 6 : Représentation schématique des facteurs de pathogénicité de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	23
Figure 7 : Pathogénèse des IU sur sonde à demeure	25
Figure 8 : Pathogénèse de l'infection urinaire.....	43
Figure 9 : <i>Escherichia coli</i> après coloration de Gram	54
Figure 10 : <i>Klebsiella pneumoniae</i> après coloration de Gram avec capsule visible	54
Figure 11 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> après coloration de Gram.....	55
Figure 12 : <i>Proteus spp</i> vue en microscopie optique après coloration de Gram	55
Figure 13 : <i>Enterococcus faecalis</i> après coloration de Gram	56
Figure 14 : Photographie au microscope optique de bactéries <i>Staphylococcus aureus</i>	56
Figure 15 : Aspect des colonies d' <i>E. coli</i>	61
Figure 16 : Colonie de <i>K pneumoniae</i> cultivés en milieu MacConkey agar	62

Figure 17: Culture de <i>Pseudomonas</i> on Xylose Lysine Sodium Deoxycholate (XLD) agar plate	63
Figure 18: : Culture de <i>Pseudomonas</i> sur milieu de cétremide avant et après ensemencement	63
Figure 19: Colonies de <i>Proteus</i> en nappe d’envahissement	64
Figure 20: Colonies de <i>Proteus</i> individualisées sur milieu BCP, CLED	65
Figure 21: Colonies d’ <i>Enterococcus faecalis</i> sur gélose chromogène	66
Figure 22 : <i>Enterococcus faecium</i> en colonie	66
Figure 23: <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose Trypticase soja	67
Figure 24: <i>Staphylococcus aureus</i> sur gélose au sang Columbia	68
Figure 25: Souche d’ <i>Escherichia coli</i> productrice des pénicillinases	72
Figure 26 : Action du D-mannose.....	89
Figure 27: Estimation du risque d’infection urinaire selon Kaplan Meier en fonction du temps de contact vésical chez des malades colonisés ou non par <i>Escherichia coli</i> (83 972).	95
Figure 28: Algorithme de prise en charge des cystites récidivantes	106

Liste des tableaux

Tableau I: Principaux facteurs de risque d'IU récurrente selon la SPILF	36
Tableau II : Seuils de bactériurie considérés comme significatifs pour les espèces bactériennes les plus courantes, chez un patient symptomatique avec leucocyturie > 10 ⁴ /ml	59
Tableau III: Caractères biochimiques de quelques entérobactéries	69
Tableau IV: Caractères biochimiques des entérocoques	70
Tableau V : Facteurs liés à l'hôte permettant de reconnaître une cystite récidivante à risque de complication.....	78
Tableau VI : Indications pour la réalisation d'examens complémentaires dans les cystites récidivantes	78
Tableau VII : Traitement probabiliste de la cystite aiguë simple.....	81
Tableau VIII : Etude de l'efficacité de la canneberge	87
Tableau IX : Traitement prophylactique de la cystite récidivante.....	107



Sommaire

INTRODUCTION	1
I. ANATOMIE DE L'APPAREIL URINAIRE	5
1. Reins	5
1.1. Configuration extérieure.....	5
1.2. Configuration interne	5
1.2.1. Parenchyme.....	5
1.2.2. Voies excrétrices	6
2. Uretères.....	6
3. Vessie.....	6
3.1. Situation	7
3.2. Forme et dimension.....	7
3.3. Structure	7
3.4. Orifices	8
3.5. Les moyens de fixité de la vessie	8
3.6. Vascularisation et innervation de la vessie	8
4. Urètre	9
II. TERMINOLOGIE	13
1. Définition des infections urinaires	13
1.1. Infections urinaires simples	13
1.2. Infections urinaires à risque de complication.....	13

1.3. Infections urinaires graves.....	14
1.4. Infection des voies urinaires récurrente	14
2. Colonisation urinaire	15
III. EPIDEMIOLOGIE.....	17
1. Agents pathogènes	17
1.1. Caractères morphologiques et métaboliques	18
<i>1.1.1. Escherichia coli</i>	18
<i>1.1.2. Klebsiella pneumoniae</i>	19
<i>1.1.3. Proteus spp</i>	19
<i>1.1.4. Enterococcus</i>	19
<i>1.1.5. Staphylococcus aureus</i>	19
1.1.6. Autres bactéries uropathogènes	20
1.2. Facteurs de virulence	20
1.2.1. Pilis ou fimbriae	20
<i>1.2.1.1. Escherichia coli</i>	20
<i>1.2.1.2. Klebsiella pneumoniae</i>	23
<i>1.2.1.3. Proteus mirabilis</i>	23
<i>1.2.1.4. Enterococcus</i>	24
1.2.2. Autres facteurs de virulence	26
2. Réservoir.....	27
2.1. <i>Escherichia coli</i>	27

2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	27
2.2. <i>Proteus spp</i>	28
2.2. <i>Enterococcus</i>	28
2.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	28
3. Modes de transmission.....	29
3.1. Voie ascendante	29
3.2. Voie hématogène.....	29
4. Facteurs favorisants.....	30
4.1. Hydratation et hygiène mictionnelle	30
4.2. Troubles vésico-sphinctériens	31
4.3. Surpoids et obésité	32
4.4. Activité génitale, contraceptions mécaniques et spermicides.....	33
4.5. Hérité et facteurs génétiques.....	34
4.6. Caractère non sécrétant et groupes sanguins.....	36
5. Distribution géographique.....	37
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	39
1. Mécanismes de défense de l'hôte	39
1.1. Anatomie de l'appareil urinaire	39
1.2. Facteurs physicochimiques.....	39
1.3. Miction.....	40
1.4. Flore vaginale.....	40

1.5. Facteurs limitant l'invasion de la muqueuse	40
2. Pathogénèse de la cystite récidivante.....	41
V. DIAGNOSTIC	45
1. Clinique.....	45
2. Examens complémentaires	47
2.1. Bandelettes réactives chimiques	47
2.1.1. Conditions de prélèvement	47
2.1.2. Interprétation.....	48
2.1.3. Performances diagnostiques de la BU	49
2.1.4. Indications de la BU dans le diagnostic d'IUR.....	49
2.2. Examen cyto bactériologique des urines	49
2.2.1. Indications de l'ECBU dans le diagnostic d'IUR	50
2.2.2. Conditions de prélèvement	50
2.2.3. Conditions de transport et de conservation	51
2.2.4. Interprétation de l'ECBU	51
2.2.4.1. Examen direct	51
2.2.4.2. Culture	57
2.2.4.3. Identification biochimique.....	68
2.2.5. Antibiogramme	71
VI. BILAN ETIOLOGIQUE	74
1. Imageries anatomiques	74

1.1. Echographie réno-vésicale.....	74
1.2. Tomodensitométrie (TDM) abdominopelvienne.....	75
1.3. Cystoscopie	76
2. Explorations fonctionnelles	76
3. Avis spécialisé	77
VII. PRISE EN CHARGE	80
1. Traitement antibiotique curatif	80
2. Traitement prophylactique.....	82
2.1. Traitement prophylactique non antibiotique	82
2.1.1. Mesures hygiéno-diététiques	82
2.1.2. Prévention de l'adhérence	84
2.1.2.1. Canneberge	84
2.1.2.2. D-Mannose	88
2.1.3. Prévention de la colonisation.....	89
2.1.3.1. Hormonothérapie.....	89
2.1.3.2. Acide ascorbique	91
2.1.4. Probiotiques à base de lactobacilles.....	92
2.1.5. Administration intra vésicale de germes non pathogènes.....	93
2.1.6. Immunothérapie	95
2.1.7. Arrêt des spermicides	98
2.1.8. Phytothérapie chinoise	98

2.1.9. Acupuncture	98
2.1.10. Associations	99
2.2. Traitement prophylactique antibiotique	100
2.3. Stratégie de prise en charge des IU récidivantes (Algorithme)	103
2.3.1. Infections urinaires survenant après des rapports sexuels	103
2.3.2. Infections urinaires très fréquentes (au moins une par mois)	104
2.3.3. Infections urinaires moins fréquentes (moins d'une par mois)	105
VIII. GROSSESSE ET CYSTITE RÉCURRENTÉ	109
IX. RECOMMANDATIONS	111
CONCLUSION	113
RESUMES	115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES	119



La cystite est l'une des infections bactériennes les plus courantes chez la femme. Le risque que les femmes contractent une cystite au cours de leur vie a été estimé à plus de 50%, et environ 25% présenteront une récurrence [2-4].

Les cystites récurrentes, qui comprennent les rechutes et les réinfections, sont des infections symptomatiques qui suivent la résolution complète d'une cystite antérieure [5]. En dépit des efforts de prévention, 53% des femmes âgées de plus de 55 ans et 36% des femmes plus jeunes déclarent une récurrence dans un délai d'un an [6].

Elles sont le plus souvent causées par *Escherichia coli*, uropathogène dont le réservoir le plus important se trouve dans l'intestin [7]. Le principal facteur favorisant est la fréquence des rapports sexuels.

Bien que les cystites récurrentes ne mettent généralement pas la vie en danger, leur incidence et leur prévalence élevées augmentent considérablement les coûts des soins de santé et perturbent la qualité de vie de nombreuses patientes, d'où l'importance de leur gestion et leur prévention [8-10].

De nos jours, les cystites récurrentes peuvent être considérées comme une maladie distincte et il est de plus en plus difficile de les prendre en charge compte tenu de l'augmentation des résistances et de la restriction d'utilisation de certains antibiotiques, constituant ainsi un défi pour tous les cliniciens, y compris les non-spécialistes et ceux du milieu de soins primaires.

Jusqu'à présent, les antibiotiques donnés empiriquement au long cours permettaient de diminuer l'incidence des crises au prix d'un impact écologique non négligeable sur les flores commensales et d'effets secondaires dont les plus fréquents sont les nausées ou les candidoses.

Des études ont montré l'intérêt de l'utilisation de traitements non antibiotiques tels que les mesures hygiéno-comportementales et les compléments alimentaires dans la prévention des infections urinaires chez la femme.

Partant de ces données, nous avons effectué l'analyse de la littérature pour tenter d'éclaircir les indications de leur prescription

Ainsi, les objectifs du présent travail sont de :

- Fournir une mise à jour quant à la définition, l'épidémiologie, la présentation clinique et l'exploration des cystites récurrentes chez les femmes.
- Mettre en évidence les dernières recherches en matière de stratégies de prévention et à suggérer une voie de gestion pour une meilleure prise en charge de ces patientes.



Anatomie de l'appareil urinaire

I. ANATOMIE DE L'APPAREIL URINAIRE

L'appareil urinaire est divisé en deux. Il comprend en effet le bas appareil, composé de l'urètre et la vessie, et le haut appareil urinaire, bilatéral et symétrique, composé des uretères et des reins.

1. Reins

Organes excréteurs d'urine, les reins sont deux glandes volumineuses situées à la partie haute de la région rétro péritonéale, entre la 11ème vertèbre dorsale et la 3ème vertèbre lombaire, de part et d'autre des vaisseaux pré vertébraux auxquels ils sont reliés par le pédicule. Le rein droit est plus bas situé que le rein gauche, abaissé par le foie. Ils sont vascularisés par l'artère rénale qui naît de l'aorte, et par la veine rénale qui se jette dans la veine cave inférieure.

1.1. Configuration extérieure

Le rein est rouge brun, ferme entouré par une capsule lisse et résistante. Il a la forme d'un haricot à hile interne.

1.2. Configuration interne

Le rein est constitué d'une capsule fibreuse périphérique, la capsule rénale, qui tapisse la face superficielle de l'organe.

1.2.1. Parenchyme

- La médullaire : formée par les pyramides de Malpighi :
 - A leur sommet s'ouvre la papille qui correspond à l'extrémité des calices
 - A leur base partent les pyramides de Ferrein vers la périphérie.

- La corticale :
 - Occupe toute la périphérie du rein et les zones comprises entre les pyramides de Ferrein.
 - Entre les pyramides de Malpighi forme les colonnes de Bertin.

1.2.2. Voies excrétrices :

L'urine produite par les reins est collectée à la sortie des papilles rénales par 2 à 3 calices majeurs (supérieur, moyen et inférieur), eux-mêmes formés par la confluence de calices mineurs. Ces calices majeurs se réunissent et forment le bassinnet aussi appelé pelvis rénal. Grâce au péristaltisme, l'urine est transportée vers la vessie à travers l'uretère [11].

2. Uretères

Les uretères, tubes fibro-musculaires ayant pour origine la jonction pyélo-urétérale parcourent l'espace rétropéritonéal et s'abouchent dans la vessie en traversant de manière oblique sa paroi formant ainsi la jonction urétéro-vésicale.

Lorsque le volume de la vessie augmente du fait de son rôle de stockage de l'urine, cette jonction se ferme empêchant ainsi le reflux vésico-urétérale et l'ascension de bactéries vers les reins donc le risque de pyélonéphrite [11].

3. Vessie

La vessie est un réservoir musculo-membraneux où s'accumule dans l'intervalle des mictions l'urine secrétée de façon continue par les reins. Elle reçoit à sa partie postéro inférieure les deux uretères et donne naissance à sa partie antéro-inférieure à son canal évacuateur : le canal de l'urètre.

3.1. Situation :

La vessie est située à la partie antérieure et médiane de la cavité pelvienne, elle occupe la quasi-totalité de la loge vésicale. Lorsqu'elle est vide, la vessie est un organe entièrement pelvien.

Vide, elle est uniquement pelvienne ; pleine, elle dépasse le détroit supérieur et devient abdomino-pelvienne.

3.2. Forme et dimension

La vessie vide a la forme d'une cupule avec 3 faces, 3 bords et 3 angles ; pleine, elle tend à prendre une forme globuleuse ou ovoïde à grosse extrémité postéro supérieure.

La capacité physiologique est de trois cent millilitres en moyenne, un peu plus chez la femme. La capacité maximum peut atteindre deux à trois litres.

3.3. Structure :

La vessie est formée de 3 tuniques : séreuse, musculuse et muqueuse :

- La séreuse ne revêt que la face supérieure et partiellement les faces postérieure et latérales ;

- La musculuse est formée de trois couches musculaires lisses concentriques :

- Une couche superficielle de fibres longitudinales ;
- Une couche profonde plexiforme ;
- Une moyenne, circulaire, c'est la plus importante, formant le sphincter lisse du col vésical.

- La muqueuse lisse et unie sauf au niveau du trigone où elle présente parfois quelques papilles.

3.4. Orifices :

La vessie présente trois orifices qui sont :

- L'orifice urétral ou col de la vessie ;
- Les méats urétéraux, étroits, situés à 2,5 cm l'un de l'autre et de 2 ou 3 cm en arrière et en dehors du col ;

3.5. Les moyens de fixité de la vessie :

- Par les connexions de la vessie avec l'urètre
- Par les ligaments pubo-vésicaux qui amarrent la partie antérieure et inférieure de la vessie au pubis ;
- Plus accessoirement par l'ouraque et les artères ombilicales oblitérées qui vont se fixer à la face postérieure de l'ombilic ;
- Enfin par le péritoine qui recouvre la face postérieure et les faces latérales de la vessie.

3.6. Vascularisation et innervation de la vessie :

La vascularisation est assurée par :

- Les artères antérieures qui sont fournies par les artères honteuses internes et obturatrices ;
- Les artères postérieures et inférieures sont fournies par les artères vésicales inférieure et vesiculo-déférentielle ;
- Les artères supérieures proviennent de l'artère ombilicale.

Toutes ces artères sont des bronches de l'artère iliaque interne ou hypogastrique.

Les veines vésicales ont une disposition différente de celle des artères, ils se regroupent en trois pédicules antérieurs, latéral et postérieur. Les lymphatiques des faces supérieures et antéro-inférieure aboutissent aux ganglions iliaques externes. Ceux de la face postéro inférieure vont aux ganglions hypogastriques.

Les nerfs vésicaux proviennent d'une part des troisièmes et quatrièmes nerfs sacrés d'autre part et surtout du plexus hypogastrique.

4. Urètre

L'urètre est le canal excréteur de la vessie

Chez la femme, il fait suite au col de la vessie, se dirige obliquement en bas et en avant, parallèle au vagin, et se termine par un méat au niveau de la vulve. C'est le premier obstacle à l'invasion des bactéries. Son sphincter limite la colonisation [11].

Du fait de sa longueur comprise entre 13 et 20 cm, l'urètre de l'homme est un moyen de défense contre l'ascension des bactéries provenant de la flore périnéale. L'urètre de la femme, plus court (entre 3,8 et 5,1 cm) la protège moins.

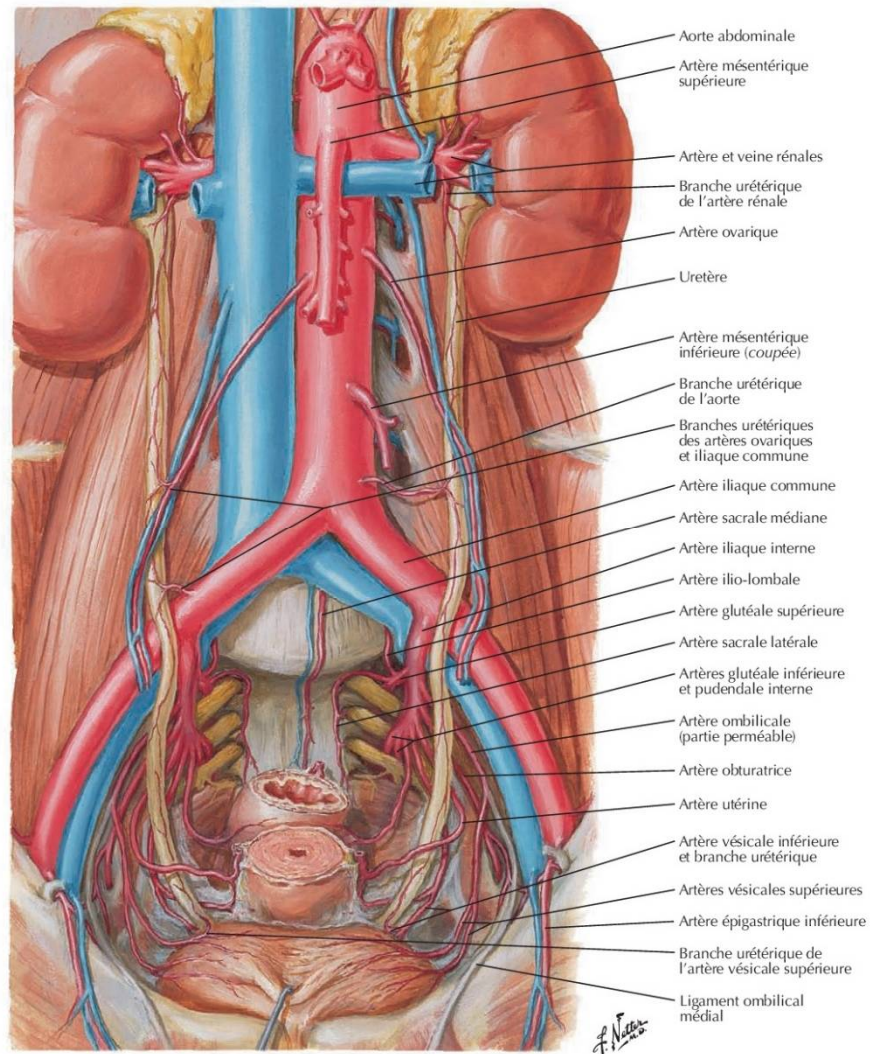


Figure 1 : Artères et veines de l'appareil urinaire chez la femme [1]

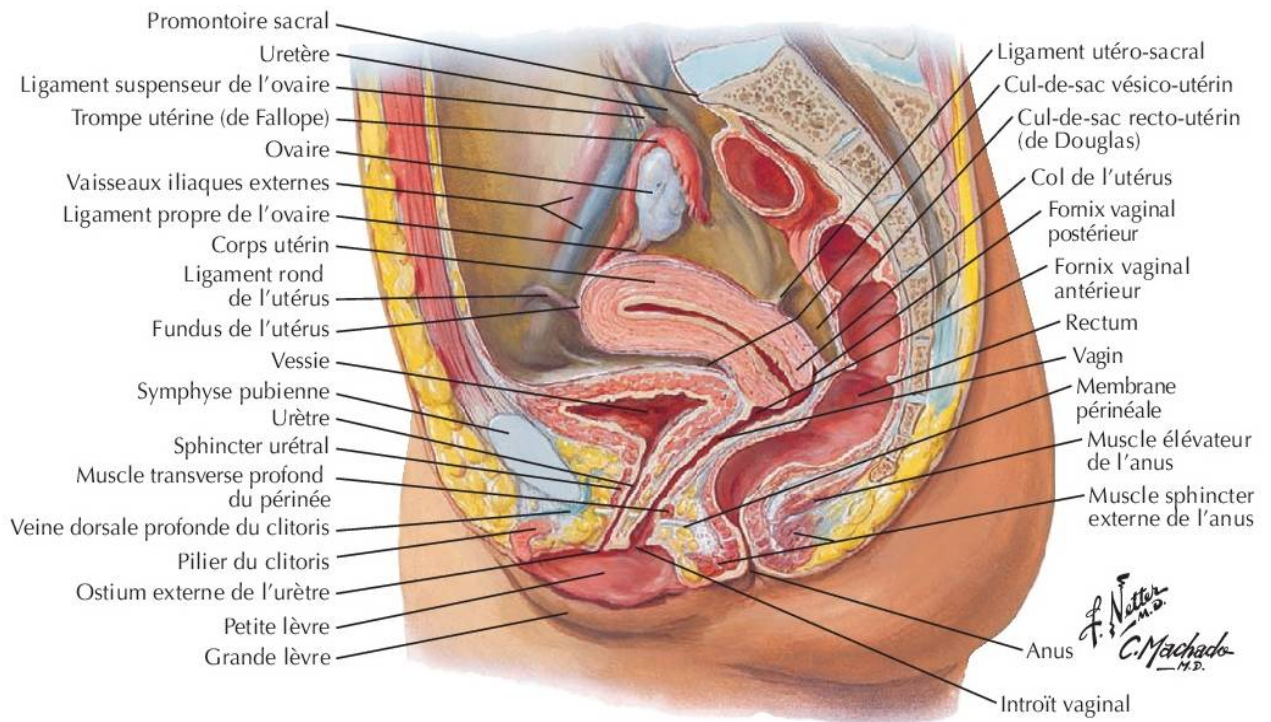


Figure 2 : Coupe sagittale du bassin féminin[1]



Terminologie

II. TERMINOLOGIE

1. Définition des infections urinaires

En 2014, la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a dans un premier temps réactualisé la terminologie des infections urinaires (IU). Ainsi l'ancienne dénomination IU compliquée a été remplacée par IU à risque de complication. Un nouveau concept, l'IU masculine, a été introduit afin de prendre en compte la diversité des présentations cliniques chez l'homme. De même une définition plus précise du sujet âgé est apparue. Les IU sont donc définies comme telles [12].

1.1. Infections urinaires simples

Ce sont des IU survenant sans risque de complication.

1.2. Infections urinaires à risque de complication

Ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et/ou le traitement plus complexe. Ces facteurs de risque de complications sont :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...)
- Sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes
- Grossesse
- Immunodépression grave
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min)

- Sujet âgé : patient de plus de 65 ans avec 3 critères de fragilité ou plus (selon les critères de Fried) ou patient de plus de 75 ans

Critères de Fried :

- perte de poids involontaire au cours de la dernière année
- vitesse de marche lente
- faible endurance
- faiblesse/fatigue
- activité physique réduite

NB :- Au-delà de 75 ans, très rares sont les sujets sans facteur de risque de complication.

- Le diabète même insulino-requérant n'est plus considéré comme un facteur de risque de complication.

1.3. Infections urinaires graves

Elles peuvent être initialement simples ou à risque de complication, les signes de gravité sont :

- Sepsis grave
- Choc septique
- Indication de drainage chirurgical ou interventionnel

1.4. Infection des voies urinaires récurrente

Elles sont définies par survenue d'au moins 4 épisodes d'infection urinaire durant une période de 12 mois consécutifs.

On estime qu'elle affecte 25 % des femmes qui présentent des antécédents d'IVU.

La rechute est considérée comme étant une infection récurrente attribuable au même organisme malgré la mise en œuvre d'un traitement adéquat.

La réinfection est définie comme étant une IVU récurrente causée par un différent isolat bactérien ou encore par la bactérie précédemment isolée (à la suite de l'obtention de résultats de culture négatifs depuis la première infection ou à la suite d'un délai adéquat [≥ 2 semaines] entre les deux infections) [13]. La réinfection est plus courante que la rechute [5].

La plupart des récurrences se manifestent au cours des trois premiers mois suivant l'infection primaire ; de plus, on peut souvent avoir affaire à un groupement d'infections [14, 15].

Lorsque l'infection initiale est causée par *Escherichia coli*, le risque de réinfection au cours des six premiers mois est plus élevé [16].

2. Colonisation urinaire

La colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique) est la présence d'un microorganisme dans les urines sans manifestation clinique associée. Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte, ou un seuil de bactériurie $\geq 10^5$ UFC/ml est classiquement retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition.



Epidémiologie

III. EPIDEMIOLOGIE

Bien que les infections urinaires soient fréquentes dans la pratique médicale, l'épidémiologie de celles-ci reste mal connue.

Les chiffres sont probablement sous-estimés car ils dépendent des critères diagnostiques (symptomatologie, bandelettes urinaires, culture) et des sources de données (pharmacie, consultation aux urgences, population évaluée...). De plus, nombreux sont ceux qui ne consultent pas et usent de l'automédication.

Malgré ce problème de recrutement, les études montrent que les espèces bactériennes impliquées dans les IU sont stables et représentées, en majorité, par les entérobactéries.

1. Agents pathogènes

E. coli constitue le principal pathogène causal mis en jeu dans la cystite récurrente chez les femmes ; il est à l'origine de près de 80 % de tous les épisodes d'infection.

Parmi les autres pathogènes importants, on trouve *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* et *Staphylococcus saprophyticus*, chacun desquels est à l'origine de près de 4 % de tous les épisodes de cystite aiguë. *Citrobacter* et *Enterococcus* constituent des causes moins probables d'IVU chez les femmes [17].

