



HAL
open science

Traitement des cystites et pyélonéphrites chez la femme enceinte

Isabelle Potier

► **To cite this version:**

Isabelle Potier. Traitement des cystites et pyélonéphrites chez la femme enceinte. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01629281

HAL Id: dumas-01629281

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01629281>

Submitted on 6 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



deuxième exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 1998

N° D'ordre : 7018

TRAITEMENT DES CYSTITES ET PYELONEPHRITES

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

POTIER Isabelle

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le : 16 Juin 1998

A : 17 H

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur
Madame le Docteur
Monsieur le Docteur

Jean CALOP
Michèle BOITARD
Max FAVIER

Président du jury
MCU
Chef de service Gynéco-Obstétrique



Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur J. CALOP, Chef de service à la C.A.M.S., qui m'a conseillée, orientée dans le but de mes recherches et qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Monsieur le Docteur M. FAVIER, Chef de service de Gynécologie-Obstrétique à l'hôpital Sud, pour ses conseils avisés, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Madame le Docteur M. BOITARD, Maître de Conférence Universitaire, pour sa disponibilité, son support, ses multiples conseils et toute l'aide qu'elle m'a offerte pour l'élaboration de ce travail.

Je tiens aussi à remercier Mademoiselle C. MIELET, Pharmacienne, pour son écoute et ses précieux conseils.

Je remercie enfin du fond du cœur, les personnes qui ont participé, toutes à leur façon, au bon déroulement de ce travail :

mes parents et mon frère pour leur aide technique indispensable, Nicolas pour ses arguments décisifs quant à l'achèvement de cette thèse et mes amis pour leur soutien moral.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|---|
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE I : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES | 2 |
| I. LES DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT FOETAL | 2 |
| I.1. PHASE PERI-IMPLANTATOIRE | 2 |
| I.2. PHASE D'ORGANOGENESE | 2 |
| I.3. PERIODE FOETALE ET PERINATALE | 2 |
| II. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES CHEZ LA PARTURIENTE | 3 |
| II.1. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES | 3 |
| <i>a. Volume plasmatique</i> | 3 |
| <i>b. Débit cardiaque</i> | 3 |
| <i>c. Taux hormonal</i> | 4 |
| <i>d. PH gastrique</i> | 4 |
| <i>e. Pulmonaire</i> | 4 |
| <i>f. Débit sanguins régionaux</i> | 4 |
| II.2. MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DE LA PARTURIENTE PAR RAPPORT AUX MEDICAMENTS | 6 |
| II.2.1. Résorption médicamenteuse | 6 |
| <i>a Gastro-intestinale</i> | 6 |
| <i>b. Pulmonaire</i> | 7 |
| <i>c. Intra-musculaire</i> | 7 |
| II.2.2. Distribution | 7 |
| <i>a. Diminution ou augmentation du coefficient de liaison aux protéines plasmatiques</i> | 7 |
| <i>b. Filtration glomérulaire (Fg)</i> | 8 |
| <i>c. Volumes sanguins et hydriques</i> | 8 |

| | |
|--|----|
| II.2.3. Biotransformations | 8 |
| II.2.4. Eliminations | 9 |
| <i>a. L'excrétion biliaire</i> | 9 |
| <i>b. Elimination rénale</i> | 9 |
| III. LE PLACENTA | 9 |
| III.1. STRUCTURE ET ROLE DU PLACENTA | 9 |
| III.2. MECANISMES DE TRANSFERT DES MEDICAMENTS | 10 |
| <i>a. diffusion directe</i> | 11 |
| <i>b. Diffusion passive</i> | 11 |
| <i>c. Transport actif</i> | 12 |
| <i>d. Diffusion facilité</i> | 12 |
| <i>e. Pinocytose</i> | 12 |
| III.3. EFFETS DES MEDICAMENTS MATERNELS SUR LE FOETUS ET LE NOUVEAU NE | 12 |
| III.3.1. Effets délétères sur le foetus | 12 |
| III.3.2. Comportement pharmacocinétique du foetus par rapport aux médicaments | 13 |
| <i>a. Le foetus humain a une activité métabolique importante</i> | 13 |
| <i>b. Fixation protéique et distribution foetale</i> | 14 |
| IV. L'APPAREIL URINAIRE FEMININ | 15 |
| IV.1. LES REINS | 16 |
| IV.2. L'URINE | 17 |
| IV.3. LA VESSIE | 18 |
| IV.4. LA MICTION | 18 |
| IV.5. L'APPAREIL GENITAL EXTERNE | 19 |
| | |
| CHAPITRE II : LES INFECTIONS URINAIRES | 20 |
| I. INTRODUCTION - DEFINITIONS | 20 |
| II. EPIDEMIOLOGIE | 20 |
| II.1. BACTERIENNE | 20 |
| II.1.1. Les bacilles à Gram négatifs | 21 |

| | |
|--|----|
| II.1.1.1. Les enterobactéries | 21 |
| <i>a. E. coli</i> | 21 |
| <i>b. Proteus</i> | 24 |
| <i>c. Klebsiella, Enterobacter, Serratia (KES)</i> | 24 |
| II.1.1.2. Les pseudomonacées | 26 |
| II.1.2. Les cocci à Gram positif | 26 |
| II.1.2.1. Les staphylocoques | 26 |
| II.1.2.2. Les streptocoques | 27 |
| II.2. EPIDEMIOLOGIES IATROGENES | 27 |
| II.3. MYCOSES ET AUTRES | 28 |
| III. PHYSIOPATHOLOGIE | 28 |
| III.1. CAUSES DE L'INFECTION DE L'APPAREIL URINAIRE | 28 |
| III.1.1. Facteurs locaux - théorie mécanique | 28 |
| III.1.2. Facteurs hormonaux | 29 |
| III.1.3. Facteurs généraux | 30 |
| III.1.4. Eléments locorégionaux | 30 |
| III.2. LES VOIES DE CONTAMINATION | 31 |
| III.2.1. Voie ascendante | 32 |
| III.2.2. Voie hématogène | 33 |
| III.2.3. Voie lymphatique | 33 |
| III.2.4. Voie extrinsèque | 33 |
| IV. FORMES CLINIQUES | 34 |
| IV.1. BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE (B.A.) | 34 |
| <i>a. Fréquence</i> | 34 |
| <i>b. Diagnostic</i> | 34 |
| <u>b.1. Diagnostic clinique</u> | 34 |
| <u>b.2. Diagnostic paraclinique</u> | 35 |
| ECBU | 35 |
| Les bandelettes urinaires | 36 |
| Les ultrasons | 41 |
| Les explorations radiologiques | 41 |
| <i>c. Evolution</i> | 43 |

| | |
|--|----|
| IV.2. CYSTITES | 44 |
| <i>a. Fréquence</i> | 44 |
| <i>b. Diagnostic</i> | 45 |
| <u>b.1. Diagnostic clinique</u> | 45 |
| <u>b.2. Bilan paraclinique complémentaire</u> | 46 |
| <u>b.3. Diagnostic différentiel</u> | 47 |
| <i>c. Evolution</i> | 48 |
| <u>c.1. Cystite aiguë simple</u> | 48 |
| <u>c.2. Cystite aiguë compliquée</u> | 48 |
| IV.3. PYELONEPHRITE AIGUË (PNA) | 50 |
| <i>a. Fréquence</i> | 50 |
| <i>b. Diagnostic</i> | 50 |
| <i>c. Formes graves</i> | 52 |
| <i>d. Evolution</i> | 54 |
| Complications maternelles | 54 |
| Complications foetales | 56 |
| IV.4. INFECTION URINAIRES RECIDIVANTES | 58 |
| | |
| CHAPITRE III : TRAITEMENT | 59 |
| I. LES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES | 59 |
| I.1. PENICILLINES | 59 |
| I.1.1. Pénicillines naturelles | 59 |
| I.1.2. Pénicilline M | 60 |
| I.1.3. Aminopénicillines | 61 |
| I.1.4. Pénicillines à large spectre | 63 |
| I.2. β-LACTAMINES DIVERSES : MONOBACTANS | 64 |
| I.2.1. Aztréonam (Azactam) | 64 |
| I.2.2. Imipenem / Cilastatine (Tienam) | 64 |
| I.3. CEPHALOSPORINES | 65 |
| I.4. MACROLIDES | 67 |
| I.5. TETRACYCLINES | 68 |
| I.6. FLUORO-QUINOLONES ET QUINOLONES | 69 |
| I.7. AMINOSIDES | 71 |
| I.8. ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES | 72 |
| I.9. CLINDAMYCINE | 73 |
| I.10. PHENICOLES | 74 |

| | |
|--|-----|
| I.11. NITRO-IMIDAZOLES (ANTIANAEROBIES) | 75 |
| I.12. NITROFURANES URINAIRES | 76 |
| I.13. SULFAMIDES URINAIRES | 77 |
| I.14. TRIMETHOPRIME | 78 |
| I.15. COLISTINES | 79 |
| | |
| II. RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES | 87 |
| | |
| II.1. ORIGINE DE CETTE RESISTANCE | 88 |
| II.2. SOURCE DES SOUCHES RESISTANTES | 88 |
| II.3. CAS PARTICULIER DES BETA LACTAMASES | 89 |
| | |
| III. SCHEMAS THERAPEUTIQUES | 90 |
| | |
| III.1. TRAITEMENT | 90 |
| | |
| III.1.1. Infection urinaire simple de la femme enceinte | 90 |
| III.1.2. Infections urinaires basses et cystites | 92 |
| III.1.3. Pyélonéphrite chez la femme enceinte | 95 |
| III.1.4. Traitement court et dose unique | 100 |
| | |
| <i>a. Les avantages d'un traitement minute</i> | 101 |
| <i>b. Les inconvénients du traitement minute</i> | 101 |
| <i>c. Le choix de l'antibiotique</i> | 101 |
| <i>d. Discussion</i> | 102 |
| | |
| IV. TRAITEMENT D'ENTRETIEN | 102 |
| | |
| V. BILAN DU POST-PARTUM | 103 |
| | |
| ROLE DU PHARMACIEN | 104 |
| | |
| CONCLUSION | 107 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 109 |
| | |
| GLOSSAIRE | |

INTRODUCTION

L'infection urinaire est le type le plus fréquemment rencontré d'infections bactériennes au cours de la grossesse. En effet, les modifications anatomiques et physiologiques rencontrées au cours de la grossesse, sont responsables de changements anatomiques et fonctionnels du système rénal. Ces modifications peuvent donc altérer le bon fonctionnement du système urinaire et de ce fait influencer le développement d'infections.

La prévention, la reconnaissance des symptômes et le traitement des infections urinaires représentent des buts majeurs au cours de la surveillance de la femme enceinte, pour prévenir un risque potentiel important pour la mère et l'enfant.

Ce type de pathologie est donc un problème de pratique médicale courante, auquel nous sommes confrontés à l'officine.

Nous allons donc, après des rappels physiologiques sur la parturiente voir les trois types d'infections urinaires qui surviennent au cours de la grossesse :

- Bactériurie asymptomatique,
- Bactériurie symptomatique ou cystite,
- Pyélonéphrite,

et les différentes méthodes de traitement et de suivi actuellement préconisées.

CHAPITRE I

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

I. LES DIFFERENTES ETAPES DU DEVELOPPEMENT FOETAL

I.1. PHASE PERI-IMPLANTATOIRE

Période située entre J0 et J15. On parle aussi de phase du tout ou rien puisque toutes les malformations engendrées par un agent extérieur seront soit rectifiées par un remplacement cellulaire soit l'embryon sera tué. [35, 41]

I.2. PHASE D'ORGANOGENESE

Période située entre J15 et J60.

c'est la phase où le risque tératogène est maximum. Tous les organes ou structures vont avoir une période de développement critique propre.

La possibilité d'atteinte multiple est évidente, et peut mettre en jeu la survie de l'embryon.[35, 41]

I.3. PERIODE FOETALE ET PERINATALE

Période située de J60 à la fin de la grossesse.

Au cours de cette phase, le fœtus achève sa maturation et le développement des différents organes . Cependant, la différenciation des organes génitaux va se poursuivre pour s'achever au cours du 4^{ème} mois. A cette exception près, il ne faut plus redouter des malformations organiques sévères mais des effets toxiques pour le fœtus qui peuvent être aussi dramatiques.

Ils peuvent toucher :

- le système nerveux central
- le système cardio-vasculaire
- le système endocrinien
- le squelette
- les organes des sens
- les fonctions métaboliques
- les lignées sanguines
- les tissus conjonctifs
- le développement intra utérin du fœtus [35, 41]

II. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOCINETIQUES CHEZ LA PARTURIENTE

II.1. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

La grossesse se caractérise par d'importantes modifications des fonctions physiologiques permettant le développement naturel de l'embryon et du fœtus.

Beaucoup sont précoces bien que les demandes métaboliques du fœtus soient encore négligeables. Les changements physiologiques anticipent les besoins futurs, et l'on observera donc une variation des constantes biologiques tout au long de la gestation (Tableau 1).

a. Volume plasmatique

On observe une augmentation du volume plasmatique de 40 à 50 % avec un maximum entre la 30^{ème} et la 34^{ème} semaine de grossesse. [2, 41]

b. Débit cardiaque

L'augmentation du débit cardiaque, du flux plasmatique rénal ainsi que du taux de filtration glomérulaire (Fg) de 50% entraîne une augmentation de la clairance des antibiotiques et autres médicaments excrétés par voie rénale (surtout en fin de grossesse).

Il en résulterait donc des concentrations sériques plus faibles pour de nombreux agents antimicrobiens.[2]

c. Taux hormonal

L'imprégnation en progestérone induit un accroissement du métabolisme hépatique, une diminution de la motilité intestinale, un retard à la vidange gastrique et une diminution du péristaltisme intestinal.

Le temps de vidange gastrique et intestinal peut être allongé de 30 à 50% .

La constipation, phénomène fréquemment constaté au cours de la grossesse résulte de ce phénomène.[2]

De ce fait l'absorption des antibiotiques donnés par voie orale se fait donc de manière imprévisible.

d. PH gastrique

Les sécrétions d'acide gastrique se tarissent alors que la sécrétion de mucus augmente, il en résulte donc une augmentation du pH gastrique. [35, 36, 41]

e. Pulmonaire

On observe une hyperventilation pulmonaire au cours de la grossesse. [35, 36, 41]

f. Débits sanguins régionaux

On observe une perturbation des débits sanguins régionaux :

- +50% pour le débit cardiaque à terme
- +30 à 50% pour le débit sanguin rénal à la fin du 1er trimestre
- une augmentation progressive du débit sanguin utérin jusqu'au terme.

Le débit sanguin hépatique ne semble pas affecté.

| Constantes biologiques et sens de la variation | | En dehors de la grossesse | Pendant la grossesse |
|--|--|---|--|
| Constantes hématologiques : | nombre d'érythrocytes (millions/mm ³) ↘ hémoglobine (g/100 ml) ↘ hématocrite (%) ↘ réticulocytes (%) ↗ fer sérique (µg/100 ml) ↘ transferrine plasmatique (g/l) ↗ ferritine (µg/l) ↗ ↘ leucocytes (/mm ³) ↗ plaquettes (/mm ³) ↗ | 4,5 12 à 16 40 0,5-1,5 75 à 140 2-4 60 à 65 6 000 à 7 000 150 000 à 300 000 | 3,7 (a) 11 à 12 33 à 34 (a) 2 à 5 (b) 50 à 100 4-7 1 ^o tr. 96-98 ; 2 ^o tr. 22 ; 3 ^o tr. 15 > 10 000 identique |
| Hémostase : | fibrinogène plasmatique (g/l) ↗ | 2 à 3 | > 4 |
| Marqueurs de l'inflammation : | V.S. (mm en 1 heure) ↗ protéine C réactive (ng/100 ml) haptoglobine (g/l) | .10 < 1,2 0,4-2 | > 50 (c) identique identique |
| Enzymes sériques (d) : | phosphatases alcalines (U/l) ↗ ↗ créatinine kinase (U/l) ↘ | 80 à 220 30 à 110 | 500 à 800 20 à 23 |
| Biochimie : | cholestérol total (g/l) ↗ triglycérides (g/l) ↗ glycémie à jeun (g/l) ↘ HGPO (g/l) glycosurie ↗ | 1,6 à 2 0,5 à 1,5 1 ≤ 1,2 (f) 0 | 2,6 à 3 2 à 3 0,70 à 0,80 (e) ≤ 1,2 (f) fréquente |
| Fonction rénale : | urémie (g/l) ↘ créatininémie (mg/l) ↘ uricémie (mg/l) ↘ clairance de la créatinine (ml/mn) ↗ protéinurie (mg/24 heures) | 0,25-0,40 8,3 25 à 40 80 à 140 < 100 | 0,15-0,30 5,3 à 7,3 18 à 25 (g) 150 à 200 (h) identique |
| Fonction hépatique : | transaminases (U/l) taux de prothrombine (%) bilirubine totale mg/l | ≤ 30 > 80 3 à 8 | identique identique identique |
| Hormones (dosages plasm.) (i) : | prolactine (ng/ml) ↗ ↗ aldostérone (pg/ml) testostérone (µg/l) ↗ cortisol total (µg/l) ↗ TSH (µU/ml) T4 totale (µg/l) ↗ T3 totale (µg/l) | 20 100 à 500 0,50 120 0,2 à 5 50 à 110 0,7 à 2,2 | 100 à 200 (j) identique 1,10 380 identique 120 à 200 (k) identique (k) |
| Marqueurs tumoraux (i) : | alpha-fœto-protéine (ng/ml) ↗ ↗ A.C.E. (ng/ml) CA 125 (U/ml) ↗ CA19/9 (U/ml) ↗ CA 15/3 (U/ml) | < 10 < 2,5 < 35 < 37 < 30 | 20 à 300 (l) identique > 35 dans 50 % des grossesses > 37 dans 5 % des grossesses identique |

a- Valeur maximale atteinte après la 30^e semaine d'aménorrhée.

b- Valeur maximale atteinte au cours du 2^e trimestre de la grossesse.

c- La VS reste élevée plusieurs semaines après l'accouchement.

d- Toutes les autres enzymes sériques (LDH, transaminases, etc.) restent inchangées.

e- Pour certains auteurs, une glycémie > 1,05 g/l durant la grossesse est anormale.

f- Valeur de la glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose. Diabète gestationnel si cette valeur est ≥ 1,40 g/l.

g- Diminution de l'uricémie dès le début de la grossesse ; remontée en fin de grossesse jusqu'aux valeurs habituelles.

h- Les clairances de l'urée et de l'acide urique diminuent dans le même temps.

i- Valeurs données à titre indicatif ; elles peuvent être variables selon les kits utilisés.

j- La prolactinémie est de 100 au 1^{er} trimestre, de 200 au 2^e trimestre.

k- Les concentrations en T3 libre et T4 libre restent inchangées.

l- Augmentation progressive avec un pic à la 32^e semaine.

Tableau 1 : Variation des constantes physiologiques au cours de la grossesse [37].

II.2. MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DE LA PARTURIENTE PAR RAPPORT

AUX MEDICAMENTS

Les modifications physiologiques citées précédemment sont à l'origine de modifications pharmacocinétiques des médicaments (Tableau 2).

| | |
|--|--|
| <i>Résorption</i> | processus par lequel le médicament passe de son site d'administration au courant sanguin |
| <i>Volume apparent de distribution (Vd)</i> | volume fictif dans lequel le médicament serait réparti de façon uniforme |
| <i>Biodisponibilité</i> | quantité de médicament actif disponible au site d'action ; elle correspond à l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps |
| <i>Effet de premier passage hépatique</i> | transformation des médicaments par le foie ; cet effet réduit la biodisponibilité |
| <i>Clairance</i> | Volume de médicament épuré du plasma ou du sang par unité de temps |
| <i>Demi-vie d'élimination (T_{1/2e})</i> | Temps nécessaire pour que la concentration diminue de moitié |

Tableau 2 : Quelques définitions de pharmacocinétique [27].

II.2.1. Résorption médicamenteuse

a. Gastro-intestinale

La réduction de la sécrétion d'acide gastrique, et l'augmentation de la sécrétion du mucus conduit à une élévation du pH gastrique et du pouvoir tampon.

Il faut donc s'attendre à une augmentation de l'ionisation des acides et bases faibles, donc à une moindre résorption gastrique des médicaments.

Toutefois, il faut noter que la résorption gastrique des médicaments est mineure par rapport à la résorption intestinale et que la prolongation du temps de présence d'un médicament dans l'estomac peut faciliter sa dissolution.

De plus, l'ingestion de médicaments peut être modifiée par la présence de nausées et de vomissements en début de grossesse. [35, 36, 41]

b. Pulmonaire

La grossesse s'accompagne d'hyperventilation.

Les agents inhalés traversent donc plus rapidement la barrière alvéolaire.

Ils sont entraînés plus facilement dans la circulation générale du fait de l'augmentation du débit cardiaque. [36, 41]

c. Intra-musculaire

La résorption d'un principe actif par voie IM peut être réduite du fait de la réduction du flux sanguin dans les membres inférieurs. [41]

II.2.2. Distribution

a. Diminution ou augmentation du coefficient de liaison aux protéines plasmatiques

Du fait de l'augmentation du volume sanguin circulant, l'albumine, principale protéine vectrice de médicaments, se trouve ainsi diluée (hypoalbuminémie de dilution).

On observe aussi une diminution des α_1 glycoprotéines, responsables de la fixation de certains bêta-bloquants ou de certains opiacés.

A l'inverse, les α_1 et α_2 lipoprotéines et la TBG, sur laquelle se fixent diazépam et phénytoïne, vont augmenter et ainsi provoquer une augmentation du pourcentage de forme liée au médicament.

Il peut également exister une compétition sur des sites récepteurs avec les hormones ou les acides gras libres dont les taux sont fortement augmentés en cours ou en fin de grossesse.

La conséquence pratique de ces modifications sera que pour une même concentration de médicaments, les effets pharmacodynamiques et toxiques, qui sont dus à la seule fraction libre du médicament, seront augmentés dans le cas d'une diminution du pourcentage de liaison protéique, et inversement. [35, 41]

b. Filtration glomérulaire (Fg)

Le débit cardiaque est augmenté d'environ 50% (encore plus pendant le travail) en raison de l'augmentation de la fréquence et de la force des contractions.

Le débit rénal augmente de façon parallèle dès la fin du 1^{er} trimestre avec augmentation de la filtration glomérulaire.

c. Volumes sanguins et hydriques

Le compartiment aqueux est considérablement augmenté (8 litres) dont 80 % pour les espaces extra cellulaires et 20 % pour les espaces intracellulaires. Le produit de conception (foetus, placenta, liquide amniotique) reçoit 60% de cette masse, alors que 40% restent dans les tissus maternels.

Le volume de distribution de nombreux médicaments hydrosolubles est ainsi augmenté.
[35]

II.2.3. Biotransformations

L'activité métabolique hépatique augmente progressivement de la 12^{ème} semaine à la fin de la gestation .

La progestérone stimule l'activité des enzymes microsomiales hépatiques.

Les médicaments métabolisés par action du cytochrome P450, sont plus rapidement inactivés.

A l'inverse les oxydases semblent inactivées de façon compétitive. Les oestrogènes sont impliqués dans cette dernière action.

Ceci pourrait expliquer la diminution des concentrations plasmatiques de l'exobarbital, des phénothiazines, de la phénytoïne, de l'acide valproïque, de la carbamazépine, des curares, de la péthidine, et de l'éthylmorphine. [35, 41]

II.2.4. Eliminations

a. L'excrétion biliaire

Elle peut être perturbée sous l'effet cholestatique des oestrogènes. Ceci aura des conséquences pour les substances éliminées en majeure partie par cette voie.

Ainsi les concentrations de rifampicine risquent d'augmenter dangereusement, nécessitant la surveillance des taux plasmatiques et l'ajustement éventuel de la posologie. [35, 41]

b. Elimination rénale

L'augmentation du débit sanguin rénal va produire une augmentation de la filtration glomérulaire, et donc de la clairance rénale des médicaments. C'est le cas du lithium, de la digoxine, et de l'ampicilline pour lesquels les posologies devront en général être augmentées au cours de la grossesse pour maintenir les taux plasmatiques dans la limite thérapeutique.

Par contre, certaines substances échappent à cette règle générale: ainsi la clairance rénale des méthylxanthines est abaissée.

De plus, en fin de grossesse, la clairance à la créatinine diminue ainsi que l'élimination des médicaments essentiellement tributaires de la filtration glomérulaire. [35, 41]

III. LE PLACENTA

III.1. STRUCTURE ET ROLE DU PLACENTA

Le placenta, qui peut être considéré comme une membrane lipidique multicouche, est fonctionnel à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse.

Il pourvoit aux échanges entre la mère et le fœtus, respiration, nutrition, élimination des déchets, et assure une protection sélective du fœtus vis à vis des substances toxiques et des bactéries.

Il a également une fonction métabolique et assure les sécrétions indispensables au maintien de la gestation.

Cette fonction d'échange est rendue possible par l'étroite connexion entre la circulation maternelle et foetale. [35, 41]

L'épaisseur et la surface de la barrière placentaire évoluent en même temps que la grossesse. La surface augmente pour atteindre 7 à 12 m².

Au contraire, l'épaisseur de placenta diminue (25µm au début de la grossesse, 2µm à la fin). Les échanges entre la mère et le fœtus sont facilités. Les médicaments ont ainsi tendance à franchir moins facilement la barrière placentaire en début de grossesse, période où le risque est maximum.

Lors du travail, les contractions utérines provoquent une forte diminution du flux sanguin, l'apport de médicaments au fœtus est ainsi réduit. [35, 41]

Le placenta n'est pas seulement un lieu de passage. C'est également un site capable d'activité métabolique enzymatique.

Il a été montré *in vitro* que les homogénats de placenta pouvaient catalyser des réactions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse et de conjugaison.