L'infection attribuable à des organismes qui ne sont pas habituellement à l'origine d'IU peut indiquer la présence d'anomalies structurales sous-jacentes ou de calculs rénaux [13].

1.1. Caractères morphologiques et métaboliques :

1.1.1. *Escherichia coli* :

Escherichia coli est un bacille à Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae*. Sa taille varie en fonction des conditions de croissance (entre 0,5 à 3 μm), pesant de 0,5 à 5 picogrammes [18]. Il se présente généralement isolé, groupé par deux ou plus rarement en amas. C'est une bactérie non sporulée, mais elle est parfois capsulée avec une mobilité réduite par ciliature péritriche [19].

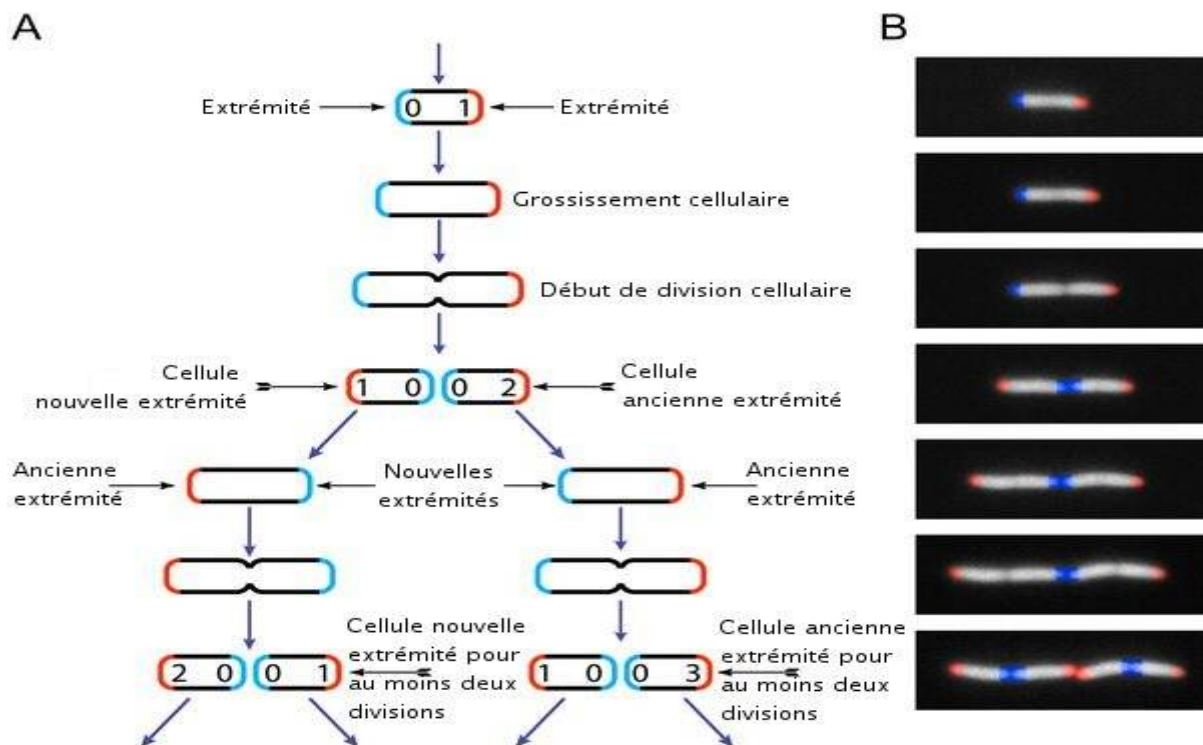


Figure 3: Cycle de vie d'*Escherichia coli* [20]

1.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

Entérobactérie qui appartient au genre *Klebsiella*. Il s'agit d'un bacille immobile, aéro-anaérobie, à Gram négatif, de 0,3 à 0,1 µm de diamètre sur 0,6 à 6µm de longueur, se présentant de manière isolé, groupé par deux ou en courtes chaînes [21].

1.1.3. *Proteus spp* :

Les bactéries du genre *Proteus* sont des bacilles à Gram négatif aérobies mobiles qui font partie de la famille des entérobactéries.

Les entérobactéries mesurent habituellement de 0,3 à 1,0 µm de large par 0,6 à 6,0 µm de long [21, 22].

1.1.4. *Enterococcus*

Les entérocoques sont des bactéries à Gram positif, non sporulantes qui se présentent sous forme de coques isolés ou arrangés en paires ou en chaînettes.

Ce sont des organismes anaérobies aérotolestants, oxydase et catalase négatives [23].

Enterococcus faecalis et *Enterococcus faecium* sont les espèces les plus répandues cultivées chez les humains, représentant plus de 90% des isolats cliniques.

1.1.5. *Staphylococcus aureus* :

Les *staphylocoques* sont des Cocci de 0,1 à 1 µm de diamètre. Ils se présentent isolés, en diplocoques, ou en amas réalisant l'aspect caractéristique d'une grappe de raisin. Ce sont des Cocci à Gram-positif [24].

1.1.6. Autres bactéries uropathogènes :

En plus des bactéries précédemment citées les *staphylocoques à coagulase négative*, *Enterobacter*, *streptocoques* du groupe B, *Citrobacter*, *Acinetobacter sp*, *Morganella morganii*, *Gardnerella vaginalis*, et *Serratia marcescens*, [25-27] peuvent également être rencontrés.

Corynebacteriu murealyticum est également un agent pathogène émergent qui nécessite des médias sélectifs, est fréquemment associé à une uropathie obstructive et est un uropathogène potentiellement important puisqu'il n'est pas susceptible à la plupart des antibiotiques oraux classiques utilisés pour le traitement de l'IU [28].

1.2. Facteurs de virulence :

1.2.1. Pilis ou fimbriae

1.2.1.1. Escherichia coli

Les *Escherichia. coli* uropathogènes (UPEC) sont dotés de nombreux pili dont certains sont exprimés de manière ubiquitaire et d'autres seulement par certaines souches [29].

Les pili de type 1 portant l'adhésine FimH se lient aux récepteurs membranaires de l'urothelium de la vessie « mannose-like » et sont dits mannose sensibles provoquant, par une réaction en cascade, une internalisation de la bactérie par un phénomène d'endocytose. Cette invasion permet aux UPEC de passer outre certaines défenses immunitaires et de survivre malgré les traitements antibiotiques.

Pour se défendre face à l'invasion des UPEC, l'urothélium utilise un mécanisme d'expulsion qui dépend d'un récepteur membranaire appelé Toll-like receptor 4 (TLR4) exprimé par les cellules urothéliales permettant l'exocytose de la vésicule contenant l'UPEC à travers la membrane apicale de la cellule ombrelle.

Malgré cela, les UPEC, selon un mécanisme encore indéterminé, arrivent parfois à rester dans le cytoplasme de la cellule hôte pour s'y multiplier rapidement formant des intracellular bacterial communities (IBC). Après maturation, les bactéries se dispersent pour envahir d'autres cellules.

Les UPEC produisent aussi des Quiescent intracellular reservoirs (QIR) dans les cellules intermédiaires de l'urothélium. Contrairement aux IBC, ils contiennent peu de bactéries (4 à 10) qui ne se répliquent pas mais qui peuvent survivre pendant des mois pour ensuite être réactivées lors du turn-over de l'urothélium et être à l'origine d'IU récidivantes [29].

Les pili de type P, quant à eux, se lient aux récepteurs polysaccharidiques (alpha alpha-Gal(1-4) bêta6Gal) et sont dits mannose résistants présents dans les reins et interagissent avec le récepteur TLR4 empêchant le transport des immunoglobulines A à travers la lamina propria et les cellules épithéliales vers la lumière du rein [29] (Figure 2).

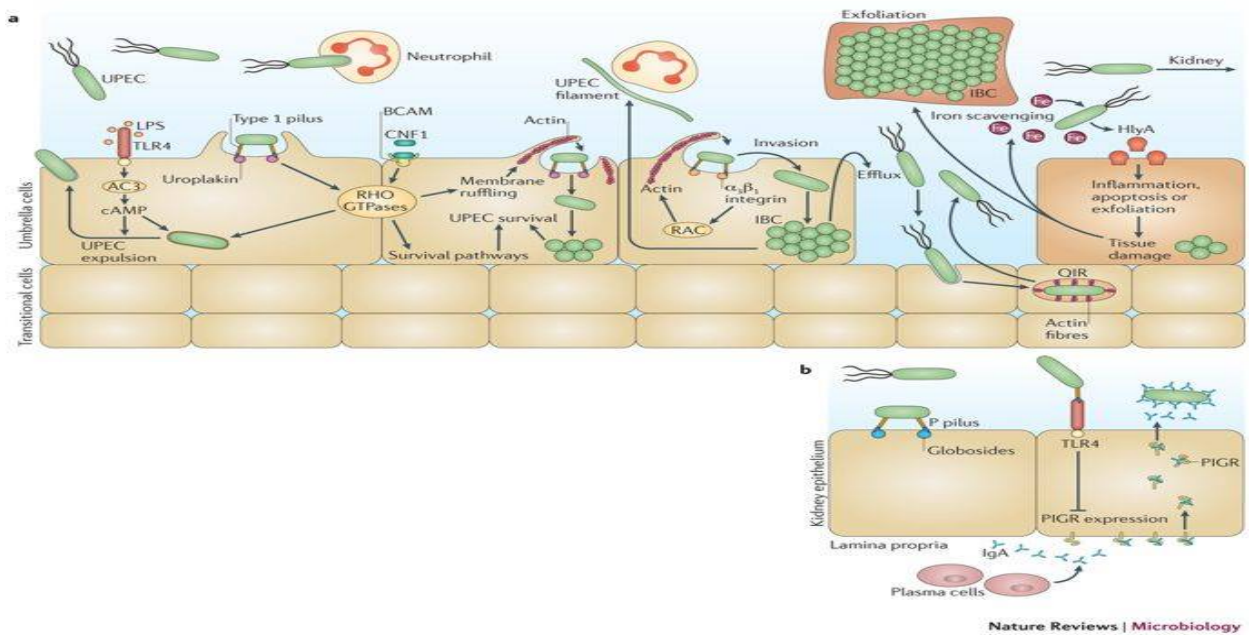


Figure 4: Facteurs de virulence des UPEC dans les IU [29]

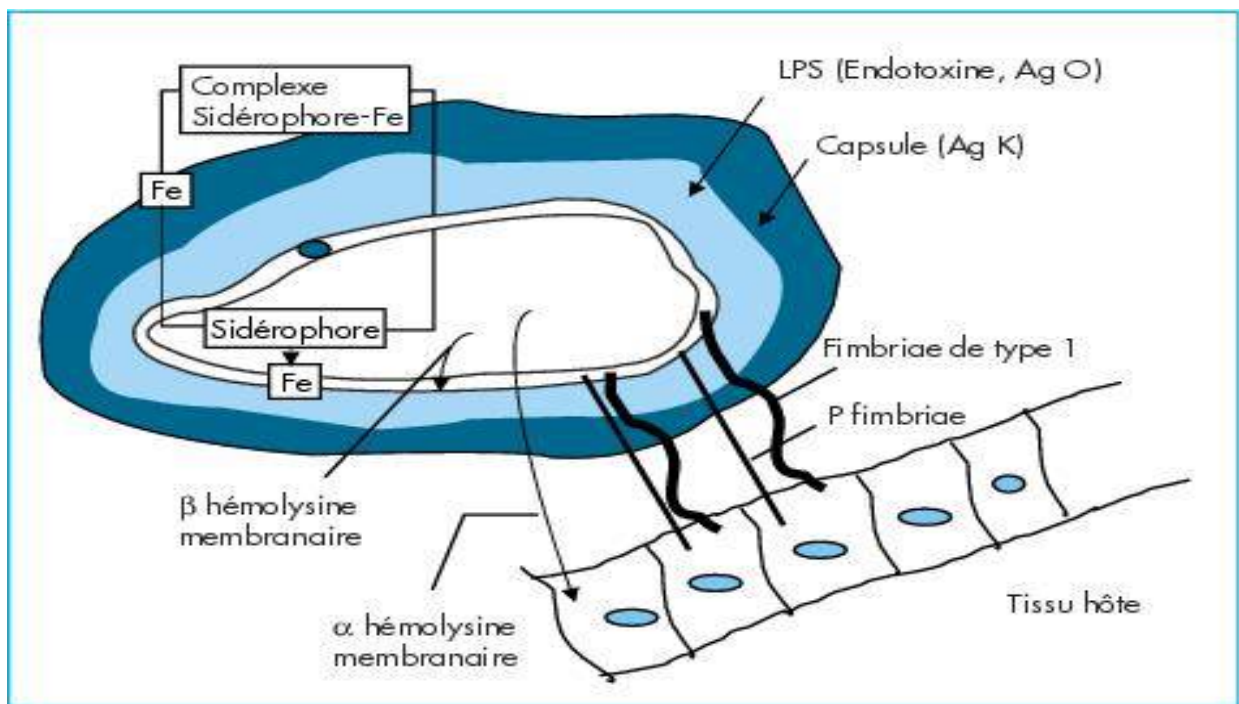


Figure 5: Facteurs d'Uropathogénicité chez *Escherichia coli* [30]

1.2.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

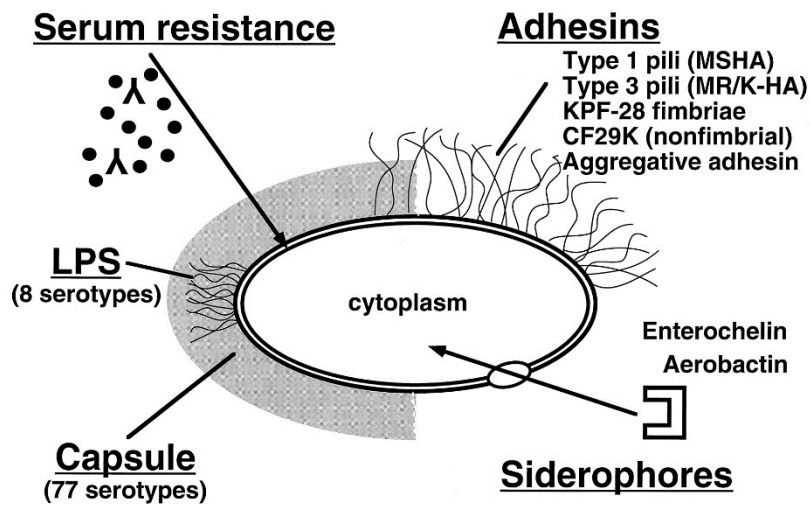


Figure 6: Représentation schématique des facteurs de pathogénicité de *Klebsiella pneumoniae* [31]

De la même manière que les UPEC, *K. pneumoniae* utilise des pili de type 1 afin de coloniser la vessie. De plus l'espèce *Klebsiella* est capable de produire de nombreux pili, notamment de type 3 qui jouent un rôle important lors de la colonisation, la formation de biofilm et la répétition des épisodes infectieux [29].

1.2.1.3. *Proteus mirabilis*

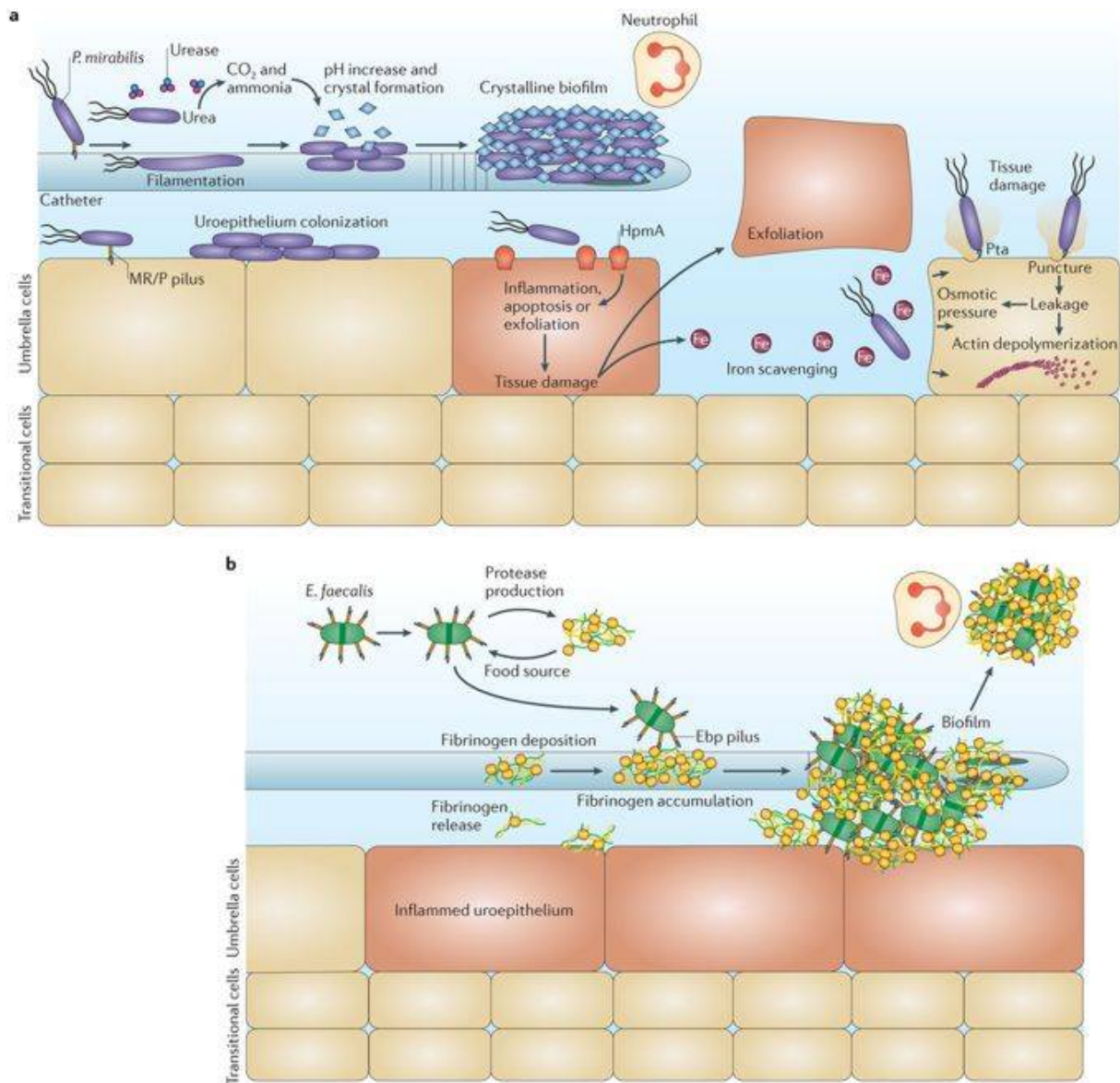
P. mirabilis produit un mannose-résistant *Proteus* -like pili (MR/P), lui permettant la formation de biofilm favorisant ainsi la colonisation de la vessie et des reins. Il joue un rôle primordial lors de la formation de biofilm sur les sondes urinaires (Figure 6) [29].

P. mirabilis synthétise d'autres pili :

- *Proteus mirabilis*-like fimbriae (PMFs) responsable de la colonisation de la vessie et des reins.
- Non-agglutinating fimbriae (NAFs) capable de se lier à l'urothélium in vitro

1.2.1.4. *Enterococcus* :

Les sondes urinaires offrent une surface aux entérocoques pour la formation de biofilm et leur permettent de rester dans la vessie pour coloniser ensuite les reins. La formation de ce biofilm est rendue possible grâce à la réponse inflammatoire secondaire au sondage vésical qui permet un dépôt de fibrinogène sur la sonde dont les entérocoques se nourrissent (Figure 6) [29].



1.2.2. Autres facteurs de virulence

✓ Protéases et toxines

De nombreuses espèces bactériennes telles que les UPEC, *P. mirabilis* et *P. aeruginosa* produisent des protéases et des toxines leur permettant, entre autres, l'acquisition de nutriments essentiels à leur croissance. Certaines favorisent l'exfoliation de l'urothélium, exposant ainsi ses couches intermédiaires et favorisant sa colonisation ; d'autres empêchent l'apoptose de la cellule facilitant ainsi la survie des UPEC.

L'expression de tous ces facteurs de virulence est régulée par le système du quorum sensing, activé lorsque la population de bactéries grandit, par l'accumulation de petites molécules appelées auto-inducteurs qui elles même induisent la transcription des facteurs de virulence par les bactéries [29].

✓ Uréase

L'uréase est produite par de nombreux uropathogènes, notamment *P. mirabilis*, *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*. Elle catalyse l'hydrolyse de l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac, provoquant non seulement une élévation du pH de l'urine mais aussi la production de cristaux d'hydroxyapatite et de struvite dans l'urine et sur les sondes.

De plus, l'accumulation d'ammoniac devenant toxique pour les cellules épithéliales provoque des dommages tissulaires (Figure 6) [29].

L'uréase de *P. mirabilis* est une métalloenzyme essentielle à la colonisation de la vessie et des reins et favorise la production de lithiases. Son haut niveau d'activité induit la formation rapide de cristaux qui seront piégés par des polysaccharides produits par les cellules bactériennes formant ainsi un biofilm

cristallin sur les sondes qui protégera *P. mirabilis* non seulement des défenses naturelles de l'hôte mais aussi de l'action des antibiotiques.

Les cristaux ainsi produits peuvent d'autre part bloquer le drainage physiologique des urines provoquant, de ce fait, la survenue de reflux, de pyélonéphrites, de bactériémies et de chocs septiques [29].

✓ Sidérophores

La vessie est un environnement pauvre en fer. Pour croître dans l'urine humaine, les uropathogènes produisent et secrètent des sidérophores, molécules de faible poids moléculaire permettant la chélation du fer sous forme ferrique. Ces sidérophores ayant piégé le fer se lient à des récepteurs membranaires bactériens provoquant leur internalisation permettant ainsi l'utilisation de ce fer pour la croissance bactérienne [29].

2. Réservoir

2.1. Escherichia coli :

On trouve *E. coli* en abondance dans la flore commensale, en particulier dans le tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud, Elle représente 80 % de la flore intestinale et est la première bactérie qui colonise le tractus intestinal de l'enfant, dès les premières heures après la naissance. Par ailleurs, elle est très répandue dans l'environnement : dans l'eau, dans les sols et dans les aliments [19].

2.2. Klebsiella pneumoniae

Ce sont des bactéries ubiquitaires présentes dans le tube digestif et dans l'appareil respiratoire des animaux (dont l'Homme) en tant que bactéries commensales.

Elles sont fréquentes dans les selles et peuvent être un indicateur d'une contamination fécale. Elles sont abondantes dans le sol, les eaux et sont des fixateurs de l'azote atmosphérique [32]. Ces bactéries causent jusqu'à 5 % des infections urinaires communautaires et 9 % des infections urinaires nosocomiales [33].

2.2. *Proteus spp* :

Les bacilles font partie de la flore gastro-intestinale normale de l'humain [22, 34] et sont aussi ubiquistes dans l'environnement ; on les retrouve entre autres chez les humains, les animaux (oiseaux et poissons) de même que dans le sol et l'eau polluée.

P. mirabilis est l'agent étiologique le plus fréquent, en particulier chez les patients présentant des cathéters urinaires ou avec des anomalies structurelles des voies urinaires [35].

2.2. *Enterococcus*

Les entérocoques sont des bactéries ubiquistes, présentes dans différentes niches écologiques telles que l'intestin de l'homme et des animaux à sang chaud, plus rarement dans le vagin [36] ou la cavité buccale [37]. On les retrouve également dans les eaux usées, l'eau douce, l'eau de mer, le sol, sur les végétaux et chez les insectes [24]. Plus exceptionnellement, leur présence est signalée dans le tractus intestinal des animaux à sang froid (batraciens, reptiles et insectes)[38].

2.2. *Staphylococcus aureus* :

S. aureus est très répandue chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. Chez l'homme, environ un tiers des sujets sont des porteurs sains qui

hébergent la bactérie au niveau des muqueuses (principalement les fosses nasales) et des zones cutanées humides (périnée, aisselles).

3. Modes de transmission

Il existe deux grandes voies de transmission des germes que nous allons aborder en fonction de leur fréquence :

- voie ascendante
- voie hématogène

3.1. Voie ascendante

La pénétration des germes se fait le plus souvent par voie ascendante canalaire [39].

L'urètre, bien que colonisée par une flore multiple, est le premier obstacle à l'inoculation des bactéries intra vésicale [40]. Les germes le plus souvent saprophytes vont donc remonter jusque dans la vessie puis dans le haut appareil urinaire du fait de la baisse des défenses de l'hôte et de la présence de facteurs favorisants.

On distingue les infections urinaires spontanées à partir de la flore périnéale et les infections iatrogènes liées à la pose de sonde urinaire ou à un examen endovésical.

3.2. Voie hématogène

Les germes présents dans le sang lors d'état de septicémie ou de bactériémie colonisent le rein lors de la filtration glomérulaire. Les germes de la voie hématogène sont donc le plus souvent spécifiques tel que *staphylocoque aureus*, *candida*, *mycobacterium tuberculosis* [41].

4. Facteurs favorisants

Les cystites récidivantes peuvent survenir chez la femme en bonne santé, en l'absence d'anomalie anatomique de l'appareil urinaire.

Les facteurs de risque identifiés liés à l'hôte sont communs avec ceux des IU sporadiques [42]. Ils sont à différencier des facteurs d'IU dites à risque de complication.

La SPILF cite notamment, chez la femme non ménopausée, l'utilisation de spermicide, les relations sexuelles, les antécédents familiaux au premier degré (mère, sœur, fille), les antécédents personnels d'IU dans l'enfance avant 15 ans (OR=3,9; IC 95% : 1,9–8,0 dans une étude cas-témoins auprès de femmes non ménopausées avec ou sans IUR [4]) [43], le changement de partenaire, et la présence de troubles vésico-sphinctériens [44].