Toutefois, la répercussion de cette activité enzymatique *in vivo* est mal connue. En pratique, il est admis actuellement que la capacité de biotransformation du placenta est faible, sauf chez les mères qui ont été exposées à des agents inducteurs enzymatiques, en particulier tabac, phénobarbital...[41]

III.2. MECANISMES DE TRANSFERT DES MEDICAMENTS

Ce mécanisme est commun à toutes les membranes biologiques. On distingue 5 types de processus (Figure 1) :

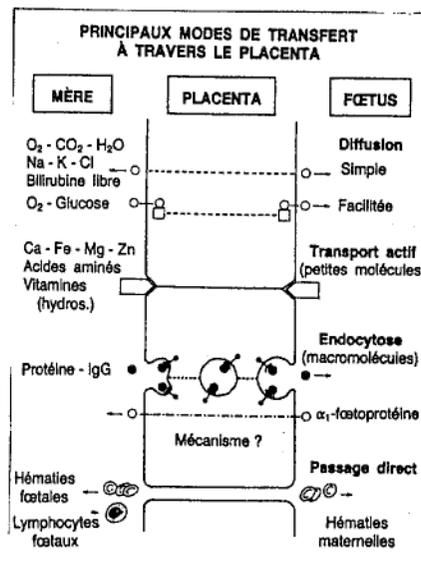


Figure 1 : Principaux modes de transfert à travers le placenta.

a. Diffusion directe

Elle s'effectue à travers les pores aqueux de la membrane. Seules peuvent passer les molécules sphériques de poids moléculaire inférieur à 200 ou les molécules linéaires de poids moléculaire inférieur à 400.

Les médicaments sont peu concernés par ce type de transport.

b. Diffusion passive

Elle fait intervenir des paramètres bien identifiés :

- *La liposolubilité* : le passage croît proportionnellement à la liposolubilité de la molécule, même si un certain degré d'hydrosolubilité doit être conservé.

- *L'état d'ionisation* : une substance franchira d'autant mieux la barrière placentaire qu'elle est peu ionisée.

- *Le poids moléculaire* : Le passage est d'autant plus facile que le poids moléculaire est bas (PM inférieur à 500). Entre 500 et 1000, le passage est difficile. Au dessus de 1000 il est impossible ;

Lorsque le poids moléculaire est compris entre 250 et 500, le passage est uniquement fonction du degré d'ionisation (faible en cas de forte ionisation) et de la liposolubilité (transfert important si celle ci est élevée). [27]

- *La liaison aux protéines plasmatiques* : le passage est d'autant plus facile que la substance est peu liée aux protéines plasmatiques maternelles.

Cette fixation, comme il l'a déjà été signalé, tend à être moins forte au cours de la grossesse.

- *Facteurs externes* :

* Le flux sanguin placentaire, s'accroît au fur et à mesure que la grossesse évolue. Il peut représenter 10% du débit cardiaque.

* Certaines maladies maternelles modifient la perméabilité placentaire comme le diabète, et la toxémie gravidique.

* Des médicaments associés peuvent diminuer la vitesse de perfusion placentaire (diurétiques, anesthésiques locaux).[35, 41]

c. Transport actif

Ce processus concerne peu les médicaments.

d. Diffusion facilité

Ce mécanisme concerne peu les médicaments.

e. Pinocytose

Ce processus intéresse surtout les virus et les immunoglobulines.

III.3. EFFETS DES MEDICAMENTS MATERNELS SUR LE FOETUS ET LE NOUVEAU NE

III.3.1. Effets délétères sur le foetus

Cf. I. Les différentes étapes du développement foetal.

Application à la thérapeutique foetale

Le passage placentaire est utilisé pour apporter in utero à l'enfant un traitement à titre préventif (la maladie maternelle présente un risque pour le foetus) ou curatif (le foetus lui même présente des troubles). De nombreuses applications ont déjà été mises en oeuvre :

- Antibiothérapie spécifique des syndromes infectieux, en particulier lors de la rupture prématurée des membranes.

- Spiramycine et sulfadiazine-pyriméthamine dans la séroconversion maternelle de toxoplasmose, etc....

III.3.2. Comportement pharmacocinétique du fœtus par rapport aux médicaments

a. Le fœtus humain a une activité métabolique importante

- **Réaction d'oxydation**

Ces réactions sont les plus importantes à considérer dans le métabolisme des médicaments.

Il est hautement probable que le réticulum endoplasmique hépatique du fœtus soit pourvu d'un système enzymatique fonctionnel capable de catalyser un très grand nombre de réactions d'oxydation. La présence de cytochrome P450 est prouvée. [41]

- **Réaction de réduction, d'hydrolyse**

Elles sont considérées comme peu développées chez le nouveau né. [41]

- **Réaction de conjugaison :**

- Glucuronoconjugaison

C'est la voie majeure d'inactivation des médicaments. Il convient de noter qu'elle est inexistante ou très faible chez le fœtus ou le nouveau né.

On explique ainsi la toxicité des substances physiologiques (bilirubine) ou chimiques (chloramphénicol, morphine). [41]

- Méthylation

Les réactions de méthylation, en particulier par la catechol-o-méthyltransférase (COMT), sont possibles quoique réduites [41].

- Sulfoconjugaison

Elle est variable en intensité en fonction des divers types de sulfotransférases. Elle conduit à la formation de métabolites polaires. Ils ne pourront plus faire retour dans le compartiment maternel par transfert placentaire et seront éliminés par le fœtus dans le liquide amniotique [41].

- Conjugaison par le glutation

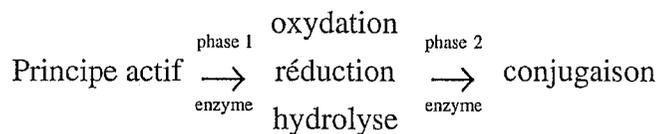
Elle est importante dans l'élimination des métabolites toxiques. Cette activité est développée chez le foetus humain. [41]

• *Formation d'époxide*

La formation d'époxide est nettement supérieure chez le foetus à ce qu'elle est chez l'adulte ou chez l'animal (2 à 4 fois plus).

Elle est possible dès la 3^{ème} semaine de grossesse. Ces époxides sont impliqués dans la tératogénicité de la phénytoïne, du thalidomide et du benzopyrène. [41]

Le métabolisme foetal des médicaments ayant franchi la barrière placentaire reste imparfaitement connu. Il est cependant possible de conclure que les réactions métaboliques de phase 1 sont possibles même si elles sont inférieures à celles observées chez l'enfant ou l'adulte. Par contre, certaines réactions de phase 2, particulièrement la glucuroconjugaison, sont faibles. Ceci peut conduire à l'accumulation de métabolites intermédiaires toxiques. Ils sont impliqués dans des phénomènes pathologiques : mutagénèse, tératogénèse, méthémoglobinémie, aplasie médullaire, immunosuppression. [41]



b. *Fixation protéique et distribution foetale*

• *Fixation protéique*

Le taux de médicament fixé aux protéines plasmatiques est considéré comme plus faible chez le foetus que chez l'enfant ou l'adulte.

Cette considération résulte d'une extrapolation de ce qu'on observe chez le nouveau né. [41]

• *Distribution foetale*

La circulation foetale se singularise très fortement de celle de l'adulte. Les principes actifs (P.A.), après passage transplacentaire, empruntent la veine ombilicale. Ils pourront ensuite suivre deux voies.

La première les conduit au foie dont les capacités métaboliques sont faibles.

La seconde, représentant 10 à 60% de la circulation sanguine, évite le foie grâce au canal d'Arantius. Il est possible que cette circulation particulière, qui évite foie et poumons, modifie la distribution du P.A. au sein du compartiment foetal. Peu d'études viennent étayer cette hypothèse. [41]

• *Elimination foetale*

L'élimination des principes actifs et de leurs métabolites est pratiquement totalement dépendante de la mère.

Les substances font retour au placenta par les deux artères ombilicales. Dès que le taux sérique de médicament diminue chez la mère, le gradient de concentration s'inverse et le médicament fait retour dans le compartiment maternel sauf si un métabolite polaire a été formé dans le compartiment foetal. Dans ce cas, le passage est impossible, et le risque d'accumulation élevé.

Ainsi il ne faut pas se contenter de savoir si un P.A. pénètre dans le foetus mais également de savoir s'il en sort, ou combien de temps il y reste. [41]

IV. L'APPAREIL URINAIRE FEMININ

L'appareil urinaire se compose des deux reins qui élaborent l'urine, des uretères ou canaux excréteurs qui déversent l'urine dans la vessie où elle s'accumule entre l'intervalle des mictions. Elle est évacuée par l'urètre. [29] cf. Figure 2

Les reins : la position un peu plus basse du rein droit s'explique par la présence du foie de ce côté; un rein pèse en moyenne 140 g; hauteur : 12 cm; largeur : 6 cm; épaisseur : 3 cm.

Fait important, les reins se trouvent derrière la cavité péritonéale : il s'agit d'organes rétropéritonéaux. On peut donc atteindre chirurgicalement les reins par voie lombaire, sans inciser le sac péritonéal.

Le diaphragme sépare les reins de la cavité thoracique et, notamment, des deux dernières côtes. On appelle fosse lombaire l'espace compris entre la douzième côte et la crête iliaque; c'est là qu'on explore le rein par palpation.

En avant des reins :

- à droite : le foie et l'angle colique droit;
- à gauche : la rate et l'estomac.

Entre les deux reins :

le rachis et les gros vaisseaux, également rétropéritonéaux, que sont l'aorte et la veine cave inférieure (auxquels sont rattachés les reins, par l'artère et la veine rénales).

En arrière des reins :

la paroi du dos.

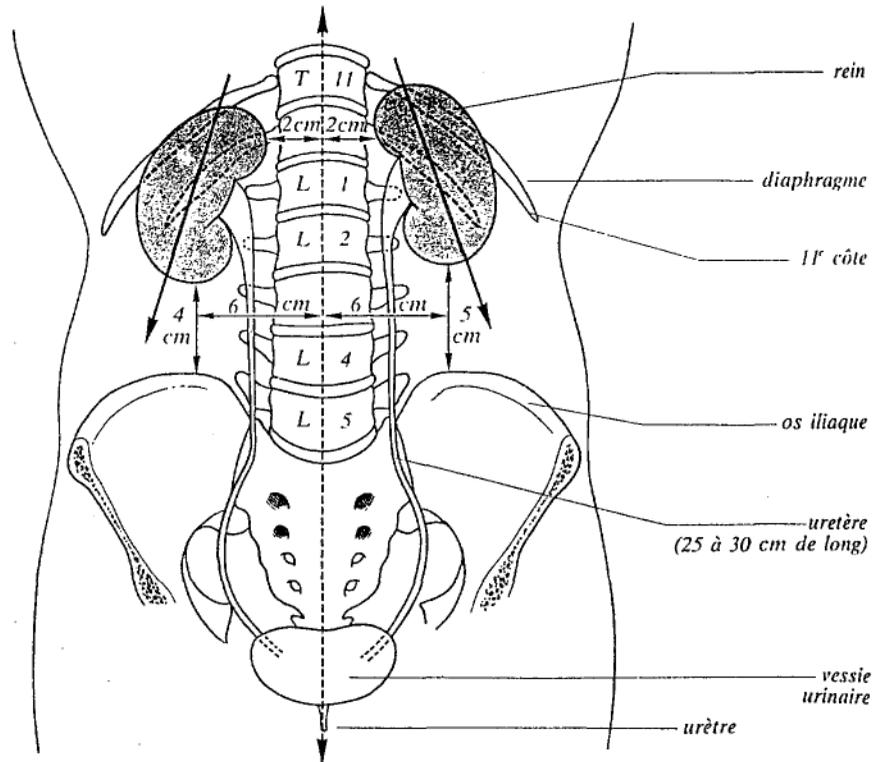


Figure 2 : Appareil urinaire [29].

IV.1. LES REINS

Les reins sont deux organes, en forme de haricot, presque symétriques par rapport à la colonne vertébrale, sous les dernières côtes.

Le droit est légèrement plus bas que le gauche. Chacun est entouré d'une capsule fibreuse. Aux pôles supérieurs se trouvent les capsules surrénales. [20, 29]

Les reins jouent un rôle capital dans le maintien de la constance du milieu intérieur. Ils éliminent à l'extérieur de l'organisme les déchets et les substances toxiques déversées dans le

sang par les activités métaboliques des cellules, mais ils assurent aussi l'équilibre hydro-électrolytique et acidobasique.

Ils concourent à la régulation de la pression artérielle et de l'érythropoïèse (production d'érythropoïétine). [20, 29]

Chaque rein est formé d'environ un million de néphrons constitués par des glomérules et des tubules prolongés par des canaux collecteurs et excréteurs. Les glomérules assurent la filtration du sang alors que les tubules récupèrent progressivement l'eau, les éléments dissous et d'autres composés nécessaires à l'organisme, pour les rendre à la circulation sanguine ou les éliminer.

Le débit sanguin rénal est important, de l'ordre de 1,5 L/mn. L'urine produite s'écoule dans la vessie grâce aux uretères, à raison de 1 ml/mn. [20, 29]

IV.2. L'URINE

L'urine est un liquide transparent de couleur jaune clair ou foncé suivant son degré de concentration. Elle est composée de 95% d'eau et de composés divers dont les sels minéraux, et les déchets azotés du métabolisme protéique (acide urique, créatine, urée). [29]

| | Plasma quantité p/1000 g | Urine quantité p/1000 g |
|------------------|-----------------------------|----------------------------|
| eau | 900 | 950 |
| protides | 80 | 0 |
| lipides | 6 | 0 |
| glucides | 1 | 0 |
| urée | 0,30 | 20 |
| acide urique | 0,04 | 0,5 |
| créatinine | 0,01 | 1,5 |
| chlorures | 3,60 | 5 à 15 |
| sodium | 3,25 | 4,5 |
| potassium | 0,20 | 1,5 |
| calcium | 0,10 | 0,15 |
| acide hippurique | 0 | 2,5 |
| ammoniaque | 0,001 | 0,5 |

Tableau 3 : Constitution de l'urine [29].

L'urine est normalement stérile, grâce à son pH en général acide (compris entre 4,5 et 6) elle exerce un pouvoir bactériostatique.

Un pH supérieur à 5 favorise la prolifération des bactéries. Or, il dépend de l'imprégnation hormonale. Cette variation se rencontre dans certaines circonstances, modifications endocriniennes dues à la grossesse (imprégnation oestrogénique augmentant le pH), ou encore à la ménopause (diminution du pH). [20, 29]

IV.3. LA VESSIE

La vessie est un réservoir en forme de ballon dont les parois sont formées par du muscle lisse, le muscle vésical. La contraction de ce muscle presse l'urine dans la lumière et provoque la miction.

La vessie est située derrière le pubis, en avant des voies génitales. C'est une poche étanche qui stocke temporairement l'urine produite de manière continue par les reins. La muqueuse vésicale est très fragile, car le réseau capillaire est en grande partie superficiel, suite à l'absence de membrane basale. En revanche elle est recouverte d'un mucopolysaccharide (la mucine) produit en permanence par l'épithélium, et qui la protège.

Au cours de leur trajet dans l'abdomen, les uretères longent de nombreux organes, qui sont autant d'obstacles potentiels.

IV.4. LA MICTION

La formation de l'urine est continue. Du bassinet elle passe dans l'uretère qui l'amène à la vessie où elle s'accumule. De là elle est évacuée périodiquement par l'urètre : c'est la miction. [29]

La progression de l'urine, aidée par la pesanteur est due au péristaltisme des uretères. Ces contractions intermittentes sont dues à des fibres musculaires lisses.

Toute stagnation de l'urine pour des causes diverses peut-être à l'origine d'une infection du rein ou de la précipitation de cristaux dans les voies hautes. [29]

La vessie peut contenir un volume d'urine très variable, jusqu'à plus d'un litre. Dans les conditions habituelles le besoin d'uriner se fait sentir quand le contenu de la vessie atteint entre 200 et 400 cm³. Par la volonté le sphincter externe relâche alors sa contraction tonique. [29]

L'urine chemine par le canal urétral (droit et court chez la femme = 4 cm) et aboutit au méat urinaire au niveau de la vulve. Cette brièveté liée au voisinage du périnée, favorise une colonisation facile de la vessie par les micro-organismes. [45]

IV.5. L'APPAREIL GÉNITAL EXTERNE

Chez la femme, la vulve se trouve à proximité de l'anus qui constitue un réservoir de germes normalement présents dans l'intestin, potentiellement uropathogènes. Le vagin est aussi un excellent réservoir de germes. [29] (Figure 3)

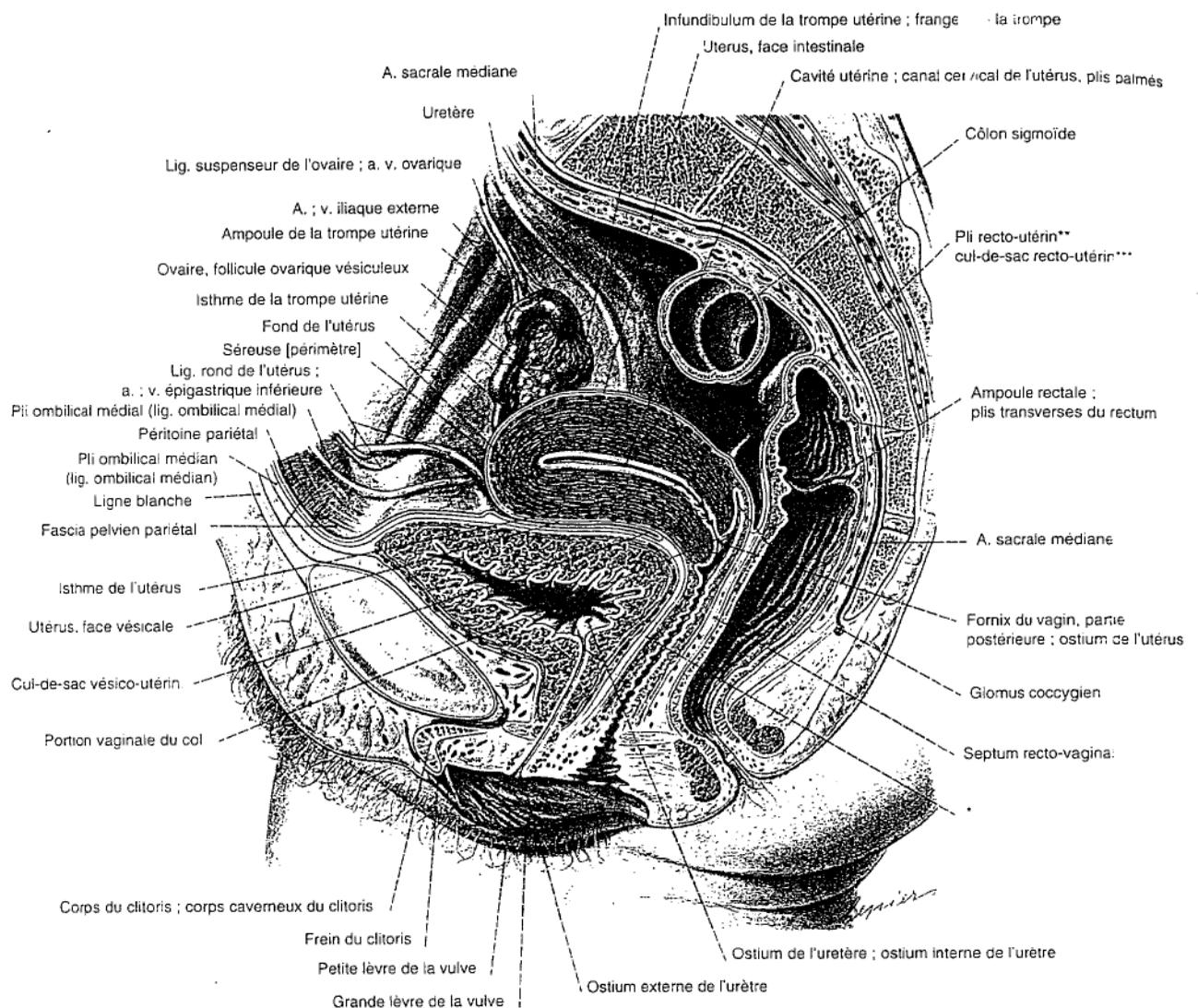


Figure 3 : Bassin chez la femme. Coupe médiane : intestin supprimé à l'exception de la dernière partie du côlon sigmoïde et du rectum. Vue latérale (droite).

CHAPITRE II

LES INFECTIONS URINAIRES

I. INTRODUCTION - DEFINITIONS

L'infection urinaire est un terme générique pour désigner une présence bactérienne dans les urines, sachant que l'urine normale est stérile . On distingue :

- *l'infection urinaire basse* communément nommée cystite, qui se rapporte à une infection urinaire du bas appareil (vessie, voire urètre) volontier considérée comme bénigne. On peut aussi parler d'infection urinaire simple, définie sur le plan chimique et bactériologique, et limitée à l'urine et à l'urothélium, sans atteinte parenchymateuse.[7, 30].

- *l'infection urinaire haute* (infection urinaire compliquée) concerne le haut appareil (reins), et sous entend une pathologie associant aux signes cliniques rencontrés lors de cystite une hyperthermie avec douleurs lombaires (pyélonéphrite aiguë).

L'infection urinaire représente la complication médicale la plus fréquente de la grossesse. Elle expose aux risques de prématurité, de mortalité périnatale et à des accidents graves chez la mère en l'absence de traitement adapté. [30]

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1. BACTERIENNE

La plupart des infections urinaires sont dues à des bacilles à Gram négatif (BGN), au sein desquels E.coli. est le plus souvent en cause (60 à 90%).

- les autres bacilles à G.N. rencontrés communément sont les Proteus et les Klebsielles.

- plus rares sont les infections urinaires à cocci à Gram plus (Staphylocoque saprophyte essentiellement) éventuellement Staphylocoque doré ou Streptocoque doré (enterocoque) surtout rencontrés lors d'infection urinaire iatrogène [7, 17, 21, 46].

II.1.1. Les bacilles à Gram négatifs

II.1.1.1. Les enterobactéries

Responsables de la majorité des infections urinaires, elles sont toutes des bactéries à Gram négatif.

a. E. coli

Bactérie la plus souvent en cause, dans 60 à 90% des cas. [7, 10, 17, 25]

pouvoir pathogène

E. coli vit habituellement comme commensal dans le côlon, or cinq sérotypes connus seulement représentent la majorité des souches urinaires. C'est l'impact cumulé de plusieurs facteurs de virulence qui leur permet de se distinguer des souches intestinales non dangereuses. [30]

Adhérence

Les uropathogènes ont des adhésines leur permettant de se fixer sur la cellule urothéliale, le plus souvent par des fimbriae. Ainsi fixées, les bactéries sont moins susceptibles d'être évacuées par le flux urinaire, bien que les cellules desquament et puissent permettre une élimination malgré l'adhérence.

Les fimbriae ou pili sont des protéines filamenteuses de surface (100-400 pili / bactérie). *E. coli* produit plusieurs types de pili, permettant de distinguer deux variétés suivant leur

capacité à provoquer l'agglutination des globules rouges humains en présence de mannose. Ceci permet de distinguer :

- les adhésines mannose sensibles ^{ou} aux fimbriae de type 1 (attachement aux résidus mannose) [8],

- les adhésines mannose résistantes que l'on peut elles même distinguer en deux groupes sur la base de la spécificité des récepteurs :

- adhésines reconnaissant les Ag de groupes sanguin P : fimbriae P
- les autres, appelées adhésines x ou fimbriae x.

Il est important de souligner que :

- les cellules vaginales des patientes sujettes aux infections ont une plus grande capacité d'adhésion que les cellules de contrôle [8, 30].

Cette réceptivité accrue des cellules vaginales est associée à une augmentation génétiquement déterminée, chez les femmes sujettes aux infections, des sites récepteurs des cellules épithéliales.

70 à 100% des *E. coli* isolés des pyélonéphrites ou des bactériémies adhèrent aux cellules urothéliales (environ 30 bactéries / cellule), contre 50-60% pour les souches de cystite (20 bactéries / cellule) et seulement 22-36% des souches de bactériurie asymptomatique (10 bactéries / cellule) et 10 à 36% des souches fécales (7 bactéries / cellule). Le même niveau de différence est retrouvé pour l'hémagglutination mannose résistante qui paraît donc être une caractéristique des souches responsables d'infection urinaire. Il y a donc une relation directe de cause à effet entre les adhésines de *E. coli* et l'habilité à induire une infection. Les uropathogènes étant fixés expriment alors leurs facteurs de virulence [30].

Les fimbriae de type 1 sont trouvés sur la plupart des *E. coli* pathogènes ou non.

Les fimbriae de type P sont indispensables à la colonisation du haut appareil : c'est le déterminant majeur de l'adhésion, qui entraîne plus volontiers des pyélonéphrites chez les patientes à haut appareil normal que les *E. coli* qui en sont dépourvus. Ce type d'adhésine est

plus souvent identifié chez les bactéries causant des pyélonéphrites non obstructives que dans celles associées avec des infections ou des obstructions chroniques (reflux). [30]

Autres facteurs de virulence

- *L'aérobactine* est un système de chélation utilisé par *E. coli* pour acquérir le fer qui lui est indispensable. Ce facteur de virulence est plus souvent retrouvé dans les souches responsables de pyélonéphrite et de bactériémie que parmi les souches responsables de cystite, de bactériurie asymptomatique ou les souches fécales.
- Parmi d'autres facteurs de virulence, citons la présence d'Ag capsulaire K composé d'un polymère doué d'une activité anti-phagocytaire importante, la production d'hémolysine et les Ag O contenus dans les liposaccharides bactériens (endotoxines).

Les endotoxines ont de profonds effets sur le muscle lisse, pouvant conduire à une diminution, voire un arrêt du péristaltisme urétral favorisant la progression des germes "à contre courant".

Ces différences sérotypiques ne sont cependant pas les seuls facteurs déterminants, car autrement, comment expliquer qu'une bactériurie asymptomatique puisse se compliquer de cystite, voire de pyélonéphrite aiguë ?

Trois éléments sont à prendre en compte :

- Les conditions extérieures peuvent entraîner des changements rapides dans l'expression des pili, permettant à la bactérie d'aller et venir entre des phases pillées et non pillées, et donc de modifier ses capacités d'adhésion [30].

- Le rôle des mucopolysaccharides qui recouvrent la surface des cellules épithéliales est débattu. Il est possible que l'association avec le mucus de surface plutôt qu'avec le tissu lui-même soit le premier stade de la colonisation bactérienne du tractus urinaire.

- Après s'être liée au mucus, la bactérie qui possède la capacité de s'attacher aux cellules de la vessie pourrait produire l'infection alors que celle qui ne pourrait se lier qu'au mucus ou

serait libre dans l'urine sans s'attacher à la surface tissulaire pourrait être responsable de la bactériurie asymptomatique. [30]

b. Proteus (comprend les genres *proteus*, *morganella* et *provideneva*)

Ce sont des germes commensaux de la flore intestinale. Ils représentent chez la femme le second agent responsable des infections urinaires. Cette espèce est responsable d'infections nosocomiales diverses, d'infections urinaires chez le malade sondé, et de formation de calculs urinaires le plus fréquemment [47].