Chez la femme ménopausée et âgée, sont identifiés comme facteurs de risque, les antécédents d'IU en période pré ménopausique, l'incontinence urinaire, l'atrophie vaginale liée à l'insuffisance ostrogénique, l'augmentation du résidu post-mictionnel, la présence d'une cystocèle [43] (ou autre prolapsus pelvien) [44, 45].

Indépendamment des facteurs liés à l'âge, le diabète sucré représente lui aussi un facteur de risque [43].

4.1. Hydratation et hygiène mictionnelle

Les études évaluant l'impact de l'hydratation et de la fréquence des mictions sur l'incidence des cystites récidivantes sont limitées chez l'adulte. Leur analyse, dans le cadre des infections sporadiques, est elle aussi complexe.

Les résultats contradictoires qui en découlent s'expliquent par la difficulté à quantifier de façon précise les apports hydriques [46].

Concernant l'hydratation, une enquête déclarative effectuée auprès des enseignants (n=791) concluait à une association entre un volume d'hydratation plus faible que désiré, et le nombre d'infections urinaires [47]. Une étude de cohorte prospective, de faible effectif, a proposé à des femmes non ménopausées sujettes aux l'infections urinaires, l'utilisation d'une sonde mesurant l'osmolarité urinaire, afin qu'elles puissent adapter leurs apports en eau.

L'utilisation de ce dispositif aurait montré une tendance à la diminution de l'osmolalité urinaire, ainsi qu'une diminution du nombre d'infections [48].

Les mictions peu fréquentes, par l'intermédiaire d'une stase bactérienne vésicale, pourraient être un facteur de risque. Dans une étude cas-témoins, comparant des femmes jeunes, non ménopausées avec et sans antécédent d'IUR, les mictions différées (d'une à plus de six heures) étaient significativement plus importantes dans le groupe avec antécédent d'IUR (66% versus 11%) [49].

La faible prise hydrique et les mictions peu fréquentes sont aussi identifiées comme facteurs favorisants dans deux études cas-témoins, de plus large effectif, chez l'enfant et l'adolescente (sans rapport sexuel) atteints d'IUR [50, 51].

4.2. Troubles vésico-sphinctériens

Les troubles vésico-sphinctériens chez la femme ménopausée ou non, sont considérés comme un facteur de risque d'IUR [44]. Ils interviennent par le biais de l'élévation du tonus du sphincter externe pendant la miction (indépendamment d'autre anomalie urologique). Une étude descriptive rétrospective réalisée auprès de 26 patientes de 39,2 ans d'âge moyen (19-79

ans), avec troubles vésico-sphinctériens, retrouvait un antécédent d'infections urinaires récidivantes chez 44% d'entre elles [52].

Une autre étude cas (n=149) témoins (n=53), comparant des patientes ménopausées atteintes d'IUR, à un groupe similaire sans IUR, a conclu à une plus forte prévalence de l'incontinence urinaire dans cette population (41% versus 9%) avec en analyse multivariée, un OR de 5,79 (IC 95% :2,05-16,42 ; p=0,0009). Une cystocèle était également plus souvent constatée dans le groupe avec IUR (19% versus 0%, p<0,001). Le résidu post mictionnel (≥ 50 ml) était aussi plus souvent altéré (28,2% versus 2,0%, p=0,0008). Enfin, l'analyse multivariée retrouvait des antécédents d'IU en période pré ménopausique plus fréquents dans le groupe de femmes avec IUR (OR=4,85; IC :95% : 1,7-13,84; p=0,0003) [45].

4.3. Surpoids et obésité

L'identification de l'obésité comme facteur de risque d'IUR n'est pas clairement établi et est encore discutée [44]. Elle pourrait être l'intermédiaire d'autres facteurs de risque, tels que l'incontinence urinaire, un prolapsus, ou un syndrome métabolique [53].

Une étude rétrospective, cas-témoins, issue de bases de données privées (Blue Cross and Blue Shield), avec un effectif total de 95 598 sujets, concluait sur une association significative entre obésité et risque d'IU. Pour un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 30 et 34,9 kg/m², l'OR était de 1,22 (IC 95% : 1,15-1,28 ; p<0,0001) chez la femme. Il n'y avait pas de corrélation statistique pour un IMC supérieur [54].

Deux autres études hospitalières, de cohorte prospective, n'ont pas retrouvé cette association [55, 56].

Plus récemment, une étude rétrospective cas-témoins, a comparé l'IMC de femmes pré ménopausées atteintes d'IUR (n=122) versus indemnes d'IUR (n=122). L'IMC était significativement plus important dans le premier groupe (35±4 versus 26±3 kg/m², p<0,0001).

En analyse multivariée, l'OR était de 4,00 (IC 95% 2,3-4,61 ; p=0,001) [57].

4.4. Activité génitale, contraceptions mécaniques et spermicides

Il est bien identifié que les rapports sexuels favorisent les IU de la jeune femme, proportionnellement au nombre de coïts [4, 16]. Le risque relatif calculé, selon une cohorte prospective [58], est de 1.37, 2.56, et 4.81 pour un, trois, ou cinq rapports la semaine précédente, respectivement (p<0,001). L'existence d'un nouveau partenaire dans l'année précédente a aussi été évoquée comme facteur de risque dans une étude cas-témoins (OR=1,9; IC 95%:1,2–3,2) [4].

Les préservatifs masculins augmentent le risque d'IU, en comparaison aux rapports sans contraception mécanique, notamment en raison de leur association fréquente à des spermicides. Ces spermicides sont commercialisés sous forme de gel lubrifiant, d'ovules gynécologiques, ainsi qu'associés aux diaphragmes. Parmi les molécules pouvant intervenir dans la composition des spermicides, le Nonoxynol-9 est une des plus anciennes. C'est un tensioactif connu pour altérer de manière non spécifique l'épithélium et la flore vaginale. Il favoriserait la colonisation par les entérobactéries [59, 60] et *Staphylocoque Saprophyticus*

[61] et altérerait celle à *Lactobacilles spp.* [62]. L'impact spécifique du Nonoxazol-9 sur l'incidence des IU est constaté dans plusieurs études [4, 63].

Les préservatifs associés aux spermicides semblent augmenter à la fois le risque d'IU, et le risque de récurrence après un premier épisode [16]. On retrouve, dans une large étude cas témoins (n=1229) auprès de femmes non ménopausées, un risque d'IU de 1,09 (IC 95% : 0,58- 2,05) pour une utilisation inférieure ou égale à une fois par semaine, et de 3,05 (IC 95% : 1,47- 6,35) pour une utilisation supérieure à une fois par semaine. Dans cette même étude, l'utilisation de préservatifs lubrifiés sans spermicide ne semblait pas augmenter le risque (OR = 1,18; IC 95%: 0,89-1,56) [59].

Dans une autre étude cas-témoins auprès de femmes non ménopausées (n=430 ; âgées de 18 à 39 ans), ce risque était majoré en l'absence de lubrifiant, avec un OR ajusté au nombre de coïts de 29,1 (IC 95% : 3,1-1335). L'altération mécanique de l'épithélium pourrait être à l'origine de ce phénomène [64].

Les spermicides conservent leur rôle favorisant lorsqu'ils sont associés aux diaphragmes.

Une étude de cohorte prospective retrouvait une relation avec la fréquence d'utilisation (risque relatif pour 1, 3 ou 5 utilisations par jour, la semaine précédente, de 1,42, 2,83, et 5,68, respectivement ; p<0,001) [58].

4.5. Hérité et facteurs génétiques

L'existence d'antécédents familiaux d'IUR est régulièrement identifiée comme facteur de risque d'IUR, et ce dès le jeune âge [50]. Leur impact est probablement surestimé en raison des habitudes de vie, elles aussi transmises d'une génération à l'autre.

Une étude cas-témoins chez des femmes non ménopausées avec (n=229) ou sans IUR (n=253) concluait à un OR de 2,3 (IC 95%: 1,5–3,7) en cas d'antécédents d'IU maternelles [4].

Le risque serait d'autant plus important lorsque l'antécédent familial concerne un apparenté du premier degré (mère et sœur). Celui-ci serait aussi fonction du nombre d'apparentés concernés [65].

Une étude cas-témoins a comparé les antécédents familiaux aux premiers et deuxièmes degrés de femmes âgées de 18 à 49 ans avec IUR (n= 431 cystites et n=400 PNA), et de femmes sans IUR (n=430). Les auteurs concluaient pour les cystites récidivantes, à un OR de 3,1 (IC 95% : 2,1-4,7) et de 5,0 (IC 95% : 3,1-8,1), pour un ou deux apparentés concernés, respectivement. Il était semblable pour les pyélonéphrites récidivantes (OR=3,3 ; IC 95% 2,2-5,0 ; et OR=5,5 ; IC 95% : 3,4-9,0 ; respectivement) [65].

La susceptibilité individuelle a d'abord été évoquée suite à un travail in vitro rapportant une adhérence plus importante des entérobactéries sur les cellules de patientes atteintes d'IUR [66]. Des gènes protecteurs, ou favorisant les IUR, ont été ensuite découverts. Leur expression fait intervenir des phénomènes de régulation de la transcription. Les interactions avec la flore bactérienne pourraient aussi avoir un rôle. Les mécanismes étudiés sont variés. Ils peuvent impliquer une modulation de la réaction inflammatoire, favorisant alors une colonisation bactérienne, ou encore modifier l'adhérence bactérienne. Ils peuvent, à la fois modifier la fréquence de ces infections, mais aussi leur gravité et le site de l'infection (infection urinaire haute ou basse) [67, 68].

4.6. Caractère non sécrétant et groupes sanguins

Le caractère sécrétant est indépendant du groupe sanguin. Il correspond à la production d'antigènes érythrocytaires d'histocompatibilité. Le phénotype non sécrétant prédispose aux IUR [44]. Son expression pourrait varier selon l'âge et le statut hormonal [69].

Dans une étude cas-témoins réalisée auprès de femmes ménopausées souffrant d'IUR, le phénotype non sécrétant, après analyse multivariée, était associé à un surrisque (OR=2,9, IC 95% :1,28-6,25 ; p=0,005) [45]. Une autre étude, plus ancienne, concluait à un risque plus important en cas d'association au caractère non sécrétant des groupes sanguins AB et B [70].

L'absence d'anticorps anti-B pourrait favoriser la colonisation de certaines bactéries, notamment *E. coli* [71]. Différents mécanismes ont été évoqués, notamment le rôle bactéricide des anticorps sériques, et les propriétés de fixation des bactéries à l'épithélium, dont *E. coli* via les pili de type P [69].

Tableau I: Principaux facteurs de risque d'IU récurrente selon la SPILF [43]

Facteurs favorisant les cystites récidivantes :
- Activité sexuelle - Utilisation de spermicides - Première IU avant l'âge de 15 ans - Antécédent d'IU dans la famille au premier degré (mère, sœur, fille)
Facteurs supplémentaires chez les femmes ménopausées :
- Prolapsus vésical - Incontinence urinaire - Résidu vésical post-mictionnel - Déficit en œstrogènes

5. Distribution géographique

Les IU surviennent principalement chez la femme. Selon deux études réalisées aux Etats-Unis, plus de 50 % des femmes réalisent une IU au cours de leur vie et près d'une femme sur trois a déjà été atteinte d'une IU à l'âge de 24 ans [3, 72]. Chez la femme, la fréquence des IU augmente avec l'âge avec 2 pics, l'un avec le début de la vie sexuelle et l'autre après la ménopause. La grossesse est un facteur favorisant [73].

Selon l'étude ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), les principaux uropathogènes identifiés chez la femme lors de cystite simple, en France (cohorte de 871 patientes), entre 2003 et 2006, étaient *Escherichia coli* (83,8%), *Staphylococcus saprophyticus* (4,3%), *Proteus mirabilis* (3,1%), *Enterococcus* (1,2%) et *Klebsiella pneumoniae* (1,0%) [74].

E. coli reste la principale bactérie impliquée dans les cystites récidivantes [75].



Physiopathologie

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

L'appareil urinaire est un système clos et stérile. Seuls les derniers centimètres de l'urètre comportent une flore multiple, digestive, cutanée et génitale [76].

Les infections urinaires sont généralement secondaires à une ascension de ces bactéries, de l'urètre colonisé jusqu'à la vessie, puis parfois via les uretères jusqu'aux reins. Les disséminations hématogènes et lymphatiques, sont, elles, plus rares.

L'infection urinaire résulte d'un déséquilibre entre la virulence de la souche bactérienne et les moyens de défense de la muqueuse et de l'hôte.

Chez les femmes, ce modèle demeure le même, qu'il s'agisse d'une cystite sporadique ou d'une cystite récurrente [2, 5].

1. Mécanismes de défense de l'hôte.

De nombreux mécanismes physiologiques de défense s'opposent à la colonisation de l'appareil urinaire.

1.1. Anatomie de l'appareil urinaire

La longueur de l'urètre est un premier mécanisme de défense, expliquant l'incidence nettement plus faible des infections urinaires chez les hommes. L'invasion bactérienne vers les reins est limitée par le sphincter vésico-urétéral, ainsi que le flux permanent de l'urine pyélique.

1.2. Facteurs physicochimiques

L'activité antimicrobienne des urines est liée à plusieurs facteurs [77]:

- Le pH acide des urines ($\text{pH} < 5,5$) et la concentration en urée

- La sécrétion d'anticorps
- L'osmolarité

1.3. Miction

Si une pullulation microbienne intra-vésicale parvient toutefois à se produire, la miction suivante permet d'éliminer 99,9 % de la population bactérienne [40].

1.4. Flore vaginale

Chez la femme non ménopausée, les œstrogènes circulants favorisent la colonisation vaginale par les *Lactobacillus spp.* Ces derniers, par l'intermédiaire de la production d'acide lactique, diminuent le pH (activité si <4,5) et inhibent la prolifération de germes pathogènes.

L'acide lactique inhiberait le promoteur participant à la régulation de l'expression de protéines codant pour les pili de type P [78]. La production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et d'enzymes protéolytiques par certaines souches participe elle aussi aux propriétés bactéricides [79, 80].

1.5. Facteurs limitant l'invasion de la muqueuse

- Des inhibiteurs de l'adhésion bactérienne à la surface de l'urothélium (protéines de Tamm-Horsfall, mucopolysaccharides), physiologiquement présents dans les urines, agissent comme des récepteurs solubles pour les bactéries et favorisent ainsi leur clairance urinaire
- Existence d'un effet bactéricide local indépendant de la réponse inflammatoire et de la réponse immunitaire
- Processus d'exfoliation des cellules urothéliales infectées

2. Pathogenèse de la cystite récidivante

De nombreuses études récentes ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des récurrences des cystites.

La première étape nécessaire à la pérennisation d'un foyer infectieux responsable de récurrences de cystites, implique la fixation de bactéries à l'épithélium.

E. coli est le pathogène le plus fréquemment impliqué dans les IU communautaires (70-90%) [81-84].

L'adhésion de souches uropathogènes à l'épithélium vésicale est favorisée par la formation de pili de type 1, leur permettant de s'ancrer, voire d'envahir les cellules superficielles. C'est par exemple le cas de certaines souches d'*E. coli* dites UPEC (Uropathogenic *E. coli*), où dans une étude prospective chez des jeunes femmes, le risque de récurrence était jusqu'à 3 fois plus élevé après un premier épisode [16].

Le biofilm est un autre facteur de virulence bien étudié. Il s'agit d'une matrice polysaccharidique d'origine bactérienne, en partie composée de produits de lyse bactérienne, dont des fragments d'ADN qui permettent des phénomènes de transferts génétiques horizontaux. Cette structure permet l'adhérence pérenne des bactéries sur une surface, notamment l'épithélium urinaire. Dans ces colonies, les bactéries communiquent grâce à un système de régulation ubiquitaire, le Quorum Sensing, qui coordonne l'expression de facteurs de virulence et modifie le phénotype bactérien.

Le biofilm favorise la résistance aux antibiotiques par plusieurs phénomènes. Il altère leur diffusion à travers la matrice, favorise la transmission

de gènes de résistance et la fabrication de pompes d'efflux, ralentit le métabolisme bactérien. Il modifie l'environnement cellulaire (composition ionique, pH) et par conséquent l'activité bactéricide [85].

Il est démontré que les souches d'*E. coli* impliquées dans les rechutes d'IU fabriquent d'avantage de biofilm in vitro, en lien avec une élévation des résistances, notamment au triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) [86, 87]. Il en est de même dans un essai in vitro, comparant des souches d'UPEC résistantes (n=44) ou sensibles (n=30) au TMP-SMX, où la formation de biofilm était plus importante pour les souches résistantes (88,6%. Versus 56,7% ;p<0,01) [88]. L'habilité de ces souches à fabriquer du biofilm favoriserait l'échec ou la rechute d'IU après une première antibiothérapie.

La fabrication du biofilm peut être inhibée in vitro grâce à l'utilisation de certains antibiotiques, par modulation du Quorum Sensing. C'est le cas pour le *Pseudomonas aeruginosa*, où elle est altérée par la ciprofloxacine [89], et l'azithromycine [90]. Cette propriété pharmacodynamique explique l'efficacité de ces molécules.

La pathogénèse peut faire intervenir d'autres mécanismes enzymatiques. Certaines bactéries impliquées dans les infections urinaires récidivantes, telles que *Proteus Mirabilis*, augmentent le pH urinaire, par l'intermédiaire d'uréase et de la production d'ammonium facilitent la précipitation de cristaux. Ces modifications de l'environnement participent à la formation de biofilm de calculs urinaires, sources de récurrences [91].

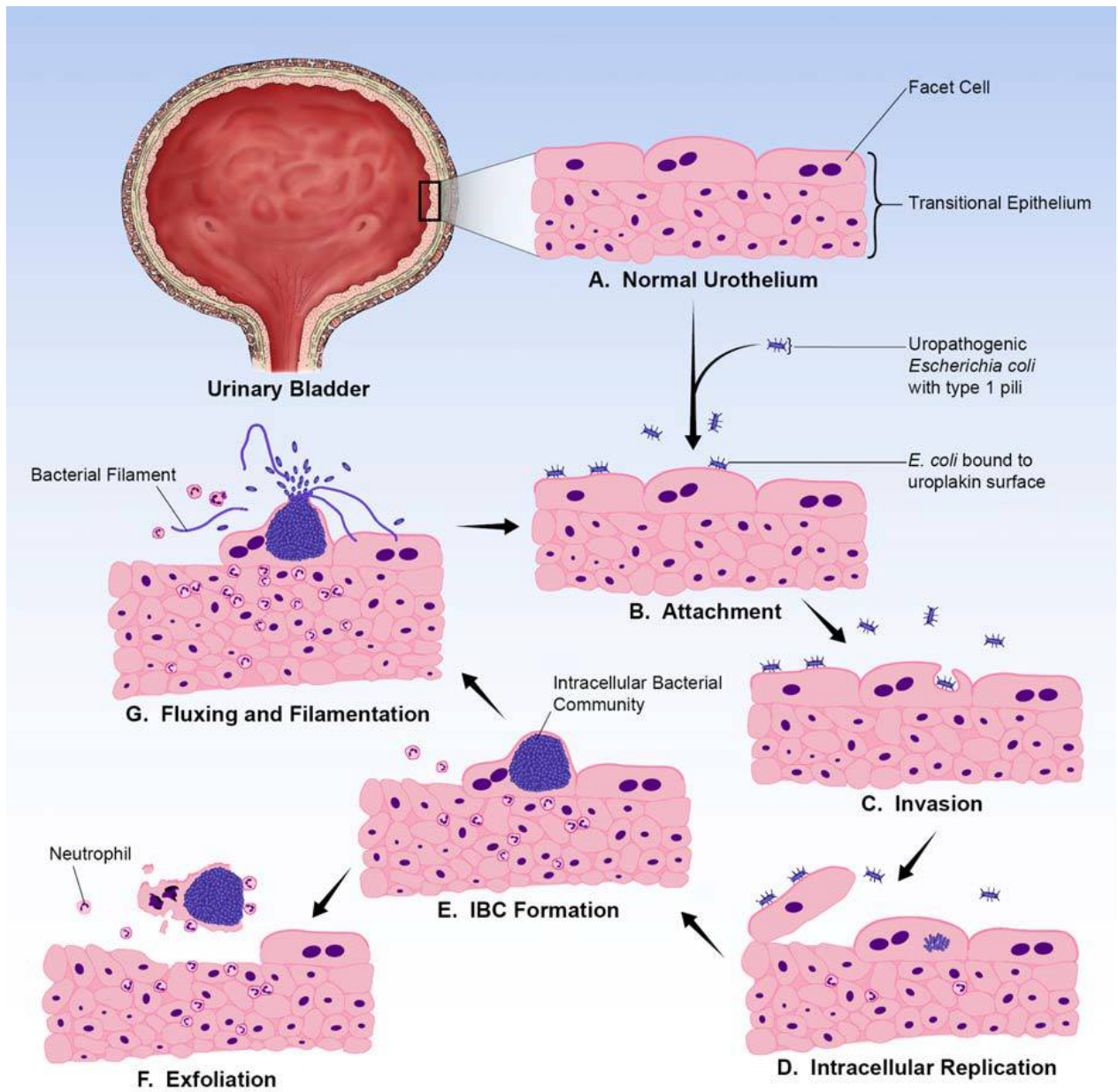


Figure 8: Pathogenèse de l'infection urinaire [92]



V. DIAGNOSTIC

1. Clinique

A l'interrogatoire, nous recherchons :

- Des antécédents familiaux d'infection urinaire
- Des antécédents personnels médicaux-chirurgicaux : lithiase, incontinence urinaires, anomalie de l'appareil urinaire, chirurgie abdominale pelvienne, comorbidités du type diabète, immunosuppression, ménopause...
- Des signes fonctionnels urinaires : pollakiurie, impériosité, brûlures mictionnelles et douleurs suspubiennes. Et d'autres signes tels que lombalgie, fièvre, hématurie terminale.
- Un prurit vaginal, des leucorrhées, une dyspareunie, un changement récent de partenaire afin d'éliminer une vaginite ou urétrite, diagnostic différentiel de l'infection urinaire.
- Des antécédents d'infection urinaire et le délai entre chaque épisode. La définition de la récurrence est décrite comme la survenue d'au moins 4 épisodes de cystite par an.
- Relations sexuelles et corrélation avec la survenue des cystites
- Nombre de partenaires, Contraception et spermicides
- Antibiothérapies antérieures et ECBU antérieurs

La recherche d'antécédents est importante. Elle permet de classer l'infection urinaire en infection urinaire simple (femme jeune sans antécédents, en bonne santé) ou en infection urinaire à risque de complication (femme enceinte, les uropathies malformatives ...)

Les symptômes classiques semblent être fortement prédictifs de la présence d'une véritable maladie. Lorsqu'une dysurie, une pollakiurie et une hématurie sont présentes en l'absence d'écoulement vaginal, la probabilité d'une culture positive est de 81 % [93].

Les femmes qui présentent une cystite récurrente peuvent auto-diagnostiquer celle-ci avec grande précision en fonction de leurs symptômes, le taux de culture positive étant de 84 % [15].

Parmi les facteurs prédictifs positifs des cystites récurrentes chez les femmes, on trouve

- La présence de symptômes à la suite des relations sexuelles,
- La présence d'antécédents de pyélonéphrite,
- L'absence de nycturie et la résolution rapide des symptômes (48 heures) à la suite de la mise en œuvre du traitement.

Les principaux facteurs prédictifs négatifs sont la présence de

- Nycturie
- La persistance des symptômes entre les épisodes d'infection traitée.⁶

Toutes les femmes qui connaissent une cystite récurrente devraient subir un examen physique visant à :

- Évaluer l'anatomie urogénitale à la recherche de méat ectopique, brides hyménales ou de diverticule sous-urétral
- Apprécier l'œstrogénisation des tissus vaginaux
- Détecter un prolapsus surtout chez la femme ménopausée
- Examen neuro

La récurrence impose d'examiner la vulve, le méat de l'urètre à la recherche de brides hyménales ou de diverticule sous-urétral

Parmi les diagnostics différentiels, on trouve la vaginite, l'urétrite aiguë, la cystite interstitielle et le syndrome inflammatoire pelvien.

2. Examens complémentaires :

2.1. Bandelettes réactives chimiques [43]

2.1.1. Conditions de prélèvement

Ces bandelettes, communément appelées bandelettes urinaires (BU) permettent de détecter simultanément et rapidement une leucocyturie et une bactériurie.

Le prélèvement d'urines doit être réalisé à partir du deuxième jet urinaire comme pour l'ECBU. Une toilette périnéale préalable n'est pas nécessaire. La bandelette doit être trempée dans des urines fraîchement émises, dans un récipient propre et sec mais non stérile. La lecture doit se faire à température ambiante, 1 ou 2 minutes (selon les tests) après le trempage. L'utilisation de la BU suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation.

La performance du test de la bandelette dépend du respect strict des temps de lecture. Dans le but de standardiser cette lecture, elle peut être réalisée par des automates. Ces derniers présentent l'avantage d'éditer un résultat sur papier qui permet d'avoir une trace écrite du résultat dans le dossier du patient [43].

2.1.2. Interprétation

✓ Leucocytes

Les leucocytes sont mis en évidence grâce à la détection d'un leucocyte estérase provenant à la fois des leucocytes intacts et des leucocytes lysés, témoignant d'une inflammation. Le seuil de détection est d'environ 10^4 leucocytes par mm^3 .

De faux-positifs sont possibles en cas de contamination par la flore vaginale ou de présence de *Trichomonas*.

De faux-négatifs sont possibles en cas de forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie ou en présence d'acide borique, d'acide ascorbique ou d'acide oxalique. Enfin les céphalosporines de 1ère génération, les tétracyclines, la nitrofurantoïne et la gentamycine peuvent également provoquer de faux-négatifs [94].

✓ Nitrites

Les bactéries produisant une nitrate réductase sont détectées par la recherche de nitrites. La principale limite de ce test est qu'il ne peut détecter que les entérobactéries (toutes productrices de nitrate réductase) et non les bactéries à Gram positif telles que les entérocoques et les staphylocoques. Le seuil de détection est de 10^5 UFC/ml. Toutefois ce seuil n'est atteint que si les urines ont séjourné suffisamment longtemps dans la vessie (> 4 heures) pour permettre aux bactéries de convertir suffisamment de nitrates en nitrites pour être détectés. En pratique, il est recommandé de tester les urines du matin.

De faux-négatifs sont possibles en cas de bactériurie faible, de régime restreint en nitrates, pH urinaire acide, traitement diurétique, traitement par acide ascorbique [94].

2.1.3. Performances diagnostiques de la BU

L'association des deux tests (leucocytes et nitrites) pour la détection des IU permet de pallier les défauts de sensibilité de chacun.

Cependant, les performances de la BU sont variables selon le terrain.

Chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites présente une très bonne valeur prédictive négative (>95%) en l'absence d'immunodépression grave [95]. Une « BU » négative permet d'éliminer le diagnostic d'IU et de ne pas réaliser d'ECBU. Il convient alors de rechercher un autre diagnostic.

2.1.4. Indications de la BU dans le diagnostic d'IUR

La réalisation d'une BU à la recherche de nitrites et de leucocytes est recommandée chez la femme pour toute suspicion de cystite (avec ou sans contexte d'cystite récidivante)

Chez des patientes sélectionnées, les BU peuvent être utilisées dans le cadre d'un traitement géré par la patiente elle-même.

2.2. Examen cyto bactériologique des urines [43]:

Contrairement à un premier épisode de cystite simple où une BU est suffisante, la clef du diagnostic des cystites récidivantes est l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU), isolant la bactérie causale et étudiant sa sensibilité aux antibiotiques [96-98].

2.2.1. Indications de l'ECBU dans le diagnostic d'IUR

Lors des premières récurrences, le bilan complémentaire comportera systématiquement un ECBU, à la recherche de bactéries différentes d'un épisode à l'autre, en faveur de recontaminations et donc d'authentiques cystites récidivantes [99]. Inversement, des rechutes à la même souche doivent faire rechercher une cystite à risque de complication méconnue sous-jacente : par exemple plusieurs épisodes successifs à *Proteus mirabilis* sont évocateurs d'une lithiase méconnue (bactérie « lithogène »).

Ensuite l'ECBU n'est plus nécessaire à chaque épisode, et être réservé aux situations où l'infection ne répond pas au traitement probabiliste [100].

2.2.2. Conditions de prélèvement

Le prélèvement doit être précédé d'une hygiène des mains (lavage à l'eau et au savon ou friction avec un produit hydroalcoolique) et d'une toilette de la région urétrale ou vulvaire à l'aide de savon ou de lingettes, suivie d'un rinçage et de l'application d'un antiseptique (d'un seul geste d'avant vers l'arrière chez la femme).

Le prélèvement doit être effectué si possible au moins 4 h après la miction précédente pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie.

La méthode de recueil la plus fréquemment utilisée est celle du « milieu de jet »: il s'agit d'éliminer le premier jet (20 ml d'urines) pour ne recueillir que les 20-30 ml suivants dans un flacon stérile sans en toucher le bord supérieur.

En ce qui concerne les patients sondés, le recueil se fait par ponction après désinfection sur le site spécifique du dispositif de sonde (et jamais à partir du sac collecteur).

Chez le patient incontinent, le recueil se fait par sondage « aller-retour » chez la femme et par collecteur pénien voire cathétérisme sus-pubien chez l'homme.

L'ECBU doit être effectué avant toute antibiothérapie.

2.2.3. Conditions de transport et de conservation

Dans l'idéal, les urines recueillies dans un récipient stérile doivent êtreensemencées dans les 20 minutes.

Elles ne doivent jamais être conservées plus de 2 heures à température ambiante ou, à défaut, conservées à +4°C pour une durée maximale de 24 heures. Des milieux de transport contenant de l'acide borique permettent de conserver les urines à température ambiante pendant 48 heures.

2.2.4. Interprétation de l'ECBU

Il est indispensable que toute demande d'ECBU soit accompagnée des renseignements cliniques nécessaires à son interprétation : modalités de prélèvements (milieu de jet, ponction sus-pubienne, sondage), contexte de prescription (IU, bilan pré-interventionnel), terrain (antécédents, grossesse, immunodépression grave), antibiothérapie récente. Dans l'optique des « antibiogrammes restreints », ces renseignements cliniques seront également nécessaires pour adapter la liste des antibiotiques testés pertinents à rendre aux prescripteurs.

2.2.4.1. Examen direct

Le dénombrement des éléments figurés peut se faire manuellement ou par des méthodes automatisées (cytométrie de flux). Cette technique permet d'objectiver et de quantifier une leucocyturie et de reconnaître une bactériurie.

✓ Leucocyturie

A l'état physiologique, l'urine contient moins de 1000 leucocytes par ml. La leucocyturie traduit la réponse inflammatoire à la présence d'une infection du tractus urinaire. Elle est considérée comme significative si $>10^4/\text{ml}$ (soit $>10/\text{mm}^3$, cette unité ancienne, non reconnue internationalement, est encore utilisée par certains laboratoires). Ce seuil, validé depuis des années pour des déterminations de la leucocyturie par des techniques microscopiques peut actuellement varier légèrement en cas de lecture automatisée par cytométrie de flux. Il convient de prendre en compte le seuil de leucocyturie équivalent mentionné dans le compte-rendu.

La leucocyturie peut cependant être absente au cours d'authentiques IU, quand l'ECBU est réalisé précocement (leucocyturie retardée de quelques heures), chez les patients neutropéniques, ou si les urines ne sont pas traitées rapidement (lyse possible des leucocytes).

Une leucocyturie même importante n'est pas spécifique d'IU. En effet, il existe de nombreuses autres causes pouvant être à l'origine d'une leucocyturie (vulvo-vaginite, maladie inflammatoire dont le syndrome de Kawasaki, urétrite, posthite [inflammation du prépuce], tuberculose...). Une leucocyturie isolée peut aussi traduire une IU ayant fait l'objet d'un ECBU après l'initiation d'une antibiothérapie (concept de l'infection « décapitée »).

Au total, l'absence de leucocyturie significative a une forte valeur prédictive négative (VPN) (97%). En revanche, la valeur prédictive positive (VPP) d'une leucocyturie significative seule est faible ($< 50\%$).

✓ Bactéries à l'examen direct

La présence de bactéries à l'examen direct correspond le plus souvent à une bactériurie de l'ordre de 10^5 UFC/ml pour les urines non centrifugées. Un examen direct négatif n'exclut donc pas le diagnostic d'IU.

La coloration de Gram peut aider à orienter le traitement antibiotique en décrivant les bactéries observées ou inciter à refaire le prélèvement selon le caractère mono- ou polymicrobien de la bactériurie.

Elle permet de plus d'objectiver la présence de cellules épithéliales qui, lorsqu'elles sont présentes en grande quantité, signent un prélèvement de mauvaise qualité et s'accompagnent généralement d'une contamination par la flore péri-urétrale.

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer par ordre de fréquence une contamination (mauvaises conditions de prélèvements), une colonisation urinaire, une IU débutante, et plus rarement une IU chez le patient neutropénique.

La coloration de Gram n'est pas actuellement réalisée de façon systématique sur tous les ECBU. Elle doit être systématique en cas d'IU avec signe de gravité, et il est important qu'elle puisse être effectuée sur demande du clinicien (tableau clinique atypique, bandelette urinaire douteuse...).

➤ *Escherichia coli*

En coloration de Gram, il s'agit d'un bacille à Gram négatif [101]

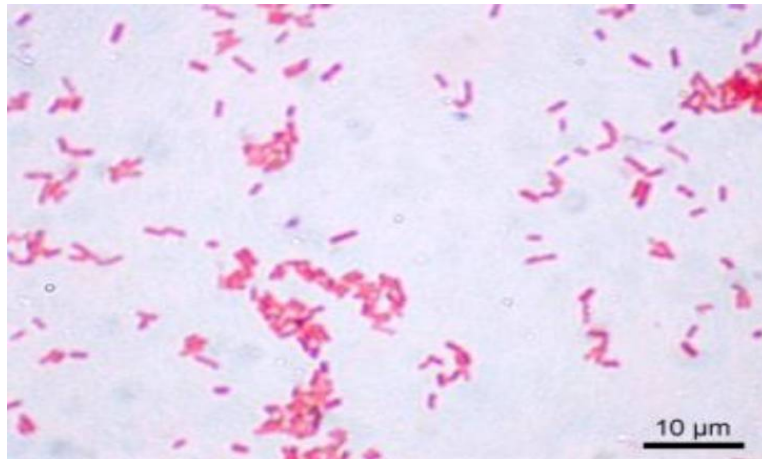


Figure 9: *Escherichia coli* après coloration de Gram [102]

➤ *Klebsiella pneumoniae* :

C'est un bacille a Gram négatif immobile et capsulé (sauf 6 % des souches de *K.pneumoniaes*) [33].

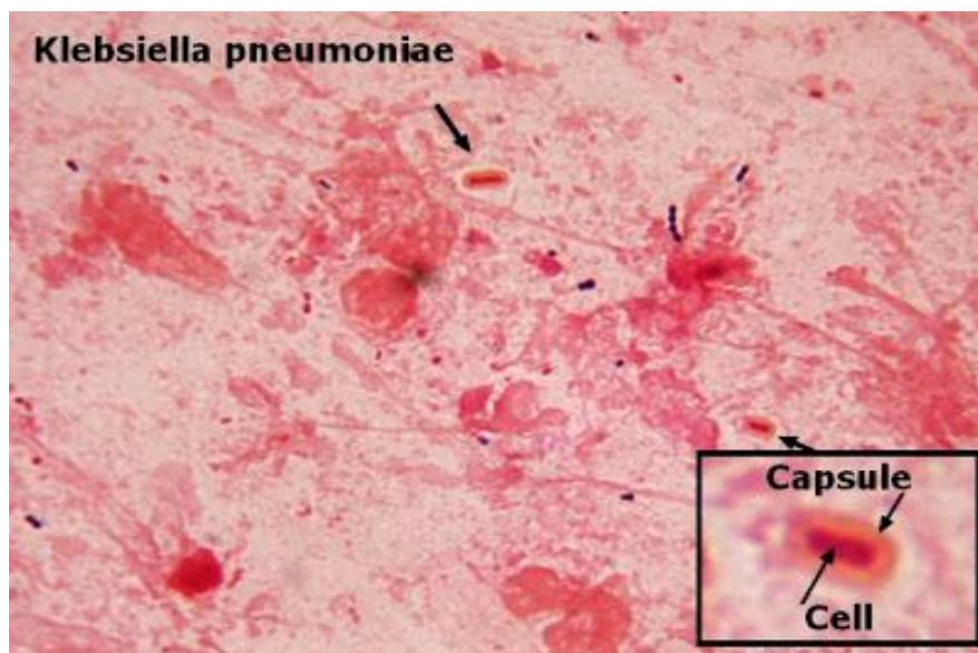


Figure 10: *Klebsiella pneumoniae* après coloration de Gram avec capsule visible [103]

➤ *Pseudomonas aeruginosa* :

C'est une bactérie à Gram négatif [104].



Figure 11: *Pseudomonas aeruginosa* après coloration de Gram [105]

➤ *Proteus spp* :

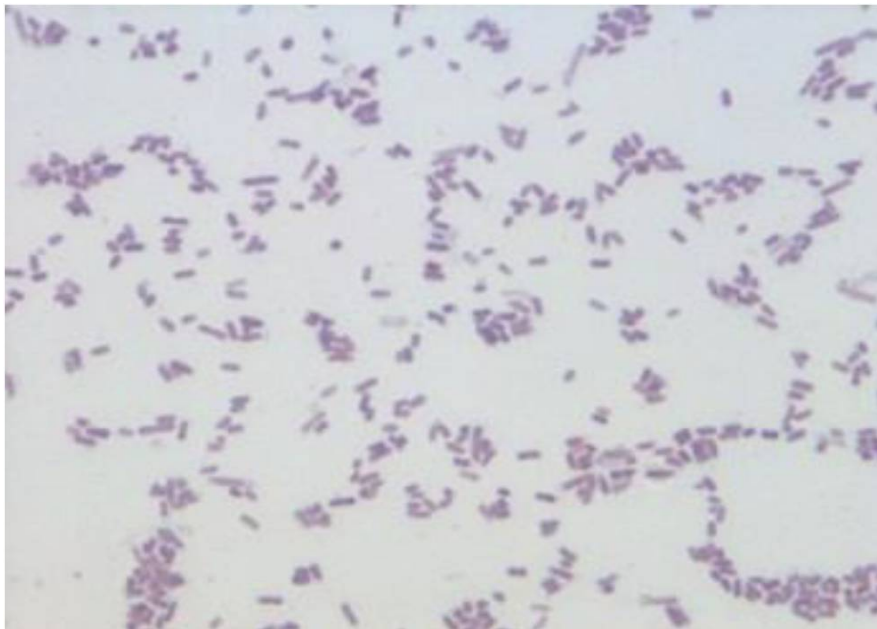


Figure 12: *Proteus spp* vue en microscopie optique après coloration de Gram [106]

➤ *Enterococcus spp*

Ce sont des cocci à gram positif

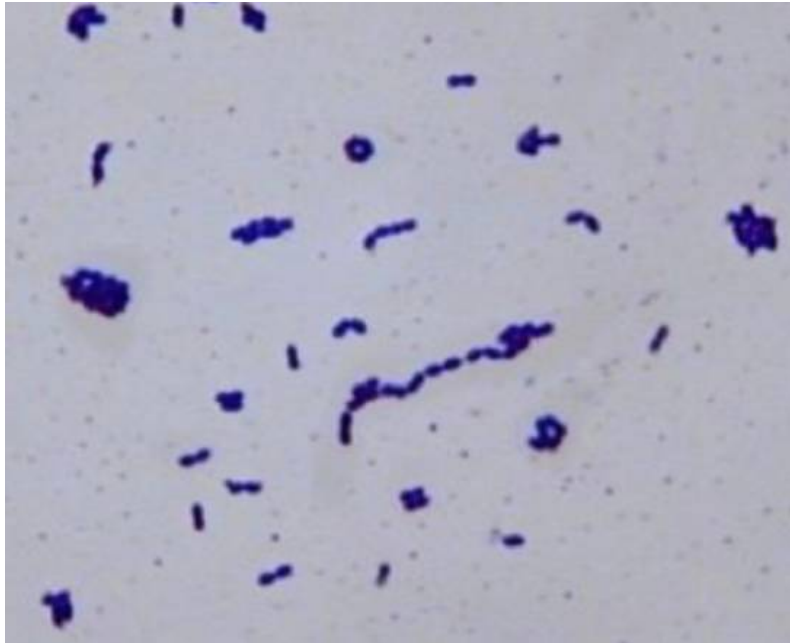


Figure 13: *Enterococcus faecalis* après coloration de Gram [107]

✓ *Staphylococcus aureus* :

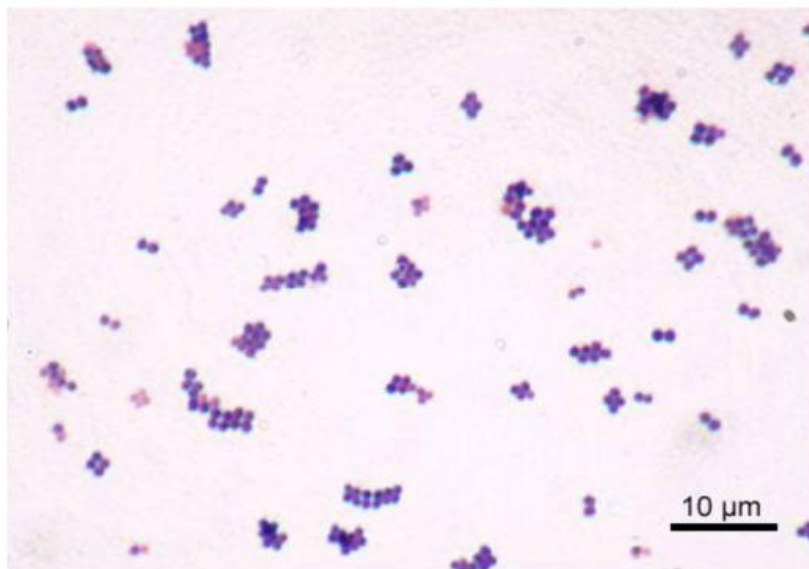


Figure 14: Photographie au microscope optique de bactéries *Staphylococcus aureus* [108]

2.2.4.2. Culture

La culture a valeur de confirmation. Elle est toujours nécessaire pour préciser l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et effectuer un antibiogramme. Au-delà de deux types de colonies différentes, l'analyse n'est pas poursuivie (sauf situation très particulière, en concertation avec le clinicien).

En effet, les infections polymicrobiennes d'origine communautaires sont rares.

Les critères d'une bactériurie significative ont évolué avec le temps. La limite de quantification des bactéries et des levures urinaires par la méthode de culture usuelle est égale à 10^2 UFC/ml. En l'absence d'antibiothérapie en cours, une bactériurie inférieure à 10^3 UFC/ml est en faveur d'une absence d'infection urinaire ou de colonisation.

Selon un groupe de microbiologistes européens[109], la dernière conférence de consensus [110], ainsi que le référentiel européen de microbiologie de la Société Française de Microbiologie (SFM) et de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [111], le caractère pathogène d'un microorganisme et le seuil de bactériurie significative dépend du type de micro-organismes et de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires. Quatre groupes ont été définis :

✓ Groupe 1 : comprend des bactéries dotées de caractères particuliers de pathogénicité pour le tractus urinaire, et souvent isolées chez des patients ne présentant pas d'uropathie. Ces bactéries sont à considérer comme pathogènes lorsqu'elles sont isolées même en petite quantité, à partir de 10^3 UFC/mL : il

s'agit de *Escherichia coli* et *Staphylococcus saprophyticus*. Ceci est valable quel que soit le tableau clinique d'IU (cystite, pyélonéphrite, IU masculine).

✓ Groupe 2 : comprend l'essentiel des autres bactéries uropathogènes, qui peuvent être responsables d'IU communautaires (en particulier les entérobactéries), mais sont plus habituellement impliquées dans des IU nosocomiales ou lorsqu'il existe des facteurs anatomiques ou iatrogènes favorisant. Pour ces espèces bactériennes, le seuil de bactériurie considéré comme significatif en culture monomicrobienne est 10^4 UFC/mL chez la femme et est abaissé à 10^3 UFC/mL chez l'homme pour prendre en compte le cas d'IU masculine. Ce groupe comporte : *Proteae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Corynebacterium urealyticum*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. On notera, particulièrement pour *Enterococcus* spp, que ces seuils sont bien établis pour une culture mono-microbienne. En revanche, quand ce genre est retrouvé en association avec *E. coli*, ce qui est fréquent en pratique clinique, le seuil est alors augmenté à 10^5 UFC/mL [109]. Dans les cystites de la femme non ménopausée, Hooton et al ont récemment clairement démontré pour *Enterococcus* spp qu'une bactériurie $<10^5$ UFC/mL dans l'urine de milieu de jet en association avec *E. coli* n'était pas corrélée à la concentration bactérienne réellement présente dans l'urine vésicale [112].

✓ Groupe 3 : comprend les bactéries dont l'implication comme pathogène exige un niveau de bactériurie $>10^5$ UFC/mL. Ce groupe comprend des espèces à coloration de Gram positive (*Streptococcus agalactiae*, les staphylocoques à coagulase négative autre que *Staphylococcus saprophyticus*), à coloration de

Gram négative (*Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, autres *Pseudomonaceae*) ou les *Candida spp*.

✓ Groupe 4 : espèces considérées comme contaminantes qui appartiennent habituellement à la flore urétrale ou génitale de proximité : *lactobacilles*, *streptocoques alpha-hémolytiques*, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium spp.*, *bacilles diphtérimorphes* (sauf *Corynebacterium urealyticum*). Théoriquement, seul leur isolement à partir d'une ponction sus-pubienne peut permettre de confirmer leur rôle pathogène. Leur isolement associé à la présence de cellules épithéliales urinaires à l'examen direct des urines signe de façon quasi-certaine une contamination au moment du prélèvement.

Par ailleurs, depuis le référentiel de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (ANSM 2008), différents travaux ont montré qu'il n'y avait plus lieu, à espèce microbienne identique, de retenir chez la femme un seuil de bactériurie différent selon qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite aiguë (PNA).

Tableau II : Seuils de bactériurie considérés comme significatifs pour les espèces bactériennes les plus courantes, chez un patient symptomatique avec leucocyturie > 10⁴ /ml [43]

Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	10 ³ UFC/ml	Homme ou femme
<i>Entérobactéries</i> autres que <i>E. coli</i> , <i>entérocoque</i> ,	10 ³ UFC/ml	Homme
<i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	10 ⁴ UFC/ml	Femme

Interprétation de la bactériurie dans les cas particuliers :

- ECBU prélevé par ponction sus-pubienne, le seuil de significativité est > 10 UFC/mL pour les bactéries des groupes 1 à 4.
- ECBU prélevé par sondage simple, le seuil de significativité est $> 10^3$ UFC/ml, pour les bactéries des groupes 1 à 3.

Par ailleurs, le groupe réaffirme que le tableau clinique prime en cas de discordance entre un tableau clinique évident d'IU et une bactériurie et/ou une leucocyturie inférieure au seuil.

✓ *Escherichia coli* :

➤ Milieux de culture :

Poussent facilement sur les milieux usuels en 24 h à 37 °C en aérobiose et en anaérobiose

Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites. La plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose.

➤ Aspect des colonies :

Les bactéries se développent sur gélose MacConkey les colonies, rouges ou incolores, atteignent un diamètre de 2 à 3 mm grosses, sèches, lactose positive et à contour irrégulier.



Figure 15: Aspect des colonies d'*E. coli* [113]

✓ *Klebsiella pneumoniae* :

➤ Milieux de culture :

Elles poussent facilement sur les milieux usuels en 24 h à 37°C en aérobiose et en anaérobiose.

Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites. La plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose.

➤ Aspect des colonies :

A l'isolement, elles donnent des colonies très caractéristiques : colonies muqueuses, lactose +, épaisses, opaques, bombées, de consistance visqueuse, ayant tendance à la confluence, dites « en goutte de miel ». Ces colonies deviennent volumineuses au-delà de 24h d'incubation :

- Sur BCP, CLED : grosses colonies jaunes ;
- sur gélose pour coliformes : grosses colonies rouges [107].



Figure 16: Colonie de *K pneumoniae* cultivés en milieu MacConkey agar [114]

✓ *Pseudomonas aeruginosa* :

➤ Milieux de culture :

Comme la plupart des espèces appartenant au genre *Pseudomonas*, *P.aeruginosa* n'exige aucun facteur de croissance. C'est une bactérie hautement versatile dotée d'une grande adaptabilité nutritionnelle et métabolique. Par conséquent, elle peut être isolée en culture sur des milieux ordinaires ou sur des milieux rendus sélectifs par addition d'inhibiteur, tel que le cétrimide. Elle est strictement aérobie et sa température optimale de croissance est comprise entre 30 et 37°C. Les cultures de *P. aeruginosa* dégagent une odeur caractéristique, et produisent le plus souvent des pigments de pyocyanine et de pyoverdine[104, 115].

➤ Aspect des colonies :

◦ Sur milieu ordinaire: Les *Pseudomonas* apparaissent en perles beiges [116].

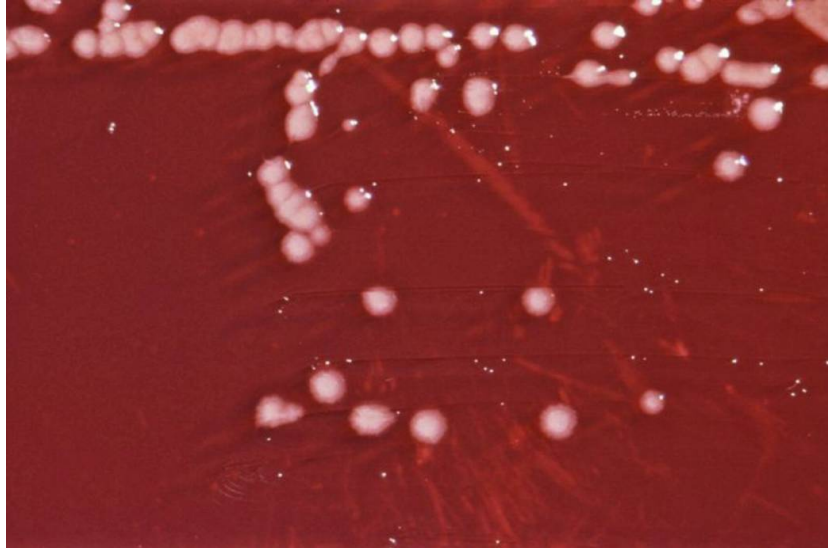


Figure 17: Culture de *Pseudomonas* on Xylose Lysine Sodium Deoxycholate (XLD) agar plate [116]

◦ Sur la gélose au cétremide : favorise la production de pigments par *P.aeruginosa*



Figure 18: : Culture de *Pseudomonas* sur milieu de cétremide avant et après ensemencement [117]

✓ *Proteus spp* :

➤ Milieux de culture :

Les *Proteus* poussent facilement sur les milieux usuels en 24 h à 37 °C en aérobiose et en anaérobiose

Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites. La plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose [118].

➤ Aspect des colonies :

Les colonies diffusent sur les milieux riches et donnent un aspect en nappe. Ces bactéries présentent une odeur désagréable caractéristique [107].



Figure 19: Colonies de *Proteus* en nappe d'invasion [119]

En Milieux déficients en électrolytes BCP, CLED les colonies s'individualisent lactose [107].



Figure 20: Colonies de *Proteus* individualisées sur milieu BCP, CLED [107]

✓ *Enterococcus spp* :

❖ *Enterococcus faecalis* :

➤ Milieux de culture : Anaérobies facultatifs aérobies tolérants Culture facile sur gélose au sang de mouton. Croissance possible dans des conditions hostiles. Pousse à 45°C comme tous les entérocoques. Des milieux sélectifs contenant des antibiotiques (acide nalidixique et colistine) permettent de sélectionner les entérocoques d'un échantillon polymicrobien [120].