Proteus mirabilis et *vulgaris* sont naturellement résistantes à la colistine. Les souches de *P. mirabilis* sont généralement sensibles aux autres antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif.

Les souches de *Proteus vulgaris* possèdent une céphalosporinase inductible. Elles sont résistantes à l'ampicilline et à la céfalotine et généralement sensibles aux autres antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram -. Certaines souches sont cependant résistantes à l'association amoxicilline-acide clavulanique, à la ticarcilline, à la pipéracilline et aux céphalosporines de deuxième génération.

L'alcalinisation des urines au cours des infections urinaires à *Proteus* favorise la formation de calculs où les bactéries peuvent se trouver protégées des agents antibactériens [47].

c. Klebsiella, Enterobacter, Serratia (K E S)

Dans ce groupe KES, les principales espèces observées sont *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*. Elles sont principalement responsables d'infections nosocomiales [47].

- *Klebsiella*

Elle fait partie de la flore fécale d'environ 3% des animaux et de l'homme et peut faire partie de la flore commensale de la peau, des muqueuses et des voies respiratoires supérieures ; c'est une bactérie opportuniste.

Toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* sont naturellement résistantes à l'ampicilline et à la carbénicilline.

Certaines souches hospitalières ont acquis un plasmide codant pour la synthèse d'une bêta lactamase à spectre élargi qui entraîne une résistance in vivo à toutes les bêta lactamines même lorsque celles ci sont associées à un inhibiteur de bêta lactamase comme l'acide clavulanique. Les autres inhibiteurs de bêta lactamase comme le sulbactam et le tazobactam restaurent parfois l'activité de la pipéracilline et généralement celle des céphalosporines de troisième génération sur ces souches multirésistantes.

Ces souches sont par contre toujours résistantes à plusieurs aminosides et à d'autres antibiotiques, cette résistance variable étant fonction du plasmide [47]. A ce mécanisme s'ajoute parfois une résistance à la colistine.

- Enterobacter

Cette espèce possède une bêta lactamase chromosomique inductible de type céphalosporinase qui peut entraîner la résistance à un grand nombre de bêta lactamines. Les souches sont généralement sensibles à l'imipénème et à la colistine. Elles sont résistantes à l'ampicilline et à la céfalotine.

La sensibilité à la ticarcilline, la pipéracilline, aux céphalosporines de deuxième et troisième génération au latamoxef, aux aminoglycosides, à la doxycycline, au cotrimoxazole, au chloramphénicol, à l'acide nalidixique, à la norfloxacine et à la ciprofloxacine, est variable en fonction des souches [47].

- Serratia

Presque toujours un germe de surinfection hospitalière. Les souches sont de plus en plus résistantes à la ticarcilline, aux céphalosporines de deuxième et troisième génération, par dépression de la bêta lactamase ou par diminution de la perméabilité membranaire, ainsi qu'à certains aminosides (le plus constamment actif semble être l'amikacine) à l'acide nalidixique et au cotrimoxazole. Enfin, on connaît maintenant des souches résistantes à l'imipénème.

II.1.1.2. Les pseudomonacées

Le genre *Pseudomonas* regroupe des bacilles à Gram négatif, aérobies stricts, généralement mobiles grâce à des flagelles en position polaires [13]. Ces bactéries sont caractérisées par leur ubiquité : eau, sol, végétaux etc.

Elles seront fréquemment rencontrées en milieu hospitalier aussi bien que dans l'environnement humide proche du malade (évier, siphons, vases etc. .) que dans des solutions aqueuses antiseptiques. *P. aeruginosa* (bacille pyocyanique) est l'une des bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les infections hospitalières (patients immunodéprimés ou sur terrains débilisés). ils sont rencontrés dans 5 à 10% des cas d'infection urinaire en milieu hospitalier et sont polyrésistants aux antibiotiques [13].

II.1.2. Les cocci à Gram positif

II.1.2.1. Les staphylocoques

- *Staphylococcus saprophyticus* est à l'origine de 3 à 4% des cystites. Les Staphylocoques sont des cocci à Gram +, formant en milieu liquide des diplocoques qui peuvent se diviser dans plusieurs plans et former des amas [25, 47].

Les staphylocoques de l'homme sont des commensaux de la peau et des muqueuses [47].

- Staphylocoques à coagulase négative initialement considérés comme des commensaux, sont aujourd'hui reconnus comme des bactéries pathogènes. Elles sont surtout responsables d'infection nosocomiale.

Staphylocoque *saprophyticus* est fréquemment la cause d'infection urinaire chez les jeunes femmes. Staphylocoque *épidermidis* est l'espèce la plus souvent isolée des septicémies (oncologie, néonatalogie) ainsi que staphylocoque *haemolyticus* [47].

- Staphylocoque à coagulase positive ou staphylocoque auréus qui possède des facteurs de virulence liés à la paroi bactérienne, et produit des exoprotéines comme la coagulase, les hémolysines alpha, bêta, gamma et delta, la hyaluronidase, les exfoliatines, les leucocidines, les enterotoxines et autres enzymes extracellulaires, responsables très souvent d'infections nosocomiales [47].

II.1.2.2. Les streptocoques

La famille des streptocoques comprend des cocci à Gram positif, aéro-anaérobies, dépourvus de catalase et de cytochrome. Ils sont groupés la plupart du temps en paire ou chaînette de longueur variable selon les espèces [47].

Ils peuvent être hémolytiques (hémolyse partielle ou complète) ou non. Ces germes sont commensaux de la peau, des muqueuses et des voies génito-urinaires. Il existe 16 groupes sérologiques (A, B, C, D, ...U) d'après la classification de Lancefield [47].

Certains streptocoques ne possédant pas un de ces antigènes sont dits ingroupables. La majorité des streptocoques du groupe D est actuellement classée dans le genre *Enterococcus*.

Au niveau urinaire, deux groupes sont essentiellement rencontrés :

- Entérocoques (*Enterococcus faecalis*, appartenant au groupe D) sont commensaux de l'intestin et des muqueuses génito-urinaires. C'est un contaminant fréquent [47]. Il est responsable de 1 à 4% des cystites [30].

- Streptocoque bêta : souvent bêta hémolytique, dont le rôle pathogène est incertain, est toujours d'origine vaginale. Il est le plus souvent impliqué dans les infections néonatales par contamination materno-foetale [47]. Rencontré dans 1 à 4% des infections [30].

II.2. EPIDEMIOLOGIES IATROGENES

Elles résultent d'une contamination par manoeuvres instrumentales endo-urinaires (sonde à demeure, uréthro-cystoscopie) et sont dues à des germes hospitaliers souvent multirésistants [7, 17].

Un traitement préventif par aseptie rigoureuse est fondamental sachant que :

- Les principaux germes en causes sont des bacilles à Gram - (*Enterobacter*, *Proteus*, *Actinobacter*, *Providencia*, *Serratia*), des cocci Gram + (*Streptocoque doré*, *Staphylocoque doré*) ou classé à part dû à sa faible sensibilité aux antibiotiques usuels, le *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) [7, 17].

II.3. MYCOSES ET AUTRES

- Les mycoses, pratiquement toujours d'origine iatrogène, directement ou indirectement (antibiothérapie prolongée), sont dominées par le *Candida* et *Torulopsis globrata* [7, 17].
- La place de certaines bactéries dans les infections urinaires reste encore floue : c'est le cas d'*Uréaplasma uréalyticum*, *Gardnerella vaginalis* et des *Chlamydia trachomatis* [7, 17].

Ces germes dits "exigeants", mis en évidence par des techniques bactériologiques particulières dans les urines de femme, sont responsables du syndrome urétral ou des "cystites à urines claires" non prouvées par un examen bactériologique de routine.

Ces germes pourraient correspondre à une contamination urinaire "normale" ou pourraient favoriser l'infection urinaire banale.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Si le mécanisme des infections urinaires secondaires est relativement facile à concevoir (obstacle au libre écoulement urinaire : jonction pyélo-urétérale, reflux), les facteurs responsables de l'infection urinaire "idiopathique" sont plus complexes. L'infection clinique résulte de la rencontre d'une bactérie capable de proliférer dans l'urine et d'un terrain qui permettra le développement bactérien [46].

III.1. CAUSES DE L'INFECTION DE L'APPAREIL URINAIRE

III.1.1. Facteurs locaux - théorie mécanique

On a pu incriminer la compression directe des uretères par l'utérus gravide, surtout du côté droit puisqu'il y a une dextrorotation utérine, mais aussi grâce à la protection offerte du côté gauche par le côlon sigmoïde et son méso.

La prédominance des lésions du côté droit est indiscutable [21, 30].

Participent également à l'obstacle relatif :

- l'artère iliaque, surcroisée par l'uretère
- et la veine ovarienne dont le débit peut être augmenté jusqu'à 60 fois pendant la grossesse [30].

La dilatation physiologique de la voie excrétrice débute à la fin du premier trimestre et s'accroît jusqu'au troisième, mais quand devient-elle pathologique ? Pour Barrier, il existe chez la femme atteinte de pyélonéphrite une dilatation significativement plus importante que chez les témoins gravides sains. Il propose un dépistage entre 17 et 20 semaines de grossesse. Les patientes ayant un diamètre caliciel supérieur à 10 mm, constitueraient un groupe à risque de pyélonéphrite aiguë, justifiant une prophylaxie ou une surveillance bactériologique [21, 30, 34]. Avec le développement utérin, la vessie prend une position plus abdominale que pelvienne, générant une dysurie, alors que l'étiement latéral des uretères raccourcit le trajet sous muqueux et favorise le reflux [30].

De plus, le flux plasmatique rénal augmente graduellement au cours de la grossesse. De ce fait, on observe aussi une augmentation de la filtration glomérulaire.

Ceci explique le taux plus bas qu'à la normale de créatinine pendant la grossesse. La Glycosurie est la conséquence directe de l'augmentation de la filtration glomérulaire, et de la diminution de la réabsorption tubulaire du glucose. Cette glycosurie ainsi que l'augmentation du pH urinaire, facilitent la croissance bactérienne [21].

III.1.2. Facteurs hormonaux

L'action relaxante de la progestérone sur la fibre lisse urétérale et vésicale favoriserait la stase urétérale (par diminution du péristaltisme) et l'augmentation de la capacité vésicale diminuant la fréquence des mictions [21, 30].

La période la plus longue de l'atonie urétrale se situe entre le septième et le huitième mois de grossesse [21].

III.1.3. Facteurs généraux

La chute du pouvoir de concentration rénale et l'augmentation du pH urinaire pourraient diminuer l'activité bactéricide naturelle de l'urine [30]. En effet, chaque espèce bactérienne se développe dans une plage de pH relativement étroite, située volontiers sur le versant alcalin [7, 46]. De plus, la colonisation vésicale, première étape habituelle de l'infection urinaire, est favorisée par une réponse immunitaire moindre qu'au niveau du haut appareil. [30, 46].

a. La précarité socio-économique

Dans la série de Stenkvisit l'incidence cumulée d'infections urinaires est de 2% chez les patientes multipares privées mais atteint 11% chez les multipares défavorisées.

Des chiffres identiques (5,1% et 11,5%) sont rapportés par Campbell-Brown [30]. Aux USA la fréquence de la bactériurie va de 2% chez les patientes consultant en privé à 6,5% pour les classes les plus défavorisées et atteint 11,4% chez les multipares indigentes [30].

b. Le diabète

La bactériurie asymptomatique est présente dans 5,9% des grossesses normales et 12,5% chez les diabétiques [7, 30].

c. Lors d'antécédents d'infection urinaire

Elle est présente dans 18,5% des cas [30].

d. Divers

- Les malformations et affections lithiasiques ou non de l'appareil urinaire
- le cathétérisme urétral, qui doit être évité [30].

III.1.4. Eléments locorégionaux

Divers éléments locorégionaux peuvent perturber l'écosystème bactérien périnéal chez la femme. Cet écosystème peut-être résumé ainsi :

- périnée antérieur (vestibule) : flore vaginale (Gardnerella ...). Les colibacilles des infections urinaires sont ceux trouvés dans la région périurétrale en particulier dans le vestibule vaginal [7, 18, 34].

- périnée postérieur (péri-anal) : Entérobactéries. Les germes sont également issus de la flore fécale. Saprophytes du tube digestif, ils peuvent cheminer le long du colon jusqu'au méat urinaire par un trajet cutanéomuqueux [7, 18, 34].

- à la périphérie du périnée : flore cutanée commensale. Au niveau du périnée et de l'urètre antérieur, la flore saprophyte est composée en grande partie d'Entérocoques et de Lactobacilles, les entérobactéries sont plus rares.

Leur fréquence diminue à l'approche du col vésical sous l'influence de facteurs encore mal connus.

En admettant que la pénétration ascendante des germes méatiques est fréquente chez la femme, un déséquilibre de cet écosystème bactérien peut-être dû à :

- une macération prolongée (jeans serrés, sports traumatisants comme le vélo, l'équitation)
- une toilette périnéale effectuée d'arrière en avant
- l'hygiène vaginale insuffisante ou excessive joue aussi un rôle en modifiant la flore commensale normale faite de lactobacilles de Döderlein.
- une modification de la flore vaginale par des oestroprogestatifs
- une vulvite caustique (cosmétique, désinfectants ...)
- une antibiothérapie orale [7]
- les rapports sexuels (facteur déclenchant)
- certains médicaments : psychotropes, antispasmodiques (perturbant la fonction cystéourétrale par leurs effets anticholinergiques)
- la prise de boissons insuffisante espace les mictions, mécanisme physiologique principal de défense contre l'infection vésicale.

III.2. LES VOIES DE CONTAMINATION

Les urines sont normalement stériles, la pénétration du milieu urinaire par les bactéries se fait classiquement par quatre mécanismes [7, 30, 46] :

- voie ascendante

- voie hématogène
- voie lymphatique
- voie extrinsèque

III.2.1. Voie ascendante

L'invasion par voie ascendante (canaulaire) est la plus fréquente. Chez la femme, le réservoir de germes se situe au niveau périurétral : colonisation de la région vulvaire par les germes intestinaux [46]. En effet, l'urètre est anatomiquement très proche du vagin et du rectum qui sont des réservoirs de germes uropathogènes [30].

Les turbulences du flux urinaire permettent la contamination vésicale. Une différence de sensibilité biologique individuelle explique pourquoi certaines femmes développent des infections à répétition. A l'inverse, l'homme est protégé par la longueur de son urètre et l'effet bactéricide des sécrétions prostatiques [46]. Une fois dans la vessie, les bactéries se multiplient et colonisent la muqueuse et la sous muqueuse pour créer la réaction inflammatoire.

L'adhérence bactérienne à la paroi vésicale met en jeu les pili bactériens (ou fimbriae) et les récepteurs cellulaires aux pili [46]. De plus, sachant que les défenses immunitaires sont altérées au cours de la grossesse, l'adhérence bactérienne qui est le facteur le plus important en est d'autant plus augmentée. La remontée des bactéries dans les voies excrétrices supérieures se fait par le biais du reflux vésicorénal patent ou latent.

Les anomalies congénitales ou acquises de l'appareil urinaire apparaissent comme des facteurs favorisants. L'ascension des germes dans le haut appareil est favorisée par la paralysie des muscles des voies excrétrices sous l'effet des toxines libérées par la bactérie [46]. Cet élément est déterminant pour la dissémination de l'infection vers les reins.

Une fois dans les calices, les bactéries pénètrent facilement la médullaire rénale (reflux pyélotubulorénal), du fait de l'augmentation de pression des cavités pyélocalicielles paralysées. L'hyperosmolarité du milieu intérieur, et les hautes concentrations en ammoniacque dans la médullaire, inhibent le processus de phagocytose.

III.2.2. Voie hématogène

Elle se rencontre :

- au cours de bactériémies ou de septicémies à partir d'un foyer infectieux existant qui évolue vers une bactériurie [46].

Cela se produit lorsque les conditions locales sont propices : une obstruction (partielle ou totale) des voies urinaires hautes, des lésions du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale,

- à partir d'un geste endoscopique (UCRM sondage avec effraction du système veineux) [46].

Cette voie reste rare et est retrouvée notamment dans les infections à staphylocoques [7, 30].

III.2.3. voie lymphatique

Ce mécanisme reste encore mal documenté, les germes intestinaux traverseraient les anastomoses lymphatiques entre le colon droit et le rein droit [31, 46]. Ce cheminement n'est pas prouvé de façon absolue [32], et la contamination semble se faire plutôt par l'intermédiaire du périnée.

III.2.4. voie extrinsèque

Il s'agit de la création d'une communication anormale entre l'intestin et l'appareil urinaire (ex. : collection purulente appendiculaire ou annexielle se vidant dans la vessie) [46].

En définitive, l'infection urinaire simple va se limiter à une inflammation de l'urothélium avec comme conséquence : douleurs, signes d'irritation vésicale, leucocyturie.

La non réparation immédiate des lésions urothéliales est une cause de récurrence rapide de l'infection [7].

L'infection urinaire compliquée est la résultante de facteurs favorisant la pénétration tissulaire des germes par les lésions endothéliales préexistante, stase, reflux. Elle mettra en jeu des mécanismes de défense non spécifique (fièvre) et spécifique (Ac anti-Ig A) [7].

IV. FORMES CLINIQUES

IV.1. BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE (B.A.)

a. Fréquence

Elle apparaît chez 4 à 7% des femmes enceintes [34]. Elle est définie par la présence de germes dans l'urine en l'absence de toute symptomatologie clinique.

Cette pathologie silencieuse peut se compliquer brutalement en pyélonéphrite aiguë qui fait courir le plus grave danger foeto-maternel. Ceci souligne donc l'intérêt et le coût social du dépistage de la bactériurie asymptomatique, seul à même de favoriser un traitement préventif [30].

b. Diagnostic

b.1. Diagnostic clinique

D'une façon générale le diagnostic adéquat et précis d'une infection urinaire dépend d'un programme de dépistage important :

- l'identification des patients à risques [8, 21], (patientes avec anomalies urinaires anatomiques ou fonctionnelles, patientes diabétiques, patientes ayant eu des infections urinaires de façon récurrentes)
- la reconnaissance des signes et symptômes de l'infection urinaire,
- l'application d'un programme de dépistage précoce.

- Une bactériurie asymptomatique se définit par la persistance sur au moins deux examens d'une bactériurie supérieure ou égale à 10^5 UFC (unité formant colonie)/ml. S'il n'est pas contesté que des comptes de germes de 10^2 à 10^4 UFC/ml attestent d'une infection réelle chez la femme symptomatique, leur signification chez les femmes asymptomatiques est moins claire, sauf dans un contexte nosocomial ou une bactériurie à germes Gram + (Staphylococcus aureus, Enterocoque...). Si une bactériurie quelconque sur le deuxième jet est détectée, elle est considérée comme anormale, et doit être traitée [8, 16, 30].

Cette bactériurie asymptomatique peut-être dépistée sur une ECBU systématique ou un examen demandé devant :

- une menace d'accouchement prématuré
- une protéinurie isolée qui peut traduire une pyurie
- la détection de nitrites et de leucocytes à la bandelette
- la présence d'un élément du groupe à haut risque [30].

dont :

- malformations et affections lithiasiques ou non de l'appareil urinaire
- une dilatation calicelle supérieure à 10 mm entre 17 et 20 semaines.

b.2. Diagnostic paraclinique

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

- Le diagnostic de certitude repose sur l'ECBU, dont les résultats, lorsqu'ils sont positifs, sont accompagnés d'un antibiogramme testant la sensibilité du germe isolé aux différentes classes d'antibiotiques [7].

- L'ECBU doit être pratiqué avant tout traitement antibiotique, de préférence sur la 1^{ère} miction matinale avec une technique de recueil rigoureuse pour éviter les souillures par les bactéries des voies génitales. Chez la femme : toilette vaginale soignée à la liqueur de Dakin avec désinfection du méat urétral, recueil du deuxième jet d'urines, (le premier jet sert à laver l'urètre dont les 2 cm antérieurs sont volontiers colonisés par les saprophytes de la région périnéale), les lèvres maintenues écartées [7, 26]

- La conservation du recueil doit être la plus courte possible (à 4°C) avant examen [7, 17, 21] cela permet d'éviter toute croissance bactérienne qui pourrait fausser les résultats.

- Examens associés :

Examen bactériologique avec examen direct pour rechercher les germes (bactériurie), coloration (coloration de Gram), analyse de leur morphologie et mise en culture pour une identification et une numération des colonies.

Un examen cytologique :
numération des leucocytes altérés (pyurie) ou non, des globules rouges, des éventuels cylindres et cristaux [7, 17]. (Tableau 4)

| Interprétation des résultats | | | |
|------------------------------|--|----------|---|
| Leucocytes par ml | Bactéries par ml | Culture | Interprétation |
| Inférieur ou égal à 10 000 | Inférieur à 1 000 | Négative | Urines normales |
| Inférieur ou égal à 10 000 | Supérieur à 1 000 | Positive | Souillures , surtout si les espèces appartiennent à des germes multiples Recontrôler ECBU |
| Supérieur à 10 000 | Supérieur ou égal à 100 000 | Positive | Infection urinaire certaine |
| Supérieur à 10 000 | Supérieur ou égal à 1 000 et inférieur à 100 000 | Positive | Infection urinaire possible , à recontrôler (urétrite, prostatite chronique) |
| Supérieur à 10 000 | Inférieur à 1 000 | Négative | Infection urinaire décapitée par un antibiotique. Penser aussi à la tuberculose , la bilharziose, une néphropathie interstitielle chronique, une urétrite, une tumeur urothéliale, une lithiase, des germes exigeants |

Tableau 4 : Interprétation de la leucocyturie au cours d'une ECBU [17].

Les bandelettes urinaires

- Le dépistage des bactériuries asymptomatiques chez les femmes ne présentant pas de facteur de risque majoré peut être effectué à l'aide des bandelettes réactives [30], à réaliser dans les mêmes conditions que l'ECBU [7, 17]. La détection isolée des nitrites semble inefficace. L'utilisation des bandelettes détectant la leucocyte estérase des polynucléaires neutrophiles et la transformation des nitrates qui prolifèrent lors du phénomène inflammatoire en nitrites pour la plupart des germes urinaires présentant un nitrate réductase (en pratique, la plupart des bactéries Gram négatif) semble une méthode acceptable avec une valeur prédictive négative supérieure à 90% [7, 17, 30, 40]. ABASSI, chez 65 patientes, trouve une sensibilité et une spécificité de 100% et cherche à étendre le dépistage aux infections vaginales. (Figures 4 et 5)

LE MODE D'UTILISATION

LA MANIPULATION

- ◆ Urine fraîchement émise, homogénéisée
- ◆ Ne pas toucher les zones réactives de la bandelette
- ◆ Plonger et retirer immédiatement de l'urine les zones réactives
- ◆ Tapoter la tranche de la bandelette

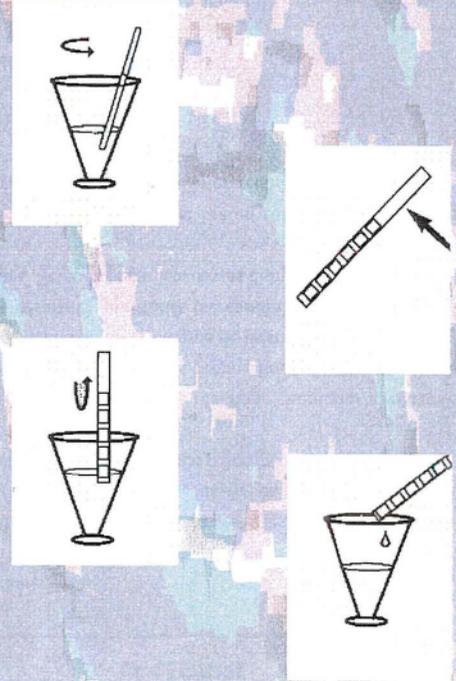


Figure 4 : La manipulation des bandelettes [26].

LA BANDELETTE

LEUCOCYTURIE

NITRITURIE

◆ Réaction

enzymatique
(estérases leucocytaires)

enzymatique
(nitrate-réductase)

◆ Spécificité

estérases de polynucléaires
neutrophiles
(processus inflammatoire)

nitrites

◆ Seuil de détection

10 à 15 GB/mm³

10⁵ germes/ml

◆ Limites de la méthode (Faux négatifs)

- forte glycosurie (>30 g/l)
- forte protéinurie (>3 g/l)
- densité élevée
- certains antibiotiques
- certains conservateurs

- diurèse importante
- défaut en nitrates alimentaires
- germes ne réduisant pas les nitrates (streptocoques, gonocoques, M. tuberculosis)
- urine non retenue assez longtemps dans la vessie (3 h)
- acide ascorbique (≥ 250 mg/l)

| NEG. | LEU/mm ³ | Traces | + | ++ | +++ |
|------|---------------------|--------|----|-----|-----|
| | | 15 | 70 | 125 | 500 |

| NEG. | Toute nuance de rose |
|------|-----------------------|
| | ←----- POSITIF -----> |

Figure 5 : Les bonnes pratiques d'analyse des bandelettes urinaires.

◆ **Flacon bien rebouché**

◆ **Endroit sec et frais**

**pas au réfrigérateur pas à proximité
d'une source de chaleur**

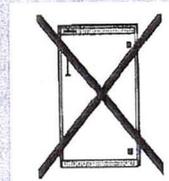


Figure 7 : Le stockage des bandelettes [26].

La sensibilité du temps de détection de l'hyperleucocyturie est cependant fonction de l'importance de la réaction inflammatoire, elle même conditionnée par la gravité de l'infection :

- pour un compte de germes supérieur ou égal à 10^5 UFC / ml, la sensibilité est de 60 à 100% avec une spécificité de 60 à 98% [30],

- si l'on descend à une valeur supérieure ou égale à 10^3 UFC / ml, la sensibilité est de 52 à 73% et la spécificité de 68 à 83%. Pour Mc Neeley la sensibilité de ce test est trop basse [30].

- Efficacité et coût social du dépistage de la bactériurie asymptomatique:

l'étude de Stenkvis sur 3254 femmes gravides a montré que le risque de bactériurie augmente avec l'âge gestationnel, 0,8% à la douzième semaine, 1,93% en fin de grossesse, avec un risque maximum entre la neuvième et la dix-septième semaine. La seizième semaine d'aménorrhée semble donc la période idéale pour un dépistage unique, d'autant que le traitement à cette période entraîne un maximum de semaines abactériuriques [40] [applied].