➤ Aspect des colonies : les colonies sont généralement non hémolytiques ; une sous-espèce d'*Enterococcus faecalis* variété zymogènes est hémolytique. Elles sont larges (0,5-1mm), opaques, blanchâtres, sans aucun pigment jaune. Des milieux sélectifs contenant des antibiotiques (acide nalidixique et colistine) permettent de sélectionner les entérocoques d'un échantillon polymicrobien.

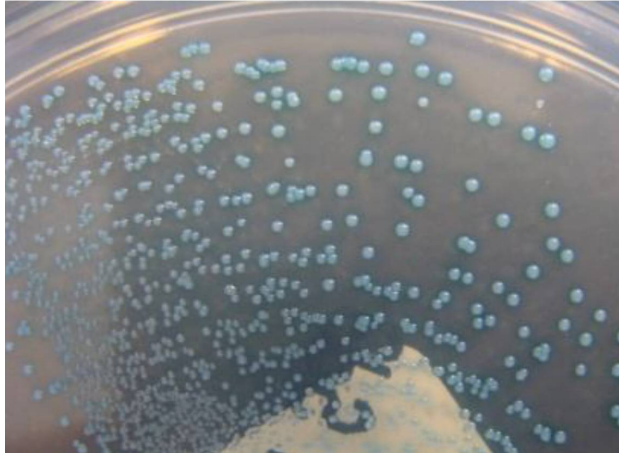


Figure 21: Colonies d'*Enterococcus faecalis* sur gélose chromogène [120]

❖ *Enterococcus faecium* :

- Milieux de culture : poussent mieux sous CO₂ Culture facile sur milieux au sang[121].

- Aspect des colonies : les colonies sont non hémolytiques, larges (0,5-1 mm), opaques, blanchâtres, sans aucun pigment jaune. Pousse à 45°C comme tous les entérocoques. Des milieux sélectifs contenant des antibiotiques (acide nalidixique, et colistine) et des milieux hyper salés permettent de favoriser la pousse des entérocoques. Pousse sur gélose biliée à 40 % [121].

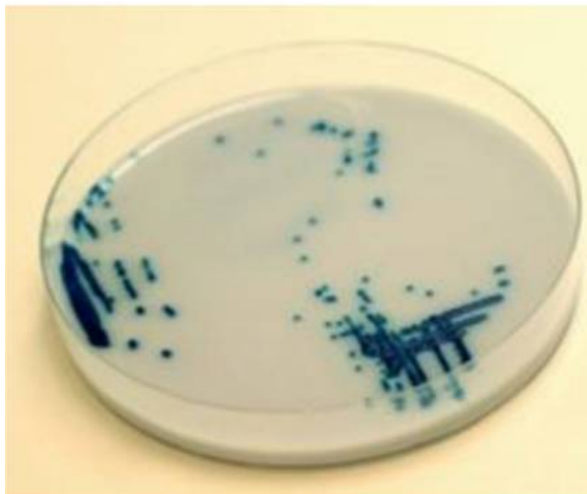


Figure 22 : *Enterococcus faecium* en colonie [122]

✓ *Staphylococcus aureus* :

➤ Milieux de culture :

S. aureus est une bactérie anaérobie facultative préférentielle, et se développe bien sur les milieux minima (milieux de bases). C'est une bactérie mésophile (37°C de croissance optimale), neutrophile (pH 7 optimal) et halophile (se développe à de fortes concentrations de Na Cl). Elle est aussi relativement résistante aux inhibiteurs bactériens comme le cristal violet et le tellurite de potassium.

- Milieux d'isolement utilisés : Milieu non sélectif, Gélose nutritive, Gélose Trypticase soja (milieu gélose au sang).

- Milieu sélectif : Gélose Chapman, Gélose Baird Parker [123].

➤ Aspect des colonies :

S. aureus forme en aérobie des colonies opaques, crémeuses, pigmentées (typiquement jaune d'or), de 4 mm de diamètre [123].



Figure 23: *Staphylococcus aureus* sur gélose Trypticase soja [124]



Figure 24: *Staphylococcus aureus* sur gélose au sang Columbia [125]

La souche produit un pigment jaune staphyloxanthin [124]

Notez le pigment jaune d'or et bêta hémolyse autour des colonies. Culture de 48h à 37 °C

2.2.4.3. Identification biochimique

L'identification de la majorité des bactéries habituelles est alors précisée dans un délai de 18-24 h.

A l'aide de tests d'orientation rapide : oxydase, catalase, ou coagulase et par ensemencement d'une galerie biochimique adaptée : par un ensemble de réactions du métabolisme intermédiaire avec la galerie commerciale APi20 [125].

➤ Caractères biochimiques des entérobactéries :

Tableau III: Caractères biochimiques de quelques entérobactéries [126]

	<i>Escherichia</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>
Glucose	+	+	+
Mobilité	+	-	+
Lactose	+	+	-
ONPG	+	+	-
H ₂ S	-	-	- Sauf <i>P. mirabilis</i> et <i>P. vulgaris</i>
VP	-	+	-
TDA	-	-	+
Urée	-	+	+
Indole	+	+/-	+/-
Citrate	-	+	+/-

➤ Caractères biochimiques de *Pseudomonas aeruginosa* :

Pseudomonas aeruginosa n'est pas capable de fermenter les sucres mais peut les attaquer (le glucose en particulier) par voie oxydative, entraînant une acidification du milieu, et possède une oxydase.

D'autres caractères sont utiles pour le diagnostic d'espèce : Indole -, urée -, TDA - (tryptophane-désaminase), H₂S -, gélatine + ONPG - (orthonitrophényl-galactose) Nitrate réductase + LDC - (Lysine-décarboxylase), ODC - (Ornithine-décarboxylase), ADH + (Arginine déshydrogénase).

Il est également capable d'utiliser de nombreux substrats carbonés comme seule source de carbone et d'énergie : glucose, acide lactique, acide acétique, arginine, mannitol, citrate, malonate ...

➤ Caractères biochimiques des entérocoques :

- *E. faecalis* :

Ce sont des organismes oxydase et catalase négatives, capable de réduire le tellurite de potassium (qui constitue souvent une substance inhibitrice pour les autres espèces) → colonies noires sur gélose au tellurite - Il est capable de réduire rapidement le chlorure de triphényl tétrazolium (TTC) → Colonies rouge sombre sur milieu de Slanetz.

Tableau IV: Caractères biochimiques des entérocoques [127]

Espèces	Mobilité	Pigmentation	Tellurite	Arabinose	Lactose	Raffinose	Ribose	Saccharose
<i>E.faecalis</i>	-	-	+	-	+	-	+	+
<i>E.faecium</i>	-	-	-	+	+	-	+	D

➤ Caractères biochimiques de *S. aureus* :

S. aureus a un métabolisme aérobie prédominant et anaérobie facultatif. Il est catalase positive à la différence des bactéries du genre *Streptococcus* qui n'ont pas de métabolisme aérobie. Il est toutefois capable de fermenter le glucose (métabolisme anaérobie) à la différence des microcoques. Il est habituellement capable de fermenter le mannitol. Ce caractère est souvent, mais pas obligatoirement, associé à la pathogénicité [128].

2.2.5. Antibiogramme

Le but d'un antibiogramme est de prédire la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs **antibiotiques** dans une optique essentiellement thérapeutique, en déterminant la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis de divers antibiotiques [110, 129].

En effet, il permet de dépister les résistances acquises aux antibiotiques et de réévaluer le traitement empirique mis en place.

Conformément aux recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), les antibiogrammes étaient réalisés par la méthode de diffusion en milieu gélosé [130].

La culture bactérienne est ensemencée à la surface d'une gélose spécialement étudiée, la gélose de Mueller-Hinton. Des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose.

L'antibiotique diffuse à partir du disque en créant un gradient de concentration.

L'arrêt de la croissance à distance du disque se produit en présence de la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique

La détermination du diamètre de la zone d'inhibition permet une estimation de cette CMI. Le caractère de sensibilité ou de résistance de la souche bactérienne en seront déduit [129].

Les résultats des antibiogrammes sont exprimés sous forme de catégories cliniques retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité in vitro et qui sont: Sensible (S), Résistant (R), Intermédiaire (I) [130].

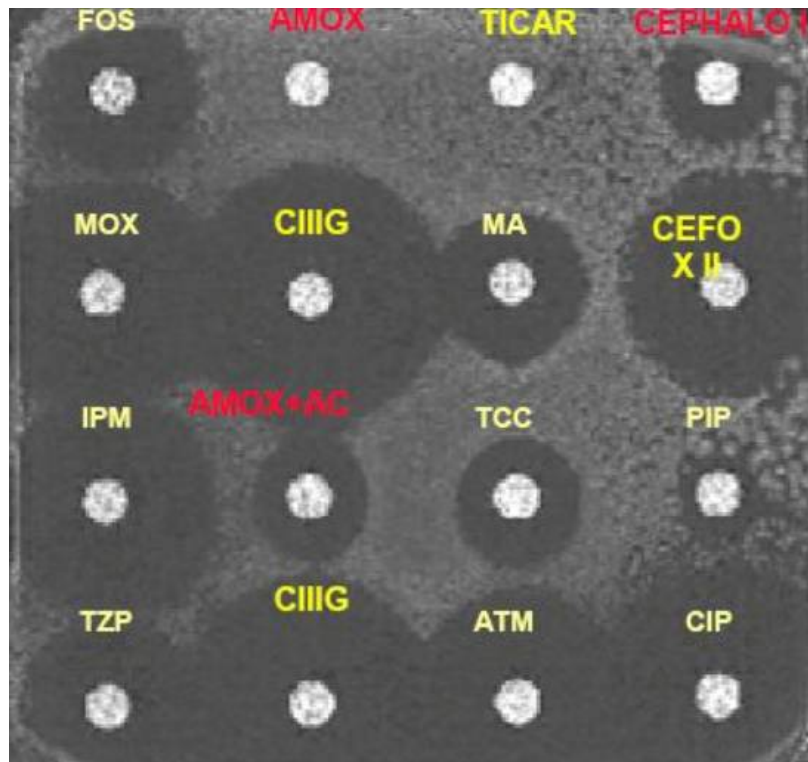


Figure 25: Souche d'*Escherichia coli* productrice des pénicillinases [106]



Bilan étiologique

VI. BILAN ETIOLOGIQUE

Aucune investigation complémentaire n'est nécessaire chez la femme non ménopausée, sans antécédents et avec examen clinique normal [99]. En effet, dans cette population, les anomalies urologiques organiques ou fonctionnelles sont très rares [131-133].

Dans les autres situations, en particulier lorsque sont présents des facteurs de risque de complication (tableau V), des investigations doivent être proposées au cas par cas. Parmi celles-ci, une mesure du résidu post-mictionnel et une débitmétrie urinaire, un uroscanner (ou à défaut une échographie) et une cystoscopie sont les examens à discuter de façon multidisciplinaire, en association avec une évaluation gynécologique.

Les principales indications pour la réalisation d'examens complémentaires sont résumées dans le tableau VI. Cette liste n'est pas exhaustive.

1. Imageries anatomiques

1.1. Echographie réno-vésicale

L'échographie est un examen facile, non invasif, mais opérateur dépendant.

Il permet l'exploration des reins (présence de lithiases, de tumeurs ou de dilatation des cavités rénales, malformation), de la vessie (présence de lithiases, de tumeur supérieure à 1 centimètre, mesure de l'épaisseur de la paroi vésicale, mesure du résidu post-mictionnel)

Devant une présentation typique, son indication théorique semble restreinte malgré son faible coût et sa bonne tolérance. Cependant, elle est justifiée sans

délai en présence d'un tableau atypique, afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel [134].

Elle peut être couplée à une radiographie d'abdomen sans préparation. Ses performances diagnostiques, inférieures à celles du scanner, relèguent l'échographie aux situations cliniques où l'exposition aux radiations doit être limitée [135].

Une étude prospective auprès de 100 patientes non ménopausées souffrant d'IU récurrentes, adressées pour un avis spécialisé, a recueilli les résultats des examens effectués. L'échographie réno-vésicale, réalisée chez 90 patientes, était normale pour 85 (94.1%) d'entre elles [133].

1.2. Tomodensitométrie (TDM) abdominopelvienne

La TDM permet l'étude anatomique et physiologique de l'appareil urinaire.

L'examen se réalise en trois temps :

- Le temps cortical est une première acquisition, sans préparation, qui permet de repérer les calcifications dans l'appareil urinaire.
- Le temps parenchymateux, temps précoce au début de l'injection de produit de contraste iodé (PCI), est le plus sensible pour montrer les anomalies du rein.
- Un troisième temps, tardif après injection, afin d'étudier l'activité excrétoire du rein.

En présence de facteurs de risque définis dans le tableau VI, et notamment en cas de symptomatologie évocatrice d'un obstacle, il est préconisé de réaliser une TDM abdominopelvienne, sans et avec injection de produit de contraste. Ses

performances diagnostiques supérieures à celle de l'échographie le place comme imagerie de première intention [135].

1.3. Cystoscopie

La cystoscopie permet de rechercher, dans l'hypothèse d'une correction secondaire, la présence de corps étrangers, de diverticules vésicaux ou urétraux, d'une infection du kyste de l'ouraque ou des glandes para urétrales, de sténose vésicale ou du méat, de fistule, ou encore de lésion tumorale [131].

Elle est recommandée en présence d'un des critères cités dans la tableau VI, sauf en cas d'anomalie spécifique suspectée où l'imagerie sera alors orientée [135].

Une étude rétrospective réalisée auprès de 118 patients de 55 ans d'âge moyen, retrouvait des anomalies chez seulement 8% d'entre eux (6 sténoses urétrales, un calcul vésical, une fistule colo-vésicale, un diverticule vésical), sans différence selon l'âge (seuil à 50 ans). La valeur prédictive négative de l'imagerie (scanner, urographie intraveineuse, échographie), par rapport à la cystoscopie, était de 99% [131]. La normalité de ces derniers examens permet donc raisonnablement de limiter l'indication de cystoscopie.

2. Explorations fonctionnelles

Selon la SPILF, la recherche d'un résidu post mictionnel (RPM) doit être discutée de façon multidisciplinaire pour la femme ménopausée ou en cas d'anomalie [43].

Dans une étude cas-témoins, auprès des femmes ménopausées, le RPM était plus important dans le groupe de celles souffrant d'IUR que dans le groupe témoins (n=41, 28% versus n=1, 2% ; p=0,0008). Il était le plus souvent

inférieur à 100ml (82). Cette association n'a pas été retrouvée dans une autre étude cas-témoins auprès de jeunes femmes [136].

Le bilan urodynamique est recommandé pour la femme ménopausée, afin d'exclure le caractère compliqué des IU [135].

Dans une étude cas-témoins, chez des femmes ménopausées souffrant d'IUR, le débit urinaire était plus faible dans le groupe des cas (OR=2,79, IC 95% 1,31-6,29, p=0,004), avec un degré d'obstruction le plus souvent faible à modéré [45].

3. Avis spécialisé

Au terme de ce bilan, il sera possible de classer les patientes en IU récidivantes sans risque de complication et en IU récidivantes à risque de complication. Ces dernières relèvent d'une prise en charge spécialisée.

Une autre indication pour une consultation spécialisée est l'existence d'un doute diagnostique, notamment lorsque le diagnostic d'IU récidivante en tant que cause des symptômes ne semble pas clairement établi.

Tableau V : Facteurs liés à l'hôte permettant de reconnaître une cystite récidivante à risque de complication

Complication	Exemples
Anomalie anatomique	Cystocèle, fistule
Iatrogène	Chirurgie, infection en relation avec les soins
Dysfonction mictionnelle	Reflux, vessie neurologique, dysfonction des muscles du plancher pelvien, volume résiduel post-mictionnel, incontinence
Obstruction des voies urinaires	Sténose urétérale, obstruction de la jonction pyélo-urétérale
Autres	Urolithiase, diabète, immunodépression

Tableau VI : Indications pour la réalisation d'examens complémentaires dans les cystites récidivantes [135]

Chirurgie ou traumatismes des voies urinaires
Hématurie macroscopique ou microscopique après résolution de l'infection
Antécédents de calculs vésicaux ou rénaux
Symptomatologie évocatrice d'un obstacle : miction forcée, retard à la miction
Tumeur abdomino-pelvienne
Diabète
Immunodépression
Pneumaturie, fécalurie, diverticulite
Pyélonéphrite récidivante



VII. PRISE EN CHARGE

Seules les IU récidivantes sans facteur de risque de complication sont abordées ici. Les autres situations relèvent d'une prise en charge multidisciplinaire, associant infectiologue, urologue, gynécologue et radiologue.

1. Traitement antibiotique curatif

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple (tableau VI).

Selon la SPILF, le traitement probabiliste de la cystite simple repose, par ordre décroissant, d'abord sur l'utilisation de Fosfomycine-trométamol (dose unique) ou Pivmécillinam (5 jours), puis la Nitrofurantoïne (5 jours) ou les quinolones (Ofloxacine ou ciprofloxacine en prise unique). Le Triméthoprim (TMP) et TMP-SMX ne sont pas recommandés en traitement probabiliste en raison du taux de résistance élevé.

La prise d'un traitement, gérée par la patiente elle-même après réalisation d'une BU (une ordonnance est remise à l'avance à la patiente pour délivrance de BU et d'un traitement antibiotique), a été évaluée dans plusieurs études [137, 138]. Les résultats ont montré la satisfaction des patientes et l'efficacité de la méthode qui présente plusieurs avantages :

➤ La patiente peut se traiter dès les premiers symptômes et réduire ainsi son temps d'inconfort, puisqu'elle économise les délais de consultation médicale et de délivrance pharmaceutique,

➤ Les antibioprophylaxies au long cours et les risques d'une exposition prolongée aux antibiotiques sont limités.

L'inconvénient de la méthode est que certaines patientes pourraient être amenées à répéter les traitements antibiotiques au moindre symptôme, la réalisation de la BU pouvant être aléatoire.

Donc, Un traitement prescrit et auto-administré peut être proposé au cas par cas, après sélection et éducation des patientes, sous réserve d'une réévaluation périodique de la procédure au moins 2 fois par an.

Le choix de la molécule tiendra compte des antécédents de prescription afin de ne pas utiliser systématiquement le même antibiotique.

Tableau VII : Traitement probabiliste de la cystite aiguë simple

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO x 1/jour	1 jour (Traitement monodose)
Apparentés aux β -Lactamines	Pivmécillinam	400 mg PO x 2 /jour	5 jours
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	5 jours
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 1/jour	1 jour (Traitement monodose)
	Ofloxacine	400 mg PO x 1/jour	1 jour (Traitement monodose)

2. Traitement prophylactique

2.1. Traitement prophylactique non antibiotique

2.1.1. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques classiquement recommandées sont des apports hydriques suffisants, des mictions non retenues, une régularisation du transit intestinal, et des mictions post-coïtales lorsque les cystites sont liées aux rapports sexuels. Ces mesures n'ont jamais été validées scientifiquement, mais peuvent néanmoins être proposées dans une démarche d'éducation thérapeutique, et pourraient permettre d'espacer les épisodes infectieux, de diminuer le recours aux antibiotiques et ainsi, améliorer la qualité de vie des patientes souffrant de cystites.

✓ Hygiène :

Compte tenu du passage par étapes des germes intestinaux sur le périnée, puis vers la vessie en migrant par l'urètre, il est admis qu'un lavage simple quotidien de la vulve en limite la prolifération [139].

Dans le cas des cystites post-coïtales, il a été démontré, notamment dans une étude de 2015, que la toilette avant (pour les deux partenaires) et après les rapports sexuels et la miction post-coïtale diminuent leur survenue [140]. Selon le même article, le changement quotidien de sous-vêtements a également un impact non négligeable sur l'accumulation des bactéries dans la région vulvaire. Une étude britannique intéressante portée sur les habitudes d'essuyage post-mictionnel démontre que les sens de passage du papier hygiénique ont un impact significatif sur le risque de développer une IU [141]. Il est effectivement fortement recommandé de s'essuyer d'avant en arrière, ce qui n'est pas le cas dans quasiment 50 % de ce panel de femmes.

✓ Hydratation :

Le flux urinaire freine de façon mécanique la migration du colibacille jusqu'à la vessie. Il convient donc de favoriser la diurèse (2l/jour) par des apports hydriques suffisants et réguliers conformément aux recommandations de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) [141], ainsi que de bonnes habitudes mictionnelles [142]. Il a été démontré qu'un lavage efficace de l'appareil urinaire par le passage de l'urine est essentiel pour réduire la charge uropathogène, à condition que la vidange vésicale soit assurée de manière régulière et complète [143, 144]. Une équipe de Bristol avait utilisé un système de monitoring d'hydratation, auprès de 28 femmes, basé sur la mesure de l'osmolarité des urines [48]. La prise de conscience de la trop forte concentration de leurs urines les incitait à boire plus régulièrement et cela a pu réduire la récurrence des cystites. Enfin, selon l'étude d'estimation des coûts de l'IU en France menée par Bruyère (2015), la consommation d'eau réduirait de façon significative l'impact budgétaire de cette pathologie [143].

✓ Habitudes mictionnelles :

Il est primordial que les mictions soient régulières. Certaines habitudes mictionnelles sont inadaptées car insuffisantes (< 5 mictions/j) : souvent parce que certaines femmes se retiennent. On pourrait alors mettre en place sur quelques jours un calendrier mictionnel simple permettant de visualiser le rythme de miction et ainsi de le régulariser. Dans certains cas, une reprogrammation mictionnelle peut être envisagée [145]. Cela consiste à imposer des mictions régulières à heures fixes dans un premier temps, puis adaptées à la diurèse et aux besoins.

✓ Régularisation du transit intestinal

Elle est préconisée, par accord professionnel, comme mesure prophylactique dans les recommandations de l'ANSM [146].

2.1.2. Prévention de l'adhérence :

2.1.2.1. Canneberge

Le Cranberry (en latin, *vaccinium macrocarpon*) a largement suscité l'intérêt de la recherche médicale.

Il s'agit d'une petite baie cousine de l'airelle dont le Cranberry est une variété américaine [147].

En 1984, Sobota a été le premier à suggérer que les bénéfices apportés par la consommation de jus de Cranberry pouvaient être dus à sa capacité à inhiber l'adhérence des bactéries [148].

Les mécanismes exacts d'action de la Cranberry comprennent :

- Une inhibition de la synthèse des P-fimbriae aboutissant en cas d'exposition prolongée à une disparition complète de ces adhésines ;
- Une déformation du corps cellulaire de la bactérie à type d'élongation [149, 150]. Ces transformations rendent *E. coli* incapable d'adhérer à la paroi vésicale ;
- Un changement des propriétés à la surface des bactéries causant un décalage dans la distribution des potentiels z (potentiel électrique existant à travers l'interface de tous les solides et liquides) dans une direction positive [151].

L'inhibition des adhésines d'*E. coli* est due à des oligomères de proanthocyanidines (PAC) dont une part importante est de type A [152]. Une

des caractéristiques des PAC est leur capacité à se lier aux protéines [153]. Cette caractéristique expliquerait que les PAC se fixent sur les adhésines, empêchant les bactéries de se lier aux parois urinaires.

Ce qui permettrait une meilleure évacuation de ces bactéries naturellement par la miction (effet qualifié de BACTERIO-FLUSH). Ce mécanisme d'action antiadhésif est radicalement différent de l'action des antibiotiques et des antiseptiques. Il est proportionnel à la concentration de jus et porte sur des modifications des propriétés d'*E. coli* et non des cellules uro-épithéliales

Les effets des PAC ont été étudiés ou mentionnés dans une multitude de publications. Il en ressort que leur efficacité (Tableau 1), même controversée, s'avère positive dans la récurrence des cystites dans 20 à 50 % des cas [7, 41, 100, 147, 154-157].

La consommation en antibiotiques s'en est trouvée de fait diminuée [155, 157, 158]. Néanmoins, cela dépend de la dose administrée et la tolérance ainsi que la compliance semblent meilleures sous forme de gélules ou poudre (capsules) qu'en jus [100, 155, 157].

La dose efficace journalière minimale retenue serait celle de 36 mg de PAC, mesurée selon la méthode DMAC (dimethylomanocinnamaldehyde) [80, 146, 159], seule méthode recommandée à l'heure actuelle qui reste la plus fiable malgré le fait qu'elle serait peu reproductible et aurait tendance à surestimer la teneur en PAC [80, 159].

La durée d'action du principe actif est proportionnelle à la dose ingérée. Ainsi, il serait préférable d'absorber 36 mg de PAC 2fois/j pour un effet anti-adhésion plus prolongé [160].

La canneberge ne présente aucune contre-indication notable. On retrouve néanmoins quelques effets indésirables, notamment à de fortes doses [80] :

- Des épisodes de nausées et de reflux gastro-œsophagiens, peu fréquents, avec le jus de Cranberry [100, 155];
- Des effets laxatifs légers ;
- Un risque accru de calculs en cas d'absorption sur le long terme sous forme de gélules ou capsules : il est donc recommandé de boire beaucoup d'eau dans ce cas ;
- La sécrétion d'acide urique serait également augmentée.

D'autre part, certaines interactions médicamenteuses seraient à prendre en compte [80]. La canneberge pourrait accélérer l'action des médicaments métabolisés par les reins puisqu'elle augmente l'élimination urinaire. Si elle est administrée sous forme de jus, elle est susceptible de modifier le pH gastrique et d'avoir un impact sur l'action des antiacides. Enfin, il persiste un doute sur une potentialisation de l'action de la Coumadine® avec une modification de l'International Normalized Ratio (INR) [158].

Tableau VIII : Etude de l'efficacité de la canneberge [139]

Réf	Année	Type d'études	Type de sujet			Traitement			Résultats	
			Nb	Sexe	Age	Forme	Dosage	Durée	Positif	Négatif
[161]	2007	Revue systématique 9 études	1011	Tous	Tous	Poudre, comprimé, gélules	?	3-12 mois	Oui	-
[147]	2007	Revue de littérature 20 essais cliniques	?	Tous	Tous	Jus, gélules, fruits secs, sauces	240-300mL/j	?	50%	Enfants
		Etude randomisée vs placebo	8	Femmes	>18 ans	Gélules	36mg ×3/jour	?	Oui	-
[158]	2008	Etude longitudinale vs placebo	150	Femmes	21-72 ans	Jus Comprimés	250 mL ×3/jour	12 mois	20%	-
[160]	2010	Etude transversale /dosage vs placebo	32	Tous	>18ans	Capsules de poudre	16 mg Pac 36 mg Pac 72 mg Pac	?	Non Oui Oui	Oui
[154]	2011	Etude longitudinale vs placebo	319	Femmes	18-40ans	Cocktail 240 mL × 2/j 27% de canneberge		6 mois	Non	+/-
[155]	2013	Meta-analyse Kontiokari (2001) étude longitudinale vs placebo	100	Femmes	29-32 ans	Jus	50 mL (5,7 mg) 5j/sem	6 mois	Oui	
		Stothers (2002) étude longitudinale	150	Femmes	21-72 ans	Jus Comprimés	250mL × 3/ j 2cp/ j	12 mois 12 mois	+/- Oui	
[156]	2015	Étude longitudinale vs placebo	182	Femmes	18-72ans	Poudre	250mg × 2/j	6 mois	Oui	

2.1.2.2. D-Mannose :

Il est normalement présent dans le métabolisme humain et intervient notamment dans la glycolyse des protéines. C'est un sucre simple qui a l'avantage de ne pas être synthétisé par l'organisme. Il aurait une action inhibitrice de l'adhérence bactérienne aux cellules uroépithéliales grâce à ses récepteurs qui sont semblables aux récepteurs glycoprotéiniques de l'urothélium [162]. Ce pouvoir d'inhibition des mannosides, mis en évidence in vitro par Firon [163], est corrélé avec la concentration en sucres. La capacité anti-adhésion dépendrait aussi, selon une étude in vitro (Bouckaert, 2005), de la configuration de la molécule [164]. Les récepteurs des fimbriae de type 1 se trouvant saturés avant leur fixation sur la muqueuse vésicale, les germes seront plus facilement éliminés par le flux urinaire [164] (Figure 25). Le mannose aurait également la particularité de réduire la formation du biofilm intravésical, principal facteur d'antibiorésistance [158].

À notre connaissance, la seule étude clinique récente, randomisée et de qualité, a été menée en 2014 par Kranjcec [165] sur 308 femmes. Il a comparé 3 groupes de femmes sur 6 mois : face au groupe témoin, le D-mannose (2 g de poudre/j) apportait le même résultat que la prise quotidienne de nitrofurantoïne (50 mg/j). Ainsi, le risque de récurrence d'une IU était diminué de 45 %. De plus, l'antibiotique a généré plus d'effets indésirables (29 % : diarrhée, nausée, rash cutané, céphalée, brûlures vaginales), alors que D-mannose n'a induit que quelques épisodes diarrhéiques dans 8 % des cas. Kranjcec en déduit que cette molécule est intéressante dans la prévention des cystites et mériterait d'autres études approfondies, notamment pour en affiner le dosage.

Des publications moins scientifiques conseillent une dose prophylactique quotidienne de 2 à 3 g de D-mannose. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

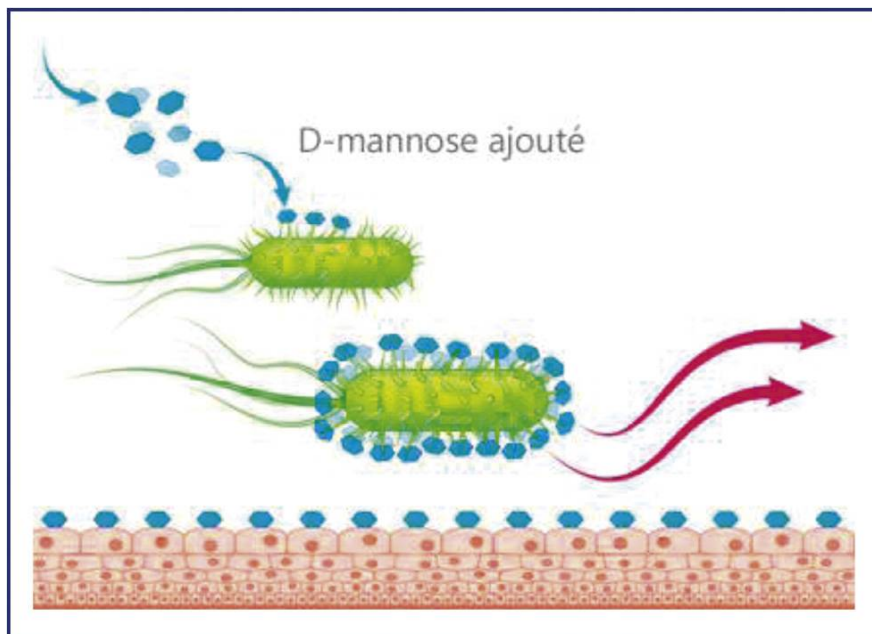


Figure 26 : Action du D-mannose

2.1.3. Prévention de la colonisation

2.1.3.1. Hormonothérapie

Les données issues de deux essais cliniques randomisés (ECR) de faible envergure indiquent que, chez les femmes post-ménopausées présentant une IVU récurrente, l'administration d'œstrogènes vaginaux entraîne une baisse du nombre d'IVU [166, 167].

Raz et Stamm ont signalé une baisse significative du nombre d'IVU chez les femmes post-ménopausées utilisant 0,5 mg de crème d'estriol par voie vaginale à chaque nuit pendant deux semaines et, par la suite, deux fois par semaine pendant huit mois, par comparaison avec un placebo (0,5 par comparaison avec 5,9 épisodes par patiente-année, $P < 0,001$) [168].

Eriksen a démontré un effet prophylactique bénéfique semblable pour ce qui est de l'utilisation d'un anneau vaginal libérant de l'estradiol (Estring, Pharmacia & Upjohn), par comparaison avec un anneau vaginal placebo [169].

Après 36 semaines d'étude, la probabilité cumulative de demeurer exempte d'IVU était de 45 % dans le groupe « Estring », par comparaison avec près de 20 % dans le groupe « placebo » ($P < 0,008$) [169].

On estime que le mécanisme d'action est tributaire de la réapparition des lactobacilles vaginaux qui, contrairement au placebo, entraînent la baisse du pH vaginal. Cela est attribuable à la maturation et à l'épaississement de l'épithélium vaginal qui accompagnent la hausse du glycogène cellulaire (un des principaux substrats des lactobacilles) [168, 169].

Ce processus prévient la sur-prolifération et la colonisation des *Enterobacteriaceae* dans le vagin [170]. L'anneau vaginal peut devoir être utilisé pendant au moins 12 semaines pour être efficace en ce qui concerne la baisse de la survenue des IVU [169].

Les études ne sont pas parvenues à fournir des données suffisantes pour recommander un type ou une forme particulière d'œstrogènes vaginaux [166, 167]. Les crèmes sont moins coûteuses et sont peut-être plus efficaces, mais il est également possible qu'elles soient plus difficiles à appliquer chez certaines femmes; de plus, elles peuvent donner lieu à certains effets indésirables (démangeaison, brûlure, métrorragie occasionnelle). Les comprimés vaginaux d'estradiol peuvent donner lieu à moins d'effets indésirables, mais sont plus dispendieux. L'anneau vaginal est également plus dispendieux et peut nécessiter l'aide d'un professionnel formé pour en assurer la bonne mise en place [167].

En 2008, une revue Cochrane a été publiée sur l'intérêt des œstrogènes en application locale ou par voie générale dans la prévention des IU récidivantes chez la femme ménopausée. Neuf études randomisées ont été analysées, incluant 3345 femmes. Deux petites études randomisées contre placebo ont montré une diminution significative des IU avec l'utilisation d'œstrogène par voie intravaginale en comparaison au placebo [168, 169]. La voie orale avait peu d'intérêt et était associée à un plus grand nombre d'effets secondaires.

L'hétérogénéité entre les études ne permettait pas de faire une comparaison entre l'utilisation des œstrogènes par voie vaginale et l'antibioprophylaxie.

Les œstrogènes en application locale peuvent être proposés en prévention des cystites récidivantes chez les femmes ménopausées, après avis gynécologique.

2.1.3.2. Acide ascorbique

L'acide ascorbique (vitamine C) est souvent recommandé en tant que complément pouvant prévenir les infections urinaires récidivantes par acidification de l'urine. Des études in vitro suggèrent qu'il a un effet bactériostatique dans les urines, induit par la réduction des nitrites urinaires en oxydes d'azote réactifs plutôt qu'en réduisant le pH urinaire [171, 172]. Cependant, il manque des preuves cliniques convaincantes à l'appui.

Foxman et Chi ont trouvé une faible association entre la vitamine C alimentaire et une diminution de l'incidence chez 110 femmes enceintes au total, qui ont été randomisées pour recevoir soit du sulfate de fer (200 mg / jour), de l'acide folique (5 mg / jour), acide (100 mg / jour) ou sulfate de fer et acide folique par jour seulement. A 3 mois, les infections urinaires dans le premier groupe étaient significativement plus faibles que dans le second [173].

2.1.4. Probiotiques à base de lactobacilles

Il existe une production considérable de travaux théoriques et métaboliques sur le lactobacillus, hôte normal du vagin, décroissant à la ménopause avec la diminution des œstrogènes alors qu'augmente la fréquence des infections et plus encore des colonisations urinaires.

Les *lactobacillus* les plus étudiés à l'heure actuelle sont *L. Rhamnosus*, *L. reuteri* et *L. crispatus*. Les lactobacillus agissent sur plan antibactérien en maintenant le pH du vagin aux alentours de 4,5 valeur très défavorable pour la plupart des germes. Cet abaissement du pH provient de la production d'acide lactique. Ce mécanisme est complété par la production de substances directement antibactériennes : peroxyde d'hydrogène et des enzymes protéolytiques.

Mode d'administration : le principe général donc est d'améliorer la flore vaginale :

- Indirectement par absorption digestive de lactobacilles, efficace pour les uns [174] critiquée par les autres qui n'obtiennent pas de résultat [175];
- Habituellement l'administration se fait grâce à des ovules.

Une étude randomisée de phase II récente a comparé sur 100 femmes âgées de 18 à 40 ans ayant des cystites récidivantes, un traitement par *Lactobacillus crispatus* (10^8 CFU/ml) en suppositoire par voie intravaginale (une dose par jour pendant 5 jours puis une fois par semaine pendant 10 semaines) à un placebo.

A 10 semaines, il y avait une réduction non-significative des IU dans le groupe traité par *L. crispatus* par rapport au groupe placebo (RR 0,5. IC 95% (0,2-1,2). D'autres études sont en cours pour associer ce probiotique à un œstrogène par voie vaginale chez la femme ménopausée [79].

2.1.5. Administration intra vésicale de germes non pathogènes

L'interférence bactérienne est le phénomène par lequel la colonisation par une souche bactérienne empêche la colonisation par une autre souche. Il résulte de ce phénomène très répandu que beaucoup d'infections, entre autres urinaires, sont mono-bactériennes. Ce phénomène est connu depuis très longtemps et a été utilisé dès les années 1960 pour prévenir des infections à staphylocoques : diarrhée du nourrisson [176, 177].

L'utilisation de l'interférence bactérienne gagne un nouvel intérêt avec l'émergence de bactéries multi-résistantes, qui appellent à la restriction de la prescription d'antibiotiques au long cours à titre préventif

Le principe donc est d'instiller dans la vessie un germe qui n'entraîne pas de symptôme mais qui est capable de persister dans l'urine, c'est-à-dire de créer une colonisation des urines. L'archétype en est le Colibacille 83972. Ce colibacille a été cultivé à partir des urines d'une fillette suédoise colonisée depuis 3 ans sans aucun symptôme intercurrent [178].

Instillé chez des volontaires, il a été capable de se développer facilement et de persister, et ce toujours sans le moindre symptôme [178]. En se développant beaucoup plus vite, il produit plus de biofilm que ces derniers. Cela lui permet de garder les mêmes propriétés chez le malade porteur d'une sonde urinaire. Ce germe est dépourvu des antigènes de surface O et K, immobile, il n'a ni flagelle

ni capsule et n'exprime pas les fimbriae de type 1, P ou F1C, bien que les gènes en soient présents (par génie biologique on a pu obtenir une variante HU2117, pap [-], donc privée du gène des fimbriae P, le plus dangereux pour les pyélonéphrites) [178].

L'efficacité de la méthode a été testée d'une manière concomitante :

- In vitro : l'enduction de cathéters avec le coli 83972 inhibe différents pathogènes [178]. Il a été récemment montré que l'adjonction au coli HU2117, de bactériophage améliorerait la protection chez des malades faisant des infections à répétition à *Pseudomonas aeruginosa* [179] ;
- In vivo sur des malades porteurs de sondes ou en sondage intermittent.

Le premier problème est de savoir combien de temps persiste la colonisation par le colibacille protecteur. Après habituellement 3 à 6 instillations intra-vésicale (il n'y a pas de travail clinique avec sondes pré-incubées), les malades restent colonisés d'une manière très variable, allant de l'échec à des durées de plusieurs années, souvent quelques mois seulement [180].

Il faut remarquer encore que la contre-infection « ne prend pas » ou mal si les urines sont lourdement colonisées par des germes pathogènes au démarrage du traitement [181, 182]. Diverses publications font état de d'une efficacité très réelle ; la première étude randomisée met en évidence une diminution de 50 % des infections symptomatiques chez les malades colonisés par la bactérie protectrice [183] (Figure 26) ; résultats confirmés par d'autres équipes [184, 185].

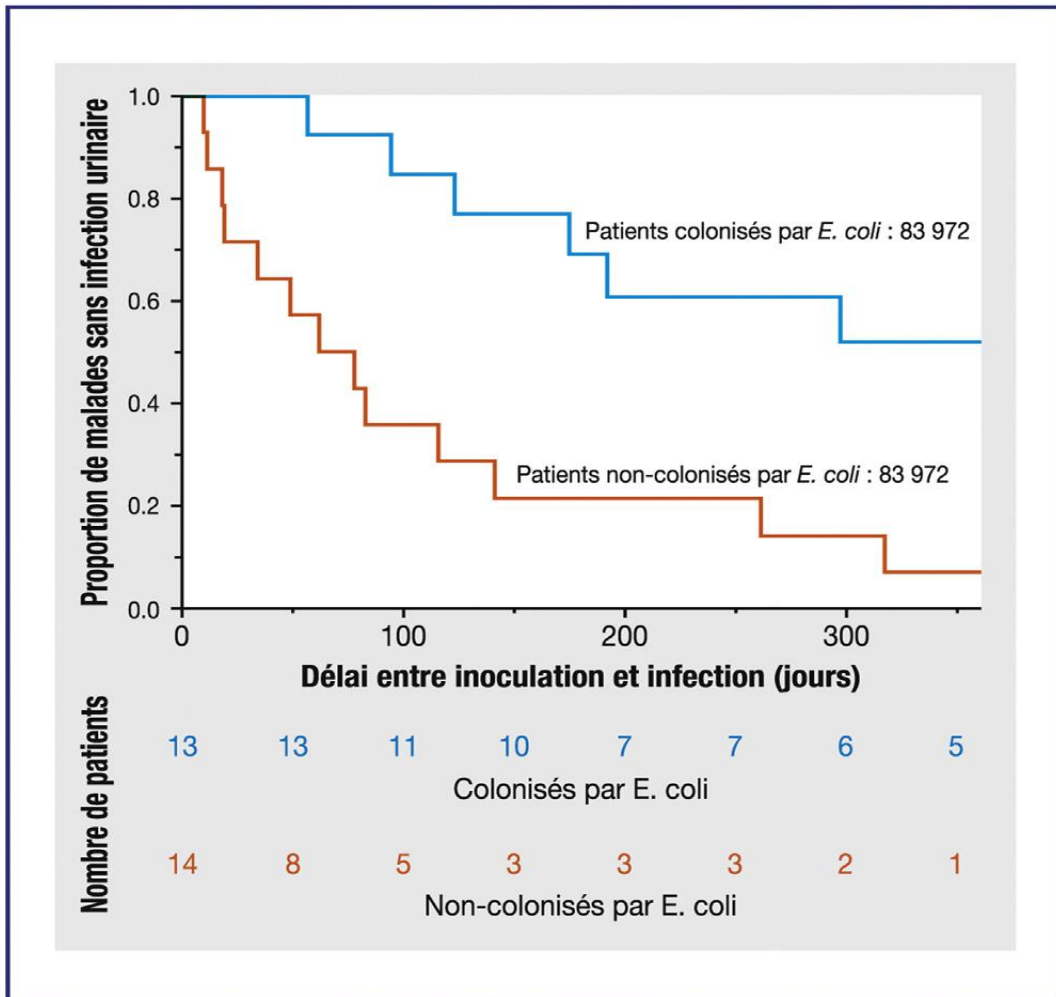


Figure 27: Estimation du risque d’infection urinaire selon Kaplan Meier en fonction du temps de contact vésical chez des malades colonisés ou non par *Escherichia coli* (83 972).

2.1.6. Immunothérapie

Les tentatives d’immunisation des patients contre les infections urinaires sont anciennes, d’abord par des autovaccins [186], mais il y eut bien d’autres essais. Cependant, le dogme de départ n’est pas fortement évident car une infection urinaire ne protège pas significativement contre une réinfection même contre le germe qui vient d’être éradiqué qui ne laisse que très peu de stigmates immunitaires [187].

- Vaccins polymicrobiens

Différentes approches vaccinales ont été élaborées par voie systémique, ou sous forme locale par suppositoire ou ovule vaginal. Récemment, l'OM-89 (Uro-Vaxom®), vaccination par voie orale, a été validée dans les dernières recommandations européennes d'urologie sur la base d'essais randomisés et d'une méta-analyse [188, 189]. Les études démontraient une diminution significative du nombre d'IU dans le bras vaccin lors de son utilisation quotidienne par rapport au placebo avec 6 mois de recul. Il n'y a pas eu de comparaison avec un traitement antibiotique prophylactique.

Les vaccins par voie muqueuse ont été particulièrement développés. L'objectif de ces vaccins est d'augmenter localement les immunoglobulines A (IgA) et immunoglobulines G (IgG) afin de diminuer une éventuelle colonisation vaginale et vésicale par les uropathogènes. Ils ne sont pas disponibles actuellement en France.

Le développement du vaccin Urovac® est bien avancé. Il s'agit d'un vaccin par voie muqueuse sous forme de suppositoire vaginal comportant 10 souches différentes de bactéries uropathogènes inactivées par la chaleur. Soixante-quinze femmes ayant des cystites récidivantes sans facteur de risque de complication ont été incluses dans un essai randomisé en double aveugle et contre placebo de phase II. Il y avait trois bras de traitement : un bras placebo (6 suppositoires), un bras immunisation sans rappel (1 dose vaccinale hebdomadaire pendant 3 semaines puis 3 doses placebo) et un bras avec immunisation et rappel (1 dose vaccinale hebdomadaire pendant 3 semaines suivie de trois doses mensuelles). Les patientes étaient suivies cliniquement pendant 6 mois avec dosages des anticorps dans les urines et dans les sécrétions vaginales. Les résultats ont

montré une diminution significative des IU récidivantes dans les deux bras vaccination comparés au bras placebo. Cette différence était significativement supérieure pour le bras vaccination avec rappel. En analyse de sous-groupes, le bénéfice de la vaccination était maximal dans le sous-groupe de femmes de 20 à 50 ans sexuellement actives, non hystérectomisées et qui avaient des IU fréquentes (>6 par an) par rapport aux femmes plus âgées. En revanche, il n'était pas montré de différence significative entre les trois bras sur le taux des anticorps. Des études de phase III sont nécessaires.

- Vaccins ciblés

Les progrès du génie biologique ont permis d'améliorer spectaculairement nos connaissances dans le métabolisme et les mécanismes de l'agressivité des bactéries ; ils ont permis la conception et la réalisation de vaccins directement dirigés contre les facteurs de pathogénicité des bactéries en causes (pili, toxines, sidérophores) ce qui devrait permettre de cibler seulement les bactéries pathogènes et de ne pas perturber globalement le réservoir fécal. Cette démarche suscite un grand espoir : les vaccins anti-pili (P-fimbriae, Drfimbriae, fimbriae de type I) ont donné des résultats positifs en expérimentation animales, mais décevants chez l'homme jusqu'ici mais seul un anti-type I a été essayé ; il en a été de même des vaccins anti-toxine, des vaccins anti-sidérophore, qui ne sont pas allés jusqu'à la phase clinique [190, 191].

En conclusion, l'approche vaccinale semble prometteuse. A ce jour, ces vaccins ne sont pas disponibles en France.

2.1.7. Arrêt des spermicides

Dans les cystites post-coïtales, l'arrêt des spermicides qui peuvent déséquilibrer la flore vaginale normale et favoriser une colonisation par *E. coli* a démontré son intérêt [63].

2.1.8. Phytothérapie chinoise

Une méta analyse de 2015 de la Library Cochrane a recensé 7 essais thérapeutiques (542 patientes, dont 422 âgées de 56 à 70 ans) évaluant l'intérêt de plantes chinoises pour prévenir les récurrences des cystites chez la femme. Ils étaient pour la majorité ouverts, et considérés haut risque de biais. L'analyse de trois essais (n=282) rapportait un bénéfice sur le nombre de récurrences (RR=0,28 ; IC 95% : 0,09-0,82). Celle de deux autres essais (n=120) montrait que l'association aux antibiotiques pour le traitement d'un épisode aigu semblait diminuer le risque de récurrence à 6 mois par rapport au traitement par antibiotique seul (RR=0,53 ; IC 95% 0,35-0,80).

Concernant la tolérance, 2 essais ne consignaient pas d'effet indésirable. Le Er Xian Tang était plus efficace que le San Jin Pian sur la prévention des récurrences à 6 mois (deux essais ; n=140 ; RR=0,40 ; IC 95% :0,21-0,77) [192].

D'autres essais avec une meilleure méthodologie seront nécessaires afin de confirmer leur bénéfice [193].

2.1.9. Acupuncture

La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) est la seule à se prononcer sur l'acupuncture. Elle la considère comme une alternative en cas d'absence de réponse ou d'intolérance à l'antibioprophylaxie [194].

Bien que les mécanismes de l'acupuncture soient peu connus, deux essais ouverts (avec des investigateurs communs) rapportent une efficacité chez des femmes atteintes d'IUR. Les séances étaient réalisées au rythme de deux fois par semaine pendant quatre semaines.

Le premier, chez des femmes avec IUR (n=67), a comparé une technique d'acupuncture, à une simulation et un placebo. Sur les 6 mois de suivi, respectivement 85%, 58%, et 38% n'ont pas présenté de récurrence (p<0,01) [195].

Le deuxième, comparait un groupe acupuncture (n=67) à un groupe placebo (n=27). A 6 mois, 73% et 52%, respectivement, n'ont pas présenté de récurrences (p=0,08) [196].

Une méta-analyse de 2013 parue dans le Journal d'Urologie rapportait une diminution du nombre de récurrences (RR=0,48 ; IC 95% :0,29-0,79) [155].

L'absence d'autres essais, notamment avec de plus grands effectifs, limite l'exploration de ces thérapies alternatives dans la prévention des IUR. Il n'est pas licite de les proposer en premier recours, mais elles pourraient être discutées pour certains patients en échec vis-à-vis des thérapies conventionnelles.

2.1.10. Associations

En raison de la difficulté à obtenir une association statistique significative, et du bénéfice parfois faible de ces moyens pris isolément, des chercheurs ont tenté d'évaluer l'efficacité d'une association de thérapies hors antibiotique. Ils ont suivi des femmes (moyenne d'âge de 35,4 ans, 21-79), incluses consécutivement, avec au moins 4 cystites sur les 12 derniers mois. Elles bénéficiaient d'une association d'au moins 32 mg de PAC, de *Lactobacillus*

rhamnosus SGL06, et 750 mg de vitamine C, trois fois par jour pendant 20 jours, puis de 10 jours d'arrêt. Le cycle était répété 3 fois. A 3 et 6 mois, 72,2% (n=26) et 61,1% (n=22), respectivement, n'avaient pas présenté de récurrence clinique [197].

2.2. Traitement prophylactique antibiotique

Si des IU récidivantes persistent malgré les différentes mesures évoquées ci-dessus, une antibioprophylaxie peut être proposée [198]. A ce jour, aucune molécule n'a d'AMM spécifique pour cette indication.

La mise en place d'une antibioprophylaxie doit être analysée au cas par cas. La décision doit tenir compte :

- De la fréquence des cystites
- De la sévérité des symptômes
- Du rapport bénéfice /risque
- Des facteurs de risque de récurrence
- Des résistances bactériennes
- Des effets indésirables potentiels

Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué [Accord professionnel]. Ce seuil arbitraire correspond à la fréquence pour laquelle le traitement de chaque épisode entraîne une exposition aux antibiotiques presque équivalente à la prise de l'antibioprophylaxie au long cours. La patiente doit être informée des effets indésirables potentiels de l'antibioprophylaxie.

Il est recommandé de ne pas réaliser d'ECBU en l'absence de symptômes sous antibioprophylaxie.

En cas de survenue de symptômes de cystite, un ECBU est en revanche recommandé pour guider le traitement antibiotique adapté. L'antibioprophylaxie doit être interrompue pour traiter la cystite, et reprise au décours de l'épisode.

Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué.

❖ Etudes cliniques

Différentes molécules et divers schémas d'administration ont été évalués dans cette indication : traitement quotidien au long cours, traitement en prise séquentielle (par semaine, par mois, post-coïtale) ou traitement géré par la patiente elle-même. Ce dernier protocole n'est pas à proprement parler une antibioprophylaxie.

Tous ces schémas ont fait l'objet d'études cliniques.

L'objectif du traitement prophylactique est de limiter la fréquence des épisodes de cystites, ce qui n'implique pas nécessairement de stériliser les urines. En effet, la prise épisodique d'antibiotiques peut être efficace en limitant l'adhésion bactérienne. Les IU survenant malgré l'antibioprophylaxie sont fréquemment dues à des souches résistantes, il faut donc éviter en prophylaxie les familles d'antibiotiques précieuses pour le traitement des IU symptomatiques (cystites mais aussi PNA).