Andriole conseille le dépistage systématique par les lames immergées, moins sensibles pour les Gram + qui sont moins souvent impliqués, mais surtout moins coûteuses [30, 40]. La sensibilité des lames immergées est maximale si les urines sont matinales, celles-ci ayant séjournées un minimum de 4 h dans la vessie [17, 40]. Elle est parfois négative si le pH urinaire est trop acide (4 à 6) ou en présence de vitamine C [40]. Le temps de détection est d'environ 1 minute.

Dempsey, dans une étude prospective sur 3123 patientes s'est interrogé sur le rapport coût / bénéfice du dépistage de la bactériurie. 67% des bactériuriques étaient symptomatiques ou avaient un passé d'infection urinaire. Il conclut en conseillant de réserver le dépistage vrai (femmes asymptomatiques) aux femmes présentant des antécédents d'infection urinaire [30].

La recherche de leucocytes dans les urines est basée sur l'activité estérasique des leucocytes intacts ou altérés. Il s'agit d'une réaction enzymatique effectuée à température ambiante. Il est important d'insister sur le fait que la lecture s'effectue au bout de 2 minutes [40] (Tableau 5).

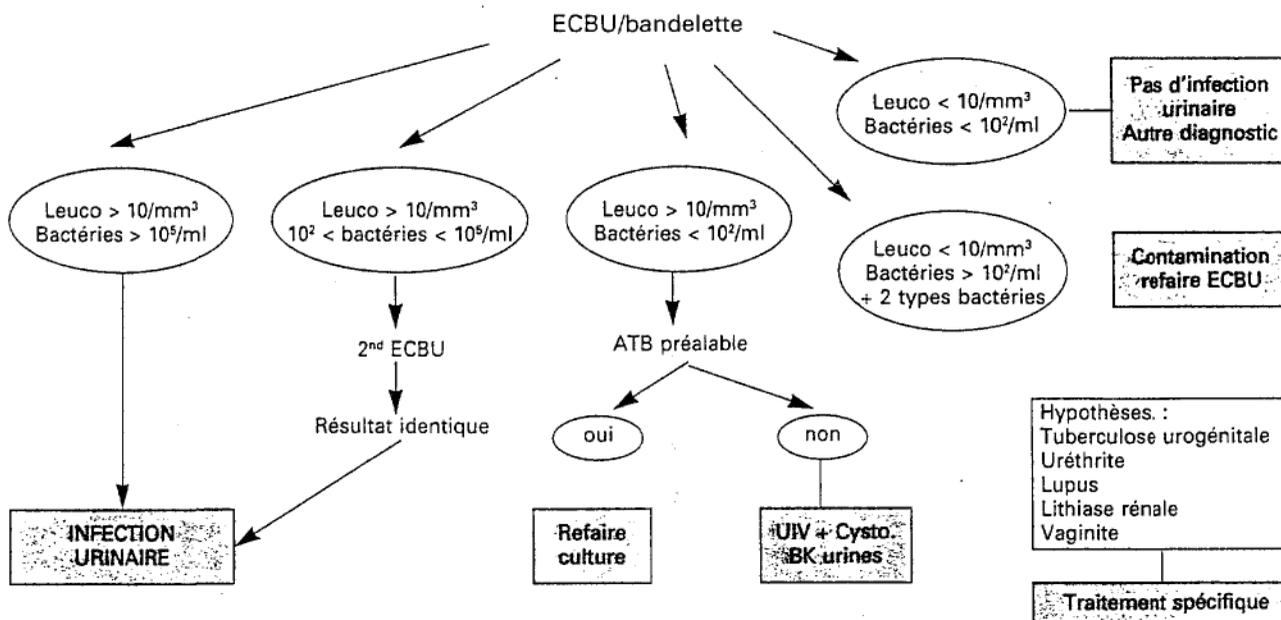


Tableau 5 : Diagnostic des infections urinaires.

Les ultrasons

- L'échographie est l'examen de choix, à pratiquer toujours en première intention en raison de son innocuité. Il n'existe pas de risque auditif foetal. L'échographie est l'examen clé, le premier à demander chez la femme enceinte. Il est néanmoins de faible apport dans le diagnostic des pyélonéphrites aiguës simples car seulement 25% des pyélonéphrites aiguës présentent des signes échographiques : gros rein oedématié, plages hétérogènes, parfois plages hypo-échogènes arrondies pré-suppuratives [30].
- Elle permet essentiellement d'éliminer une cause obstructive responsable de l'infection [30]. Il n'y a pas de critères morphologiques, échographiques formels pour différencier une dilatation physiologique d'une dilatation sur obstacle. En cas de doute il faut recourir aux autres examens radiologiques [30].

Les explorations radiologiques

Le risque foetal est aujourd'hui bien défini. La dose maximale que peut recevoir sans risque foetal une femme enceinte est de 100 milligrays (10 rads) après deux mois de grossesse [30]. Les lésions radio induites dépendent de la dose délivrée à l'utérus et de l'âge de la grossesse. Deux menaces pèsent sur le fœtus :

- le retard mental
- les cancers de l'enfance [30].

La mort in-utéro ne survient que durant la première semaine de conception [30]. Les malformations du système nerveux central ne sont un risque que si l'irradiation est délivrée pendant la période d'organogénèse (de la deuxième à la huitième semaine après fécondation) mais pour des doses supérieures à 500 milligrays [30].

Des problèmes de développement peuvent survenir entre la huitième et la quinzième semaine après la fécondation. Le risque essentiel est le retard mental. Une dose de 20m Gy entraînerait une perte de QI de 0,4 points [30].

En période d'embryogénèse, il est donc souhaitable d'abaisser le seuil toxique à 20 milligrays [30].

La toxicité des produits iodés n'est pas élucidée ; seule l'iode sous forme moléculaire passe à travers le placenta. C'est l'iode et non le produit de contraste iodé qui semble être responsable des manifestations d'hypothyroïdie et des surcharges iodées. Actuellement, on ne peut ni affirmer ni infirmer l'hypothèse de transfert trans-placentaire de produit iodé, qui serait théoriquement responsable d'hypothyroïdie et de surcharge iodée. Giraud n'a pas montré de manifestations d'hypothyroïdie ni clinique ni biologique chez le nouveau né [30].

La cancérogénèse radio-induite n'intervient que pour 2000 irradiations effectuées à la dose moyenne de 20 milligrays [30]. Le risque spontané de cancer de l'enfance est de 1/10 000 dans les premières années de vie. L'accroissement de la fréquence des cancers liés à l'irradiation in utéro est donc faible par rapport au risque spontané de cancer [30].

Les examens radiologiques chez la femme enceinte doivent être bien codifiés.

L'UIV comprend :

- cliché d'abdomen sans préparation,
- cliché à 10 mn centré sur les reins,
- cliché à 30 mn,
- cliché tardif à 1 ou 2 heures.

Cet examen délivre en moyenne 20 milligray (0,25 à 86).

La tomodensitométrie délivre peu d'irradiation si le pelvis n'est pas inclus dans le champ (5 à 42m Gy), c'est un examen intéressant pour les PNA mais il nécessite l'utilisation d'un produit iodé. il est conseillé de ne pratiquer que 10 coupes abdominales et 10 coupes pelviennes.

L'IRM ne délivre aucune irradiation, mais les effets du champ magnétique sont inconnus. Elle visualise l'urétéro-hydropnéphrose et le niveau d'arrêt sans préciser la nature de l'obstacle.

L'UPR : 1 à 2 clichés au bloc avant montée de sonde délivrent de 2 à 10milligray.

En règle générale, le risque radiologique est infime à partir de la moitié du deuxième trimestre de la grossesse. La prudence est donc de mise en fin du premier trimestre et en début du deuxième.

c. Evolution

Une bactériurie asymptomatique non traitée se complique d'une pyélonéphrite aiguë dans 20 à 40% des cas environ. Si la bactériurie asymptomatique est traitée, le risque de voir apparaître une pyélonéphrite diminue à 2,5% [1, 9, 10, 16, 30, 34].

Les guérisons spontanées sont rares au cours de la grossesse. Les patientes avec une bactériurie asymptomatique non traitée ont 75% de chance d'avoir un enfant de faible poids à la naissance et 50% de chance d'avoir un accouchement prématuré [8, 9, 10, 16, 21, 30].

Le mécanisme de l'accouchement prématuré spontané (APS) serait en partie lié à la production de phospholipase A₂ par les micro-organismes.

Le travail normal serait déclenché par les phospholipases A₂ d'origine amniotique et chorionique qui libèreraient, à partir des phospholipides membranaires, des esters d'acide arachidonique, conduisant à la production de prostaglandines (PGE₂, PGF₂) induisant le travail spontané.

De nombreuses bactéries dont *E. coli*, peuvent produire de la phospholipase A₂. Sa libération, spontanée ou permise par la lyse bactérienne due aux antibiotiques, servirait de "déclencheur". [16, 30]

Le traitement systématique de toute bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte est obligatoire mais ne fait pas disparaître complètement les risques [9].

Pour de nombreux auteurs, ce sont les femmes à bactériurie asymptomatique qui, même traitées, ont le plus haut taux de risques urinaires et obstétricaux.

Le traitement permet d'éviter entre 70 à 80% des complications, toujours graves pour la mère et le fœtus, de prévenir 10 à 20% des prématurités et donc des nouveau-nés de faible poids. [16]

La prévalence des bactériuries asymptomatiques pendant la grossesse est de 2 à 70%, et est largement dépendante des facteurs socio-économiques. En effet, ce type d'infection est cinq fois plus grand chez les personnes indigentes. De plus, il faut noter que des anomalies anatomiques et fonctionnelles de l'appareil urinaire ont été retrouvées fréquemment chez les femmes présentant des infections récurrentes.

Le diabète mellitus augmente l'incidence des bactériuries, et les organismes tels que les Klebsielles et les Proteus sont retrouvés communément [8].

Des infections urinaires antérieures confèrent bien entendu une augmentation du risque d'infections au cours de la grossesse.

Durant la grossesse la bactériurie asymptomatique comporte un risque certain de développement d'une infection urinaire symptomatique : 1/3 des patientes atteintes de cystites et 2/3 des patientes atteintes de pyélonéphrites gravidiques ont des antécédents de bactériurie asymptomatique [30].

IV.2 CYSTITE

a. Fréquence

Les estimations concernant la cystite aiguë simple de la femme évaluent à environ 3 millions par an le nombre de consultantes en France pour brûlures mictionnelles et pollakiurie. L'évaluation de la Grande Bretagne estime à 2,5 millions le nombre de cas annuel dans ce pays. [17]

Par ailleurs, on considère que 50% des femmes ont au moins une cystite dans leur vie, la fréquence maximum de cette infection se situant entre 20 et 30 ans. Approximativement 25 à 35% des femmes entre 20 et 40 ans ont eu une infection urinaire.

Enfin, les cystites récidivent sur un mode rapproché, défini par au moins 4 infections par an chez 10% des femmes ayant des cystites aiguës.

La fréquence de la cystite aiguë compliquée de la femme est impossible à évaluer avec précision, mais elle est faible et représentée principalement par l'infection nosocomiale. [17]

Une cystite aiguë apparaît dans 0,3 à 2% des grossesses [30], et on la retrouve le plus communément au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse. Cette fréquence n'est pas modifiée par la détection et le traitement des bactériuries asymptomatiques. Il n'y a pas d'antécédent de bactériurie asymptomatique chez 65% des femmes présentant une cystite gravidique. Cette fréquence est également très peu supérieure à la fréquence des cystites chez la femme non enceinte sexuellement active [30].

b. Diagnostic

b.1. Diagnostic clinique

La cystite est le plus souvent symptomatique [7].

• Le tableau d'infection urinaire simple (cystite aiguë) associe les signes fonctionnels du bas appareil urinaire :

- pollakiurie diurne et nocturne (faite de mictions répétées en petites quantités et qui est liée à l'irritation de la paroi vésicale par la colonisation bactérienne),
- brûlures mictionnelles (plus ou moins intenses),
- mictions impérieuses,
- pyurie (urines troubles, malodorantes) [10],
- dysurie avec résidu vésical post-mictionnel éventuel,
- la pesanteur vésicale, discrète ou modérée, généralement permanente [17].
- Parfois hématurie, généralement terminale justifiant un contrôle cytoscopique après guérison pour éliminer une tumeur de la vessie.
- Absence de signes généraux [7, 17] (fièvre ou douleurs lombaires).

Cependant, le diagnostic est plus difficile à faire pendant la grossesse. En effet, la majorité des femmes enceintes présentent des troubles urinaires à type de :

- pollakiurie (provenant d'une hypersensibilité pelvienne) [34]
- mictions impérieuses
- ou d'inconfort pelvien [8, 21, 23, 30, 34]

Le diagnostic est donc souvent tardif. Les signes généraux sont souvent absents, notamment la fièvre. Les seuls signes évocateurs de la cystite aiguë pendant la grossesse sont la dysurie et l'hématurie. La dysurie peut également résulter d'une irritation péri-vaginale, d'une vaginite, d'une vulvite, d'une infection herpétique, de la présence de condylomes acuminés ou d'ulcères génitaux. L'examen gynécologique est donc très important en cas de cystite gravidique. Le travail prématuré ou la menace d'accouchement prématuré lors du second trimestre peuvent donner des signes similaires à ceux d'une cystite aiguë [30].

L'ECBU n'isole un germe que dans 50% des cas. Dans les autres cas, il peut s'agir d'un syndrome urétral aigu. Un tiers des femmes symptomatiques ont une numération de germes inférieure à 10^5 UFC/ml, dans ce cas il faut également rechercher les Chlamydia et Gardnerella vaginalis [30].

Pendant la grossesse, la réponse de l'hôte à l'infection urinaire est significativement moins importante en cas de cystite aiguë puisqu'on observe seulement une augmentation de la protéine C réactive dans 5% des cystites gravidiques contre 91% en cas de pyélonéphrite aiguë. Cette différence peut être expliquée par un diagnostic et un traitement plus précoce [30].

b.2. Bilan paraclinique complémentaire

Un bilan paraclinique complémentaire est nécessaire :

- chez la femme en cas d'infection urinaire compliquée,
- chez la femme en cas d'infections urinaires simples récidivantes malgré un traitement correct. Ce bilan complémentaire est inutile chez la femme en cas d'infections urinaires simples, non considérées comme récidivantes. Son but est de dépister une cause urologique à l'infection urinaire afin de la traiter et d'éviter les récurrences. Il est effectué selon les signes fonctionnels notés au cours de l'interrogatoire et les signes physiques retrouvés à l'examen clinique.

Dysurie : Réalisation d'une échographie endorectale, d'un calibrage urétral, d'une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle, d'une échographie endovaginale à la recherche d'une sclérose du col vésical, d'une sténose urétrale, d'un diverticule urétral chez la femme.

Hématurie, résidu vésical post mictionnel : suspicion de pathologie vésicale. Réalisation d'une cystoscopie, d'une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle, d'une échographie vésicale et post mictionnelle; d'un bilan urodynamique (BUD) à la recherche d'une tumeur de la vessie, de diverticules vésicaux, d'une vessie neurologique.

Infection urinaire dans l'enfance, sexe féminin, douleurs lombaires ascendantes permictionnelles : suspicion d'une anomalie de la jonction urétéro vésicale. Le diagnostic de reflux est posé sur l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle.

Douleurs de la fosse lombaire ou crise de colique néphrétique : suspicion d'obstacles ou de malformation du haut appareil. Réalisation d'une échographie rénale, d'une UIV (et / ou Lasilix®) à la recherche d'une lithiase rénale ou urétérale, d'un syndrome de la jonction pyélo-urétérale.

b.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est essentiellement clinique. L'ECBU est indispensable et confirme le diagnostic envisagé par la présence ou non de germes [17].

- La cystalgie à urine claire est surtout faite d'une pesanteur vésicale associée à une pollakiurie surtout diurne mais parfois aussi nocturne qui momentanément soulage la patiente. Elle se voit aussi bien chez des femmes jeunes qu'à la ménopause. L'ECBU est stérile.

- Le syndrome urétral comporte essentiellement une douleur urétrale post-mictionnelle et se voit principalement chez la femme ménopausée. L'ECBU est également stérile.

- L'urétrite associée à la vaginite ou la vaginite seule confondue avec une cystite sont diagnostiquées par l'examen bactériologique du premier jet d'urine et le prélèvement vaginal en précisant la recherche de mycoplasmes et de chlamydiae.

- La bactériurie asymptomatique est observée principalement chez la petite fille, la femme enceinte et la femme âgée et ne se traduit donc par aucun signe clinique.

En fait des symptômes mineurs tels que, odeur forte de l'urine qui a souvent un aspect trouble et dépoli, sont souvent présents, motif ou non d'une consultation selon l'importance qu'y accorde la patiente.

c. Evolution

c.1. Cystite aiguë simple

Rechute ou réinfection :

La cystite simple de la femme peut être isolée, elle peut aussi être récidivante sur un mode espacé ; c'est-à-dire trois épisodes ou plus par an. [17]

- Le terme récidivant signifie qu'il s'agit de réinfections successives dues à des germes différents :

- si ils appartiennent à des espèces différentes, le diagnostic est aisé,

- si, situation très différente, l'espèce *E. coli* est à l'origine de chaque épisode, il faut tenter de distinguer quelles en sont les souches. Cela est possible premièrement par les caractères de résistance mis en évidence par l'antibiogramme, et secondairement par les caractères biochimiques :

- L'antibiotype d'une bactérie désigne ses résistances : ainsi une souche d'*E. coli* résistant aux ampicillines et une souche sensible sont différentes sans aucun doute.

- Le chimiotype d'une bactérie désigne ses caractéristiques biochimiques, actuellement mises en évidence par des galeries d'identification prêtes à l'emploi.

- La différence entre certains caractères importants permet de conclure à la non identité de deux souches de colibacille. [17]

- Enfin, la date de survenue des infections successives constitue un élément clinique important pour distinguer la rechute (infection due au germe initial, cause de l'infection précédente) de la réinfection due à une bactérie différente : dans la cystite simple, la rechute survient dans la majorité des cas dans les deux semaines suivant la fin du traitement et jamais au delà de la quatrième semaine.

c.2. Cystite aiguë compliquée

Son évolution dépend avant tout de l'anomalie urologique et de sa correction possible, le plus souvent chirurgicale.

- *Le germe causal* joue un rôle, en particulier lorsqu'il a une origine nosocomiale, car il est alors souvent multirésistant aux antibiotiques.

- *L'anomalie urologique* est à l'origine de rechutes lorsqu'elle constitue un gîte microbien ; il en est ainsi des calculs vésicaux. Elle est plutôt à l'origine de réinfections, lorsqu'elle constitue un obstacle à l'écoulement de l'urine (sclérose du col, rétrécissement urétral) et celles ci évoluent volontiers sur un mode rapproché. [17]

Dans les deux cas de cystites, les guérisons spontanées chez la parturiente sont rares, contrairement à ce qui se passe chez la femme en dehors de la grossesse.

Complications possibles

Dans 90% des cas, bien traitée, l'évolution de l'infection urinaire est favorable, avec disparition des symptômes dans les 24 à 72 h après le début de l'antibiothérapie [7].

Les complications peuvent être précoces ou retardées :

Précoces :

Persistance de l'infection urinaire (même germe devenu résistant ou autre germe) :
modification de l'antibiothérapie selon l'antibiogramme.

Nécrose papillaire surtout vue chez la diabétique, elle est de manifestation clinique variable :

- classiquement, tableau de colique néphrétique fébrile mais parfois asymptomatique, ou au contraire tableau septicémique avec hématurie et choc septique.

- Diagnostic par UIV et recueil dans les urines de fragments de papilles.

- Traitement par antibiotique I.V et drainage des urines en cas d'obstacle urétéral.

Abcès du rein tableau de pyélonéphrite aiguë grave:

- diagnostic par échographie et scanner

- traitement par antibiotique et drainage de l'abcès.

Pyonéphrose fonte purulente du rein en amont d'un obstacle.

Tableau de pyélonéphrite aiguë grave :

- diagnostic par échographie et scanner,
- traitement antibiotique et drainage.

Complications générales

Septicémie (souvent à bacilles à Gram négatif et alors parfois accompagnée d'une hypothermie) choc septique, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie intersticielle, insuffisance rénale.

Tardives :

Récidives de l'infection urinaire

- traitement insuffisant
- étiologie non traitée

Pyélonéphrite chronique

Néphropathie intersticielle chronique d'origine urologique, secondaire à l'infection du parenchyme rénal par voie ascendante.

IV.3. PYELONEPHRITE AIGUË (P N A)

a. Fréquence

C'est l'un des aspects le plus fréquent et le plus grave de l'infection urinaire chez la femme enceinte, en effet, les pyélonéphrites apparaissent dans environ 1 à 2% des grossesses [8, 34]. C'est la raison la plus commune d'hospitalisation, pour raison non obstétricale, au cours de la grossesse et 8% d'entre elles surviennent au cours du 1^{er} trimestre [30].

Sa fréquence est très élevée chez les femmes présentant une bactériurie asymptomatique sans traitement, car 40% risquent de développer une pyélonéphrite. [30].

b. Diagnostic

Siégeant en règle à droite, leur diagnostic n'est pas toujours évident. Le début est en effet brutal, réalisant un tableau d'infection générale sévère pouvant faire penser à une septicémie,

fièvre à 39°C, frissons traduisant la phase de bactériémie, tachycardie. Les signes digestifs prédominent (Tableau 6).

Les symptômes sont donc :

- fièvre à 39°C
- frissons
- tachycardie
- constipation (pouvant être interprétée comme un arrêt du transit intestinal)
- nausées, parfois vomissements [30, 34]
- urines de faible volume [8]
- inappétence [8]
- anorexie
- déshydratation

L'examen cyto bactériologique des urines systématique, affirme aisément le diagnostic, montrant une leucocyturie abondante, une bactériurie supérieure à 10^5 UFC/ml. Sur ce simple examen cytologique il faut mettre en route le traitement avant d'avoir les résultats des cultures. [8, 30, 34].

L'échographie apportera sans doute des éléments déterminants du diagnostic.

Généralement, quand les patientes viennent consulter :

- la fièvre est autour de 38°C,
- les signes urinaires sont patents, des points douloureux sont retrouvés par l'examen de la fosse lombaire (82% des cas) [8],
- les urines sont franchement troubles.

l'ECBU retrouve :

- pyurie
- bactériuries (le plus souvent E. coli)
- dysurie et pollakiurie [8].

L'identification du germe, et l'antibiogramme seront systématiques et guideront le traitement qui sera entrepris d'urgence, avant même d'avoir les résultats du laboratoire [30].

E. coli est le pathogène le plus rencontré (72% des cas), viennent ensuite *Klebsiella pneumoniae* (11%) et *Entérobacter* ou *Proteus mirabilis* (4%).

Les pics de fièvre sont caractéristiques de la PNA avec des fluctuations sublinguales de la température allant de 34 à 42°C [8].

Une tachycardie foetale peut être présente, cela dépend du degré de fièvre maternelle. On doit rechercher une infection du liquide amniotique si des contractions utérines sont présentes [8]. L'hypotension et la tachypnée sont des signes d'une fièvre extrême et de tachycardie.

c. Formes graves

Seulement 1% des PNA passent à la forme grave [8]. Elles ont comme dénominateur commun la rétention d'urines purulentes dans le haut appareil, au-dessus d'un obstacle qui est le plus souvent un calcul urétéral. Mais il peut aussi s'agir d'une uropathie malformative préexistante qui se décompense au cours de la grossesse [30].

Le tableau clinique est celui de la pyélonéphrite aiguë, à savoir une lombalgie fébrile avec pyurie, auquel peut s'ajouter un des éléments de gravité suivant :

- collapsus circulatoire, [30]
- insuffisance respiratoire aiguë,
- insuffisance rénale aiguë. [30]

Un tel tableau évoque la présence d'un obstacle sur la voie excrétrice, obstacle qu'il va falloir localiser puis lever. L'échographie sera le premier examen demandé chez cette femme enceinte. Ces formes graves nécessitent un drainage chirurgical en urgence [30].

| Eléments de diagnostic | | Nr. Pts. | % |
|-----------------------------|--|----------|----|
| Caractéristiques cliniques | signes généraux de l'infection | 26 | 57 |
| | augmentation vs | 23 | 50 |
| | leucocytose | 7 | 15 |
| | anémie | 8 | 17 |
| | signes rénaux généraux | 16 | 35 |
| | hypertension | 16 | 35 |
| | oedème | 5 | 11 |
| | autres signes généraux | 31 | 67 |
| | asthénie | | |
| | adynamie | | |
| | perte d'appétit | | |
| | nausée | | |
| | signes rénovésicaux | 41 | 89 |
| | douleurs lombaires | 40 | 87 |
| pollakiurie | 24 | 52 | |
| dysurie | 19 | 41 | |
| nocturie | 9 | 20 | |
| Signes urinaires | | 39 | 85 |
| | protéinurie | 24 | 52 |
| | leucocyturie | 27 | 59 |
| Test de la fonction rénale | | 31 | 67 |
| | concentration urinaire maximale < 1025 g/l | 26 | 57 |
| | clairance à l'urée < 40 ml/min | 12 | 26 |
| | clairance à la créatinine < 90 ml/min | 5 | 11 |
| | urée sanguine > 70 mg% | 4 | 9 |
| Tests bactériologiques | | 44 | |
| | bactériurie | 25 | 57 |
| | > 100,000 germes/ml | 12 | 27 |
| | 5,000-50,000 germes/ml | 13 | 30 |
| | uroculture stérile | 19 | 43 |
| Observations échographiques | | 30 | 65 |
| | fonctionnelles | 15 | 33 |
| | morphologiques : | 22 | 48 |
| | modifications des calices | 22 | 48 |
| | modification du profil rénal | 5 | 11 |
| | modification uni latérale de la taille du rein | 7 | 15 |

Tableau 6 : Signes de la pyélonéphrite aiguë dans le groupe étudié [39].

d. Evolution

En raison des conséquences maternelles et obstétricales des PNA, un traitement doit être mis en oeuvre très rapidement [8]

Bien traitées, ces pyélonéphrites gravidiques guérissent très vite. Les signes cliniques disparaissent, la fièvre tombe en 24-48 h, les urines se stérilisent. Les récurrences ne sont pas rares et justifient pour beaucoup un traitement préventif, systématique. Si l'infection est rebelle à la thérapie, il faut rechercher une infection à plusieurs germes ou une cause d'infection urinaire autre que la grossesse comme une lithiase ou une malformation et des examens complémentaires seront alors nécessaires car il faut craindre le passage à des tableaux gravissimes [30].

Sans traitement, ou parfois malgré le traitement, peuvent survenir des complications graves maternelles et / ou fœtales. Elles sont toujours à craindre en cas de récurrence, de réinfection, ou s'il existe des anomalies du tractus urinaire.

Complications maternelles

a) Obstruction urinaire

Elle est suspectée chaque fois que la fièvre persiste après 72 h de traitement approprié, et que l'on détecte la présence d'un "gros rein" [8].

Elle peut avoir pour conséquence la présence d'urines infectées responsables d'une néphrite interstitielle suppurée et disséminée (hydronéphrose, pyonéphrose, abcès du rein). Non traitée à temps, elle évolue à brève échéance vers la destruction du rein. [8]

b) Choc septicémique

La complication infectieuse la plus fréquente est favorisée par l'existence d'un obstacle sur les voies urinaires, avec ses conséquences, dont le syndrome de détresse respiratoire.

c) Modification des fonctions rénales

On observe une diminution de la filtration glomérulaire et du pouvoir de concentration urinaire. Mais ceci est réversible en quelques semaines sous traitement. 20% des femmes présentent une insuffisance rénale aiguë transitoire, avec protéinurie et augmentation de la créatinine. [8]

Un risque de passage à la chronicité, réalisant une altération de la fonction rénale avec nécrose papillaire est à craindre.

- Cicatrices corticales

Consécutives aux conséquences des néphrites et des cavités abcédées, avec constitution d'une atrophie rénale.

d) Problèmes pulmonaires

Approximativement 1/50 des femmes ayant eu une pyélonéphrite sévère au cours de leur grossesse développent une insuffisance respiratoire. Les endotoxines libérées par les bactéries altèrent la perméabilité des alvéoles pulmonaires entraînant des oedèmes pulmonaires. Heureusement, chez la plupart des femmes ces symptômes sont transitoires et répondent rapidement à l'inspiration d'oxygène.

Un traitement adapté et rapide (intubation et ventilation) permet de prévenir de sévères hypoxémies qui pourraient causer la mort du fœtus ou la mise en route du travail. [8]

Ce syndrome est plus commun chez les personnes infectées par *K. pneumoniae* [8]. Malheureusement, on ne peut encore énumérer quels pourraient être les facteurs de risque d'une telle complication [8].

e) Autres pathologies

Le retentissement des PNA se fait sentir sur les fonctions artérielles (HTA).

On peut aussi la corrélérer avec les anémies hémolytiques. Ce dernier point restant cependant controversé [16], à moins qu'il y ait une infection rénale [8] chronique, la restauration de la masse d'hémoglobine est généralement rapide si l'on a un taux de fer suffisant.

En conclusion les complications associées à la pyélonéphrite aiguë au cours de la grossesse [21] sont :

- Anémie hémolytique
- Insuffisance pulmonaire
- Insuffisance respiratoire aiguë
- Choc endotoxique
- Abscès rénal
- Abscès périnéphritique
- Insuffisance rénale transitoire
- Travail prématuré

Complications foetales

La contamination périnatale de l'enfant peut se produire in-utéro par infection amniotique (risque accru en cas d'I.U. dans les deux semaines précédant la délivrance) au cours de l'accouchement dans la filière génitale, ou après la naissance.

- Prématurité

Il n'y a aucun doute sur le fait qu'une bactériurie non traitée est un facteur prédisposant pour des naissances prématurées, (5 à 10%) et donc augmente le risque de mortalité périnatale [16]. Le mécanisme a été cité précédemment. Tout traitement antibiotique adapté diminue cette incidence. Cependant, certaines personnes soulignent plutôt la relation entre une naissance prématurée et les complications non infectieuses de la pyélonéphrite, comme l'hypertension artérielle par exemple. [16]

- Retard de croissance in -utéro

Plus fréquent au cours des bactériuries asymptomatiques [16].

- *Mort foetale*

C'est la complication la plus grave, rencontrée essentiellement au cours de PNA associée à un état septicémique et / ou un choc septique [16]. Le risque de mort périnatale est étroitement lié à ceux de la prématurité, d'infection foetale par voie transplacentaire, d'anoxie foetale.

Il est nettement diminué en cas d'instauration précoce de l'antibiothérapie.

Les complications foetales sont donc :

- Naissance prématurée
- Retard de croissance intra utérine (fréquent dans les cas de bactériurie asymptomatique)
- Mort intra utérine (fréquent dans les cas de PNA avec septicémie)
- Infections néonatales (possible quand la naissance arrive durant la phase pyrétique)
- Mort néonatale (due à la prématurité et aux infections)

Toutes les femmes enceintes devront être traitées rapidement en tenant compte de la sévérité ou de l'absence de symptômes.

Les caractéristiques que l'on doit trouver dans un traitement antibiotique sont :

- acquérir une concentration urinaire suffisante pour une faible concentration sérique,
- avoir une sélectivité bactérienne

Les médicaments prescrits devront être reconnus par la FDA (Food Drug Administration) avec un facteur de risque A ou B indiquant l'absence ou non de risque pour le fœtus

Classification des médicaments en fonction du risque au cours de la grossesse, selon la Food and Drug Administration.

Catégorie A : Les études contrôlées chez la femme n'ont pas démontré de risque pour le fœtus pendant le premier trimestre (il n'y a pas de preuve de risque dans les deux trimestres suivants), et la possibilité de lésions foetales semble écartée.

Catégorie B : Les études de reproduction animale n'ont pas démontré de risque foetal mais il n'y a pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte, ou bien les études de reproduction animale ont mis en évidence des effets indésirables (autre qu'une diminution de fertilité) qui n'ont pas été confirmés dans des études contrôlées chez la

femme au cours du premier trimestre (et il n'y a pas de preuve de risque dans les trimestres suivants).

Catégorie C : Des études chez l'animal ont révélé des effets indésirables chez le fœtus (effets tératogènes, effets toxiques sur l'embryon ou autres) et il n'y a pas d'étude contrôlée chez la femme, ou on ne dispose pas d'étude chez la femme et l'animal. Ces médicaments ne doivent être administrés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Catégorie D : Il y a preuve d'un risque fœtal dans l'espèce humaine, mais les bénéfices chez la femme enceinte peuvent être acceptables, malgré le risque (par exemple, si le médicament est nécessaire dans une situation qui menace la vie, ou pour une maladie grave pour laquelle des médicaments plus sûrs ne peuvent être utilisés ou sont inefficaces). Il y aura une indication appropriée dans la section "mise en garde", dans les recommandations.

Catégorie X : Les études chez l'animal ou dans l'espèce humaine ont démontré des anomalies fœtales, ou bien il y a la preuve d'un risque fœtal à partir de l'expérience humaine, ou les deux à la fois. Le risque d'utilisation du médicament chez la femme enceinte dépasse à l'évidence le bénéfice possible. Le médicament est contre-indiqué chez les femmes qui sont ou qui peuvent devenir enceintes. Il y aura une indication appropriée dans la section "contre-indications" dans les recommandations.

IV.4. INFECTIONS URINAIRES RECIDIVANTES

Les infections urinaires sont volontiers récidivantes, qu'elles soient basses ou hautes.

Hors grossesse, elles sont évaluées entre 2 et 10% des cystites, et ne sont considérées comme vraiment invalidantes qu'au rythme de quatre ou plus par an.

Elles font probablement intervenir le réservoir bactérien digestif et les rapports sexuels.

En cours de grossesse, les rechutes sont variables en fonction des formes initiales : 70% des PNA, 17% des cystites, et 35% des bactériuries asymptomatiques [19, 30].

CHAPITRE III

TRAITEMENT

I. LES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

I.1. PENICILLINES

I.1.1. Pénicillines naturelles

Pénicilline G (pénicilline Diamant[®])

Pénicilline V (oracilline[®]; Ospen[®])

- *Facteur de risque* : B

- *Spectre d'action* : *Espèces sensibles* : les Streptocoques (dont Pneumocoque), Enterocoques, Meningocoques, Gonocoques.

Espèces résistantes : les Staphylocoques producteurs de bêta lactamase, les bacilles à Gram négatif. (cf. tableau 8)

- *Cinétique* :

- Traversent le placenta

- Des concentrations sériques significatives peuvent être détectées chez le foetus [6].

- La clairance rénale et totale augmente chez la femme enceinte (la demi vie des médicaments est plus courte).

- Concentrations plasmatiques inférieures chez la femme enceinte. [19, 41]

- *Elimination* : Uniquement urinaire, sous forme active.

- Effets :

- Le "Collaborative Perinatal Project" n'a pas trouvé de relation entre l'administration des pénicillines naturelles et une incidence accrue de malformations congénitales.
- Autrefois, l'utilisation de pénicilline G a été associée à une augmentation de l'activité utérine (impuretés ?).
- Une réaction anaphylactique à la pénicilline G chez une femme enceinte a mené à la mort *in utero* de son fœtus.
- La pénicilline V diminue les concentrations d'estriol plasmatique conjugué et urinaire. Les effets sur la flore intestinale et la recirculation hépatique des oestrogènes en sont sans doute la cause. [41] (cf. tableaux 10, 11)

- Allaitement :

- Faible excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,02 - 0,13 (lait maternel/plasma maternel)
- Aucun effet rapporté chez le nourrisson
- Problèmes potentiels : modification de la flore intestinale, effets directs sur le nouveau-né (ex : allergie lors d'administration ultérieure).
- Induire une résistance à ces médicaments [6, 41]

I.1.2. Pénicilline M

- Meticilline
- Oxacilline (Bristopen^R)
- Cloxacilline (Orbenine^R)

- Facteur de risque : B

- Spectre d'action : Espèces sensibles : les Staphylocoques producteurs de pénicillinase (> 90%).

Espèces résistantes : certaines souches de Staphylocoques leur sont résistantes (souches méti-R) elles émergent surtout en milieu hospitalier avec un taux de résistance de 30%. (cf. tableaux 7, 8)

- **Cinétique**

- Traversent le placenta.
- Des concentrations sériques significatives peuvent être détectées chez le foetus [6].

- **Elimination** : Essentiellement urinaire, sous forme active.

- **Effets** :

- Peu d'études.
- Le "Collaborative Perinatal Project" n'a pas trouvé de relation entre l'administration de cloxacilline et une incidence accrue de malformations congénitales [6].
- L'oxacilline pourrait être à l'origine d'ictère du nouveau né. (cf. tableaux 10, 11)

- **Allaitement** :

- Idem aux pénicillines naturelles.

I.1.3. Aminopénicillines

Ampicilline (Totapen[®])

Amoxicilline (Ciblor[®], Augmentin[®] (+ acide clavulanique), Clamoxyl[®],

Agram[®], Amodex[®], Bristamox[®])

Bacampicilline (Pengllobe[®])

Pivampicilline (Proampi[®])

Facteur de risque : B

- **Spectre d'action : Espèces sensibles** : les germes inclus dans le spectre de la pénicilline G, ainsi que certains bacilles à Gram négatif : certaines enterobactéries (E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella). On observe néanmoins une augmentation des résistances de nombreuses enterobactéries (dont E. coli avec un taux de résistance de 40%).

Espèces résistantes : les staphylocoques producteurs de pénicillinases, les autres bacilles à Gram négatif : Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus indole plus, Pseudomonas, Citrobacter.

L'association d'un inhibiteur des bêta lactamases à certaines pénicillines du groupe (acide clavulanique pour l'amoxicilline, sulbactam pour l'ampicilline) permet à celles-ci de retrouver une action sur certaines espèces qui leur étaient devenues résistantes (comme les staphylocoques) plus ou moins complètement selon le mécanisme de la résistance, et permet d'étendre leur activité à *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus vulgaris*. (cf. tableaux 7, 8, 9)

- Cinétique :

- Traversent le placenta.
- Des concentrations sériques significatives peuvent être détectées chez le foetus [6].

- Elimination : Essentiellement urinaire sous forme active.

- Effets :

- Le "Collaborative Perinatal Project" n'a pas trouvé de relation entre l'administration d'aminopénicillines et une incidence accrue de malformations congénitales.
- Un cas de réaction anaphylactique à l'ampicilline chez une mère présentant une rupture de membranes prématurée à 40 semaines. Résultats : nouveau-né en détresse avec acidose métabolique sévère ; convulsions multifocales et oedème cérébral durant la période néonatale ; anomalies neurologiques évidentes à 6 mois.
- L'amoxicilline a été utilisée à des doses uniques allant jusqu'à 3 g sans causer de dommage foetal [6]. (cf. tableaux 10, 11)

- Allaitement :

- Faible excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,2 (ampicilline) et 0,043 (amoxicilline).
- Candidose et diarrhée rapportées chez 1 enfant dont la mère allaitant recevait de l'ampicilline.
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles.
- L'"American Academy of Pediatrics" (AAP) considère que l'amoxicilline est compatible avec l'allaitement [6].

I.1.4. Pénicillines à large spectre

Ticarcilline ± ac. clavulanique (Claventin®)(Ticarpen®)

Mezlocilline (Baypen®)

Pipéracilline (Piperilline®)

- *Facteur de risque* : B

Spectre d'action : Elles ont une activité toute particulière sur des souches de bacilles à Gram négatif multirésistants, notamment de pseudomonas.

- *Cinétique* :

- Traversent le placenta.
- Des concentrations sériques peuvent être détectées chez le fœtus.
- La clairance de la pipéracilline est en augmentation chez la femme enceinte [6].

- *Elimination* : Essentiellement urinaire, sous forme active.

- *Effets* :

- La ticarcilline est tératogène chez la souris à doses comparables aux doses utilisées chez l'humain.
- Aucun cas de malformation congénitale n'a été rapporté.
- La pipéracilline a été utilisée entre la 24^e et la 35^e semaine chez une femme enceinte présentant une rupture de membranes prématurée. Aucun effet indésirable n'a été noté chez le fœtus [6]. (cf. tableaux 10, 11)

- *Allaitement* :

- Faible excrétion dans le lait maternel.
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles.
- L'AAP considère que la ticarcilline est compatible avec l'allaitement [6].

I.2. β -LACTAMINES DIVERSES : MONOBACTAMS

I.2.1. Aztréonam (Azactam®)

Facteur de risque : B

- **Spectre d'action : Espèces sensibles :** limité aux bactéries et cocci Gram négatif aérobies : enterobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, etc... Grande stabilité aux bêta lactamases. (Activité comparable à celle des céphalosporines de 3^{ème} génération).

Espèces résistantes : Les Chlamydiae, Rickettsiae, Mycobactérium, et tous les germes Gram positif et les germes anaérobies stricts. (cf. tableaux 7, 8)

- **Cinétique :** Traverse le placenta.

- **Elimination :** Essentiellement urinaire sous forme active.

- **Effets :**

- Des études chez les rats et les lapins utilisant des doses de 5 à 10 fois plus élevées que les doses humaines recommandées n'ont pas démontré de tératogénicité.

- Pas d'étude ni de cas rapporté chez l'humain.

- **Allaitement :**

- Excrété dans le lait maternel en faibles concentrations.

I.2.2. Imipenem / Cilastatine (Tienam®)

- **Facteur de risque : C** (Innocuité non démontrée)

- **Spectre d'action : Très large :** cocci Gram positif (sauf les Staphylocoques méti-R) et Gram négatif, bacilles Gram positif et Gram négatif, anaérobies Gram positif et Gram négatif. Résistance des staphylocoques méti-R, certains pseudomonas, Chlamydiae, Rickettsiae, Mycobactérium, Flavobactérium, Corynebactérium, Clostridium difficile. (cf. tableaux 7, 8)

- **Cinétique :**

- Traverse le placenta [41].

- **Elimination** : Essentiellement urinaire. On lui associe une cilastatine (inhibiteur de la dihydro-peptidase rénale, enzyme qui hydrolyse et inactive l'imipénem) pour augmenter son élimination urinaire sous forme active.

- **Effets** :

- Pas de tératogénicité démontrée chez les rats ni les lapins.
- Chez les lapins, à doses équivalentes ou supérieures aux doses humaines, des avortements spontanés et des morts maternelles ont été observées.
- Pas d'études ni de cas rapporté chez l'humain.

- **Allaitement** :

- Excrété dans le lait maternel.
- Pas d'évidence d'effets indésirables chez le rat [6].
- innocuité non démontrée chez l'humain

I.3. CEPHALOSPORINES

| 1 ^{ère} génération | 2 ^{ème} génération | 3 ^{ème} génération |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| céfazoline | céfamandole | céfopérazone |
| céfalotine | céfotétan | céfotaxime |
| céfapirine | céfoxitine | ceftazidime |
| céfradine | céfuroxime | ceftizoxime |
| céfalexine | céfépime | ceftriaxone |
| céfadroxil | céfuroxime axétil | cefepoxime proxetil |
| céfatrizine | | cefixim |
| céfaclor | | latamoxef |
| | | cefotiam |
| | | cefepime* |
| | | cefpirome* |

*C3G à large spectre, ils peuvent être classés dans les C4G.

- **Facteur de risque** : B

- **Spectre d'action** : *Céphalosporines de 1^{ère} génération* : Elles ont pour caractéristiques d'associer une efficacité à la fois sur :

- les staphylocoques sécréteurs de pénicillinases, mais sensibles à la métilcilline,
- certaines entérobactéries : *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*.

Les principaux germes résistants : ce sont les enterocoques, *Listeria*, de nombreuses entérobactéries (*Proteus* positif, *Providencia*, *Serratia*), *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, les anaérobies à Gram négatif (*Bactéroïdes fragilis*).

Céphalosporines de 2^{ème} génération : Elles présentent une extension du spectre aux entérobactéries résistantes aux céphalosporines de première génération.

Céphalosporines de 3^{ème} génération : Elles ont la propriété de résister à la plupart des bêta-lactamases, leur spectre comprend, l'ensemble des entérobactéries, avec un abaissement des CMI. Elles sont inefficaces sur les entérocoques, *Listeria* et les staphylocoques métilcilline-résistants. (cf. tableaux 7, 8, 9)

- Cinétique :

- Traversent le placenta.
- Peuvent atteindre des concentrations thérapeutiques chez le fœtus
- $t_{1/2}$ plus courte et concentrations sériques plus faibles chez la femme enceinte. [6]
- La biodisponibilité est diminuée tandis que la clairance rénale est augmentée.

- Elimination : Essentiellement urinaire sous forme active.

- Effets :

- Selon une étude, les résultats pour le total des malformations, les malformations cardiovasculaires et les fentes palatines suggèrent une relation entre le *céfaclor* et ces malformations.
- Des résultats similaires ont été observés avec la *céphalexine* et la *céphradine*. Par contre, les résultats avec la *ceftriaxone* et le *céfuroxime* ne confirment pas cette association [6]. (cf. tableaux 10, 11)

- Allaitement :

- Faible excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,14 (céphalexine), 0,16 (céfotaxime), 0,02 (céfazoline).
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles.
- Compatibles avec l'allaitement selon l'AAP : *céfadroxil*, *céfazoline*, *céfotaxime*, *céfoxitine*, *ceftazidime* et *ceftriaxone*. [6, 41]

I.4. MACROLIDES

- Erythromycine (Ery[®])
- Clarithromycine (Naxy[®], Zeclar[®])
- Azithromycine (Zithromax[®])
- Josamycine (Josacine[®])
- Roxithromycine (Claramid[®], Rulid[®])
- Midecamycine (Mosil[®])
- Dirithromycine (Dynabac[®])

- Facteur de risque B : (sauf clarithromycine : C)

- Spectre d'action : *Espèces sensibles :* cocci Gram positif, bactéries anaérobies strictes.

Espèces responsables d'infections particulières : Legionella, Chlamydia, Mycoplasme, Rickettsies.

Espèces inconstamment sensibles : Staphylocoque pneumoniae, les entérocoques, des bactéries anaérobies strictes.

Espèces résistantes : Les enterobactéries, les bacilles à Gram négatif, les staphylocoques méticilline résistants, les bacilles anaérobies à Gram négatif en particulier Bactéroïdes fragilis. (cf. tableau 8)

- Cinétique :

- Traversent le placenta
- N'atteignent pas des concentrations sériques thérapeutiques chez le fœtus (forte liaison aux protéines plasmatiques). [6, 41]

- Elimination : Entièrement extra rénale, donc surtout biliaire et fécale.

- Effets :

- Le "Collaborative Perinatal Project" n'a pas démontré d'association entre l'érythromycine et une incidence accrue de malformations congénitales.
- L'estolate d'érythromycine peut causer une hépatotoxicité maternelle chez environ 10% des femmes enceintes traitées avec cet antibiotique pendant le 2^e trimestre de la grossesse.
- L'érythromycine diminue les concentrations d'estriol urinaire. [6]
- Avec la clarithromycine, on a observé des pertes embryonnaires chez le singe et des pertes foetales chez le lapin. (cf. tableaux 10, 11)

- Allaitement :

- Excrété dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,5
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles.
- L'AAP considère que l'érythromycine est compatible avec l'allaitement [6].

I.5. TETRACYCLINES

Tétracycline

Minocycline (Mynocine®), Mestacine® (Logryx®)

Doxycycline (Vibramycine®, Monocline®, Doxy®, Tolexine®)

Oxytétracycline

- Facteur de risque : D

- Spectre d'action : Espèces habituellement sensibles : Brucella, Pasteurella, Haemophilus influenzae, Chlamydia, M. pneumoniae, U. urealyticum, Rickettsies, C. burnetii, Treponemes, Borrelia burgdorferi (agent de la maladie de lyme), Leptospires, Propionibacterium acnes.

Espèces inconstamment sensibles : (pourcentage de souches résistantes > 10%)
N. gonorrhoeae, V. cholerae.

- Cinétique :

- Traversent le placenta [6, 41].
- Diminution de la clairance rénale de ces antibiotiques [41].

- **Elimination** : Éliminés en majeure partie sous forme active par la bile, les fèces puis les urines.

- **Effets** :

- Les tétracyclines forment un complexe avec le phosphate de calcium qui est incorporé dans les os et les dents en cours de calcification. Ce complexe entraîne une coloration permanente des dents parce qu'il n'y a pas de remodelage ni d'échange de calcium après que la calcification soit complétée, et surtout une inhibition de l'incorporation du calcium dans la matrice osseuse ce qui entraîne une réduction de la croissance osseuse.
- La toxicité hépatique chez la mère suivant l'administration I.V. de tétracyclines (ictère, azotémie, acidose, choc terminal) est irréversible. Effets sur le fœtus : risque de bébés mort-nés et de naissances prématurées. [6] [applied] (cf. tableaux 11, 12)

- **Allaitement** :

- Excrété dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,25 à 1,5.
- Coloration des dents et inhibition de la croissance osseuse pourrait théoriquement se produire.
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles. [6]
- Incompatible avec l'allaitement d'après le Vidal.

I.6. FLUORO-QUINOLONES ET QUINOLONES

Ciprofloxacin (Ciflox®) A. nalidixique (Negram®)

Ofloxacin (Oflocet®) A. oxolinique (Urotrate®)

Norfloxacin (Noroxine®) A. pipémidique (Pipram®)

Loméfloxacine (Logiflox®) Fluméquine (Apurone®)

- **Facteur de risque** : C

- **Spectre d'action des fluoroquinolones** : Espèces habituellement sensibles : -E. coli, K. Oxytoco, P. vulgaris, M. morganii, Salmonella, Shigella, Yersinia. - H. Influenzae, B.

catarrhalis, Neisseria. - B. pertussis, Campylobacter, Vibrio, Pasteurella. - Staphylocoques métricilline-sensibles. - M. hominis, Legionella. - P. acnes

Espèces modérément sensibles : - M. pneumoniae

Espèces résistantes : - Staphylocoques métricilline-résistants. - L. monocytogènes, Nocardia. - A. baumannii. - La plupart des bactéries anaérobies.

- *Spectre d'action des quinolones* : *Espèces sensibles* : - E. coli. - Proteus mirabilis.

Espèces inconstamment sensibles : Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Proteus indologènes, Providencia, Serratia, Acinetobacter.

Espèces résistantes : Cocci et bacilles Gram positif, Pseudomonas aeruginosa, Anaérobies stricts, Leptospira, Treponema, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Mycobactérium.

- *Cinétique* :

- Traversent le placenta facilement.

- *Elimination* : Essentiellement urinaire

- *Effets* :

- Les Fluoroquinolones sont non recommandées durant la grossesse car elles seraient la cause d'arthropathies irréversibles chez les chiens immatures [6, 24] [applied].

- Aucune association entre la ciprofloxacine et des malformations congénitales selon l'étude de surveillance des "Michigan Medicaid recipients" [6].

- Selon une étude récente, aucune malformation n'a été observée suite à l'utilisation de quinolones pendant la grossesse. De plus, aucune anomalie de développement dans le système musculosquelettique n'a été notée. [3]

- Les quinolones sont donc déconseillées au cours de la grossesse mais ne sont pas considérées comme des agents tératogènes majeurs. [24] (cf. tableaux 10, 11, 12)

- *Allaitement* :

- excrétion dans le lait maternel

- ratio lait : plasma = 0,85-2,14

- non recommandé pendant l'allaitement en raison du risque d'arthropathie et risque d'altération du cartilage de conjugaison chez l'enfant
- on recommande d'attendre 48 h après la dernière dose de ciprofloxacine avant de reprendre l'allaitement [40]

I.7. AMINOSIDES

Amikacine (Amiklin®)

Gentamicine (Gentalline®)

Tobramycine (Nebcine®)

Streptomycine (Streptomycine®)

Nétilmicine (Netromicines®)

Kanamycine (Kamycine®)

- **Facteur de risque** : D (sauf gentamicine et amikacine : C)

- **Spéctre d'action** : *Espèces habituellement sensibles* : Staphylocoque Méti S, Pasteurella, Listeria monocytogènes, E. coli, Proteus...

Espèces inconstamment sensibles : K. pneumoniae, E. cloacae, P. aeruginosa...

Espèces résistantes : Streptocoques (dont les pneumocoques), entérocoques, méningocoques, bactéries anaérobies strictes, Staphylocoques Méti R. (cf. tableau 7)

- **Cinétique** :

- Traversent faiblement le placenta
- Concentrations foetales inférieures à 50% des concentrations maternelles [6].

- **Elimination** : Essentiellement urinaire sous forme active.

- **Effets** :

- Toxicité du 8^e nerf crânien causant une perte d'audition observée avec kanamycine et streptomycine.
- Le "Collaborative Perinatal Project" n'a pas démontré d'association entre l'utilisation de la streptomycine et une incidence accrue de malformations congénitales.

- L'étude de surveillance des "Michigan Medicaid recipients" n'a pas démontré d'association entre l'utilisation de la tobramycine et des malformations congénitales [6]. (cf. tableaux 10, 11, 12)

- Allaitement :

- Excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,5 - 1,0.
- Absorption orale pauvre donc faible risque d'ototoxicité.
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles [6].

I.8. ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES

Vancomycine (Vancocine®)

Teicoplanine (Targocid®)

- Facteur de risque : C

- Spectre d'action : *Espèces sensibles :* Staphylocoques (même les souches méti R), Enterocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacilles Gram positif, anaérobies Gram positif.
Espèces résistantes : Bacilles Gram négatif. (cf. tableaux 7, 8)

- Cinétique :

- Traverse le placenta [6].

- Elimination : Urinaire sous forme active.

- Effets :

- Aucun cas de malformation n'a été associé à la vancomycine.
- Effets indésirables maternels : néphrotoxicité et ototoxicité.
- Ces effets pourraient théoriquement se produire chez le fœtus mais aucun cas n'a encore été rapporté.
- Utilisé dans la prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez les femmes enceintes allergiques à la pénicilline [6]. (cf. tableau 10)

- Allaitement :

- Excrétion dans le lait maternel.

- Absorption gastro-intestinale faible donc effets systémiques chez le fœtus peu probables.
- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles [6].

I.9. CLINDAMYCINE

- Clindamycine (Dalacine®)

- *Facteur de risque : B*

- *Spectre d'action : Espèces sensibles :* - Anaérobies (Bactéroïdes fragilis, Fusobactérium, Clostridium perfringens, Peptococcus, Peptostreptococcus, etc...). - Staphylocoques même producteurs de pénicillinases. - Mycoplasma hominis. - Toxoplasma gondii etc...

Sensibilité inconstante : - Clostridiaceae. - Staphylocoques méti R ou résistants aux macrolides.

Espèces résistantes : - Enterocoques - Neisseria - Haemophilus influenzae - Enterobactéries - Pseudomonas.

- *Cinétique :*

- Traverse le placenta.
- Concentrations fœtales maximales équivalentes à 50% des concentrations maternelles [6].

- *Elimination :* Surtout biliaire et fécale sous forme active, moindre par les urines.

- *Effets :*

- Pas d'association entre l'utilisation de la clindamycine et des malformations congénitales selon l'étude de surveillance des "Michigan Medicaid recipients".
- A utiliser pour traiter des infections anaérobies, rares pendant la grossesse mais relativement fréquentes en post-partum [6]. (cf. tableau 10)

- *Allaitement :*

- Excrétion dans le lait maternel.
- Chez 1 enfant allaité dont la mère recevait clindamycine et gentamicine, 2 selles sanguinolentes ont été observées. Pas de lien avec aucun des 2

médicaments n'a pu être établi. Toutefois, le problème s'est résorbé à l'arrêt de l'allaitement.

- Problèmes potentiels : idem aux pénicillines naturelles.
- Compatible avec l'allaitement selon l'AAP [6].

I.10. PHENICOLES

- Thiamphénicol (Thiophénicol®)
- Chloramphénicol (Tifomycine®)

- *Facteur de risque* : C

- *Spectre d'action* : *Espèces sensibles* : Rickettsiae, Chlamydiae, Mycoplasma, Haemophilus influenzae, Salmonella, Shigella, Brucella etc... - Cocci Gram positif et Gram négatif. - Anaérobies Gram positif et Gram négatif.

Espèces résistantes : - Pseudomonas, Acinetobacter, Providencia, Serratia, Mycobactérium.

- *Cinétique* :

- Traverse le placenta.
- Atteint des concentrations foetales maximales équivalents à 30-106% des concentrations maternelles [6].

- *Elimination* : Urinaire (10% sous forme active)

- *Effets* :

- Le "Collaborative Perinatal Project" n'a pas démontré d'association entre l'utilisation de chloramphénicol et une incidence accrue de malformations congénitales.
- Le risque essentiel se situe en fin de grossesse. Le chloramphénicol est particulièrement toxique pour le nouveau-né qui est déficient en enzymes indispensables à sa conjugaison. Le nouveau-né pourrait présenter des effets toxiques consécutifs à l'accumulation du produit pendant sa vie foetale : atteinte de la moelle osseuse, syndrome du bébé gris (anorexie, détresse respiratoire avec cyanose, collapsus cardio-vasculaire souvent mortel) [6, 41]. (cf. tableaux 10, 11, 12)

- Allaitement :

- Excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,51 - 0,61.
- Effets indésirables rapportés : refus du sein, endormissement pendant l'allaitement, flatulences, vomissements suivant l'allaitement.
- Problèmes potentiels : modification de la flore intestinale.
- Classé parmi les médicaments dont l'effet sur l'allaitement est inconnu mais comportant un risque de répression de la moelle osseuse [6].

I.11. NITRO-IMIDAZOLES (ANTIANAEROBIES)

- Métronidazole (Flagyl®)
- Ornidazole (Tibéral®)

- Facteur de risque : B

- *Spectre d'action : Espèces sensibles* : Bacilles anaérobies Gram négatif, Bacilles anaérobies Gram positif sporulés (clostridium), Gardnerella vaginalis.

Espèces de sensibilité inconstante : Cocci anaérobies Gram négatif et Gram positif.

Espèces résistantes : Bacilles Gram positif anaérobies non sporulés, (Actinomyces, Propionibactérium). (cf. tableau 8)

- Cinétique :

- Traverse le placenta [6].

- Elimination : Principalement urinaire (40 à 70%) et biliaire.

- Effets :

- Utilisation controversée pendant la grossesse.
- Mutagène chez certaines bactéries et carcinogène chez les rongeurs.
- Plusieurs malformations ont été rapportées (anomalies cérébrales, génitales et des membres, rétinoblastome, malformation ventriculaire septale, fentes palatines) mais aucun lien sûr n'a pu être établi avec l'utilisation du métronidazole.

- D'autres auteurs ont conclu que le métronidazole et l'ornidazole n'étaient pas associés à une incidence accrue de malformations congénitales [5].
- Le fabricant et le Collaborative Perinatal Project considèrent que le métronidazole est contre-indiqué durant le 1^{er} trimestre de la grossesse.
- Indiqué principalement pendant la grossesse pour le traitement de la trichomoniose [5, 6]. (cf. tableaux 10, 11)

- Allaitement :

- Excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 1,0
- 1 cas rapporté de diarrhée et d'intolérance au lactose chez un nouveau-né allaité dont la mère recevait du métronidazole.
- L'AAP conseille de cesser l'allaitement pour 12-24 heures suivant une dose unique de 2g pour traiter la trichomoniose [6].

I.12. NITROFURANES URINAIRES

Nitrofurantoïne (Furadantine[®], Microdoïne[®])

- Facteur de risque : B

- Spectre d'action : Espèces sensibles : E. coli, Staphylococcus saprophyticus, Streptocoques, Entérocoques, Bactéroïdes, Klebsiella, Enterobacter, Serratia à un moindre degré.

Espèces résistantes : Proteus, Providencia, Pseudomonas. (cf. tableau 8)

- Cinétique :

- Traverse le placenta [6].

- Effets :

- Peut induire une anémie hémolytique chez les patients déficients en glucose-6 phosphate déshydrogénase et chez les patients dont les globules rouges sont déficients en glutathion.

- Pas d'association entre l'utilisation de nitrofurantoïne et des malformations congénitales selon l'étude de surveillance des "Michigan Medicaid recipients".
- Indiqué dans le traitement des infections urinaires chez la femme enceinte [6, 41], mais reste cependant à éviter au cours du 9^{ème} mois (risque d'hémolyse néonatale si déficit en G₆PD) [applied]. (cf. tableaux 9, 11)

- Allaitement :

- Excrété dans le lait maternel en très faibles concentrations.
- Compatible avec l'allaitement selon l'AAP [6], sous réserve d'un déficit en G₆PD chez l'enfant.

I.13. SULFAMIDES URINAIRES

- Sulfaméthiazol (Rufol[®])
- Sulfaméthoxazol

- Facteur de risque : B (si administré en fin de grossesse : D)

- Spectre d'action : théoriquement large, mais les résistances acquises sont très fréquentes actuellement.

Espèces résistantes : Enterobactéries (30 à 50% des souches d'E. coli, Klebsiella et proteus). Cocci Gram positif et Gram négatif, Entérocoques, Anaérobies, Pseudomonas aeruginosa, Gardnerella vaginalis etc..(cf. tableau 9)

- Cinétique :

- Traverse la placenta.
- Atteint des concentrations foetales équivalentes à 70-90% des concentrations maternelles [6].

- Elimination : Sous forme active dans les urines.

- Effets :

- Entrent en compétition avec la bilirubine pour les sites de liaison protéique (albumine) causant ainsi, si utilisés en fin de grossesse, une

hyperbilirubinémie, surtout chez l'enfant prématuré. Manifestations : ictère, anémie hémolytique.

- Tératogènes chez certaines espèces animales.
- Ne semblent pas tératogènes chez l'humain, bien que certaines malformations aient été rapportées (fistule tracheosophaigiale, cataractes, hypoplasie des membres, obstruction urétrale...). Toutefois, l'association avec les sulfamides n'est pas clairement établie [6, 41] [applied]. (cf. tableaux 10, 11, 12)

- Allaitement :

- Excrétion dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 0,5 - 0,6.
- Quelques cas de diarrhée et de rash ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités dont la mère recevait *sulfapyridine* ou *sulfathiazole*.
- Sulfapyridine, sulfisoxazole et sulfaméthoxazole (associé au triméthoprime) sont compatibles avec l'allaitement selon l'AAP.
- On conseille d'éviter l'allaitement si le bébé est prématuré ou hyperbilirubinémique [6].

I.14. TRIMETHOPRIME

- Triméthoprime (Well coprim®)

- Facteur de risque : C

- *Spectre d'action : Espèces résistantes* : Pseudomonas aeruginosa et maltophilia, Acinetobacter, Neisseria, Mycoplasma etc., Chlamydiae, Anaérobies stricts, Sensibilité inconstante des Staphylocoques et Streptocoques. (cf. tableau 9)

- Cinétique :

- Traverse le placenta [6].

- *Elimination* : Urinaire sous forme active.

- Effets :

- Généralement non recommandé pendant la grossesse en raison de son effet antagoniste sur les folates.
- Tératogène chez certaines espèces animales.
- Les résultats de l'étude de surveillance des "Michigan Medicaid recipients" démontrent une association entre l'utilisation du TMP-SMX durant le 1^{er} trimestre et des malformations cardio-vasculaires congénitales [6] [applied]. (cf. tableaux 10, 11, 12)

- Allaitement :

- Excrété dans le lait maternel.
- Ratio lait : plasma = 1,25.
- L'association TMP-SMX est contre indiquée pendant l'allaitement [6].

I.15. POLYPEPTIDES : COLISTINES

- Colistine (Colimycine®)

- Facteur de risque : B

- Spectre d'action : Espèces sensibles : essentiellement les bactéries à Gram négatif.

Pseudomonas aeruginosa, *E. coli*, *Kelbsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Pasteurella* etc...

Espèces résistantes : Cocci Gram positif, Cocci Gram négatif, Bacilles Gram positif, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Brucella*, *Pseudomonas pseudomallei* et *cepacia*.

- Cinétique :

- Ne traverse pas le placenta.
- Se concentre dans le rein et les muscles.

- Elimination : Par voie urinaire sous forme active.

- Effets :

- Risque de néphrotoxicité et de neurotoxicité (paresthésie, vertiges, agitation ou somnolence, convulsions) en cas de surdosage.
- Eviter l'association avec les aminosides. (cf. tableau 10)

- Allaitement :

- Compatible avec l'allaitement [Vade Mecum].

Sensibilité des principales souches bactériennes responsables d'infections urinaires et antibiothérapies.

| | | SAMS | Cocci Gram positif Strepto B | Entérocoque | Bacilles Gram négatif BGN § Communautaires | BGN § Nosocomiaux |
|------------------------------------|-------------|------|---------------------------------|-------------|--|----------------------|
| Bétalactamines | | | | | | |
| Pénicillines | | | | | | |
| Ampicilline | TOTAPEN | - | +++ | +++ | - | - |
| Amoxicilline | CLAMOXYL | - | +++ | +++ | - | - |
| Oxacilline | BRISTOPEN | +++ | + | + | - | - |
| Amoxicilline + ac. clavulanique | AUGMENTIN | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| C1G | | | | | | |
| Cefalexine | KEFORAL | +++ | + | - | + | - |
| C2G | | | | | | |
| Cefotiam | PANSPORINE | +++ | + | - | + | - |
| Cefuroxime | CUROXIME | ++ | + | - | + | - |
| C3G | | | | | | |
| Cefotaxime | CLAFORAN | ++ | ++ | - | +++ | +/- |
| Ceftriaxone | ROCEPHINE | ++ | ++ | - | +++ | +/- |
| Cefepime* | AXEPIM | ++ | ++ | - | +++ | +++ |
| Cefpirome* | CEFROM | ++ | ++ | - | +++ | +++ |
| Autres | | | | | | |
| Bétalactamines | | | | | | |
| Aztreonam | AZACTAM | - | - | - | +++ | + |
| Imipenem | TIENAM | ++ | + | + | ++ | ++ |
| Fosfomycine*** | | | | | | |
| Fosfomycine | FOSFOCINE | +++ | - | - | ++ | ++ |
| Fosfomycine | MONURIL | +++ | - | - | ++ | ++ |
| Synergistines | | | | | | |
| Pristinamycine | PYOSTACINE | +++ | ++ | ++ | - | - |
| Aminoside*** | | | | | | |
| Amikacine | AMIKLIN | +++ | +/-** | +/-** | ++ | ++ |
| Gentamycine | GENTALINE | +++ | +/-** | +/-** | ++ | ++ |
| Netromycine | NETROMYCINE | | | | | |
| Glycopeptide | | | | | | |
| Vancomycine | VANCOCINE | +++ | ++ | + | - | - |
| Teicoplanine | TARGOCID | +++ | ++ | ++ | - | - |

* : C3G à large spectre

+++ ** : jamais en monothérapie.

*** : classiquement contre indiqués en cas de grossesse, mais utilisables si le pronostic vital est en jeu.

GERMES SAMS = staphylococcus aureus méris.

§ BGN communautaires = sensibles, ex : E. Coli, proteus indol -, klebsielle non sécrétrices de bétalactamases.

§§ BGN nosocomiaux = germes résistants, ex : proteud indol +, klebsielle sécrétrices de bétalactamases à large spectre.

+++ AB très efficace

++ AB efficace

+ AB peu efficace

- AB inefficace

Tableau 7 : Sensibilité des principales souches bactériennes [30].

| Antibiotique | Période embryonnaire | Période foetale | Période prénatale |
|-----------------------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| Acide fusidique | 0 | 0 | 0 |
| Aminosides | 0 | 0 | 0 |
| Amphotéricine B | + | + | + |
| Ampicilline | + | + | + |
| Amoxicilline | + | + | + |
| Céphalosporines | + | + | + |
| Colistine | + | + | + |
| Cotrimoxazole | 0 | 0 | 0 |
| Cyclines | 0 | 0 | 0 |
| Ethambutol | + | + | + |
| Flécytosine | 0 | 0 | 0 |
| Fosfomycine | + | + | + |
| Furanes | 0 | + | 0 |
| Imidazolés | 0 | + | + |
| Isoniazide | + | + | + |
| Kétoconazole | 0 | 0 | 0 |
| Lincomycine | 0 | 0 | 0 |
| Clindamycine | 0 | 0 | 0 |
| Macrolides | + | + | + |
| Métronidazole | 0 | + | + |
| Oracillines et cloxacilline | + | + | 0 |
| Oxyquinoléines | 0 | 0 | 0 |
| Pénicilline G | + | + | + |
| Phénicolés | 0 | 0 | 0 |
| Pyrazinamide | 0 | 0 | 0 |
| Quinolones | 0 | + | 0 |
| Rifampicine | 0 | 0 | 0 |
| Sulfamides | 0 | + | 0 |
| Synergistines | + | + | + |
| Triméthoprim | 0 | 0 | 0 |
| Vancomycine | + | + | + |

+ : Antibiotique utilisable au cours de la grossesse.

0 : Antibiotique contre-indiqué au cours de la grossesse.

Tableau 10 : Antibiothérapie chez la femme enceinte [33].

| Antibiotiques | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Pénicillines | oui | oui | oui |
| Céphasporines | oui | oui | oui |
| Macrolides | oui | oui | oui |
| Polypeptidiques | oui | oui | oui |
| Tétracycline | non | non | non |
| Aminosides | non | non | non |
| Phénicolés | non | non | non |
| Rifampicine | non | oui | oui |
| Sulfamides associés + trimethoprim | non | non | non |
| Quinolones | non | non* | non |
| Fluoroquinolones | non | non | non |
| Nitrofuranes | non | oui | non |
| Imidazolés | non | oui | oui |

*Bien qu'il n'existe pas d'effet tératogène démontré avec les quinolones, l'utilisation peut être indiquée durant le 2^{ème} trimestre en fonction d'impératifs bactériologiques.

Tableau 11 : Utilisation des antibiotiques en fonction des stades de la grossesse [30].

Tableau récapitulatif sur les différentes causes de toxicité de certains antibiotiques.

| Antibiotiques | Toxicité |
|--------------------------------------|--|
| Aminoglycosides | <ul style="list-style-type: none"> - pas de toxicité particulière au cours de la grossesse - sont toujours associés à une ototoxicité et néphrotoxicité qui peut affecter autant la mère que le fœtus |
| Chloramphénicol | <ul style="list-style-type: none"> - cause des anémies aplasiques - accumulation chez le nouveau-né du fait de l'inhabilité à le métaboliser et à l'excréter - risque du syndrome de Gray et d'un collapsus cardiovasculaire avec un haut risque de mortalité |
| Estolate d'érythromycine | <ul style="list-style-type: none"> - contre indiqué du fait du risque de hépatotoxique chez la femme enceinte |
| Nitrofurantoïne | <ul style="list-style-type: none"> - généralement sécuritaire au cours de la grossesse, elle peut cependant entraîner des anémies hémolytiques chez la mère et l'enfant à terme en cas de déficience en G₆PD |
| Quinolones | <p>Ciprofloxacine, norfloxacine, cinoxacin et l'acide nalidixique ; largement utilisées pour traiter les adultes sont contre-indiquées au cours de la grossesse. Elles peuvent entraîner des malformations au cours du développement cartilagineux. Ceci a été observé chez les chiens et l'on peut s'attendre à un effet identique chez le fœtus.</p> |
| Sulfonamides | <ul style="list-style-type: none"> - de longue durée d'action - contre-indiqué au cours du 3^{ème} trimestre du fait de la compétition qu'ils entraînent avec les sites foetaux de la bilirubine. <p>Ceci entraîne une hyper-bilirubinémie foetale, et donc un ictère</p> |
| Tétracyclines | <ul style="list-style-type: none"> - contre-indiquées au cours de la grossesse du fait du risque de mauvais fonctionnement du foie qu'elles entraînent chez la mère et des malformations foetales, - l'action chélatrice des tétracyclines peut entraîner une hypoplasie dentaire définitive chez l'enfant. |
| Triméthoprim-sulfaméthoxazole | <ul style="list-style-type: none"> - utilisée à tout moment de la grossesse sans aucun risque tératogène rapporté - cependant le triméthoprim pourrait en théorie être à éviter au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse du fait de son activité antagoniste sur l'acide folique. |

Tableau 12 : Les antibiotiques contre indiqués pendant la grossesse [30].

| Condition | Antibiotique | Dosage | Commentaires |
|-----------------------------------|---|--|---|
| Bactériurie asymptomatique | Agents considérés comme sécuritaires | | |
| | Amoxicilline | 3 g 1 dose 3 g BID x 1 jour 2 g 1 dose plus 1 g Probenecide* 250 mg TID x 7 jours | bien toléré de plus en plus utilisé au cours de la grossesse, forte concentration urinaire, sécuritaire et efficace |
| | Ampicilline | 250-500 mg QID x 14-21 jours | largement utilisé, apparition de résistance bactérienne; le développement d'une vaginite à candida est une suite classique |
| | Pénicilline V | 500 mg QID | utilisée moins fréquemment, atteint d'excellents taux urinaires |
| | Céphalexine | 2 g 1 dose 3 g 1 dose 2 g 1 dose + 1 g Probenecide* 500 mg QID x 6 jours | largement utilisé |
| | Cefaclor | 500 mg QID x 6 jours | plus efficace contre les Gram moins |
| | Amoxicilline + ac. clavulanique | 250 mg / 125 mg TID x 7 jours | cher; protège l'amoxicilline des dégradations par les bêta- lactamases; augmente le spectre d'action |
| | Agents à utiliser avec précaution | | |
| | Nitrofurantoïne | 100 mg QID x 7 jours 50-100 mg QID x 14-21 jours 200 mg x 1 jour 100 mg QID x 3 jours | risque d'anémie hémolytique chez la mère en cas de déficience en G ₆ PD |
| | Sulfizoxazole | 1 g suivi de 0,5 g QID x 7 jours 1 g QID x 14-21 jours | risque foetal d'ictère et d'anémie hémolytique si utilisé au 3 ^{ème} trimestre. |
| Triméthoprim- sulfaméthoxazole | 2 g 1 dose TMP 320 mg / STP 1,600 mg x 1 dose | taux de guérison inférieur déconseillé au 1 ^{er} trimestre de la grossesse; risque tératogène | |
| Cystite | Ampicilline | 250-500 mg QID x 14-21 jours | bien toléré |
| | Sulfizoxazole | 1 g QID x 14-21 jours | ictère du nouveau né si donné proche du terme |
| | Nitrofurantoïne | 50-100 mg QID x 14-21 jours | anémie hémolytique en cas de déficience en G ₆ PD |
| Traitement prophylactique | Ampicilline | 250 mg BID | |
| | Nitrofurantoïne | 100 mg au coucher | risque d'anémie hémolytique du nouveau né |

QID : 4 fois par jour. TID : 3 fois par jour. BID : 2 fois par jour
 Probenecide : utilisé ici en tant qu'adjuvant à la pénicillinothérapie pour prolonger la pénicillinémie et la
 céphalosporinémie.

Tableau 13 : Traitement des infections urinaires [21].

| | |
|--|---|
| Signes cliniques (+) et bandelettes nitrite (-) | <i>évoque des cocci Gram positif</i> Antibiothérapie probabiliste = Augmentin (Amoxicilline + inhibiteur bêta-lactamases). <i>Actif sur :</i> Staphylococcus aureus meti S (SAMS), Streptocoques B, Entérocoques |
| Signes cliniques (+) et bandelettes nitrite (+) | <i>évoque un Bacille à Gram négatif</i> Antibiothérapie probabiliste = Céphalosporine (C3G) Cefotaxime = CLAFORAN Ceftriaxone = ROCEPHINE <i>Actif sur :</i> E coli Proteus mirabilis (indol-) Klebsielle non sécrétrice de bêta-lactamase à spectre étendu (=BLSE) Seules les souches hospitalières (responsables d'infections nosocomiales : Proteus indol (+), Klebsielle produisant une BLSE) nécessitent une antibiothérapie avec des C3G à très large spectre. (Cefpirome = CEFROM) (Cefepime = AXEPIM) |

Tableau 14 : Antibiothérapie probabiliste (avant réception des données bactériologiques) [30].

II. RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

Les bactéries résistent aux antibiotiques par plusieurs mécanismes distincts qui peuvent se cumuler :

- Interférence avec le transport, la pénétration et le maintien de l'antibiotique dans la bactérie ; accélération de l'efflux système (ex. : porines de bacilles à Gram négatif).
- Détoxification enzymatique de l'antibiotique (ex. : bêta lactamases, acétyl-transférases modifiant les aminosides).
- Altération de la cible (ex. / S. pneumoniae et bêta lactamines), elle est due à la synthèse d'une nouvelle molécule liant les pénicillines pour laquelle les bêta lactamines n'auraient qu'une très faible affinité.
- Substitution de la cible (ex. : sulfamides, triméthoprim).
- Gènes de résistance multiple aux antibiotiques.

| Résistance aux antibiotiques des différentes bactéries urinaires | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|--------------|---------------|------------------|----------------------------|
| Organismes | % de résistance aux antibiotiques | | | | | | | |
| | Amoxicilline | Amoxicilline clavulanique | Cephalexin ^{1a} | Nitrofurantoïne | Triméthoprim | Cotrimoxazole | Gentamicin | Norfloxacine ^{1b} |
| Escherichia coli | 46 | 11 ^{2a} | 13 ^{2a} | 2 | 15 | 16 | 1 | 1 |
| Klebsiella pneumoniae | 99 | 7 ^{2b} | 15 ^{2b} | 39 | 16 | 13 | 9 | 5 |
| Staphylococcus saprophyticus | 15 | 1 | 1 | 1 | 8 | 7 | 2 | 2 |
| Proteus mirabilis | 15 | 4 | 7 | 96 | 18 | 14 | 1 | 1 |
| Pseudomonas aeruginosa | 100 | 98 | 100 | 100 | 100 | 98 | 14 ^{2c} | 8 |
| Enterococcus faecalis | 2 | 6 | 98 | 1 | 10 | 34 | 75 | 8 |

1 On peut dire que :

(a) résistance à la céphalexin est similaire à celle de la céphalotin.

(b) résistance à la ciprofloxacine est similaire à celle de la norfloxacine.

2 Différences significatives de résistance entre les pathogènes isolés des hôpitaux publics par rapport à ceux des laboratoires privés.

(a) E. coli : Amoxicilline a clavulanique 16% vs 9% ; Cephalexin 19% vs 10% .

(b) K pneumoniae : Amoxicilline clavulanique 10% vs 5% ; Cephalexin 20% vs 9%.

(c) Ps aeruginosa : gentamicine 22% vs 6%.

Tableau 15 : Résistance aux antibiotiques des différentes bactéries urinaires [25].

II.1. ORIGINE DE CETTE RESISTANCE

Elle est génétique, soit secondaire à une mutation chromosomique, soit due à l'acquisition de gènes étrangers (plasmides, transposons).

Des antibiotiques peuvent sélectionner des mutants résistants qui existent spontanément (1 sur 10⁸ bactéries), notamment si les inoculums bactériens sont importants, ce qui justifie alors l'association à un autre antibiotique.

II.2. SOURCE DES SOUCHES RESISTANTES

Elles viennent des patients eux même ou de leur environnement. Très rapidement au cours de l'hospitalisation les patients sont colonisés par une flore riche en bacilles à Gram négatif et Staphylocoques, tant au niveau pharyngé qu'au niveau intestinal.

Cette colonisation est favorisée par l'apport microbien du personnel de soins, de la nourriture et l'environnement du patient.

II.3. CAS PARTICULIER DES BETA LACTAMASES

Les pénicillinases inhibent surtout les pénicillines (aminopénicillines, carboxypénicillines, et uréidopénicillines), les céphalosporines de 1^{re} et parfois de 2^e génération. Elles sont en général de déterminisme plasmidique, donc transférables et source d'acquisition progressive de résistance, aux aminopénicillines, des entérobactéries (1965), *H. influenzae* (1974), *N. gonorrhoeae* (1976) et *N. meningitidis* (1983). Elles sont sensibles à l'action inhibitrice des inhibiteurs de bêtalactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam). Lorsqu'elles sont produites en grande quantité (multicopies des plasmides ou addition de plusieurs pénicillinases), la résistance s'étend alors aux céphalosporines de première génération et aux associations des pénicillines avec des inhibiteurs de bêtalactamases. De nouvelles pénicillinases TRi ou TEM résistants à l'action des inhibiteurs de bêtalactamases ont été décrites chez *E. coli*.

Les céphalosporinases hydrolysent les céphalosporines de 1^{re} génération, un peu moins celles de 2^e génération et de façon variable celles de 3^e génération. Les pénicillines sont hydrolysées de façon variable par ces enzymes ; en particulier les carboxypénicillines leur résistent mieux que les autres molécules. Ces céphalosporinases sont retrouvées chez les bacilles à Gram négatif responsables d'infections sévères hospitalières (*Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus indologènes*, *P. aeruginosa*, ...). Il s'agit le plus souvent de céphalosporinases chromosomiques réprimées inductibles (céphalosporinases dites de classe I). Par dérégulation, ces céphalosporinases peuvent devenir constitutives et produites en grande quantité, inactiver ainsi les céphalosporines de 3^e génération. Le céfépime et le cefpirome conservent dans ce cas leurs activités respectives. L'acquisition d'une résistance au cours du traitement par une bêtalactamine (notamment lors d'infections pulmonaires et urinaires) est due, dans un grand nombre de cas, à la dérégulation de ces céphalosporinases dites de classe I.

Des pénicillinases à "spectre étendu" ont été plus récemment décrites : ainsi, TEM 3 (céphalosporinase) à TEM 26..., SHV 2 à SHV 6, etc., notamment chez *K. pneumoniae*. Elles dérivent des pénicillinases par mutation TEM1, TEM2, SHV1 et sont en général de déterminisme plasmidique. Elles sont capables d'hydrolyser les céphalosporines de 3^{me}

génération (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) comme celles de 1^{re} et 2^e génération, les pénicillines, les monobactames et carbapénèmes. En revanche, les céphamycines (le céfotétan essentiellement) résistent mieux à leur hydrolyse ainsi que le latamoxef ; ces bêtalactamases sont sensibles aux inhibiteurs (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam).

Les autres bêtalactamases Il existe bien d'autres bêta lactamases qui n'entrent pas dans l'un des groupes décrits. Leur classification devient de plus en plus complexe.

III. SCHEMAS THERAPEUTIQUES

Les risques maternels et foetaux rencontrés au cours de l'infection urinaire gravidique rendent tout traitement obligatoire. Le but étant non seulement l'éradication de l'infection, mais aussi la prévention d'une évolution éventuelle vers l'infection urinaire haute ou des récides.

III.1. TRAITEMENT

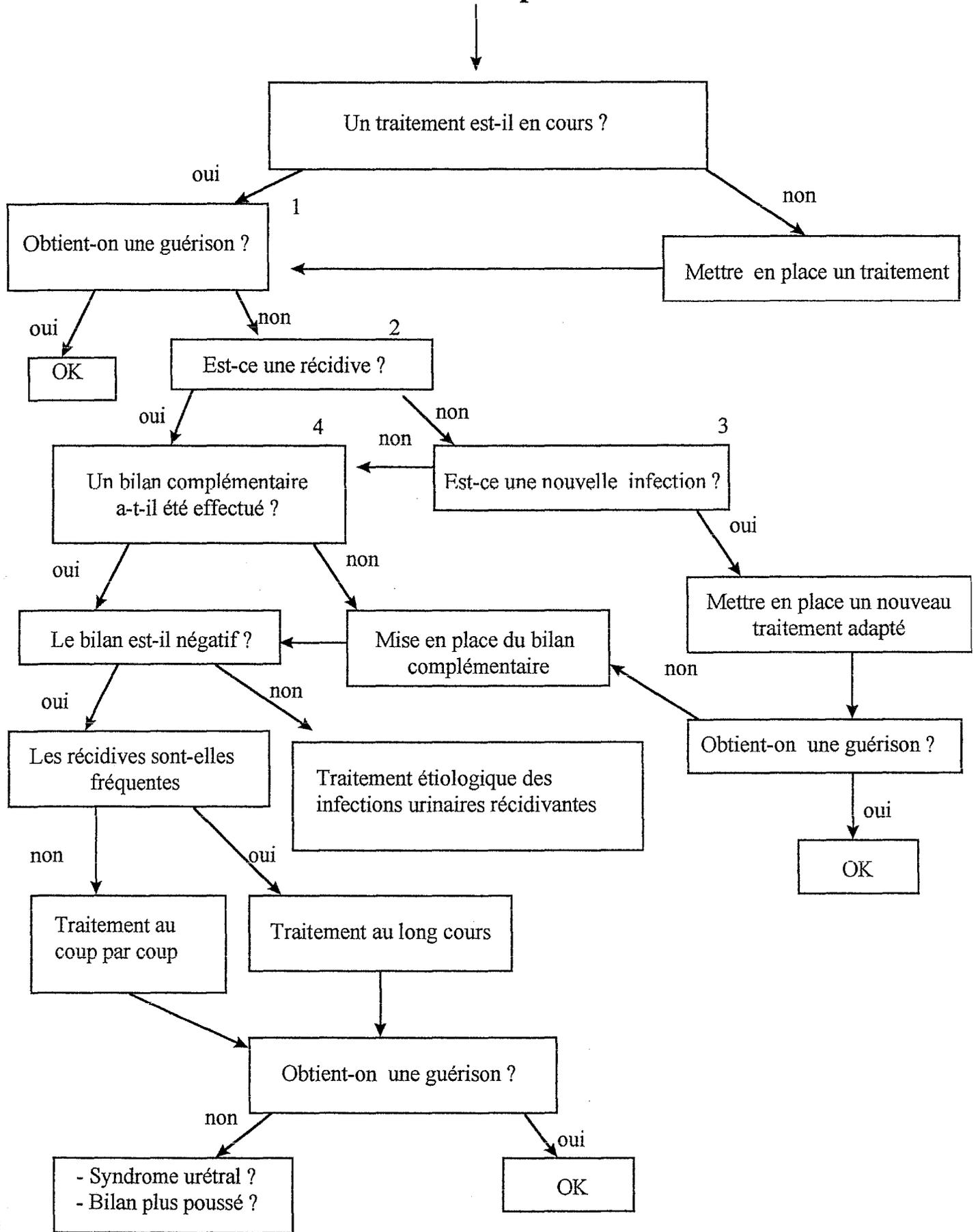
Le traitement antibiotique dans les infections urinaires chez la femme enceinte utilisera des molécules qui devront :

- être sans risque pour l'embryon et le foetus
- être actives sur les bactéries dans au moins 75% des infections urinaires basses,
- être éliminées dans les urines sous forme active,
- demeurer atoxiques et ne pas s'accumuler s'il existe une insuffisance rénale discrète.

III.1.1. Infection urinaire simple de la femme enceinte

cf. arbre décisionnel suivant

Infection urinaire simple de la femme



1) Guérison ?

- disparition des signes cliniques
- personne afebrile
- obtention d'une stérilité urinaire 48h après le début du traitement.

2) Récidive ?

Bactériurie due au même germe que l'infection précédente .

La plupart de ces récurrences apparaissent une à deux semaines après l'arrêt du traitement et sont dues à la persistance du micro organisme dans l'appareil urinaire.

Il y a donc eu échec thérapeutique .[Applied]

3) Réinfection ?

Bactériurie due à un nouveau germe par rapport à l'infection précédente.

Une réinfection peut apparaître à n'importe quel moment, quelques semaines ou quelques mois plus tard.[Applied]

4) Bilan complémentaire ?

Ce type de bilan est nécessaire afin de dépister une cause urologique à l'infection urinaire afin de la traiter et d'éviter les récurrences.

Il s'agit de :

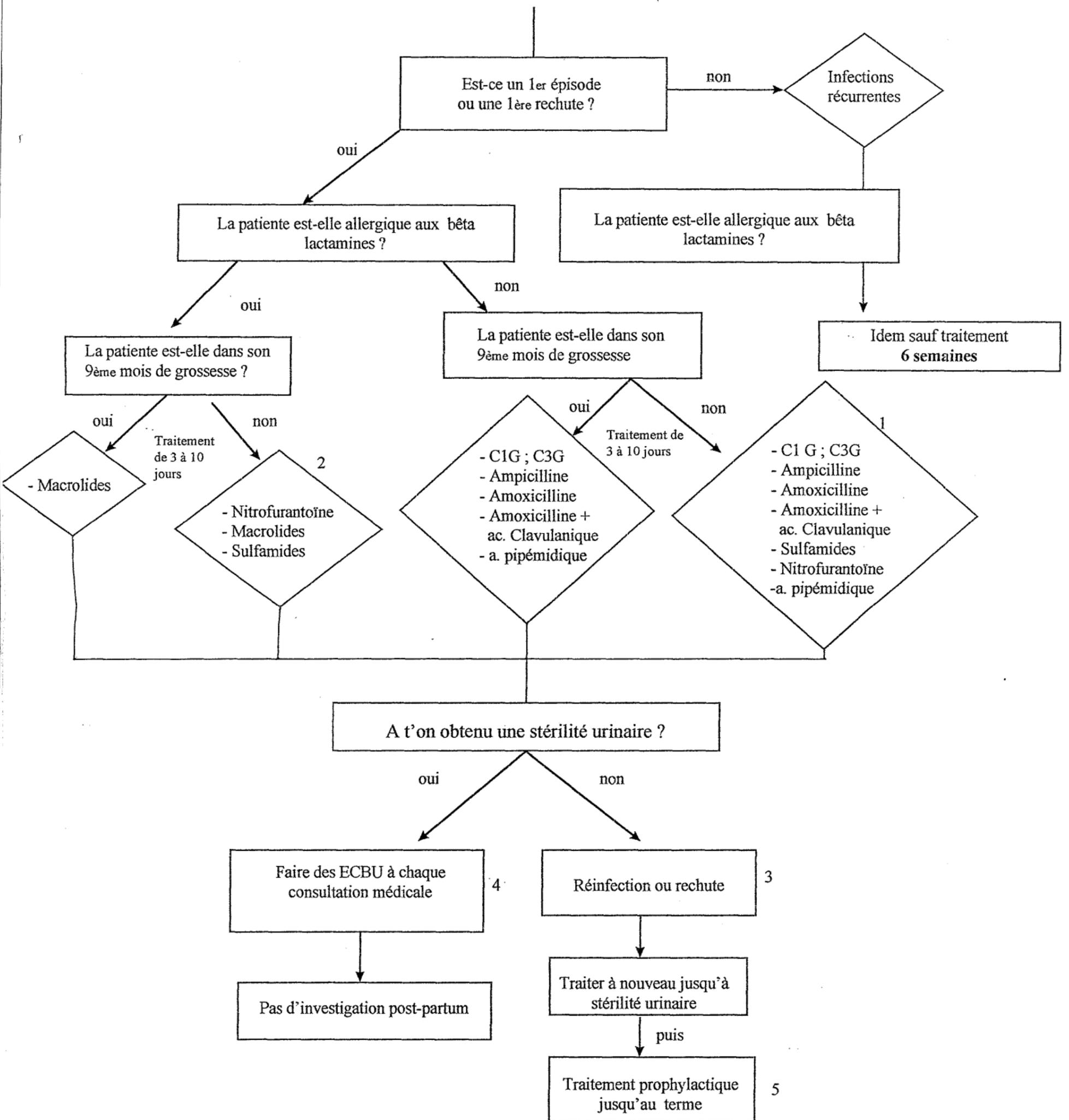
- l'échographie rénale et vésicale,
- puis des deux examens suivants qui sont rarement utilisés au cours de la grossesse :
- l'urographie intra veineuse (1 à 2 clichés pour dépister la présence éventuelle d'une lithiase),
 - la cystoscopie, utilisée en cas d'hématurie pour s'assurer de l'absence de tumeur,
- et enfin, généralement jamais utilisés au cours de la grossesse :
- l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle,
 - le bilan urodynamique (BUD)

En fait un bilan complet sera fait en post partum

III.1.2. Infections urinaires basses et cystites

cf. arbre décisionnel suivant.

Diagnostic : Infections urinaires basses et cystite



1) Posologie

Le traitement se fait sur une durée de 3 à 10 jours prescrit à leur posologies courantes pour les sulfamides, la nitrofurantoïne, les céphalosporines, et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, sauf pour les pénicillines A dont la posologie doit être plus élevée (2g pour l'amoxicilline, et 3g pour l'ampicilline) du fait d'une moins bonne absorption de ces antibiotiques chez la femme enceinte.

Ces derniers antibiotiques ont aussi actuellement une activité limitée (20 à 30 % d'E.coli résistants): leur administration en première intention en l'absence des résultats de l'antibiogramme est donc à déconseiller.[44]

Avant l'antibiogramme, un traitement probabiliste peut-être mis en place. La probabilité d'un Gram + ou d'un Gram - peut-être prédite à partir de la bandelette nitrite. Cf. tableau 14 établi selon cette réponse.

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent s'utiliser tout au long de la grossesse.

Il en est de même pour l'acide pipémidique selon certains auteurs (réunion de consensus novembre 1990), qui a l'avantage sur les pénicillines A de ne pas sélectionner d'entérobactéries résistantes dans la flore intestinale .[44]

Pour certains, la nitrofurantoïne donnée à 100mg au coucher pendant 10 jours serait tout aussi efficace que l'ampicilline, le sulphamétizole, ou la cephalexine donnée 4 fois par jour pendant 21 jours.

2) Neuvième mois de grossesse

La nitrofurantoïne peut être utilisée de façon sécuritaire au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, par contre elle doit être évitée au cours des trois dernières semaines de la grossesse du fait du risque d'hémolyse chez le nouveau né en cas de déficience en glucose 6 phosphate deshydrogénase.[23]

Il en est de même avec les sulfamides qui seront de plus à éviter au cours du premier trimestre de la grossesse.[44]

3) Causes d'une persistance de bactériurie

- souche résistante à l'antibiotique
- antibiotique non pris par le malade
- concentration urinaire insuffisante liée à l'antibiotique, ou à une insuffisance rénale
- sélection d'un mutant résistant
- infection mixte méconnue par une souche résistante au départ
- nouvelle infection
- malade sondé
- obstacle sur les voies urinaires ?

4) Chez quelles femmes faut il répéter l'examen cyto bactériologique urinaire au moins une fois par mois ?

chez les femmes ayants :

- des antécédents d'infections urinaires, avant la grossesse, au cours d'une précédente grossesse, au cours de cette grossesse.
- une uropathie préexistante
- un diabète
- une hypertension artérielle.[44]

5) Traitement prophylactique

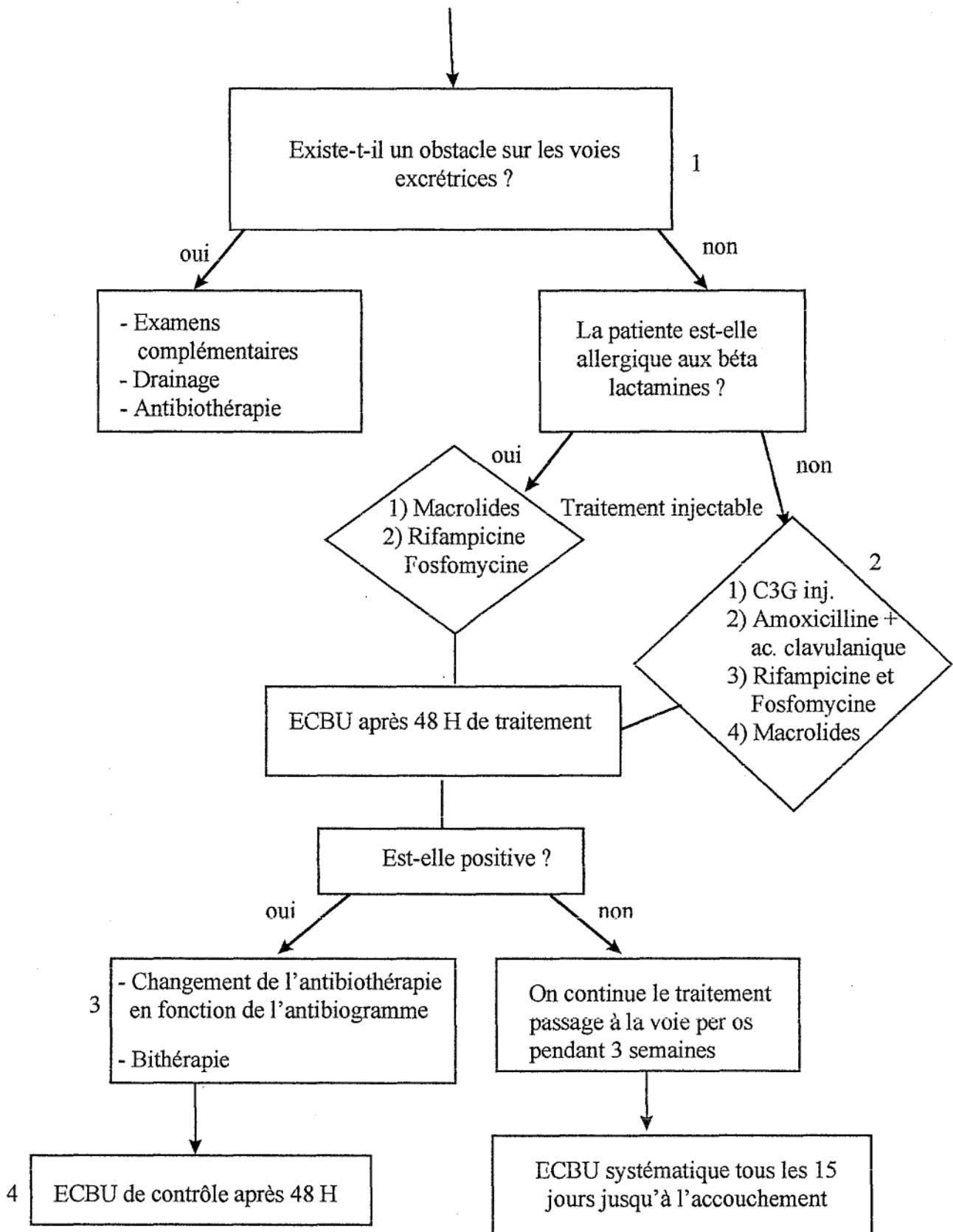
Le traitement préventif long par nitrofurantoïne est justifié chez les femmes présentant un troisième épisode de bactériurie ou un deuxième épisode de cystite.

Cependant on peut se poser la question du risque engendré par une telle prophylaxie sachant le risque d'hémolyse du nouveau né entraîné par ce type d'antibiotique lorsqu'il est utilisé au cours des 3 dernières semaines de la grossesse. De plus, les infections récidivantes semblent rester des cas exceptionnels et l'on préférera alors surveiller régulièrement la patiente à l'aide des techniques de bandelettes ou de l'ECBU.

III.1.3. Pyélonéphrite chez la femme enceinte

cf. arbre décisionnel suivant.

Diagnostic : Pyélonéphrite chez la femme enceinte



L'hospitalisation est recommandée étant donné l'état de mal être général ressenti chez les femmes atteintes ; 15 à 20% d'entre elles sont bactériémiques. De plus, elles sont le plus souvent déshydratées et incapables de tolérer une médication par voie orale à cause de leurs nausées et des vomissements.

L'hospitalisation permet surtout au 3^{ième} trimestre de grossesse la surveillance de l'évolution materno-foetale.

Le traitement associé :

- un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique comme le doliprane à 3 à 6 comprimés par jour, antispasmodiques comme le spasfon à 6 ampoules par 24h, et une cure de diurèse)
- une antibiothérapie probabiliste rapidement mise en place sans attendre les résultats de l'ECBU et de l'antibiogramme.

Cependant certains auteurs estiment que l'on ne court pas de risque déraisonnable à prendre en charge en ambulatoire une femme enceinte présentant une pyélonéphrite sans signe de septicémie ni de complication obstétricales lorsqu'elle tolère les prises orales .[22]

Afin de vérifier le bien fondé de cette démarche, 90 femmes enceintes hospitalisées pour P.N.A ont été traitées après randomisation soit par céfalexine orale (500 mg toutes les 6 heures), soit par céfalotine I.V. (1g toutes les 6 heures). Les patientes cliniquement suspectes d'état septicémique avaient été exclues, et les 13 chez lesquelles une bactériémie a été mise en évidence ont été traitées par voie intra veineuse.

Les résultats ne montrent pas de différence significative entre le groupe oral et le groupe intra veineux (91.4 et 92.9% de succès thérapeutique) et suggèrent une efficacité comparable chez les patientes non bactériémiques. Les 3 échecs thérapeutiques dans chaque groupe répondirent bien au céfamandole I.V.

Malgré son intérêt, cet avis doit être relativisé car cette étude est unique et ses conditions sont éloignées de la pratique de ville : réalisation systématique d'hémocultures, perfusion d'un litre de sérum salé isotonique dans les 4 premières heures y compris chez le groupe « oral » , prise des médicaments toutes les 6 heures.

La prudence serait donc d'hospitaliser ces femmes pendant 24 à 48 h, le temps nécessaire à l'apparition des complications.

1) Obstacle ?

L'échographie est l'examen clef qui, réalisé en urgence, va permettre de distinguer la présence ou non d'un obstacle :

- absence de dilatation, c'est à dire une dilatation calicielle inférieure à 10mm, montre l'absence d'obstacle
- dilatation calicielle importante, prouve l'existence d'un obstacle évident.[30]

Prise en charge de la pyélonéphrite aiguë chez la femme enceinte.

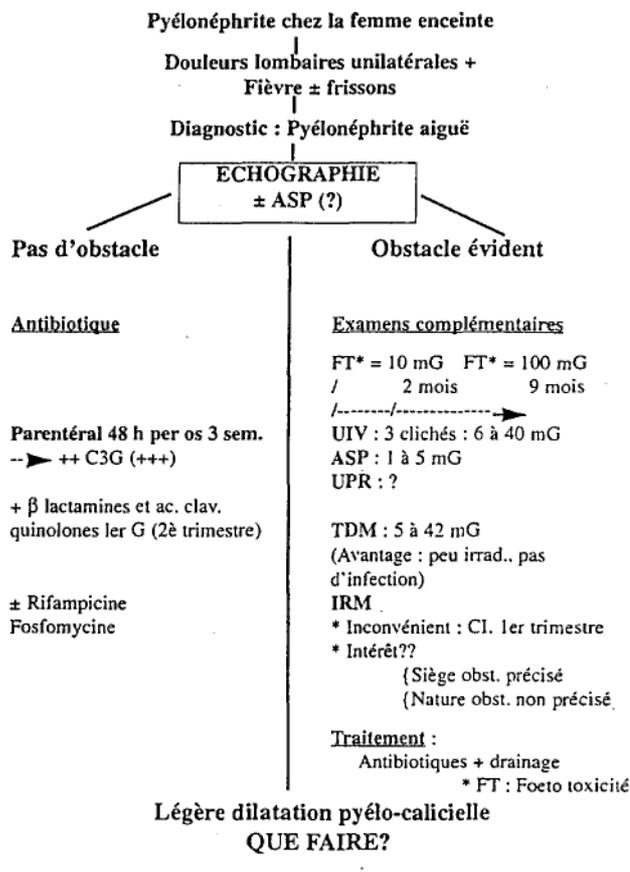


Tableau 16 : Prise en charge de la pyélonéphrite aiguë chez la femme enceinte.

2) Antibiotiques

Les antibiotiques utilisés sont surtout les C3 G injectables car il y a de plus en plus de résistances aux pénicillines A.

- Claforan (céfotaxime)
- Rocéphine (ceftriaxone) : sa place est prioritaire dans cette indication car la majorité des pyélonéphrites sont dues à une infection à bacilles Gram négatif.

Il faut donc les proposer en première intention, avec relais oral par C3G orale (oroken, cefodox).[30]

- La rifampicine et la fosfomycine ne doivent être utilisées que prudemment et uniquement au cas où l'antibiogramme ne permet pas d'autres alternatives, y associer de la vitamine K dans ce cas.

- sont formellement proscrits : les tétracyclines, les phénicolés (chloramphénicol), les sulfamides, les imidazolés, les quinolones (utilisables durant le deuxième trimestre seulement), les aminosides : ils restent contre indiqués du fait de leur ototoxicité et néphrotoxicité chez la mère et le fœtus, sauf si le pronostic vital est en jeu et que leur caractère indispensable est prouvé bactériologiquement.

Les doses d'aminosides devront alors être ajustées en fonction des taux sériques et de la clairance à la créatinine, dans tous les cas leur durée d'utilisation sera inférieure à 7 jours.[30]

Les céphalosporines de troisième génération pourront être utilisées à la place de la gentamicine chez les patients insuffisants rénaux.

3) Bithérapie

Du fait des résistances observées in vitro, l'addition d'un deuxième antimicrobien peut être nécessaire, afin d'avoir une synergie bactéricide qui permettra de réduire plus vite l'inoculum bactérien et d'obtenir une régression plus rapide de l'infection :

- association d'une pénicilline A aux céphalosporines de 3^{ème} génération, ou aux aminosides.

Le traitement pourrait donc être clamoxyl (1g trois fois par jour en IV par 24h), associé à de la gentamicine (4 mg /kg/jour) pendant 3 à 5 jours, puis relais per os 3 à 6 semaines avec clamoxyl 1.5g/j.

4) Traitement prophylactique

Des traitements prophylactiques peuvent être mis en place suite à une pyélonéphrite aiguë :

Pfau et Sacks proposent un traitement prophylactique basé sur une simple dose orale de 250 mg de cephalexin ou de nitrofurantoïne (50 mg) post-coïtal. L'efficacité d'un tel traitement est basée par la haute concentration urinaire de ces antibiotiques, et par la résistance minimale bactérienne.

Sandberg et Brorson ont aussi suivi 27 femmes qui ont été hospitalisées et traitées pour une pyélonéphrite au cours de leur grossesse. Elles ont toutes suivies un traitement prophylactique avec de la nitrofurantoïne (50 mg), de l'amoxicilline (250 mg), ou de la cephalexine (250 mg) pris tous les soirs au coucher. Il n'y a eu aucune récurrence chez aucune d'entre elles, sachant que le traitement prophylactique a été continué jusqu'à un mois après l'accouchement.[34]

Cependant d'autres études ont été faites démontrant qu'il n'y a aucune différence dans l'incidence d'infections récurrentes entre deux groupes randomisés, dont l'un a reçu de la nitrofurantoïne et l'autre une surveillance clinique étroite qui consiste en une visite tous les 15 jours jusqu'au terme de la grossesse. Au cours de ces visites une ECBU était effectuée. La deuxième méthode est apparue comme étant la plus efficace, étant donné que la compliance au traitement dans le premier groupe laissait souvent à désirer .

III.1.4. Traitement court et dose unique

Plus récemment des traitements de courte durée, soit des traitements de trois jours, ainsi que des traitements à dose unique ont été mis à l'étude.

Le traitement de trois jours a l'avantage d'être mieux toléré que le traitement traditionnel. Le traitement minute ou à dose unique est quant à lui plus controversé au cours de la grossesse, et l'on manque de recul par rapport à un tel choix thérapeutique.

Cependant pour beaucoup, le traitement minute serait un traitement de choix.[8]

a. les avantages d'un traitement minute

- Il serait appréciable de donner à une femme enceinte la plus petite dose d'antibiotique effective.[1]
- On obtient une meilleure compliance au traitement du fait de la dose unique.[21]
- On obtient une meilleure tolérance au traitement :surtout pour les candidoses vaginales.[21]
- On a une diminution du coût du traitement.[21]
- On a une diminution du risque de sélection des germes résistants : le traitement court a un impact minime sur la flore fécale.

b. Les inconvénients du traitement minute

- En cas de méconnaissance d'une atteinte rénale, le traitement minute risque de masquer, sans éradiquer complètement une pyélonéphrite latente, d'où un risque majoré de PNA.
- Un risque d'intolérance digestive aiguë a été observée chez certaines patientes, entraînant une diminution de l'absorption du médicament, et une inefficacité thérapeutique.
- Des considérations pharmacologiques seront à bien prendre en compte, car il est très important de bien choisir le type de molécule à utiliser.

c. Le choix de l'antibiotique

L'élimination urinaire des produits utilisés dans les traitements minutes doit être prolongée.

Il s'agit : (tableau 13)

- fluoroquinolones (Ofloxacin ou Pefloxacin monodose à la dose de 400mg)
- cotrimoxazole (Bactrim forte : 3 comprimés)
- fosfomycine trométalol (Monuril 3 grammes)

Les fluoroquinolones et le cotrimoxazole sont contre indiqués au cours de la grossesse.

Nous allons donc utiliser :

- Les bêta-lactamines : ampicilline, amoxicilline (+/- acide clavulanique), céphalosporines de première génération
- Les antibactériens urinaires : tel que la nitrofurantoïne, l'acide pipémidique, les sulfamides.

- La fosfomycine trométalol : la prise se fera au coucher, sans boire pour mieux agir au cours de la nuit sur les urines stagnantes.

d. Discussion

Le traitement court et le traitement minute ont donc l'avantage de réduire le risque d'effet secondaire sur la mère et le fœtus étant donné qu'ils sont exposés à une dose moindre. On observe aussi une diminution des souches résistantes et du coût du traitement.

De plus, il n'existerait pas de différence significative entre les trois modalités de traitement .

Les taux de guérison sont identiques(80%).

D'après Jakobi et Al les taux de guérison d'une bactériurie asymptomatique est de 85% avec un traitement minute de 3 g d'amoxicilline ou de 2 g de céphalexin.[8]

On observerait aussi un taux de guérison de 75 à 85% avec les nitrofuranes, et de 77 à 94% avec la fosfomycine.[38 bis]

Cette activité comparable se traduit tant par l'efficacité immédiate que sur le taux équivalent de réinfection.

Il faut cependant retenir que si le traitement minute a été assez bien investigué pour la bactériurie asymptomatique, peu d'études ont été menées dans le cas de la cystite de la femme enceinte.[1, 23]

Les traitements minutes seront donc réservés au traitement des infections urinaires basses, et chez les patients n'ayant aucune anomalie urologique.[8]

Dans les conditions citées précédemment, ce type de traitement semble être de plus en plus sécuritaire d'autant plus qu'en cas d'échec, il est toujours possible de repasser au traitement conventionnel sur 10 à 14 jours.[21]

IV- TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Il est justifié jusqu'à la fin de la grossesse chez les femmes présentant un 3^{ème} épisode de bactériurie, ou une 2^{ème} épisode de cystite, ainsi que lors de la présence d'anomalies organiques ayant entraîné une PNA sévère.

Du fait du risque de rechute, deux attitudes sont proposées :

- Ces patientes devront être suivies de manière régulière et sérieuse par un examen aux bandelettes tous les mois ou deux fois par mois et une ECBU sera réalisée au moindre signe d'infection.

- Une prophylaxie continue (en une seule prise le soir au coucher), ou discontinuée (journalière, post-coïtale, une semaine sur deux, ou 10 à 20 jours par mois) par un antibactérien urinaire telle que la nitrofurantoïne ou une bêta lactamine pourra être mise en place. La dose retenue est toujours faible, égale au quart ou au tiers de la dose journalière curative.

La tolérance de la prophylaxie continue est loin d'être toujours bonne. Les interruptions de traitement sont donc non négligeables à cause des effets indésirables tels que nausées et troubles digestifs avec les nitrofuranes, candidose vaginale avec les céphalosporines.

Le but du traitement d'entretien est de permettre la restauration de la paroi vésicale par l'absence d'infection, mais son avantage n'est pas formellement démontré par rapport à une surveillance régulière de la bactériurie.

V- BILAN DU POST-PARTUM :

Il doit être systématique et réalisé 3 mois après l'accouchement. Ce délai paraît nécessaire pour obtenir une restitution ad. integrum de la voie excrétrice, en particulier la disparition de la dilatation.

Ce bilan comprend obligatoirement une urographie intraveineuse et une cystographie rétrograde qui doivent être systématiques en cas de pyélonéphrite grave et de [12] cystite récidivante.

Il est indispensable pour la recherche d'une cause organique pouvant nécessiter un traitement chirurgical [12].

LE ROLE DU PHARMACIEN

Les infections urinaires sont des infections courantes chez la femme à tout âge.

En tant qu'officinaux nous sommes donc souvent confrontés à ce type de pathologie et de ce fait amenés à donner différents conseils :

- au cours de la prophylaxie des infections urinaires
- avant la mise en place d'un traitement
- au cours du traitement
- après un traitement

et tout particulièrement chez la femme enceinte.

• **Tout d'abord, dans le cadre de la prophylaxie** des infections urinaires ; des ECBU sont réalisées régulièrement chez la femme enceinte afin de surveiller toute apparition éventuelle d'une bactériurie asymptomatique. Or, c'est à la pharmacie que la patiente va venir chercher son flacon d'ECBU, ce qui nous permettra de lui expliquer :

- pourquoi l'on fait un tel examen (nous allons donc commencer à la sensibiliser sur les infections urinaires au cours de la grossesse).

- les bonnes pratiques de prélèvements d'urines :

- de préférence sur la première miction matinale après une toilette vaginale soignée
- recueil du deuxième jet d'urine, le premier jet servant uniquement à laver l'urètre

(dont les premiers centimètres sont volontiers colonisés par les différents germes vaginaux)

- lèvres maintenues écartées.

- les bonnes conditions de conservation du prélèvement

- conservation la plus courte possible
- à 4°C

ceci afin d'éviter toute croissance bactérienne qui pourrait venir fausser le résultat.

• **Ensuite, avant la mise en place d'un traitement**, notre rôle sera de guider toute femme enceinte présentant des signes d'infections urinaires, vers un médecin. En effet, cette

pathologie peut-être considérée comme bénigne vu sa fréquence et ses signes paucisymptomatiques proches de ceux engendrés par la grossesse elle-même.

De ce fait elle peut-être négligée par la parturiente ; ou encore, c'est la crainte d'une prise médicamenteuse qui peut l'amener à négliger ces différents signes.

Nous devons donc expliquer à notre patiente l'importance d'une visite médicale, afin de vérifier l'absence de lithiase urinaire, et de permettre la mise en place d'un traitement antibiotique adapté.

Il sera important d'insister sur le bénéfice d'un tel traitement en expliquant les risques encourus par la mère et le fœtus en cas d'abstention thérapeutique.

En l'occurrence notre but sera de rassurer la patiente sur sa pathologie et sur la prise médicamenteuse qui va suivre.

• **Au cours du traitement**, la patiente venant retirer son ordonnance, nous pourrons intervenir à nouveau en insistant sur la compliance au traitement, et sur les différents conseils hygiéno-diététiques à suivre, qui serviront par la suite à diminuer toutes récurrences éventuelles.

Conseils hygiéno-diététiques

- Prise de liquide : boire 1,5 l / jour pour assurer des mictions régulières pas trop espacées (5 ou 6 par jour au moins), sans toutefois entraîner une dilution excessive des urines qui diminuerait la concentration des produits administrés et nuirait à l'efficacité des médicaments.

- miction post coïtale souhaitable, cela permet d'éviter la migration des micro-organismes par voie ascendante

- hygiène périnéale et vaginale à l'eau et au savon en s'essuyant d'avant en arrière.

Il faut noter qu'il est indispensable de respecter la physiologie féminine, l'acidité de la flore vaginale (flore de Doderlein), si elle n'est pas perturbée, assure naturellement la protection de l'organisme contre les agressions microbiennes. L'usage excessif de produits d'hygiène intime provoque un déséquilibre de la flore vaginale et vulvaire, favorisant la prolifération de micro-organismes potentiellement pathogènes.

L'utilisation répétée de produits trop agressifs peut provoquer des infections gynécologiques et dermatologiques.

Par contre, un manque d'hygiène peut bien entendu être à l'origine lui aussi d'infections. De ce fait, il est conseillé de ne pratiquer qu'une fois par jour une toilette à l'eau et au savon.

- Correction alimentaire des troubles du transit intestinal.

- Autres éléments favorisant le développement d'infections :

- sous vêtements en fibres synthétiques,

- sports traumatisants ou irritants pour la région périnéo-vulvaire. Ces éléments favorisent la transpiration, la macération, donc la multiplication de germes.

- L'utilisation de certains médicaments : les psychotropes et les antispasmodiques perturbent la fonction cystéo-urétrale par leurs effets anti-cholinergique. L'abus de laxatifs irritants peut aussi provoquer des lésions à l'origine d'infections urinaires récidivantes.

THESE SOUTENUE PAR : **Isabelle POTIER**

TITRE : **TRAITEMENT DES CYSTITES ET PYELONEPHRITES
CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

CONCLUSION

Le rôle de la grossesse dans l'apparition d'une infection urinaire est discuté.

En effet, la grossesse favorise les infections urinaires et potentialise les risques par la stase urinaire qu'elle provoque, ainsi que par la diminution de la réponse immunitaire. Par contre certains pensent qu'il est faux d'affirmer que l'infection urinaire est plus fréquente chez la femme enceinte, car cela banalise l'infection urinaire de la grossesse dont la fréquence varie de 5 à 10% comme celle de l'infection urinaire de la femme jeune.

La grossesse ne jouerait donc que le rôle de facteur révélateur, d'atteintes rénales latentes dont les modifications des voies excrétrices favorisent les complications infectieuses, ou de la présence de reflux insoupçonnés.

Malgré tout, l'infection urinaire asymptomatique ou paucisymptomatique de la femme enceinte ne doit pas être considérée comme banale, car même si ce type clinique d'infection correspond le plus souvent à une infection basse vésicale, elle peut toutefois être à l'origine d'une pyélonéphrite aiguë, ou d'une pyélonéphrite latente. Le caractère paucisymptomatique de la cystite est habituel au cours de la grossesse, se résumant à quelques vagues brûlures ; la pollakiurie n'ayant plus grande signification. Le médecin doit donc pratiquer un interrogatoire orienté, car il y a peu de plainte de la part de la femme enceinte.

La pyélonéphrite aiguë gravidique est un accident sérieux qui doit selon certains auteurs, conduire à l'hospitalisation de la femme enceinte.

Cette attitude paraît excessive malgré le risque d'accouchement prématuré, en revanche, la pyélonéphrite aiguë gravidique appelle un traitement rapide, au mieux après recueil de l'urine pour un examen cytbactériologique.

• Cet examen cyto bactériologique de l'urine devrait être systématique au cours de la surveillance de toute grossesse. C'est le seul examen qui permette le dépistage des infections asymptomatiques et qui est facile à réaliser et peu coûteux.

Une ECBU par trimestre à l'occasion des consultations obstétricales du début de la grossesse, puis au 5^{ème} et 6^{ème} mois, et environ 2 semaines avant la date prévue du terme, paraît assurer une surveillance urinaire théorique correcte.

• Un bilan urologique un mois après l'accouchement est nécessaire afin de contrôler l'urine en cas d'infection urinaire récidivante chez les patientes ayant eu plusieurs pyélonéphrites aiguës. Il est prudent de refaire l'échographie rénale et une radiographie de l'abdomen sans préparation entre la quatrième et la sixième semaine suivant l'accouchement, dans la crainte d'un obstacle des voies urinaires non dépisté.

Une des questions que l'on peut se poser est : quelles sont les séquelles des infections urinaires chez la parturiente ?

La réponse n'étant peu ou pas connue, cela marque bien l'intérêt du bilan post-partum.

Il est donc important de s'intéresser à cette pathologie pour prévenir les séquelles et les complications, ainsi que pour traiter les uropathies sous-jacentes.

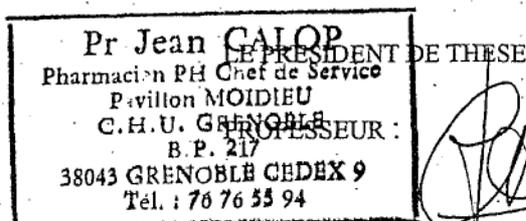
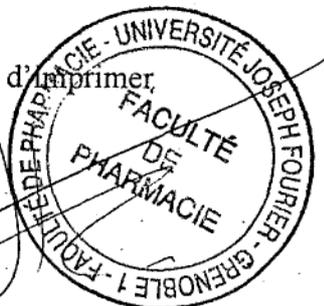
En tant que pharmacien, nous avons notre rôle à jouer :

- pour inciter la personne à consulter un médecin, l'infection urinaire étant souvent considérée comme une infection bénigne qui se résout par elle même,
- pour rassurer la patiente sur une prise médicamenteuse donc d'antibiotique, et insister sur l'importance du traitement et de sa compliance,
- et pour la conseiller sur les différentes mesures hygiéno-diététiques à prendre.

Vu et permis d'imprimer,
Grenoble, le

LE DOYEN

A. FAVIER



BIBLIOGRAPHIE

- 1 BAILEY R.R.
Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women.
Infection 1994, 22, Suppl. 1, S47-S48.
- 2 BERGOGNE-BEREZIN E., DELLANONICA P.
Antibiothérapie en pratique clinique : femme enceinte
Abrégés, Ed. Masson 1995, 374-381.
- 3 BERKOVITCH M., PASTUSZAK A., GAZARIAN M.
Safety of the new quinolones in Pregnancy
Obstet & gynecol 1994, 84, 4, 535-538.
- 4 BISSIN A.
Formation continue.
Le Moniteur des Pharmacies N°2203 du 1/3/97, 23-24.
- 5 BOURGET Ph., DECHELETTE N., FERNANDEZ H., QUINQUIS DESMARIS V.
Disposition of ornidazole and its metabolites during pregnancy.
J. Antimicrobial Chemotheray 1995, 35, 691-696.
- 6 BRIGGS CG., FREEMAN RK, YAFFE ST.
A reference Guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation
Williams et Wilkins, Baltimore 1994.
- 7 CHAMPETIER D.
Infections de l'appareil urinaire : épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic,
évolution, traitement.
Impact Internat, janvier 1997, 16, 253-258.
- 8 CUNNINGHAM F.G., LUCAS M.J.
Urinary tract infections complicating pregnancy.
Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology 1994, 8, 2, 353-373.

- 9 DOUBOVETZKY J.
Quelles bactériuries asymptomatiques traiter ?
La revue Prescrire 1992, 12, 116, 143-144.
- 10 DUFFIELD P.
Managing urinary tract infections. Part 1: Diagnosing and treating adults.
AJN September 1996, 96, 9, 16B-16D.
- 11 FAKHOURY G.F., DAIKOKU N.H., PARIKH A.R.
Management of severe hemorrhagic cystitis in pregnancy: A report of two cases.
J. Reproductive Medicine 1994, 39, 6, 485-488.
- 12 FIGUEROA A.J., STEIN J.P., CUNNINGHAM J.A., GINSBERG D.A.,
SKINNER D.G.
Xanthogranulomatous pyelonephritis in a pregnant woman: a case report and review
of the literature.
Urology 1996, 48, 2, 294-297.
- 13 FRENEY J., RENAUD F., HANSEN W., BOLLET C.
Manuel de bactériologie clinique.
2ème Ed. Elsevier collection Option Bio.1994, 2, 1102-1103 ; 3, 1141-1165.
- 14 GIRAUD J.R., TOURNAIRE M.
Surveillance et thérapeutique obstétricales,
Les Abrégés, Ed. Masson 1982, 5-8.
- 15 GRAHAM J.M., BLANCO J.D., OSHIRO B.T., MAGEE K.P.
Gentamicin levels in pregnant women with pyelonephritis.
American journal of Perinatology 1994, 11, 1, 40-41.
- 16 GRIO R., PORPIGLIA M., VETRO E., ULIGINI R., PIACENTINO R., MINI D.,
MARCHINO G.L.
Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: maternal and fetal complications.
Panminerva Med. 1994, 36, 198-200.

- 17 GUIBERT J.
Cystite aiguë de la femme : physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement.
Impact Internat, décembre 1995, 4, 79-85.
- 18 GUIBERT J.
Prophylaxie des inf. urinaires récidivantes.
Méd. Mal. infect. 1991, 21, 160-167.
- 19 HEIKKILA AM., ERKKOLAR U.
The need for adjustment of dosage regimen of penicillin during pregnancy.
Obstet & gynecol 1993, 81, 919-921.
- 20 HERMANN H., LIER J.F.
Précis de physiologie, Ed. Masson 1979, 2.
- 21 HODGMAN D.E.
Management of urinary tract infections in pregnancy.
J. Perinat Neonatal Nurs 1994, 8, 1, 1-11.
- 22 JUILLARD J.
Pyélonéphrite aiguë et grossesse.
La revue Prescrire 1991, 11, 190, 379-380.
- 23 KIM E.D., SCHAEFFER A.J.
Antimicrobial therapy for urinary tract infections.
Seminars in Nephrology 1994, 14, 6, 551-569.
- 24 KOREN G.
Use of the new quinolones during pregnancy.
Canadian Family Physician 1996, 42, 1097-1099.
- 25 KORMAN T.M., LINDSAY GRAYSON M.
Treatment of urinary tract infections.
Australian Family Physician 1995, 24, 12, 2205-2211.

- 26 LABORATOIRE BAYER
Les bonnes Pratiques de l'analyse urinaire par bandelette.
Document Bayer p.9, 14-20.
- 27 LENG J.J., GAILLAC D., WEYGANDT J.M., GERBER G., GUILLAUME S.
Pharmacocinétique trans-placentaire.
Pharmacologie période néo-natale, 1842-1845.
- 28 MAILLARD F., BREART G., UZAN S., et le Groupe d'Etude du Dépistage
de l'Infection Urinaire.
Evaluation des tests urinaires rapides à la bandelette réalisés par la femme enceinte
dans le dépistage de l'infection urinaire.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1994, 23, 909-913.
- 29 MARCHAL G., HOFF X., PAILLER J.L., PERROT M.
Connaissance du corps humain.
Science de l'homme Ed. Epigones 1988, 284-290.
- 30 MAUROY B., BEUSCART C., BISERTE J., COLOMBEAU P., CORTESSE A.,
DELMAS V., FENDLER J-Ph., MANGIN Ph., MOUTON Y., TOSTAIN J.
L'infection urinaire chez la femme enceinte.
Progrès en Urologie 1996, 6, 607-622.
- 31 MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J.
Infections urinaires : pyélo-urétéro-cystites et pyélonéphrites.
Précis d'obstétrique, 5^{ième} Ed. Masson 1993, 441-446.
- 32 MONTEGRE M., BOUTONE
Les syndromes urinaires infectieux,
Lyon pharmaceutique 1993, 44, 4, 231-250.
- 33 MOUTON Y., DEBOSCKER Y., DUBREUIL L., THABAUT A.
Antibiotiques, Antiviraux, Anti-infectieux.
Ed. J. Libbey, Eurotext 1997, 30-32, 55-58.

- 34 PLATTNER M.S.
Pyelonephritis in pregnancy.
J. Perint. Neonatal Nurs 1994, 8, 1, 20-27.
- 35 PUECH F., BLANC B.
Pharmacologie de la grossesse.
Les 23^{ème} journées nationales, Poitiers Ed. Arnette de N.J. Boutroy 1993, p.25-35.
- 36 Revue M.P.L. 1920 du 12/01/91 Médicaments et grossesse, p.63-65.
- 37 La revue Prescrire 1993, 13, 129, 267.
Variations biologiques durant la grossesse.
- 38 La revue Prescrire 1991, 11, 110, 423-428
Attention aux médicaments en fin de grossesse !
- 38^{bis} Revue médecine maladie infectieuse 1991, 21, 142-148
La bactériurie de la femme enceinte : quand et comment la traiter ?
- 39 ROMOSAN I.
Clinical and histological criteria defining the diagnosis of active chronic pyelonephritis
in pregnancy.
Clinical Nephrology 1995, 43, 3, 205-207.
- 40 RYCKELYNCK J.Ph.
L'intérêt des bandelettes urinaires.
Actualités Pharmaceutiques 1992, 297, 24-26.
- 41 SAULNIER J.L., MAURAIN C.
Médicaments, grossesse et allaitement " Ed. 1987, 18-43, p.62-71, p.164-183.
- 42 SCHNEIDER P.F., RILEY T.V.
Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections: epidemiological data from
Western Australia.
European Journal of epidemiology 1996, 12, 51-54.

- 43 TCHOBROUSKY C., GODEAU P., HERSON S., PIETTE J-C.
Modifications physiologiques de l'organisme gravide.
Gynécologie et médecine de la femme enceinte. Traité de Médecine, 3^{ème} ed.
Médecine-Sciences Flammarion 1996.
- 44 TCHOBROUSTKY C., OURY J-F.
Prendre en charge et traiter une femme enceinte.
Ed. Arnette Blackwell 1995, 21, 195-202.
- 45 VANDER A.J., SHERMAN J.H., LUCIANO D.S., BRIERE R.
Physiologie humaine 3^{ème} édition.
Ed. Chenelière / Mc Graw-Hill.
- 46 ZECH P., PERRIN P., LAVILLE M.
Néphrologie urologie.
Ed. Medsi, Mc. Grawhill 1990, 196-199.

Et avec l'aide des livres pharmaceutiques usuels :

Le Vidal 1998

Le Doroz 1998

Les fiches de transparences 1997 de l'agence du médicament

Maur Neuman

Vade-Mecum des antibiotiques

5^e Edition 1990 Ed. Maloine p.611-621.

Applied Therapeutics :

Edition 1995 Edited by : Llyod Yee Young, Mary Anne-Koda-Kinble

Chap. 63, 63.1-63.19.

GLOSSAIRE

Anémies aplasiques :

Anémie due à une insuffisance de production des précurseurs des érythrocytes dans la moelle osseuse, souvent associée à une diminution de la production des autres cellules du sang.

Anémies hémolytiques :

Anémie liée à une destruction excessive d'érythrocytes dans le sang (hémolyse), soit par fragilité anormale des globules soit par une action nocive sur les érythrocytes (iatrogène).

Drainage :

Procédé consistant à faire écouler des liquides contenus dans une plaie, un organe creux ou une cavité pathologique, au moyen d'un tube ou de mèches qu'on laisse en place plus ou moins longtemps.

Dysurie :

miction difficile ou douloureuse, généralement en rapport avec une affection du segment inférieur des voies urinaires : cystite, urétrite, rétrécissement urétral.

Hypoplasie dentaire :

Diminution de la masse dentaire par suite d'une insuffisance du nombre des cellules qui constituent ses tissus.

Lithiase rénale :

Formation de calculs dans les bassinets à partir de substances qui sont normalement dissoutes dans l'urine (oxalates, urates, acide urique, phosphates, etc...). Elle peut se manifester par des douleurs (coliques néphrétiques).

Lithiase urinaire :

Présence de calculs dans les voies urinaires

Lithiase vésicale :

Présence dans la vessie de calculs de même composition que les calculs rénaux. Cette lithiase est favorisée par la stase urinaire et l'infection et se traduit cliniquement par des douleurs vésicales, surtout lors de la miction, un besoin fréquent d'uriner et la présence de sang dans les urines.

Méso :

Repli du péritoine qui relie un viscère à la paroi de l'abdomen ou l'attache à un autre organe.

Méthémoglobine :

Produit d'oxydation de l'hémoglobine dans lequel le fer, qui est passé de l'état ferreux à l'état ferrique, a perdu son pouvoir de fixer l'oxygène.

Méthémoglobinémie :

Présence de méthémoglobine dans le sang. La méthémoglobinémie peut-être importante au cours de certaines intoxications par des corps oxydants ou en cas de déficit congénital d'enzymes réductrices de l'hémoglobine.

Pollakiurie :

Emission fréquente de petites quantités d'urine.

Urée sanguine :

L'urée est une substance organique, synthétisée dans le foie à partir de l'ammoniac, pour passer dans le sang, et être ensuite éliminée par l'urine (clairance 75 ml/mn) son taux sanguin augmente dans les affections rénales.

**Tuberculose
urogénitale :**

Infection urogénitale due au bacille tuberculeux (bacille de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis*).