Quelle que soit la population étudiée, l'antibioprophylaxie permet de diminuer significativement le nombre de récurrences d'IU au prix d'une fréquence

élevée (parfois >20%) d'effets indésirables (nausées, allergie, candidose vaginale). Les durées de suivi sont variables, de 6 mois à plusieurs années [198].

Un essai randomisé en double aveugle a comparé la fosfomycine-trométamol à un placebo. Cette étude incluait 317 femmes non-enceintes, avec IU récidivantes. La fosfomycine-trométamol était administrée à la posologie de 3 grammes tous les 10 jours pendant 6 mois. Le nombre d'IU par patient-année était de 0,14 dans le bras antibiotique contre 2,97 dans le bras placebo ($p < 0,001$). La tolérance était satisfaisante sur une durée de suivi de 6 mois [199].

Enfin il faut souligner que l'antibioprophylaxie n'est que suspensive : l'arrêt du traitement entraîne le plus souvent la reprise des IU récidivantes [198].

❖ Antibiotiques recommandés

En 2008, deux molécules avaient été retenues pour les schémas d'antibioprophylaxie des cystites récidivantes, la nitrofurantoïne et le Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX).

Compte tenu des données de pharmacovigilance, la nitrofurantoïne ne doit plus être prescrite en antibioprophylaxie. En effet, le risque d'événement indésirable parfois grave hépatique et pulmonaire est très nettement augmenté lors de prescription prolongée.

Le TMP a montré son efficacité dans cette indication, et est le traitement de première intention malgré le taux de résistance relativement élevé chez *E. coli*. En effet, dans cette stratégie de prophylaxie il ne s'agit pas d'obtenir des urines stériles mais de limiter l'adhésion bactérienne et les symptômes. Dans l'attente de la remise à disposition du TMP, le TMP-SMX peut être proposé. Il est

responsable d'effets indésirables rares mais pouvant être graves (hématotoxicité, toxidermie, jusqu'au syndrome de Lyell), dont la patiente doit être informée.

La fosfomycine-trométamol, malgré le faible nombre d'études, présente un profil favorable en termes de tolérance et d'efficacité. Les patientes doivent être informées de l'existence d'exceptionnels phénomènes allergiques. L'épidémiologie de la résistance à la fosfomycine devra être surveillée dans les prochaines années, après cette extension d'usage de la molécule.

Malgré des études ayant montré leur efficacité, les fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas recommandées en antibioprophylaxie en raison du risque de sélection de résistances acquises.

Les antibiotiques recommandés en prophylaxie des IU récidivantes sont le TMP et la fosfomycine-trométamol. En cas d'indisponibilité du TMP, le TMP-SMX est une alternative.

L'utilisation de nitrofurantoïne dans cette indication est formellement contre-indiquée.

2.3. Stratégie de prise en charge des IU récidivantes (Algorithme)

La recherche et la prise en charge des facteurs de risque d'infection sont un préalable à la mise en place d'une antibioprophylaxie.

2.3.1. Infections urinaires survenant après des rapports sexuels

Une prophylaxie antibiotique post-coïtale peut être proposée lorsqu'il y a un lien évident entre la survenue des cystites et les rapports sexuels, et que la miction post-coïtale systématique ne suffit pas à éviter les infections [198]. Une étude a montré qu'une prophylaxie post-coïtale était aussi efficace qu'une

prophylaxie continue tout en permettant de réduire de 2/3 la consommation d'antibiotiques [200].

Deux schémas sont proposés, sans dépasser le rythme de la prophylaxie continue :

- 1ère intention : TMP 150 mg, un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration une fois par jour au maximum).
- 2ème intention : Fosfomycine-trométamol, 3 grammes en prise unique dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (tous les 7 jours au maximum, en raison de l'effet prolongé de la prise unique).

Alternative en cas d'indisponibilité du TMP :

- TMP-SMX (dosage « adulte », 400 mg de SMX + 80 mg de TMP), un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (administration une fois par jour au maximum).

2.3.2. Infections urinaires très fréquentes (au moins une par mois)

Une antibioprophylaxie continue peut-être proposée.

Les schémas recommandés en antibioprophylaxie sont :

- 1ère intention : TMP 150 mg, 1 comprimé par jour
- 2ème intention : fosfomycine-trométamol (3 g tous les 7 jours).

Alternative en cas d'indisponibilité du TMP :

- TMP-SMX (dosage « adulte », 400 mg de SMX + 80 mg de TMP) 1 comprimé par jour

La durée de traitement lors d'une antibioprophylaxie continue est controversée. En pratique, elle est d'au moins 6 mois. L'antibioprophylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois par an.

Les patientes doivent être informées des risques d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules et de la disparition de l'effet prophylactique à l'arrêt du traitement.

2.3.3. Infections urinaires moins fréquentes (moins d'une par mois)

Il faut préférer à l'antibioprophylaxie au long cours le traitement de chaque épisode, certaines patientes gérant elles-mêmes ce traitement après réalisation d'une BU. Le traitement est similaire à la prise en charge des cystites aiguës simples sauf pour la nitrofurantoïne qui ne doit pas être prescrite dans cette indication.

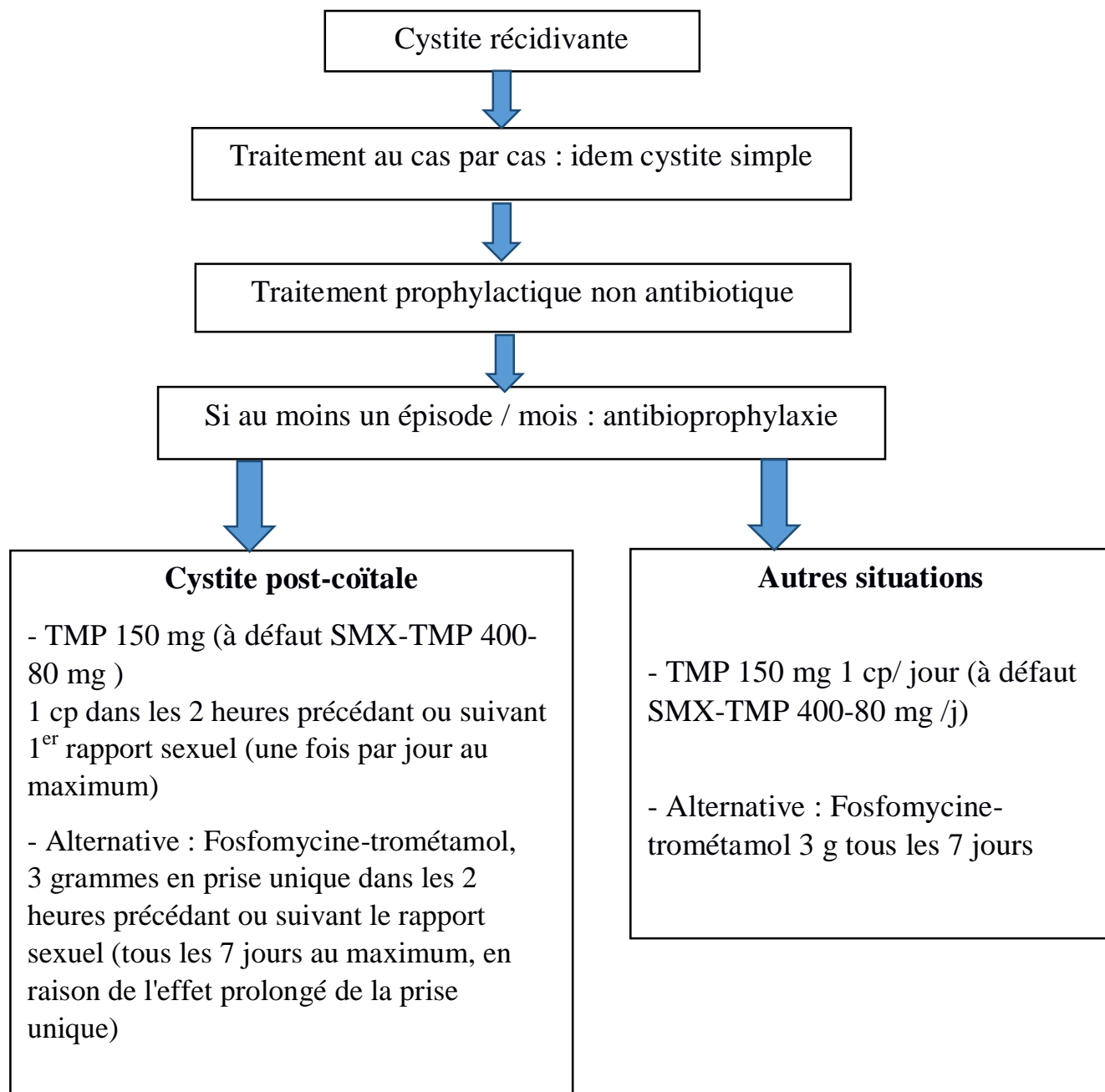


Figure 28: Algorithme de prise en charge des cystites récidivantes [43]

Tableau IX : Traitement prophylactique de la cystite récidivante [43]

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO x 1/jour	1 sachet (3g) tous les 7 jours, 6 mois minimum
Triméthoprim	Triméthoprim	150 mg PO X1/jour	6 mois minimum
Triméthoprim + sulfamide	Triméthoprim sulfaméthoxazole	Dosage « adulte » (TMP 80 mg + SMX 400 mg) : 1 cp/jour	6 mois minimum



Grossesse et cystite récurrente

VIII. GROSSESSE ET CYSTITTE RECURRENTE

Chez les femmes enceintes qui présentent une bactériurie symptomatique ou asymptomatique, le risque de connaître un accouchement pré-terme et d'obtenir un enfant de faible poids de naissance est considérablement accru [201].

Hooton et Stamm ont recommandé la tenue d'une mise en culture de suivi, à titre de test de guérison, une semaine à la suite de la fin du traitement, ainsi que la mise en œuvre d'un suivi mensuel jusqu'à la fin de la grossesse [202].

Indications de la prophylaxie :

- Toutes les femmes présentant des antécédents pré-grossesses d'IVU récurrentes ;
- Bactériurie symptomatique ou asymptomatique persistante à la suite de deux traitements aux antibiotiques ;
- A la suite d'une seule IVU chez les femmes qui présentent d'autres pathologies qui pourraient accroître le risque de complications urinaires au cours de l'épisode d'IVU (Exemple : Diabète ou trait drépanocytaire).

L'efficacité des schémas de prophylaxie tant continus que post coïtaux a été démontrée et les agents à privilégier sont la nitrofurantoïne (50 mg) et la céphalexine (250 mg) [202-205].



Recommandations

IX. RECOMMANDATIONS

1. Toutes les cystites récidivantes nécessitent initialement la réalisation d'au moins un ECBU
2. Il est recommandé de ne pas faire d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée avec examen clinique normal (en particulier pelvien et urétral)
3. Les indications de bilan (mesure du résidu post-mictionnel, débimétrie urinaire, uroscanner ou à défaut échographie, cystoscopie, cystographie, évaluation gynécologique) doivent être discutées au cas par cas après évaluation clinique dans les autres situations
4. Un traitement prescrit et auto-administré peut être proposé au cas par cas, après sélection et éducation des patientes, sous réserve d'une réévaluation périodique de la procédure au moins 2 fois par an.
5. Les femmes sexuellement actives qui présentent des infections récurrentes des voies urinaires et qui utilisent un spermicide devraient être incitées à envisager l'utilisation d'une autre forme de contraception.
6. La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli*, à la dose de 36 mg/jour de proanthocyanidine
7. Les œstrogènes en application locale peuvent être proposés en prévention des cystites récidivantes chez les femmes ménopausées, après avis gynécologique
8. Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, une antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant au moins une cystite par mois, lorsque les autres mesures ont échoué

9. La prophylaxie de l'infection récurrente des voies urinaires ne devrait pas être mise en œuvre avant qu'une culture négative (menée d'une à deux semaines à la suite du traitement) n'ait confirmé l'éradication de l'infection des voies urinaires.

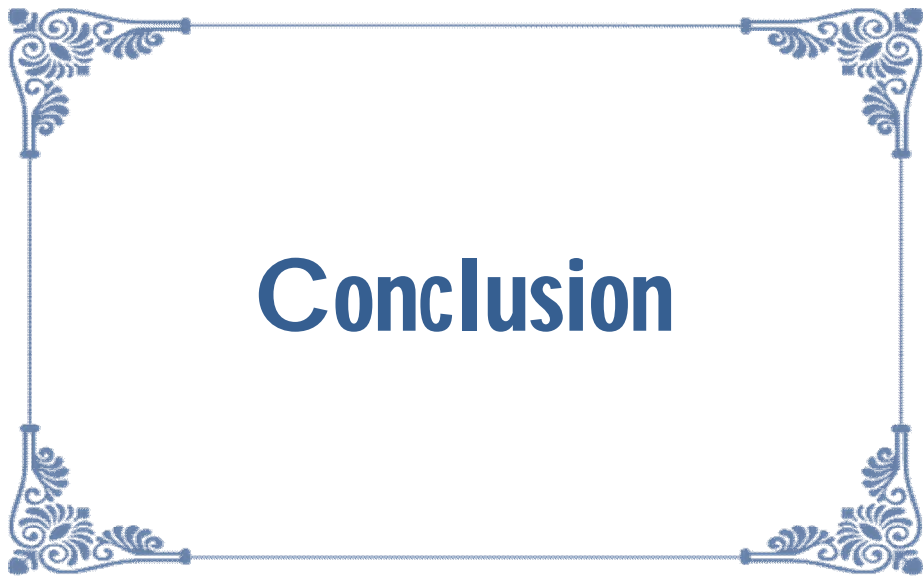
10. La prise d'une antibioprofylaxie continue ou discontinue permet une diminution de la fréquence des cystites.

11. L'antibioprofylaxie post-coïtale est aussi efficace qu'un traitement quotidien lorsque les rapports sexuels sont en cause.

12. L'antibioprofylaxie n'est que suspensive

13. Les antibiotiques recommandés en prophylaxie des cystites récidivantes sont le TMP et la fosfomycine-trométamol. En cas d'indisponibilité du TMP, le TMP-SMX est une alternative. L'utilisation de nitrofurantoïne dans cette indication est formellement contre-indiquée.

14. Les femmes enceintes exposées à des risques d'infection récurrente des voies urinaires devraient se voir offrir une prophylaxie continue ou post-coïtale faisant appel à la nitrofurantoïne ou à la céphalexine, sauf au cours des quatre derniers mois de grossesse.



Conclusion

Les cystites récurrentes sont très fréquentes chez la femme, et engendrent un coût économique important pour la collectivité (consommation en soins et médicaments).

Elles sont souvent difficiles à prendre en charge constituant ainsi un défi quotidien pour les médecins. L'enjeu est non seulement celui du traitement individuel optimal des patientes mais aussi celui de l'usage plus maîtrisé des antibiotiques, traitements qui induisent des effets secondaires et favorisent le développement de mécanismes de résistance de la bactérie.

Le recours aux antibiotiques pour la prévention des cystites récurrentes reste souvent indispensable, cependant, compte tenu des risques liés à l'antibiothérapie, la prévention non médicamenteuse doit être privilégiée.

L'ensemble des articles et recommandations recueillis évoque que des mesures d'hygiène, une bonne hydratation, le respect des rythmes mictionnels aident à se préserver d'un nouvel épisode infectieux sans pour autant empêcher à 100 % sa survenue.

Si ces précautions s'avèrent insuffisantes, les compléments alimentaires comme la canneberge ou le D-mannose peuvent aussi interférer sur la récurrence des cystites par leur action antiadhésive de la bactérie à l'urothélium. Leur efficacité est relative et semblerait dose-dépendante. Toutefois, mieux tolérés qu'une antibioprophylaxie, ils présentent le bénéfice d'espacer les périodes de récurrence.

À l'heure actuelle, d'autres modalités thérapeutiques et préventives sont à l'étude, notamment la mise au point de vaccins pour traiter les personnes les plus gravement atteintes.

Ces approches prophylactiques présentent chacune un intérêt, même discutable. Cependant, l'association de ces techniques les unes aux autres peut être une alternative à l'antibioprophylaxie au long cours pour prévenir les récurrences des infections urinaires chez la femme.



Résumé

Titre : Les cystites récurrentes chez la femme

Auteur : SOUISSI Abir

Directeur de thèse : Pr. SEKHSOKH Yessine

Mots clés : Cystite, récurrence, femme, *E. coli*, antibioprophylaxie

Les cystites récurrentes constituent un problème de santé majeur chez les femmes pré et post-ménopausées. Une femme sur quatre souffrant d'infections urinaires présentera des récurrences. Le facteur favorisant le plus courant étant la fréquence des rapports sexuels.

Une cystite est considérée arbitrairement comme récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois.

La plupart des patientes présentent des symptômes classiques de cystite, notamment la dysurie, pollakiurie, urines malodorantes, douleurs et/ou brûlures mictionnelles.

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple.

L'antibioprophylaxie, qui peut être soit continue, discontinue ou post-coïtale, n'est pas systématique. Elle ne doit être envisagée qu'en cas d'impossibilité des autres stratégies préventives et seulement chez les femmes ayant des récurrences très fréquentes ou invalidantes (au moins un épisode par mois)

En effet, Même si les antibiotiques restent la référence en matière de traitement et de prévention de la cystite, les effets secondaires à long terme ainsi que les phénomènes de résistance, ont poussé le corps médical à s'intéresser à des stratégies de prévention non antibiotiques telles que la canneberge, les probiotiques et les œstrogènes qui peuvent être utilisées comme alternatives aux antibiotiques.

Il existe également un certain nombre de thérapies émergentes, notamment le D-mannose, la vaccination. Cependant, d'autres études scientifiques de base et des essais contrôlés randomisés sont nécessaires avant de pouvoir être recommandés.

Abstract

Title: Recurrent cystitis in women

Author: SOUISSI Abir

Thesis supervisor: Pr. SEKHSOKH Yessine

Keywords: Cystitis, recurrence, women, *E. coli*, antibioprohylaxis

Recurrent cystitis is a major health problem in pre- and post-menopausal women. One in four women with urinary tract infections will have recurrences. The most common contributing factor is the frequency of intercourse.

Cystitis is arbitrarily considered to be recurrent if there were at least 4 episodes during a 12-month period.

Most patients experience classic symptoms of cystitis, including dysuria, pollakiuria, smelly urine, pain and / or burning.

The curative treatment of an episode of recurrent cystitis is similar to that of a simple cystitis.

Antibiotic prophylaxis, which can be either continuous, discontinuous or postcoital, is not systematic. It should only be considered if other preventive strategies are impossible and only for women with very frequent or disabling recurrences (at least one episode per month)

Even though antibiotics remain the reference in the treatment and prevention of cystitis, long-term side effects and resistance phenomena have led the medical profession to focus on non-antibiotic prevention strategies such as cranberry, probiotics and estrogen that can be used as alternatives to antibiotics.

There are also a number of emerging therapies, including D-mannose, vaccination. However, other basic scientific studies and randomized controlled trials are needed before they can be recommended.

ملخص

العنوان: التهاب المثانة المتكرر عند النساء

من طرف: سويسبي عبير

المشرف: د. سخسوخ ياسين.

الكلمات الأساسية: التهاب المثانة، تكرار، امرأة، الإشرىكية القولونية، الانتقاء بالمضادات الحيوية

التهاب المثانة المتكرر هو مشكلة صحية كبيرة عند النساء قبل وبعد انقطاع الطمث. واحدة من كل أربع نساء مصابات بعدوى المسالك البولية سوف تتعرض لانتكاسة. العامل المسبب الأكثر شيوعاً هو تواتر العلاقات الجنسية.

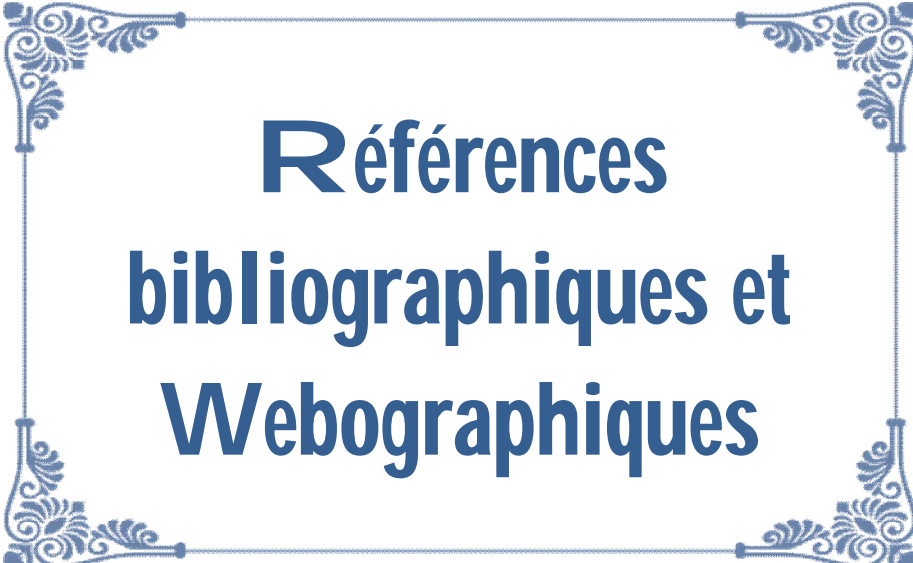
يعتبر التهاب المثانة متكرراً بشكل تعسفي إذا كان هناك ما لا يقل عن 4 حالات خلال فترة 12 شهراً.

معظم المرضى يعانون من أعراض كلاسيكية للتهاب المثانة، بما في ذلك عسر التبول، تكرار البول، والبول ذو رائحة كريهة، ألم أو حرق عند التبول.

يشبه علاج نوبة من التهاب المثانة المتكرر تلك التي تحدث في التهاب المثانة البسيط.

العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية، والذي قد يكون مستمراً، غير مستمر أو بعد العلاقة الجنسية، لا يجب ان يكون تلقائياً. حيث يستعمل إذا استحال الاستراتيجيات الوقائية الأخرى فقط عند النساء اللواتي يعانين انتكاسات عديدة أو معطلة (حلقة واحدة على الأقل كل شهر).

على الرغم من أن المضادات الحيوية تبقى المرجع في العلاج والوقاية من التهاب المثانة، أدت التأثيرات الجانبية طويلة المدى وظواهر المقاومة إلى تركيز مهنة الطب على استراتيجيات وقائية أخرى مثل التوت البري والبروبيوتيك والإستروجين التي يمكن استخدامها كبديل للمضادات الحيوية. هناك أيضاً عدد من العلاجات الناشئة، بما في ذلك د-المانوز والتلقيح. ومع ذلك هناك حاجة إلى دراسات علمية أساسية وتجارب منضبطة معشاة قبل أن نوصي بها.



**Références
bibliographiques et
Webographiques**

- [1] **Netter FH.** Atlas d'anatomie humaine 2ème édition. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson. 2011.
- [2] **Fihn SD.** Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(3):259-66.
- [3] **Griebing TL.** Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *The Journal of urology.* 2005;173(4):1281-7.
- [4] **Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE.** Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *The Journal of infectious diseases.* 2000;182(4):1177-82.
- [5] **Hooton TM.** Recurrent urinary tract infection in women. *International journal of antimicrobial agents.* 2001;17(4):259-68.
- [6] **Ikähelmo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al.** Recurrence of Urinary Tract Infection in a Primary Care Setting: Analysis of a 1-Year Follow-up of 179 Women. *Clinical Infectious Diseases.* 1996;22(1):91-9.
- [7] **Nicolle LE.** Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urologic Clinics of North America.* 2008;35(1):1-12.
- [8] **Ciani O, Grassi D, Tarricone R.** An economic perspective on urinary tract infection: the “costs of resignation”. *Clinical drug investigation.* 2013;33(4):255-61.

- [9] **Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, Zahran M, Quimper E, Choucair J, et al.** Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infectious diseases and therapy*. 2015;4(1):125-35.
- [10] **Bermingham SL, Ashe JF.** Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. *BJU international*. 2012;110(11c):E830-E6.
- [11] **Hickling DR, Sun T-T, Wu X-R.** Anatomy and physiology of the urinary tract: relation to host defense and microbial infection. *Microbiology spectrum*. 2015;3(4).
- [12] **SPILF.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Available from: www.infectiologie.com.
- [13] **Obstetricians ACo, Gynecologists.** Treatment of Urinary Tract Infections in Nonpregnant Women, *ACOG Pract. Bull.* (91):785-94.
- [14] **Kraft JK, Stamey TA.** The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine*. 1977;56(1):55-60.
- [15] **Gupta K, Stamm WE.** Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World journal of urology*. 1999;17(6):415-20.

- [16] **Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al.** Risk factors for second urinary tract infection among college women. *American journal of epidemiology*. 2000;151(12):1194-205.
- [17] **Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD.** Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clinical infectious diseases*. 1999;29(1):113-9.
- [18] **Bremer H, Dennis PP.** Modulation of chemical composition and other parameters of the cell by growth rate. *Escherichia coli* and Salmonella: cellular and molecular biology. 1996;2(2):1553-69.
- [19] **Baraduc R, Darfeuille-Michaud A, Forestier C, Jallat C, Joly B, Livrelli V.** *Escherichia coli* et autres Escherichia, Shigella. Précis de. 2000.
- [20] **Stewart EJ, Madden R, Paul G, Taddei F.** Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. *PLoS biology*. 2005;3(2):e45.
- [21] **Abbott SL.** Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other Enterobacteriaceae. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition: American Society of Microbiology; 2011. p. 639-57.
- [22] **Coker C, Poore CA, Li X, Mobley HL.** Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *Microbes and infection*. 2000;2(12):1497-505.

- [23] **Hébert L.** Etude de la résistance au lysozyme chez *Enterococcus faecalis*: Université de Caen; 2008.
- [24] **Deibel R, Silliker J.** Food-poisoning potential of the enterococci. *Journal of bacteriology*. 1963;85(4):827-32.
- [25] **John U, Everding AS, Kuwertz-Bröking E, Bulla M, Müller-Wiefel DE, Misselwitz J, et al.** High prevalence of febrile urinary tract infections after paediatric renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(11):3269-74.
- [26] **Pelle G, Vimont S, Levy P, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al.** Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *American journal of transplantation*. 2007;7(4):899-907.
- [27] **Léone M, Arnaud S, Boisson C, Blanc-Bimar M, Martin C,** editors. Infections urinaires nosocomiales sur sonde en réanimation: physiopathologie, épidémiologie et prophylaxie. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2000: Elsevier.
- [28] **López-Medrano F, García-Bravo M, Morales J, Andrés A, San Juan R, Lizasoain M, et al.** Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction—results of a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(6):825-30.

- [29] **Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ.** Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*. 2015;13(5):269.
- [30] **Mariani-Kurkdjian P.** Physiopathologie des infections urinaires. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*. 2004;7(3):167-72.
- [31] **Podschun R, Ullmann U.** Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(4):589-603.
- [32] **Avril J, Dabernat H, Denis F, Monteil F.** Francisella tularensis. *Bactériologie clinique*. 2000:374-7.
- [33] **Denis F, Ploy M-C, Bingen E, Quentin R.** Bactériologie médicale: techniques usuelles: Elsevier Health Sciences; 2011.
- [34] **Ronald A.** The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Disease-a-month*. 2003;49(2):71-82.
- [35] **Rocha SP, Pelayo JS, Elias WP.** Fimbriae of uropathogenic *Proteus mirabilis*. *Pathogens and Disease*. 2007;51(1):1-7.
- [36] **Beargie R, Lynd P, Tucker E, Duhring J.** Perinatal infection and vaginal flora. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1975;122(1):31-3.

- [37] **Kurrle E, Bhaduri S, Krieger D, Gaus W, Heimpel H, Pflieger H, et al.** Risk factors for infections of the oropharynx and the respiratory tract in patients with acute leukemia. *Journal of Infectious Diseases*. 1981;144(2):128-36.
- [38] **Flahaut S, Boutibonnes P, Auffray Y.** Enterococci in human environment. *Canadian journal of microbiology*. 1997;43(8):699-708.
- [39] **Lobel B.** Prise en charge des cystites chez la femme. *Les infections urinaires*. 2007:73-87.
- [40] **Caron F.** Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. *Médecine et maladies infectieuses*. 2003;33(9):438-46.
- [41] **Bruyere F, Cariou G, Boiteux J-P, Hoznek A, Mignard J, Escaravage L, et al.** Recommandation du comité d'infectiologie de l'AFU. *Progrès en Urologie*. 2008;18(1):S4-S8.
- [42] **Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al.** European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. *European urology*. 2015;68(5):868-79.
- [43] **SPILF.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation des recommandations. 2015.

- [44] **Epp A, Larochele A, Lovatsis D, Walter J-E, Easton W, Farrell SA, et al.** Recurrent urinary tract infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(11):1082-90.
- [45] **Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al.** Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(1):152-6.
- [46] **Beetz R.** Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *European journal of clinical nutrition*. 2003;57(S2):S52.
- [47] **Nygaard I, Linder M.** Thirst at work—an occupational hazard? *International Urogynecology Journal*. 1997;8(6):340-3.
- [48] **Eckford S, Keane D, Lamond E, Jackson S, Abrams P.** Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *British journal of urology*. 1995;76(1):90-3.
- [49] **Adatto K, Doebele KG, Galland L, Granowetter L.** Behavioral factors and urinary tract infection. *Jama*. 1979;241(23):2525-6.
- [50] **Stauffer CM, DONADINI R, RAMELLI GP, MARCHAND S, BIANCHETTI MG.** Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *The Journal of urology*. 2004;171(4):1663-5.

- [51] **Rudaitis S, Pundziene B, Jievaltas M, Uktveris R, Kevelaitis E.** Recurrent urinary tract infection in girls: do urodynamic, behavioral and functional abnormalities play a role? *Journal of nephrology.* 2009;22(6):766-73.
- [52] **Carlson KV, Rome S, Nitti VW.** Dysfunctional voiding in women. *The Journal of urology.* 2001;165(1):143-8.
- [53] **Brown J.** Urinary incontinence in older women: Who is at risk. *Obstet Gynecol.* 1996;87:718-21.
- [54] **Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR.** The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology.* 2012;79(2):266-9.
- [55] **Atamna A, Elis A, Gilady E, Gitter-Azulay L, Bishara J.** How obesity impacts outcomes of infectious diseases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2017;36(3):585-91.
- [56] **Nassaji M, Ghorbani R, Tamadon MR, Bitaraf M.** Association between body mass index and urinary tract infection in adult patients. *Nephro-urology monthly.* 2015;7(1).
- [57] **Nseir W, Farah R, Mahamid M, Sayed-Ahmad H, Mograbi J, Taha M, et al.** Obesity and recurrent urinary tract infections in premenopausal women: a retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2015;41:32-5.

- [58] **Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al.** A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *New England journal of medicine*. 1996;335(7):468-74.
- [59] **Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen C-L, Grafton JR, Hunt M, et al.** Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *American journal of epidemiology*. 1996;144(5):512-20.
- [60] **Stafford MK, Ward H, Flanagan A, Rosenstein IJ, Taylor-Robinson D, Smith JR, et al.** Safety study of nonoxynol-9 as a vaginal microbicide: evidence of adverse effects. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1998;17(4):327-31.
- [61] **Fihn SD, Boyko EJ, Chen C-L, Normand EH, Yarbrow P, Scholes D.** Use of spermicide-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Archives of internal medicine*. 1998;158(3):281-7.
- [62] **Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE.** Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *Journal of infectious diseases*. 1998;178(2):446-50.
- [63] **Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS.** Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology*. 2002:431-6.

- [64] **Foxman B, Marsh J, Gillespie B, Rubin N, Koopman JS, Spear S.** Condom use and first-time urinary tract infection. *Epidemiology.* 1997;637-41.
- [65] **Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao L-P, et al.** Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *The Journal of urology.* 2010;184(2):564-9.
- [66] **Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK.** Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *New England Journal of Medicine.* 1981;304(18):1062-6.
- [67] **Godaly G, Ambite I, Svanborg C.** Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Current opinion in infectious diseases.* 2015;28(1):88.
- [68] **Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J, Köves B, Svanborg C.** Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nature Reviews Urology.* 2011;8(8):449.
- [69] **Stapleton A, Hooton T, Fennell C, Roberts P, Stamm W.** Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *Journal of Infectious Diseases.* 1995;171(3):717-20.
- [70] **Kinane D, Blackwell CC, Brettle R, Weir D, Winstanley F, Elton R.** ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6334):7-9.

- [71] **Springer GF.** Importance of blood-group substances in interactions between man and microbes. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1970;169(1):134-52.
- [72] **Foxman B.** Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-month.* 2003;49(2):53-70.
- [73] **CMIT, Christophe R, Céline P, Pierre T.** ECN Pilly: Maladies infectieuses et tropicales 2016.
- [74] **Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H.** French results of the ARES study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et maladies infectieuses.* 2012;42(2):66-75.
- [75] **Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Gomes CM, Lucon M, Srougi M.** The bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility in female recurrent urinary tract infection: how different they are from sporadic single episodes? *Urology.* 2015;86(3):492-7.
- [76] **Hannedouche T.** Infections urinaires généralités.[En ligne] in *Nephrohus learning.* Disponible sur: www.nephrohus.org/s/spip.php. 2014.
- [77] **SPILF, AFU.** Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. *Med Mal Infect.* 2003;33(4):193S-310.

- [78] **Cadieux P, Burton J, Devillard E, Reid G.** Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(Suppl 6):13-8.
- [79] **Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al.** Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clinical infectious diseases.* 2011;52(10):1212-7.
- [80] **Bruyère F, Boiteux J-P, Sotto A, Karsenty G, Bastide C, Guy L, et al.** Les traitements anti-infectieux non médicamenteux en urologie. *Progrès en urologie.* 2013;23(15):1357-64.
- [81] **Ejrnæs K.** Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull.* 2011;58(4):B4187.
- [82] **Gupta K, Scholes D, Stamm WE.** Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *Jama.* 1999;281(8):736-8.
- [83] **Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al.** Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* 2017;45(1):33-40.

- [84] **Malmartel A, Ghasarossian C.** Epidemiology of urinary tract infections, bacterial species and resistances in primary care in France. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2016;35(3):447-51.
- [85] **Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, et al.** Microbial biofilms in urinary tract infections and prostatitis: etiology, pathogenicity, and combating strategies. *Pathogens.* 2016;5(4):65.
- [86] **Tabasi M, Karam MRA, Habibi M, Yekaninejad MS, Bouzari S.** Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. *Osong public health and research perspectives.* 2015;6(4):261-8.
- [87] **Soto S, Smithson A, Horcajada J, Martinez J, Mensa J, Vila J.** Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology and Infection.* 2006;12(10):1034-6.
- [88] **Smanthong N, Tavichakorntrakool R, Saisud P, Prasongwatana V, Sribenjalux P, Lulitanond A, et al.** Biofilm formation in trimethoprim/sulfamethoxazole-susceptible and trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2015;5(6):485-7.

- [89] **Gupta P, Chhibber S, Harjai K.** Subinhibitory concentration of ciprofloxacin targets quorum sensing system of *Pseudomonas aeruginosa* causing inhibition of biofilm formation & reduction of virulence. *The Indian journal of medical research.* 2016;143(5):643.
- [90] **Ichimiya T, Takeoka K, Hiramatsu K, Hirai K, Yamasaki T, Nasu M.** The influence of azithromycin on the biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Chemotherapy.* 1996;42(3):186-91.
- [91] **Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al.** Uropathogens and host characteristics. *Journal of clinical microbiology.* 2008;46(12):3980-6.
- [92] **Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ.** Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS medicine.* 2007;4(12):e329.
- [93] **Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S.** Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama.* 2002;287(20):2701-10.
- [94] **Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ.** Urinalysis: a comprehensive review. *American family physician.* 2005;71(6).
- [95] **Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R.** History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Academic Emergency Medicine.* 2013;20(7):631-45.

- [96] **Koeijers JJ, Kessels AG, Nys S, Bartelds A, Donker G, Stobberingh EE, et al.** Evaluation of the nitrite and leukocyte esterase activity tests for the diagnosis of acute symptomatic urinary tract infection in men. *Clinical infectious diseases*. 2007;45(7):894-6.
- [97] **Etienne M, Pestel-Caron M, Chavanet P, Caron F.** Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(6):951-3.
- [98] **Auzanneau C, Manunta A, Vincendeau S, Patard J-J, Guillé F, Lobel B.** Prise en charge d'une prostatite aiguë: à propos de 100 cas. *Prog Urol*. 2005;15:40-4.
- [99] **Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Pickard R, et al.** Guidelines on urological infections. European Association of Urology, Arnhem, the Netherlands. 2013.
- [100] **Jepson R, Craig J, Williams G.** Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *Jama*. 2013;310(13):1395-6.
- [101] **Gestin J-L, Goldstein FW, Acar J.** Atlas de bactériologie: examens directs par colorations usuelles: PIL; 1991.
- [102] https://fr.wikipedia.org/wiki/Gram_n%C3%A9gatif#/media/File:Escherichia_coli_Gram.jpg.
- [103] **Yuri B.** *Klebsiella pneumoniae* 2010. Available from: <http://thunderhouse4-yuri.blogspot.com/2010/08/klebsiella-pneumoniae-capsule.html>.

- [104] **Chastre J, Trouillet J-L**, editors. Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and Acinetobacter). Seminars in respiratory infections; 2000.
- [105] **CDC**. A photomicrograph of *Pseudomonas aeruginosa* 1979. Available from: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=2118>.
- [106] **Paterson D**. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). Clinical Microbiology and Infection. 2000;6(9):460-3.
- [107] **Hart T, Shears P**. Atlas de poche microbiologie: Flammarion; 1997.
- [108] **Commons W**. microscopic image of *Staphylococcus aureus* 2005. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Staphylococcus_aureus_Gram.jpg.
- [109] **Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T**. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clinical Microbiology and infection. 2001;7(4):173-8.
- [110] **Caron F, Galperine T, Dumarcet N, Azria R, Bingen E, Botto H, et al**. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Médecine et maladies infectieuses. 2008;38:203-52.
- [111] **EUCAST, CASFM**. European Manual of Clinical Microbiology. Vol 1st edition, Vivactis Plus. 2012.

- [112] **Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE.** Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(20):1883-91.
- [113] **Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F, d'urologie CdtdlAf.** Immunosuppression en transplantation rénale. *Progrès en urologie.* 2011;21(4):250-3.
- [114] **Labs M.** *Klebsiella pneumoniae* Grown on Nutrient Agar 2013. Available from: <http://www.medical-labs.net/gram-negative-bacilli-of-klebsiella-pneumoniae-621/>.
- [115] **Wolfgang MC, Kulasekara BR, Liang X, Boyd D, Wu K, Yang Q, et al.** Conservation of genome content and virulence determinants among clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003;100(14):8484-9.
- [116] Disponible sur: <http://www.medicalactu.com/cours/bacteriologie/genre-Pseudomonas>.
- [117] Disponible sur: www2.aclyon.fr/enseigne/biotech/microbio/milieux.html. Consulté le 22 juillet 2018
- [118] Disponible sur: www.microcsb.net/IMG/pdf/doc-32.pdf. Consulté le 22 juillet 2018

- [119] **Bahrani FK, Johnson DE, Robbins D, Mobley H.** *Proteus mirabilis* flagella and MR/P fimbriae: isolation, purification, N-terminal analysis, and serum antibody response following experimental urinary tract infection. *Infection and immunity.* 1991;59(10):3574-80.
- [120] **Guzman C, Pruzzo C, LiPira G, Calegari L.** Role of adherence in pathogenesis of *Enterococcus faecalis* urinary tract infection and endocarditis. *Infection and immunity.* 1989;57(6):1834-8.
- [121] **Howe R, Brown N, Spencer R.** The new threats of Gram positive pathogens: re-emergence of things past. *Journal of clinical pathology.* 1996;49(6):444.
- [122] Disponible sur: www.flickr.com/photos/motvind/4615451452/.
- [123] **Bohn C, Rigoulay C, Chabelskaya S, Sharma CM, Marchais A, Skorski P, et al.** Experimental discovery of small RNAs in *Staphylococcus aureus* reveals a riboregulator of central metabolism. *Nucleic Acids Research.* 2010;38(19):6620-36.
- [124] https://en.wikipedia.org/wiki/File:Staphylococcus_aureus_on_TSA.jpg.
- [125] **Bennani H.** Les aspects microbiologiques des infections nosocomiales 2014.
- [126] Disponible sur: www.microbiologiecours.blogspot.com/2012/08/enterobacteries_4.html. Consulté le 22 juillet 2018
- [127] **Kebe I .** Portage des enterocoques résistants à la vancomycine chez l'homme et chez les animaux. Doctoral dissertation 2001.

- [128] Disponible sur: www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.3.5.html. Consulté le 22 juillet 2018
- [129] **Burnichon N, Texier A.** L'antibiogramme: la détermination des sensibilités aux antibiotiques. DES bactériologie. 2003.
- [130] **Cavallo J, Chardon H, Chidiac C, Choutet P, Courvalin P, Dabernat H, et al.** Comité de l'antibiogramme de la société Française de Microbiologie. Communiqué; 2006.
- [131] **Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, Naidu KS, Bolton DM.** Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. International journal of urology. 2006;13(4):350-3.
- [132] **Fowler Jr JE, Pulaski ET.** Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. New England Journal of Medicine. 1981;304(8):462-5.
- [133] **Van Haarst E, Van Andel G, Heldeweg E, Schlatmann T, van der Horst H.** Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. Urology. 2001;57(6):1068-72.
- [134] **François M, Hanslik T, Dervaux B, Le Strat Y, Souty C, Vaux S, et al.** The economic burden of urinary tract infections in women visiting general practices in France: a cross-sectional survey. BMC health services research. 2016;16(1):365.

- [135] **Dason S, Dason JT, Kapoor A.** Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Canadian Urological Association Journal.* 2011;5(5):316.
- [136] **Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al.** Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clinical infectious diseases.* 1999;29(6):1600-1.
- [137] **Schaeffer AJ, Stuppy BA.** Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *The Journal of urology.* 1999;161(1):207-11.
- [138] **Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE.** Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Annals of internal medicine.* 2001;135(1):9-16.
- [139] **Julien A.** Cystites récidivantes: des moyens de prévention non médicamenteux. *Progrès en Urologie.* 2017;27(14):823-30.
- [140] **Badran YA, El-Kashef TA, Abdelaziz AS, Ali MM.** Impact of genital hygiene and sexual activity on urinary tract infection during pregnancy. *Urology annals.* 2015;7(4):478.
- [141] **Persad S, Watermeyer S, Griffiths A, Cherian B, Evans J.** Association between urinary tract infection and postmicturition wiping habit. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* 2006;85(11):1395-6.

- [142] **Bruyère F, Cariou G, Boiteux J, Hoznek A, Mignard J, Escaravage L, et al.** Cystites aiguës Acute cystitis. Progrès en Urologie. 2008;18(1):S9-S13.
- [143] **Bruyère F, Buendia-Jiménez I, Cosnefroy A, Lenoir-Wijnkoop I, Tack I, Molinier L, et al.** Infections des voies urinaires: impact économique de la consommation d'eau. Progrès en urologie. 2015;25(10):590-7.
- [144] **Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ.** Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(16):8829-35.
- [145] **De Sèze M.** Traitement des troubles vésico sphinctériens. Médecine physique et de réadaptation Cofemer. 2008.
- [146] **ANSM.** Recommandations de bonne pratique: diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Med Mal Infect. 2008;38(Suppl 3):203-52.
- [147] **Lavigne J-P, Bourg G, Botto H, Sotto A.** Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature. Pathologie-biologie. 2007;55(8-9):460-4.
- [148] **Sobota A.** Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. The Journal of urology. 1984;131(5):1013-6.

- [149] **Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA.** Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnology and bioengineering*. 2006;93(2):297-305.
- [150] **Ahuja S, Kaack B, Roberts J.** Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *The Journal of urology*. 1998;159(2):559-62.
- [151] **Habash M, Van der Mei H, Busscher H, Reid G.** Adsorption of urinary components influences the zeta potential of uropathogen surfaces. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2000;19(1):13-7.
- [152] **Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N.** Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1989;33(1):92-8.
- [153] **Hagerman AE, Butler LG.** The specificity of proanthocyanidin-protein interactions. *Journal of Biological Chemistry*. 1981;256(9):4494-7.
- [154] **Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B.** Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(1):23-30.

- [155] **Beerepoot M, Geerlings Sv, Van Haarst E, Van Charante NM, Ter Riet G.** Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*. 2013;190(6):1981-9.
- [156] **Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al.** Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytotherapy Research*. 2015;29(10):1559-67.
- [157] **Davidson E, Zimmermann BF, Jungfer E, Chrubasik-Hausmann S.** Prevention of urinary tract infections with vaccinium products. *Phytotherapy research*. 2014;28(3):465-70.
- [158] **Head KA.** Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Alternative Medicine Review*. 2008;13(3).
- [159] **Haesaerts G.** Le dosage des proanthocyanidines (PAC) de cranberry dans les compléments alimentaires: enjeux et derniers développements. *Phytothérapie*. 2010;8(4):218-22.
- [160] **Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard A-B, Gausa L, Matsumoto T, et al.** Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC infectious diseases*. 2010;10(1):94.

- [161] **Jepson RG, Craig JC.** A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Molecular nutrition & food research.* 2007;51(6):738-45.
- [162] **Altarac S, Papeš D.** Use of d-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU international.* 2014;113(1):9-10.
- [163] **Firon N, Ashkenazi S, Mirelman D, Ofek I, Sharon N.** Aromatic alpha-glycosides of mannose are powerful inhibitors of the adherence of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to yeast and intestinal epithelial cells. *Infection and immunity.* 1987;55(2):472-6.
- [164] **Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De Genst E, Cools L, Wuhrer M, et al.** Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Molecular microbiology.* 2005;55(2):441-55.
- [165] **Kranjčec B, Papeš D, Altarac S.** D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World journal of urology.* 2014;32(1):79-84.
- [166] **Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H.** A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *International Urogynecology Journal.* 2001;12(1):15-20.

- [167] **Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW.** Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2(2).
- [168] **Raz R, Stamm WE.** A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(11):753-6.
- [169] **Eriksen BC.** A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1999;180(5):1072-9.
- [170] **Raz R.** Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *The Journal of infectious diseases.* 2001;183(Supplement_1):S74-S6.
- [171] **Carlsson S, Govoni M, Wiklund N, Weitzberg E, Lundberg J.** In vitro evaluation of a new treatment for urinary tract infections caused by nitrate-reducing bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2003;47(12):3713-8.
- [172] **Carlsson S, Wiklund N, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg J.** Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric oxide.* 2001;5(6):580-6.
- [173] **Foxman B, Chi J-W.** Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *Journal of clinical epidemiology.* 1990;43(4):329-37.

- [174] **Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H.** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2008;141(1):54-7.
- [175] **Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R.** Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG. *IMAJ-RAMAT GAN-*. 2003;5(11):767-9.
- [176] **Shinefield H, Ribble J, Boris M, Eichenwald H.** Bacterial interference: its effect on nursery-acquired infection with *Staphylococcus aureus*. I. Preliminary observations on artificial colonization of newborns. *American journal of diseases of children* (1960). 1963;105:646-54.
- [177] **Maibach HI, Strauss WG, Shinefield HR.** Bacterial interference: relating to chronic furunculosis in man. *British Journal of Dermatology.* 1969;81:69-76.
- [178] **Andersson P, Engberg I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Hull R, Hull S, et al.** Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infection and immunity.* 1991;59(9):2915-21.
- [179] **Liao KS, Lehman SM, Tweardy DJ, Donlan RM, Trautner BW.** Bacteriophages are synergistic with bacterial interference for the prevention of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on urinary catheters. *Journal of applied microbiology.* 2012;113(6):1530-9.

- [180] **Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B.** Bacterial interference—is deliberate colonization with *Escherichia coli* 83972 an alternative treatment for patients with recurrent urinary tract infection? International journal of antimicrobial agents. 2006;28:26-9.
- [181] **Trautner BW, Hull RA, Thornby JI, Darouiche RO.** Coating urinary catheters with an avirulent strain of *Escherichia coli* as a means to establish asymptomatic colonization. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2007;28(1):92-4.
- [182] **Prasad A, Cevallos ME, Riosa S, Darouiche RO, Trautner BW.** A bacterial interference strategy for prevention of UTI in persons practicing intermittent catheterization. Spinal Cord. 2009;47(7):565.
- [183] **Darouiche RO, Thornby JI, Stewart CC, Donovan WH, Hull RA.** Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Clinical infectious diseases. 2005;41(10):1531-4.
- [184] **Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B.** *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. The Journal of urology. 2010;184(1):179-85.
- [185] **Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, et al.** Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. Urology. 2011;78(2):341-6.

- [186] **Winer JH.** RESISTANT URINARY TRACT INFECTIONS—
Combined Autogenous Vaccine and Drug Therapy. California
medicine. 1956;84(3):204.
- [187] **Johnson DE, Bahrani FK, Lockett CV, Drachenberg CB, Hebel
JR, Belas R, et al.** Serum immunoglobulin response and protection
from homologous challenge by *Proteus mirabilis* in a mouse model of
ascending urinary tract infection. Infection and immunity.
1999;67(12):6683-7.
- [188] **Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann GS.** Prevention of
recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions:
a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies.
International journal of antimicrobial agents. 2002;19(6):451-6.
- [189] **Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ.** Immunoactive
prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis.
International journal of antimicrobial agents. 2009;33(2):111-9.
- [190] **Brumbaugh AR, Mobley HL.** Preventing urinary tract infection:
progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. Expert review of
vaccines. 2012;11(6):663-76.
- [191] **Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, Auguste G, Pinkner
JS, Burlein J, et al.** Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection
by FimH-adhesin-based systemic vaccination. Science.
1997;276(5312):607-11.

- [192] **Flower A, Wang LQ, Lewith G, Liu JP, Li Q.** Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6.
- [193] **Flower A, Harman K, Lewith G, Moore M, Bishop FL, Stuart B, et al.** Standardised Chinese herbal treatment delivered by GPs compared with individualised treatment administered by practitioners of Chinese herbal medicine for women with recurrent urinary tract infections (RUTI): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):358.
- [194] **Epp A, Laroche A, Lovatsis D, Walter J-E, Easton W, Farrell SA, et al.** Infection récurrente des voies urinaires. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2010;32(11):1091-101.
- [195] **Aune A, Alraek T, Lihua H, Baerheim A.** Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scandinavian journal of primary health care.* 1998;16(1):37-9.
- [196] **Alraek T, Soedal LIF, Fagerheim SU, Digranes A, Baerheim A.** Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. *American journal of public health.* 2002;92(10):1609-11.

- [197] **Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V.** Effectiveness of a combination of cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and vitamin C for the management of recurrent urinary tract infections in women: results of a pilot study. *European urology*. 2016;70(6):912-5.
- [198] **Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanf elix J, Gosalbes V, Perrotta C.** Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004(3).
- [199] **Rudenko N, Dorofeyev A.** Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(07):420-7.
- [200] **Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG.** Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *The Journal of urology*. 1997;157(3):935-9.
- [201] **Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M.** Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstetrics and gynecology*. 1989;73(4):576-82.
- [202] **Hooton T, Stamm W.** Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy.(version 16.2, May 31) *UpToDate* 2008. 2008. View in Article| [Google Scholar](#).

- [203] **Stapleton A, Stamm WE.** Prevention of urinary tract infection. *Infectious disease clinics of North America.* 1997;11(3):719-33.
- [204] **Pfau A, Sacks TG.** Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clinical infectious diseases.* 1992;14(4):810-4.
- [205] **Ovalle A, Levancini M.** Urinary tract infections in pregnancy. *Current opinion in urology.* 2001;11(1):55-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 349

سنة: 2018

إلتهاب المثانة المتكرر عند النساء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2018

من طرفه

السيدة عبير السويسي

المزادة في 09 غشت 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: إلتهاب المثانة؛ تكرر؛ امرأة؛ إشريكية القولونية؛ الإنقاء بالمضادات الحيوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة سكيينة الحمزاوي

مشرف

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة مريمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

عضو

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال