Rôle du pharmacien d'officine devant une infection urinaire récidivante

Antoine Duprez

▶ **To cite this version:**

Antoine Duprez. Rôle du pharmacien d'officine devant une infection urinaire récidivante. Sciences pharmaceutiques. 1987. dumas-01969572

HAL Id: dumas-01969572

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01969572

Submitted on 4 Jan 2019

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

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

1er Exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1987

n° 7083

ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DEVANT UNE INFECTION URINAIRE RECIDIVANTE

THESE présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE et MEDICALE de GRENOBLE, pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE, par

Antoine DUPREZ

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 10 Décembre 1987 devant:

M. le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury

M. Y. SION, Pharmacien

M. J.M. DESSAINT, Docteur en Médecine

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1987

ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DEVANT UNE INFECTION URINAIRE RECIDIVANTE

THESE présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE, TECHNOLOGIQUE et MEDICALE de GRENOBLE, pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE, par

Antoine DUPREZ

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 10 Décembre 1987 devant:

M. le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury

M. Y. SION, Pharmacien

M. J.M. DESSAINT, Docteur en Médecine

A mes parents,

qui ont permis l'aboutissement de mes études.

A mon frère, à ma soeur.

A mon père,

qui a eu la gentillesse, la patience d'entrer cette thèse dans son micro-ordinateur (AMSTRAD PC 1512), et de la reproduire sur son imprimante (OKIMATE 20).

A mes amis.

A vous lecteur,

qui allez parcourir cette thèse.

A Monsieur le Professeur J. ROCHAT,

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Grenoble,

qui a spontanément accepté de présider cette thèse et m'a prodigué de précieux conseils. Qu'il trouve, ici, l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Monsieur Y. SION,

Pharmacien,

qui m'a encouragé et guidé pas à pas dans la conception et l'élaboration du travail de cette thèse. Je l'en remercie profondément.

Au Docteur J.M. DESSAINT,

Président de l'Association Dauphinoise de Phytothérapie,

dont l'éclectisme et la disponibilité m'ont aidé dans la réalisation de cette thèse. Qu'il en soit chaleureusement remercié.

Table des matières

INTRODUCTION Page 11

1e PARTIE - EPIDEMIOLOGIE ET BASES CLINIQUES DE LA DECISION THERAPEUTIQUE 13

CHAPITRE I - EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION URINAIRE 14

1. Evolution de la prévalence de l'infection urinaire 14

2. La prévalence de l'infection urinaire chez la femme 16

3. Influence du rythme circadien 19

4. Relations entre lithiases et infections 20

5. Relation entre IUR et instabilité vésicale 20

CHAPITRE II - BASES CLINIQUES DE LA DECISION THERAPEUTIQUE 22

A] LES BACTERIES RESPONSABLES DES IUR 22

B] L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE L'IUR 23

1. Approche générale 23

2. Approche par cas particuliers 25

C] COMMENT ENVISAGER LE TRAITEMENT D'UNE IUR? 27

1. L'évolution possible de l'infection sous traitement 27

2. Le principe de réponse à une dose thérapeutique unique dans l'évaluation des IUR féminines 30

D] LES CAUSES EVITABLES D'ECHEC THERAPEUTIQUE 30

2e PARTIE - MECANISMES DE L'INFECTION URINAIRE ET DEFENSES DE L'HOTE 36

CHAPITRE I - MECANISMES DE L'INFECTION URINAIRE 37

A] MECANISMES GENERAUX 37

1. Les portes de contamination 37

2. Rôle de la concentration bactérienne 38

3. Facteurs intervenant sur la concentration 38

4. Facteurs intervenant sur la colonisation urétrale 39

5. Rôle des facteurs liés à l'hôte dans l'IUR 40

6. Autres mécanismes 41

B] CAS PARTICULIERS 41

1. Les lithiases 41

2. Localisation intra-tissulaire des germes 43

CHAPITRE II - MECANISMES DE DEFENSE DE L'HOTE CONTRE L'IU 46

3e PARTIE - TRAITEMENT ALLOPATHIQUE DES IUR 48

CHAPITRE I - QUALITES NECESSAIRES D'UN ANTIBIOTIQUE A VISEE URINAIRE 49

1. Une activité antibactérienne 49

2. Une CMI suffisante 49

3. Ne pas sélectionner de résistances 50

4. Des concentrations suffisantes 51

5. Avoir peu d'effets indésirables 55

CHAPITRE II - TRAITEMENT DES CYSTITES RECIDIVANTES 56

A] TRAITEMENT HYGIENO-DIETETIQUE 56

1. Boire suffisamment 56

2. Uriner correctement 56

3. Pratiquer l'hygiène périnéale 56

4. Réguler le transit 56

B] TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX 57

1. La stratégie thérapeutique 57

2. La prophylaxie continue à bas dosage 58

3. Antibiothérapie intermittente 63

4. Antibiothérapie lors des facteurs déclenchants 66

CHAPITRE III - TRAITEMENT DES BACTERIURIES ASYMPTOMATIQUES 68

A] CHEZ L'HOMME ET LA FEMME NON ENCEINTE SANS FACTEUR DE RISQUE 68

B] CHEZ LA FEMME ENCEINTE 68

1. Dépistage précoce 68

2. Les médicaments utilisés 69

3. Combien de temps traiter? 70

C] CHEZ LES PERSONNES A RISQUES 70

CHAPITRE IV - TRAITEMENT DES IUR DE L'ENFANT 71

1. Efficacité du TMP/SMX contre un placebo 71

2. Facteurs influençant les récidives aprés traitement 72

3. Intérêt et limites de l'association acide clavulanique-amoxicilline 74

4. Efficacité d'une dose unique de gentamicine dans les IUR 75

CHAPITRE V - TRAITEMENT DES PROSTATITES CHRONIQUES 77

1. La durée du traitement 77

2. Les médicaments utilisables 77

3. Le pronostic 78

CHAPITRE VI - TRAITEMENT DES LITHIASES RECIDIVANTES 80

A] TRAITEMENT DE L'ACCES AIGU 80

1. Chirurgical 80

2. Par onde de choc 80

3. Antibactérien 80

B] PREVENIR LES RECIDIVES 80

1. Maintenir une diurèse suffisante 80

2. Conseils diététiques 80

CHAPITRE VII - TRAITEMENT DES PYELONEPHRITES RECIDIVANTES 83

CHAPITRE VIII - LES ESPOIRS THERAPEUTIQUES 84

A] L'IMPERFECTION DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX 84

B] LES MEDICAMENTS QUI DIMINUENT L'ADHESIVITE BACTERIENNE 85

1. Les anti-infectieux 85

2. Le jus de myrtille 85

C] LES MEDICAMENTS AGISSANT SUR L'IMMUNITE 86

1. Les immunomodulateurs 86

2. Le concept d'une vaccination 87

4° PARTIE - LES TRAITEMENTS PARALLELES DES IUR 90

CHAPITRE I - LA PHYTOTHERAPIE DANS LES IUR 92

A] SPECIALITES A BASE DE PLANTES UTILISABLES DANS LES IUR 92

1. COLIOMEGA® 92

2. KAVIASE® comprimé 93

3. KAVIASE® suppositoire 93

4. MICTASOL® 93

5. EXTRANASE® 94

B] QUELQUES PLANTES UTILES DANS LES IUR 94

C] LES FORMES GALENIQUES UTILISEES 97

CHAPITRE II - L'AROMATHERAPIE ET LES IUR 98

A] LES DIFFICULTES PRESENTEES PAR LES HE 98

1. Une composition variable 98

2. Des essais cliniques inexistants 99

3. Une toxicologie mal connue 100

4. Une distribution incontrôlée 102

B] APPLICATION DE L'AROMATHERAPIE AUX IUR 103

1. Les outils de la décision de l'aromathérapeute 103

2. Intérêt des HE dans les IUR 108

3. Traitement des cystites infectieuses récidivantes 109

4. Traitement des urétrites chroniques 111

5. Traitement des prostatites chroniques 112

6. Traitement des pyélonéphrites chroniques 112

CHAPITRE III - L'HOMEOPATHIE DANS LES IUR 114

A] GENERALITES 114

1. Définition pharmaceutique 114

2. Définition médicale 114

3. Les effets secondaires de l'homéopathie 114

4. Application de l'homéopathie aux IUR 115

B] TRAITEMENT HOMEOPATHIQUE DES CYSTITES CHRONIQUES 115

1. Les cystites itératives 115

2. Les cystites à mictions abondantes 117

CHAPITRE IV - LE TRAITEMENT DES IUR PAR LA CRENOTHERAPIE 119

A] LES EFFETS GENERAUX D'UNE CURE 119

1. Effet mécanique 119

2. Effet de dilution 119

3. Effet anti-infectieux 119

4. Effet antalgique 120

B] LA CRENOTHERAPIE DANS LES LITHIASES INFECTEES 120

C] LA CRENOTHERAPIE DANS LES CYSTITES RECIDIVANTES 121

1. Description de la "patiente type" 121

2. Résultats 122

3. Conclusions 123

D] LISTE DES STATIONS THERMALES TRAITANT LES IUR 124

CONCLUSION 126

Abréviations

Acineto. calcoa.	: Acinetobacter calcoaceticus
A. clav.	: Acide clavulanique
Amika.	: Amikacine
Amino P	: Amino pénicilline
Amox.	: Amoxicilline
Carboxy P	: Carboxypénicilline
Céphalo.	: Céphalosporine
Chloramph.	: Chloramphénicole
Citrob.	: Citrobacter
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
E. coli	: Escherichia coli
Enb.	: Enterobacter
Enter.	: Enterocoque
Genta.	: Gentamicine
HE	: Huile essentielle
IA	: Indice aromatique
IAM	: Indice aromatique moyen
Ig A	: Immunoglobulines A
Ig A-s	: Immunoglobulines A sécrétoires
IM	: Intramusculaire
IU	: Infection urinaire
IUR	: Infection urinaire récidivante
Kleb.	: Klebsiella
Mezlocill.	: Mezlocilline
MST	: Maladie sexuellement transmissible
NF	: Nitrofurantoïne
NFM	: Nitrofurantoïne microcristallisée
Péni.	: Pénicilline
Prot.	: Proteus
Proteus mirab.	: Proteus mirabilis
Prov.	: Providencia
Pseud. aerug.	: Pseudomonas aeruginosa
Serr.	: Serratia
SMX	: Sulfamethoxazole
Staph.	: Staphylococcus
TMP	: Trimethoprime
TMP/SMX	: Trimethoprime et sulfamethoxazole = cotrimoxazole

INTRODUCTION

Chaque année, en France, 6 millions de personnes consultent pour une infection urinaire qui récidive dans 20% des cas. Ceci suffit à montrer l'ampleur de ce type d'infection.

Afin d'éviter toute confusion, il convient d'entendre, derrière l'appelation "infection urinaire", l'expression plus précise d'"infection de l'appareil urinaire". En effet, certaines infections intéressent la partie luminale des voies urinaires - souvent de manière bénigne - tandis que d'autres atteignent les tissus (parenchyme rénal, prostatique), souvent gravement. Cependant, afin d'éviter une certaine lourdeur d'expression, le terme d'infection urinaire sera conservé.

Dans les infections urinaires récidivantes plusieurs problèmes se posent vis à vis du patient et, par voie de conséquence, vis à vis du médecin et du pharmacien.

A] Vis à vis du patient.

1) Les symptômes accompagnant les récidives atteignent profondément le bien être et le mode de vie du malade.
2) Les récidives mettent, dans certains cas, sa santé en péril.

B] Vis à vis du médecin.

1) Celui-ci doit déterminer les risques liés aux récidives: sont-elles dangereuses pour la santé du patient?
2) Le médecin traitant doit établir un traitement adéquat.

C] Vis à vis du pharmacien d'officine.

1) Celui-ci a la difficile tâche de dépister les infections urinaires récidivantes non ou mal soignées.

2) Comment peut-il répondre aux attentes des patients tout en conservant une attitude rigoureuse?

3) Comment consolide-t-il la prescription du médecin dans le but d'une meilleure efficacité du traitement?

Finalement, comment résoudre ces difficultés? De nombreux travaux et la pratique quotidienne des médecins et pharmaciens ont permis de trouver des solutions. La thèse qui suit se propose de les synthétiser en fonction de la contribution que le pharmacien d'officine peut apporter aux traitements des infections urinaires récidivantes.

1e PARTIE

EPIDEMIOLOGIE ET BASES CLINIQUES

DE LA DECISION THERAPEUTIQUE

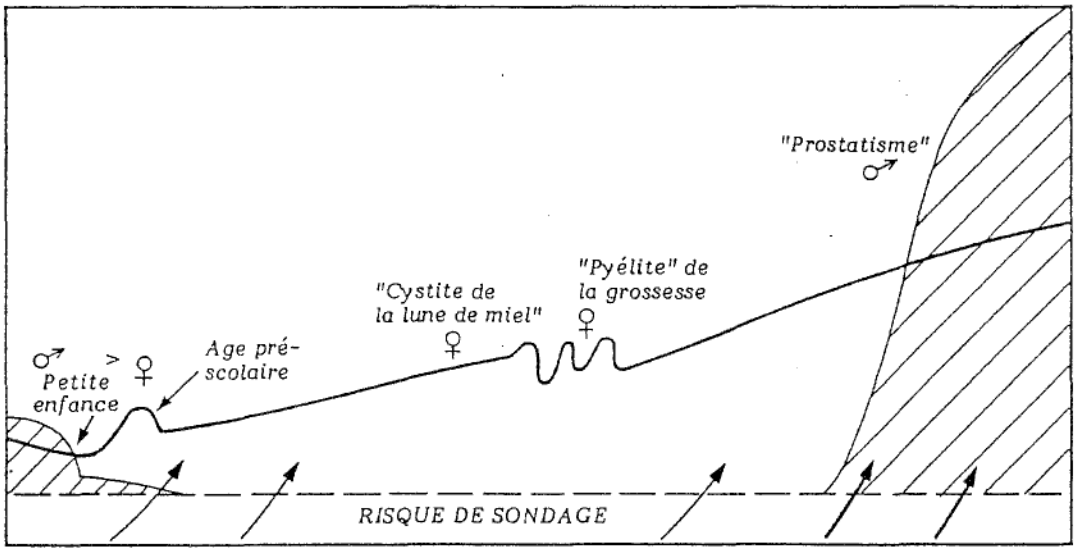
CHAPITRE I

EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION URINAIRE

1. Evolution de la prévalence de l'infection urinaire

a) *L'infection urinaire symptomatique*

L'évolution de la prévalence de l'infection urinaire (IU) en fonction de l'âge est résumée dans la figure ci dessous. Celle-ci peut-être considérée comme une représentation satisfaisante de l'épidémiologie de l'IU, même si, dans les détails, les chiffres ne sont pas trés précis, ne reposant pas sur de grandes études épidémiologiques.



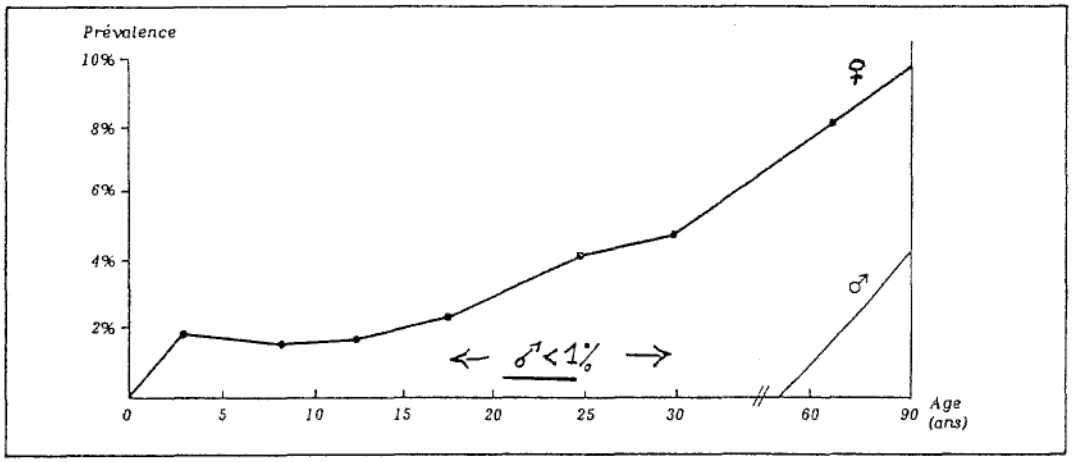
Evolution de la prévalence des infections urinaires symptomatiques d'après KUNIN (1979)

Une des plus récentes études menées est celle de LECOMTE et al. (1986) réalisée en Haute-Normandie entre Avril et Juillet 1984 sur 10 laboratoires du secteur libéral. Les résultats montrent que 36,6% des IU sont récidivantes.

b) *L'infection urinaire asymptomatique*

La prévalence de l'IU asymptomatique, résumée dans la figure suivante, est beaucoup plus précise car elle repose sur une multitude

d'études, essentiellement menées en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis, qui sont pour la plupart en étroite concordance.



Evolution de la prévalence des infections urinaires asymptomatiques d'après KUNIN (1979)

Comme le fait remarquer STAMEY (1986), le terme de "bactériuries asymptomatiques" est trompeur, pour plusieurs raisons:

- La première est que certains des patients(tes) examinés avaient peut-être des symptômes cliniques non étudiés au moment de l'examen d'urine systématique.

- La seconde est qu'ils avaient peut-être déjà été traités pour une infection cliniquement apparente, mais gardaient une bactériurie.

- La troisième est que nombre d'infections asymptomatiques peuvent conduire à une symptomatologie aiguë au bout d'un temps variable.

Il vaudrait donc mieux, pour plus de clarté, désigner les résultats positifs de tels travaux épidémiologiques sous le terme de "bactériuries de dépistage".

Ces trois raisons expliquent aussi, en partie, pourquoi l'étude de la prévalence des infections urinaires symptomatiques est plus difficile et moins précise.

2. La prévalence de l'infection urinaire chez la femme

a) *En fonction de l'âge*

D'aprés une étude effectuée aux Pays-Bas en 1976, GAYMANS et al. analysent la prévalence des infections asymptomatiques et symptomatiques dans une population de 1758 femmes agées de plus de 14 ans, toutes suivies par des médecins praticiens en clientèle de ville. Une bactériurie est dépistée chez:

- 2,7% des femmes agées de 15 à 24 ans,
- 9,3% de celles ayant dépassé 65 ans.

b) *En fonction de la bactériurie*

Dans cette étude, chaque patiente bactériurique est suivie pendant un an. Dans ce groupe la fréquence d'infections symptomatiques (29%) est 5 fois plus élevée que dans la population dont les urines ont été vérifiées stériles (5,9%).

L'incidence globale des bactériuries de dépistage ou d'infections symptomatiques est de 12% de la population totale par an.

Globalement, il apparaît qu'environ 5% des femmes sont bactériuriques à un examen systématique et que quelque 20% des femmes ont au moins un épisode d'infection de l'appareil urinaire au cours de leur existence. D'aprés le recensement de 1982 on peut estimer à prés de 6 millions le nombre de françaises qui ont eu, ont ou auront une infection de l'appareil urinaire.

c) *Influence du terrain*

L'observation prolongée des femmes chez qui les cystites sont fréquentes permet de distinguer des périodes où ces infections survienent à un rythme répété, de 0,13 à 0,17 infections/mois chez les 119 femmes suivies par STAMEY (1980). 6% seulement de ces épisodes sont

symptomatiques. On observe ensuite de longues rémissions, d'une durée moyenne de 26 semaines, où les cultures restent stériles et la maladie asymptomatique. Au contraire, pendant les périodes d'infection récurrente, le nombre d'accidents augmente de 0,47/mois. Tout semble se passer comme si, à des épisodes de moindre résistance, faisaient suite des périodes d'immunité locale accrue.

Cette explication pourrait peut-être permettre d'interpréter les troublantes observations de MABECK (1972) sur l'histoire naturelle des cystites féminines vues en clientèle de ville, et traitées soit par un antimicrobien, soit par un placebo.

- 60% des femmes traitées par un placebo ont des urines redevenues spontanément stériles en un mois, et 80% en 5 mois.

- A l'inverse, chez celles traitées avec succés par un antimicrobien, 45% rechutent dans les deux ans, dont la majorité dans les deux mois.

- Cependant, chez quelques femmes (37) on trouve 8 fois plus d'infections que chez les autres, et le placebo n'est, chez elles, suivi de rémission que dans 38% des cas, contre 80% dans l'ensemble du groupe.

Ces résultats peuvent être interprétés en supposant que, pendant des périodes limitées, ce sont les mêmes patientes:

- qui restent porteuses de germes
- et qui ont des mécanismes de défense amoindris.

d) *Relations entre IUR et rapports sexuels*

BUCKLEY (1978) a constaté qu'aprés un rapport sexuel la concentration bactérienne est multipliée par 10 dans la vessie, conséquence probable de la "traite urétrale" (EDEN, 1982).

Des études menées par NICOLLE et al. en 1982 ont montré que, chez

la femme en période d'activité sexuelle, la plupart des récidives infectieuses peuvent être liées aux rapports sexuels.

En 1987, LEIBOVICI et al. ont mené une étude analogue avec 147 jeunes femmes ayant des infections urinaires dont 48% avec des IUR, comparées avec 105 jeunes femmes appartenant à la même population. Une analyse statistique a montré que l'activité sexuelle était la seule différence significative entre les deux groupes (87% des infectées urinaires sont sexuellement actives contre 32% pour le groupe témoin). C'est la première étude menée avec une telle différence. Parmi les 147 épisodes d'infection urinaire (IU) seulement 29% apparurent dans les 24 heures qui suivent l'acte sexuel. Ceci est en contradiction avec les études précédentes faites sur le sujet.

Par rapport à l'étude faite par NICOLLE et al. (1982), les jeunes femmes sont ici plus jeunes, et 52% avaient eu leur premier épisode d'IU.

La conclusion de LEIBOVICI et al. est qu'il existerait deux groupes:

- Un grand groupe dans lequel les IU sont corrélées avec l'activité sexuelle mais sans relation temporelle avec l'acte sexuel.

- Un groupe beaucoup plus petit dans lequel une relation temporelle serrée existe.

e) *Relations entre IUR et méthodes contraceptives*

Dans une étude menée par GILLESPIE (1984) les IUR liées à l'activité sexuelle étaient provoquées par une méthode de contraception, le diaphragme, chez 74% des femmes. Les examens urodynamiques ont montré une perturbation grave du flux urinaire et une élévation de l'angle du col et de la vessie. En modifiant l'adaptation du diaphragme ou en passant à une autre forme de contraception, 96% de ces femmes étaient

exemptes d'infection au bout d'un an, sans antibiothérapie.

f) *Relations entre IUR et habitudes hygieno-dietétiques*

Il existerait une corrélation entre les IUR et les faits suivants:

- Retarder volontairement les mictions. Cette habitude serait due aux contraintes de la vie professionnelle, la réticence à utiliser les toilettes extérieures au foyer, entre autres.

- Diminuer la fréquence des mictions journalières, corollaire de la constatation précédente.

- Diminuer la quantité de boissons ingérées.

Ces résultats sont le fruit d'études menées par ADATTO et al. (1979) et ERVIN et al. (1980).

g) *Prévalence des IU chez la femme enceinte*

Les travaux de Mc FADYEN et al. (1973) montrent une bactériurie chez 3,5 à 7,1% des femmes enceintes.

D'autre part 40 à 50% des femmes ayant des urines infectées pendant leur grossesse ont un antécédent de bactériurie, contre 10 à 15% de celles dont les urines sont stériles. On peut donc admettre que le risque d'infection gravidique est doublé par un antécédent d'infection antérieur à la grossesse (AMPEL et al. 1983).

3. Influence du rythme circadien

CICMANEC et al. (1985) ont montré que dans les urines nocturnes concentrées, 90% des Escherichia coli 06 inoculés meurent et les bactéries survivantes ont une longue période de latence avant de commencer à croître. Dans les urines diurnes diluées, 75% des bactéries inoculées survivent.

Ces résultats vont peut-être remettre en question l'habitude de prendre un comprimé d'antibactérien le soir.

4. Relations entre lithiases et infections

a) *Dans la lithiase infectée*

Dans la lithiase infectée, l'infection est une complication de la présence du calcul des voies excrétrices. La fréquence de l'infection dans les lithiases est trés élevée:

- 9% pour SIMON (1979),
- 16,7% dans les septicémies d'origine urologique pour CLEMMENSEN (1979).

b) *Dans la lithiase infectieuse*

Dans ce cas il y a genèse de calculs qui naissent en urines septiques, le plus souvent dûs à Proteus mirabilis. Les calculs infectieux représentent 15 à 20% de l'ensemble des calculs. GRENABO et al. ont montré en 1985 qu'une infection urinaire due à un micro-organisme produisant de l'uréase a été détectée chez seulement 52% des malades avec calculs infectés. De plus ces calculs sont significativement plus souvent récidivants et nécessitent plus souvent une opération chirurgicale.

5. Relation entre IUR et instabilité vésicale

Selon BHATIA et BERGMAN (1986) la fréquence de l'instabilité vésicale avant traitement de l'infection chute de 50% aprés ce traitement, les autres mesures cystométriques demeurant inchangées. Donc l'infection urinaire doit être traitée efficacement avant le traitement de l'instabilité vésicale.

CONCLUSIONS

Pour un diagnostic rapide et une prévention efficace, la connaissance de l'épidémiologie des infections des voies urinaires (qui donne quoi et pourquoi) est particulièrement importante pour le médecin et le pharmacien d'officine.

En apportant des éléments nouveaux, l'épidémiologie remet parfois en question des habitudes thérapeutiques plus fondées sur des a priori que sur des faits.

Le pharmacien d'officine est souvent la première personne du corps de la santé à être consultée par les persones atteintes d'infections urinaires. Son rôle de dépistage et d'orientation du patient vers la bonne voie est essentiel: pour cela il lui faut maîtriser les données épidémiologiques de l'IUR.

CHAPITRE II

BASES CLINIQUES DE LA DECISION THERAPEUTIQUE

A] LES BACTERIES RESPONSABLES DES IUR

Les études donnant la fréquence des germes responsables des IUR sont rares. Citons celle de LECOMTE et al. (1986) réalisée en milieu urbain non hospitalier.

	IUR	Primo infection	Prostatites
E. coli	67,7% (172)	⟨* 78,0% (348)	⟩ 50,0% (9)
Proteus-Providencia	9,8% (25)	9,7% (43)	0,0% (0)
Klebsiella Enterobacter-Serratia	8,7% (22)	⟩ 4,3% (19)	16,7% (3)
Pseudomonas	5,1% (13)	**⟩ 0,4% (2)	⟨ 11,1% (2)
Streptocoques D	4,7% (12)	2,5% (11)	⟨** 16,7% (3)
Staphylocoques	3,9% (10)	4,9% (22)	5,6% (1)
Total	100% (254)	100% (445)	100% (18)

Légende: ⟨ , ⟩ différence significative à 0,5%
⟨* , *⟩ ,, ,, à 0,1%
⟨** , **⟩ ,, ,, à 0,01%

Il ressort de cette étude que E. coli est moins souvent présent dans les IUR que dans les primo infections. Par contre, Klebsiella, Enterobacter et Pseudomonas sont nettement plus souvent responsables d'IUR. Dans les prostatites on note la forte prévalence des strepto-

coques D.

B] L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE L'IUR

1. Approche générale

a) *Importance du diagnostic clinique du praticien*

Le diagnostic clinique du praticien est la base indispensable à partir de laquelle peut être envisagé un traitement. Donc le rôle du pharmacien d'officine est d'orienter les personnes atteintes d'IUR vers un praticien généraliste qui, lui-même, décidera si une consultation auprés de l'urologue est nécessaire. La plainte du malade peut-être directe ou indirecte dans le cas d'automédication chronique, facilement décelable par le pharmacien .(Il n'est plus nécessaire de discourir sur le sempiternel RUFOL^{R}).

b) *Les tests complémentaires*

D'aprés KUNIN (1986), ces tests sont secondaires, à utiliser s'ils peuvent vraiment apporter un plus, sinon à éviter, ce qui permet de réaliser une économie et de diminuer les risques liés aux examens invasifs.

Les examens fréquemment utiles dans les IUR sont l'urographie intraveineuse (UIV) donnant une image des reins, la cystoscopie, la cystographie rétrograde et l'echographie.

Parmi les examens de laboratoire, l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) est essentiel. Il est complété par le compte d'ADDIS qui permet de déterminer le nombre de leucocytes par minute et la densité des leucocytes. Le nombre de germes par millilitre et la densité des colonies obtenues aprés isolement sont importants à connaître. Le rapprochement de ces résultats facilite l'établissement des conclusions (figure suivante).

UROCULTURE (Densité des bactéries obtenues sur l'isolement)	BACTERIURIE QUANTITATIVE (Nombre de germes par ml d'urine)	COMPTE D'ADDIS (nombre de leucocytes par minute)	CULOT URINAIRE (densité des leucocytes)	CONCLUSIONS
0	0	< 3000	rares ou quelques	Urines stériles, normales
très rares à rares	0 à 10^3	< 3000	rares ou quelques	Urines normales. Quelques germes introduits lors du prélèvement.
		3000 à 10^4	assez nombreux	Examen rénal à compléter. A surveiller et à suivre.
		> 10^4	nombreux	Fin de traitement. Infection décapitée. Tuberculose urinaire?
rares	< 10^3	3000 à 10^4	assez nombreux	Néphrite interstitielle? Souillure? Examen à refaire.
quelques	10^3 à 10^5	< 3000	quelques	Souillure et examen retardé, ou infection autenthique: à refaire
		3000 à 10^4	assez nombreux	Infection possible: examen à refaire pour confirmer ou non
assez nombreuses	≥ 10^5	< 3000	quelques	Souillure et examen retardé ou infection authentique (chronique?) Examen à refaire.
nombreuses	> 10^5	3000 à 10^4	assez nombreux ou nombreux	Infection urinaire
très nombreuses	> 10^5	> 10^4	nombreux ou très nombreux	Infection urinaire certaine

Schéma de diagnostic d'une infection urinaire. D'après TALON (1975).

D'autres examens de laboratoire (comme le serotypage des bactéries) seraient très utiles s'ils n'étaient entachés de forts pourcentages de faux positifs ou négatifs qui réduisent leur intérêt dans un diagnostic.

c) *Considérer l'histoire naturelle de l'IU du patient*

L'opposition entre infection des voies urinaires inférieures et supérieures est pratique mais imprécise. En réalité, la situation peut changer dans le temps chez le même malade. Il est donc nécessaire de replacer l'IU actuelle dans son évolution.

d) *Prévoir le pronostic de l'IUR du patient,*

en fonction du traitement proposé et de sa durée.

e) *Corriger les anomalies urologiques*

Avant tout traitement antibactérien, il est nécessaire de corriger, dans la mesure du possible, toute malformation ou disfonctionnement de l'arbre urinaire. C'est une condition nécessaire à la réussite thérapeutique.

2. Approche par cas particuliers

a) *Les cystites récidivantes*

Lorsqu'il n'existe pas d'anomalie urologique, ces infections provoquent rarement des atteintes rénales. Les symptômes sont: une dysurie, des brûlures mictionnelles, une pollakiurie et une pyurie. Ces symptômes sont bien connus des patientes atteintes de cystites récidivantes. Pour TOLKOFF-RUBIN (1987) 30 à 50% des femmes ayant des symptômes en relation avec le bas appareil ont une infection urinaire silencieuse mais potentiellement importante; d'où la nécessité de consulter devant ces signes qui pouraient paraître bénins.

b) *Les bactériuries de la femme enceinte*

Elles doivent être systématiquement traitées car les risques de complication sont importants:

b_1) *Pour la mère*

- Risque de pyélonéphrite.

De nombreuses études ont montré que la prévalence des pyélonéphrites s'inscrit entre 13,5 et 36,6% chez la femme enceinte.

- Diminution de la fonction rénale (AMPEL, 1983).
- Hypertension gravidique (Mc FADYEN, 1973).

b_2) *Pour le foetus* (BAILEY, 1984)

- Augmentation des risques de déficience congénitale.
- Augmentation des risques d'infection du liquide amniotique.
- Augmentation des risques de mortalité prénatale et néonatale.
- Diminution du poids à la naissance liée à une diminution de la gestation.

c) *Les lithiases chroniques*

Dans une lithiase infectée les risques de pyélonéphrite et de septicémie sont très grands. De plus, lithiase et infection se nourrissent l'une l'autre. Un traitement anti-infectieux sans suppression de l'obstacle est inefficace et même dangereux car il sélectionne des germes résistants.

d) *Les prostatites chroniques*

Chez l'homme une infection urinaire est trés souvent liée à une anomalie urologique et/ou une invasion tissulaire de la prostate, d'où sa chronicité (dans 90% des cas selon PECHERE, 1983). Une prostatite chronique peut aussi être secondaire à une urétrite chronique.

Il arrive que le germe soit difficilement mis en évidence, la fréquence de Chlamydia trachomatis ayant été sous estimée. BRUCE et al. (1980) ont mis en évidence cette bactérie dans 56% des cas de prostatites chroniques ou subaiguës, tandis que POLETTI et al. (1985) l'on retrouvée dans 33% des prélèvements prostatiques faits chez 30 malades ayant des cultures urétrales positives pour celle-ci. Une prostatite peut être secondaire à une MST.

e) *Les pyélonéphrites chroniques*

Elles risquent de détruire le rein et de conduire à l'insuffisance

rénale chronique irréversible. Ce sont les IUR les plus redoutables.

C] COMMENT ENVISAGER LE TRAITEMENT D'UNE IUR?

1. L'évolution possible de l'infection sous traitement

A la suite du diagnostic un traitement est mis en route. Dans le meilleur des cas il y a guérison. Sinon l'échec thérapeutique peut se présenter de trois manières:

a) *Persistance du germe et des symptômes*

b) *Réinfection*

La réinfection est la réapparition de l'IUR par un autre germe que celui ayant provoqué l'IUR précédente. La réinfection apparaît dans un délai plus ou moins court, souvent inférieur à un an.

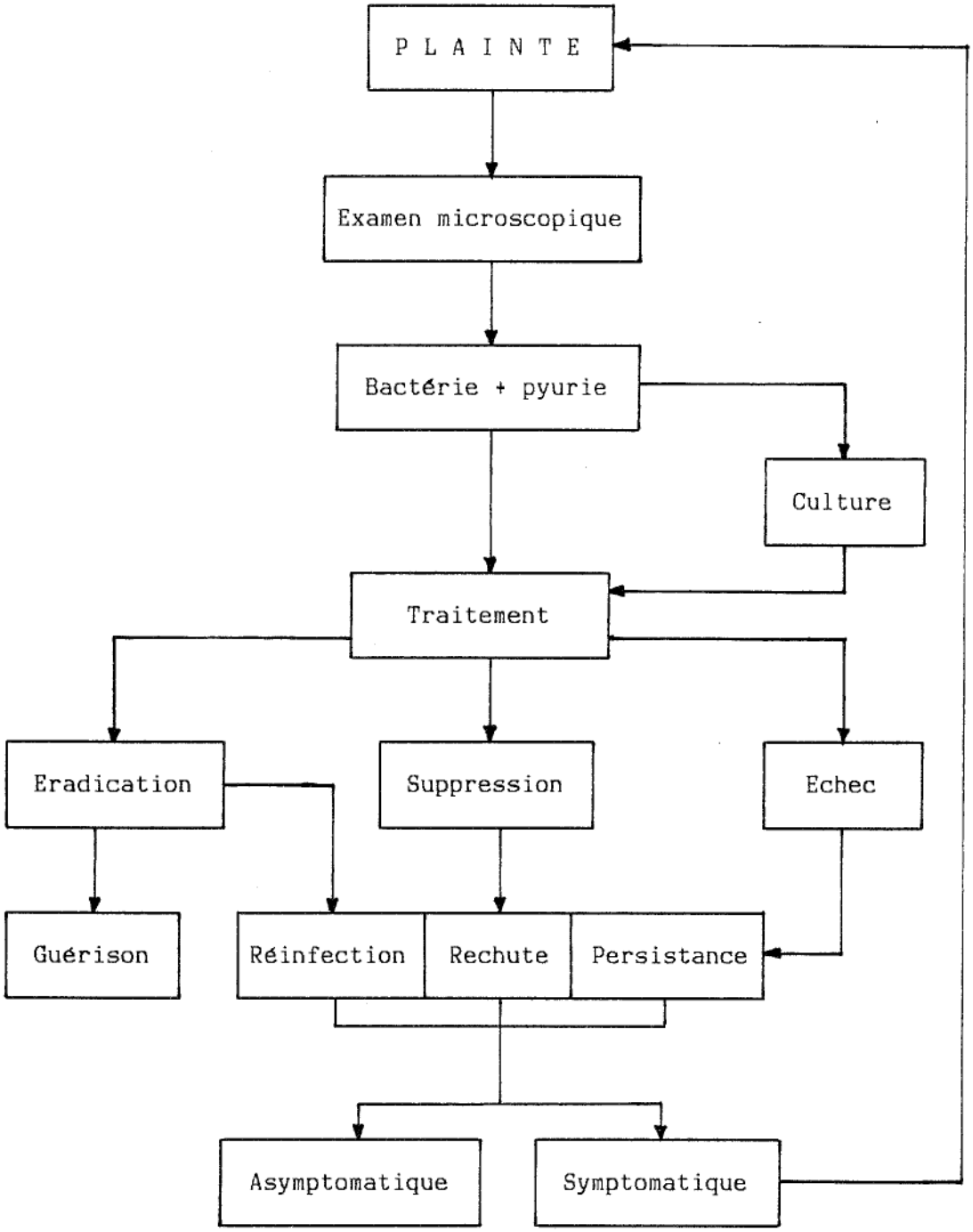
c) *Rechute*

C'est une récidive due au même germe que celui responsable de la primo infection. La récidive apparaît tôt, dans un délai de quelques semaines. Elle est due à un traitement inadapté.

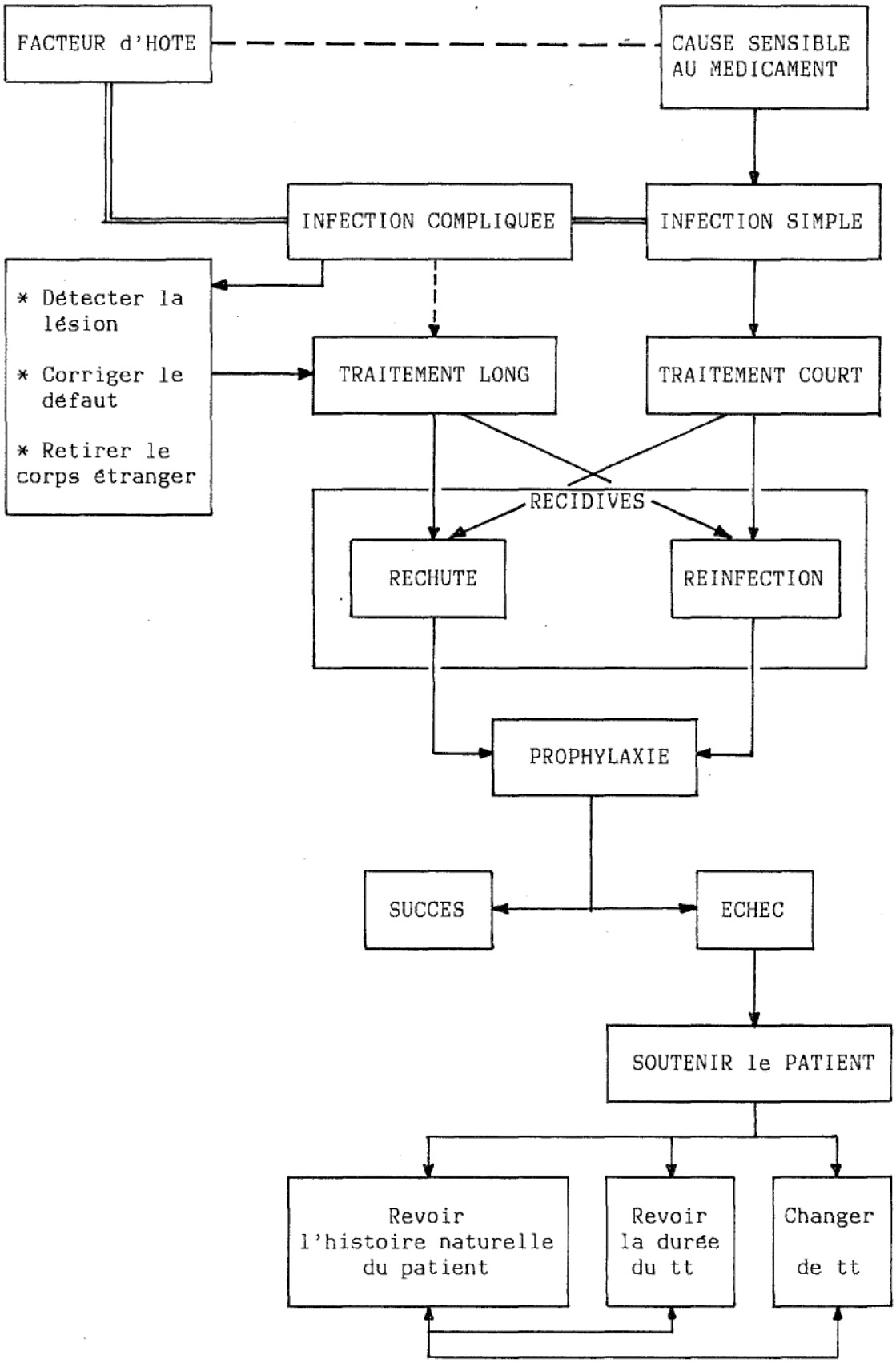
Parmi les récidives, il est généralement admis que 80% sont des réinfections et 20% des rechutes. Cependant, l'étude de LECOMTE (1986) donne 34,6% de réinfections et 46,8% de rechutes. Ce résultat est peut-être faussé par le fait que les infections ont été étudiées sur une courte période (Avril à Juillet).

Donc une IUR est une suite d'infections aiguës entrecoupées de périodes de rémissions, naturelles ou par action thérapeutique.

Le cadre des IUR replacé dans le contexte de son évolution possible sous traitement est résumé dans les deux tableaux suivants:



Evolution possible de l'infection sous traitement
d'après KUNIN (Avr. 1986)



Le cadre des infections urinaires récidivantes d'après KUNIN (Avr. 1986)

2. Le principe de réponse à une dose thérapeutique unique dans l'évaluation des IUR féminines (TOLKOFF-RUBIN et al., 1987)

Cliniquement et bactériologiquement, les patientes atteintes de récidives ne peuvent être discernées de celles ayant des rechutes. Pourtant cette distinction est nécessaire car les approches thérapeutiques sont trés différentes:

- Les réinfections sont mieux guéries par des prophylaxies à bas dosage pendant de longues périodes.
- Les rechutes sont mieux supprimées par une thérapeutique intensive à haut dosage pendant 4 à 6 semaines afin d'éradiquer les germes sequestrés dans les sites infectés.

Pour lever cette difficulté TOLKOFF-RUBIN et al. (1987) ont remarqué que la réponse de la patiente à une dose unique d'antibactérien est une bonne aide à la décision:

- Si la patiente ne répond pas à cette dose unique, c'est qu'elle a probablement eu des rechutes.
- Si la patiente répond, c'est qu'elle a probablement été sujette à des réinfections.

Cette démarche est résumée dans le tableau de la page suivante.

DI LES CAUSES EVITABLES D'ECHEC THERAPEUTIQUE

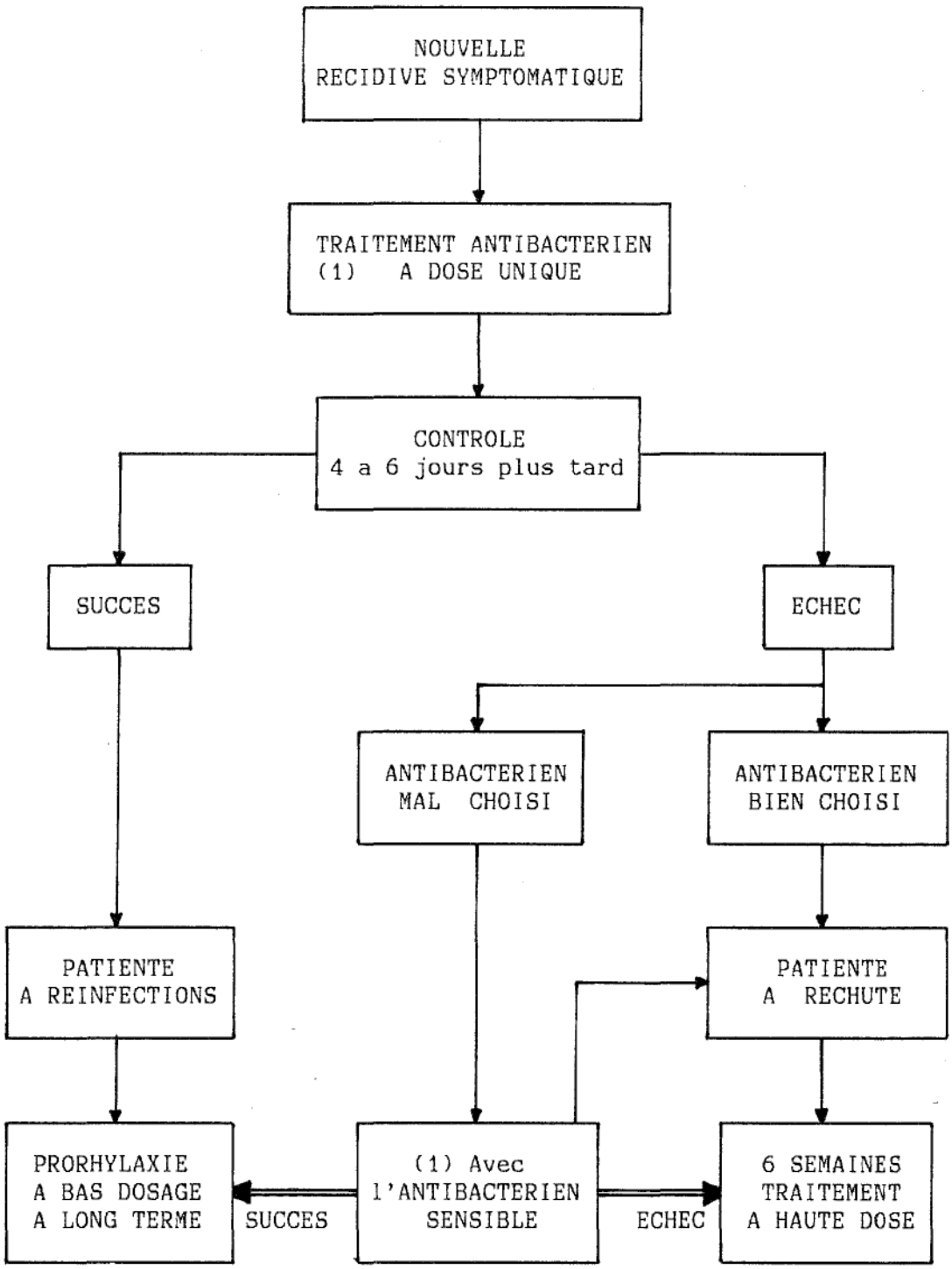
1. Causes urologiques d'entretien,

telles qu'un obstacle, un calcul, une nécrose papillaire.

2. Ignorance d'une insuffisance rénale

3. Infections dues à deux germes simultanés

aux sensibilités mutuellement exclusives.



Principe de la réponse à une dose thérapeutique unique dans l'évaluation d'une IUR féminine
d'après RUBIN (1986)

4. Germes résistants à l'anti-infectieux utilisé

La résistance aux antibiotiques est dépendante du germe et du type de pathologie, comme le montrent les résultats de l'étude de LECOMTE (1986) (tableau ci-dessous).

A. — En fonction des espèces microbiennes. B. — En fonction du type de pathologie.

	E. coli 618 souches	*Proteus Providencia* 83 souches	*Klebsiella Enterobacter* 45 souches	Staphylocoques 37 souches	Streptocoques 27 souches	*Pseudomonas* 18 souches	Total 829 souches	Cystites 436 cas	Pyélonéphrites 31 cas	Prostatites 18 cas	Primo-infections 445 cas	Infections récidivantes 254 cas
Ampicilline	76,7	80,7	11,1	86,5	85,2	11,1	72,7	75,8	77,4	44,4	80,5	60,2
Pénicillinam	92,6	88,0	60,0	35,1	37,0	5,6	84,0	87,2	90,3	50,0	87,7	78,0
Céfalotine	90,5	92,8	53,3	89,2	55,6	16,7	85,8	90,4	83,5	55,6	92,4	76,8
Gentamicine	98,7	91,6	86,7	97,3	0	44,4	92,9	96,8	93,5	61,1	95,1	88,6
Tobramycine	99,4	95,2	82,2	97,3	0	77,8	94,2	97,0	96,8	72,2	95,7	91,3
Dibékacine	99,2	94,0	82,2	97,3	0	72,2	93,8	96,6	96,8	72,2	95,5	90,9
Nétilmicine	99,7	94,0	84,4	97,3	0	50,0	93,8	97,3	93,5	72,2	96,2	89,4
Triméthoprime	90,8	81,9	68,9	91,9	81,5	11,1	86,6	88,1	87,1	50,0	91,7	76,8
Cotrimoxazole	91,1	83,1	75,6	97,3	88,9	11,1	87,8	89,3	87,1	55,6	92,2	78,7
Furanes	94,7	2,4	60,0	94,6	85,2	16,7	81,4	80,8	77,4	66,7	86,1	73,2
Colistine	100	0	64,4	0	0	83,3	80,0	82,6	83,9	72,2	82,6	77,5
Acide nalidixique	94,7	85,5	51,1	5,4	3,7	5,6	82,5	87,0	83,9	38,9	88,4	71,3
Acide pipédimique	96,0	90,4	55,6	8,1	11,1	38,9	85,2	88,6	83,9	44,4	89,5	76,0
Acide oxolinique	96,4	90,4	55,6	40,5	14,8	44,4	87,3	90,9	83,9	50,0	91,5	78,7
Fluméquine	96,8	90,4	57,8	70,3	22,2	22,2	88,8	92,5	83,9	50,0	93,3	80,7
Norfloxacine	99,5	91,6	82,2	97,3	77,8	83,3	96,5	97,5	100	88,9	98,2	92,9

Pourcentages de sensibilité

a) *Globalement*

L'antibactérien le moins actif est l'Ampicilline; le plus actif est la norfloxacine avec, juste derrière, la tobramycine et la dibékacine.

Par rapport aux primo infections, les sensibilités sont plus faibles dans les IUR.

Les prostatites sont les moins sensibles aux antibiotiques qui doivent donc avoir une bonne pénétration tissulaire et même cellulaire.

b) *Par espèce*

* E. coli reste l'espèce la plus sensible aux antibactériens, sauf à l'ampicilline (23,3% de souches résistantes).
* Proteus est sensible à tout sauf aux furannes, à la colistine et aux tétracyclines.

* Klebsiella, Enterobacter, et Serratia sont résistants à l'ampicilline et moyennement sensibles aux quinolones (sauf la norfloxacine).

* Les Pseudomonas sont résistants à la majorité des antibactériens. Sont régulièrement actifs: la tobramycine, la dibékacine, la colistine et surtout la norfloxacine (sauf pour Pseudomonas aeruginosa).

* Staphylocoques et Streptocoques sont peu sensibles au mecillinam et aux quinolones de première génération. La norfloxacine est très efficace.

Les résistances sont précisées dans le tableau de la page suivante.

5. Emergence d'une souche résistante,

en cours de traitement.

6. Réinfection à germe résistant

7. Traitement prescrit non suivi

Les causes d'une mauvaise observance sont innombrables:

- Mauvaise compréhension du traitement. C'est au pharmacien d'officine de réexpliquer l'ordonnance et de vérifier que le patient a bien compris.

- Prise des médicaments à un moment inapproprié. En particulier les oublis peuvent empécher une couverture antimicrobienne suffisante.

- Impossibilité pratique d'utiliser le médicament si, par exemple, le patient n'arrive pas à ouvrir le récipient le contenant.

- Confusion entre les tubes homéopahtiques "qui se ressemblent tous".

	E.coli	Proteus mirab.	Kleb.	Enb. Citrob. Prov. Serr.	Staph. aureus	Pseud. aerug.	Acineto calcoa.	Proteus indole+	Enter.	Staph. coagul. négatif
Péni G.					+				+/-	65%
Amino P.	23%		+	+		+	+	+	+/-	
Carboxy P.	<10%		+	>50%						
Carbénicill.	<10%		+			40%				
Ureido Péni	<10%			>50%						
Mezlocill.	<10%					40%				
Péni M.	<10%									
Méticill.	<10%				45%					20-35%
Oxacill.	<10%				45%					20-35%
Amox./A.Clav.	<10%					+				
Céphalo 1re	<10%			+		+	+	+		
2e	<10%			9% Ent.		+	+			
3e	<10%			13% Cit.Prov.Ent.		+/-	+/-			
Quinolone 1re	<10%					+	+/-			
2e	<10%					75%+/-	>50%			
Péfloxacine	<10%				30%+/-	75%+/-				10%
Nitrofurannes	<10%	+		+Prov.		+	+	+		
TMP	<10%					+	+	>30%		
TMP/SMX	<10%					+	+	>30%		
Macrolides	<10%								>60%	
Tétracyclines	<10%	+		+Prov.		+	+	+	>60%	
Polymyxines	<10%	+		+Prov.Serr.		+/-		+		
Chloramph.	<10%					+	+	>30%	>60%	
Aminosides	<10%			50%					+	
Genta.	<10%			50%		50-60%	+			
Amika.	<10%			5% (Serr.23%)		20%	15%			

Légende: % = pourcentage de résistance acquise.
+ = résistance naturelle.
+/- = résistance naturelle ou résistance intermédiaire.

Résistance aux anti-infectieux.
D'après LECOMTE F., LEMELAND J.F.: étude à Rouen dans une dizaine de laboratoires de ville.

- Croyances du patient, étrangères au domaine médical. Par exemple, un patient peut se croire atteint d'insuffisance rénale à cause de son lumbago et décider de ne pas prendre sa GENTALLINE^{R}.

- Absence ou présence d'une notice explicative dans le conditionnement du médicament. Selon les cas cette notice renforce ou diminue l'impact de l'ordonnance lorsque, par exemple, n'est pas indiquée la pathologie pour laquelle le patient est soigné.

- Les effets secondaires des médicaments: dans les IUR, la fréquence de ceux-ci est supérieure à 20% (TOLKOFF-RUBIN, 1987). Rien de

tel pour faire arrêter un traitement.

Bien sûr, grâce à ses éminentes qualités scientifiques, humaines et de communication, le pharmacien d'officine contribue autant que faire se peut à améliorer l'observance médicamenteuse.

2e PARTIE

MECANISMES DE L'INFECTION URINAIRE ET DEFENSE DE L'HÔTE

CHAPITRE I

MECANISMES DE L'INFECTION URINAIRE

A] MECANISMES GENERAUX (RORIVE, 1986)

1. Les portes de contamination

a) *Par l'urètre*

Les bactéries responsables des infections urinaires sont, pour la plupart, des entérobactéries, donc provenant de la flore colique. Les entérobactéries sont aéro-anaérobies facultatifs et, en général, d'une trés grande mobilité (une des plus mobiles étant Proteus mirabilis). Elles colonisent donc facilement la peau et les muqueuses génitales externes; l'urètre est donc la voie d'entrée la plus facile et la plus fréquente pour ces entérobactéries contaminantes.

Cependant, cette théorie de STAMEY et SEXTON est un peu remise en question à la suite d'une étude de BRUMFITT (1983). En effet, l'utilisation d'une solution de polyvidone iodée en application périnéale diminue la fréquence des récidives mais ne réduit pas la colonisation périnéale des E. coli.

Il est à noter que, chez la femme, un facteur anatomique favorise cette voie de contamination. En effet, chez elle l'urètre est nettement plus court et d'un diamètre supérieur à celui de l'homme. Donc le chemin à parcourir par les bactéries pour atteindre la vessie est plus court et moins entravé par les défenses de l'hôte.

b) *Par la vessie*

Cette voie de contamination découle directement de la contamination urétrale. La vessie, du fait du volume urinaire qu'elle contient, permet d'entretenir l'infection et aussi de la propager vers le rein.

c) *Par le vagin*

STAMEY (1975) a montré une plus grande fréquence de colonisation du vagin par les entérobactéries chez les femmes ayant des IUR que chez les femmes en étant indemnes.

d) *Par le rein*

Cette voie de contamination est exceptionnelle.

Elle est la conséquence:

- soit d'une origine hématogène de l'infection,
- soit, le plus souvent, d'une contamination du parenchyme rénal.

2. Rôle de la concentration bactérienne

L'urine vésicale est normalement stérile. Il est cependant probable que les bactéries soient présentes de manière intermittente dans l'urine vésicale, en particulier chez la femme; la fréquence de présence des bactéries semble augmenter chez les patients atteints d'IUR.

L'infection des urines est définie lorsque, en plus de la leucocyturie, la bactériurie est significative, c'est à dire supérieure à 10^5 germes/ml. En fait, 30 à 50 % des cystites ont un ECBU considéré comme non significatif (RONDEAU, 1987).

3. Facteurs intervenant sur la concentration bactérienne

Le nombre de bactéries par millilitre d'urine vésicale est fonction de trois phénomènes dynamiques:

- la vitesse de pénétration des bactéries dans la vessie,
- la vitesse de croissance des bactéries dans la vessie,
- la vitesse d'élimination ou de destruction de ces bactéries.

4. Facteurs intervenant sur la colonisation urétrale

La colonisation urétrale est fonction:

a) *du volume des mictions*

b) *de la mobilité des bactéries*

c) *de la capacité des bactéries d'adhérer à la muqueuse urétrale.*

Escherichia coli et la plupart des entérobactéries peuvent exprimer à leur surface de fines projections (pili) ayant trois spécificités (ANDRIOLE, 1984):

- Les "Pili mannose sensitive" ont une affinité pour les structures contenant du mannose, dont la protéine de Tamm-Horsfall.

- Les "Pili P sensitive" se fixant sur les glucosphyngolipides neutres de l'épithélium urinaire; ils ont une affinité pour l'antigène érythrocytaire P.

- Les "X Pili" dont le site de fixation sur l'épithélium urinaire est ignoré.

La présence de récepteurs chez l'espèce humaine pour les "Pili mannose" et "P sensitive" a été montrée par SCHOOLNICH (1985). L'existence de "Pili P sensitive" sur la paroi bactérienne paraît nécessaire à la colonisation des voies urinaires supérieures. D'autre part, chez la souris, l'immunisation contre les Pili P sensitive permet de prévenir les pyelonéphrites expérimentales. Cela permet-il d'envisager une vaccination contre les infections urinaires? Des recherches sont en cours.

La mise au point d'un vaccin risque d'être complexe lorsque l'on sait que les cellules épithéliales urinaires des jeunes filles et des femmes exposées à des infections récidivantes ont une adhésivité accrue pour E. coli, même en dehors d'une période d'infection (KÄLLENIUS, 1978; SVANBORG-EDEN, 1979). Cela serait dû à une augmentation du

nombre de récepteurs des cellules de l'épithélium urinaire qui serait déterminée génétiquement (LOMBERG, 1983).

5. Rôle des facteurs liés à l'hôte dans l'IUR

Il semblerait donc que les facteurs liés à l'hôte soient prépondérants dans l'origine et la prévention des infections urinaires, plus que les facteurs liés à la virulence du germe (comme certains AgO, l'AgK, la production d'hémolysine et les "Pili") (KOMAROFF, 1984).

L'expérience de KALLENIUS (1978) sur l'adhérence bactérienne aux cellules périurétrales donne des résultats semblant aller dans cette direction. Son étude porte sur 124 filles âgées en moyenne de 8 ans. 48 d'entre elles, indemnes d'IUR, servaient de témoin, tandis que les 76 autres étaient enclintes aux IUR mais n'avaient pas d'anomalies rénales.

Chez les patientes prédisposées aux IUR, l'adhérence cellulaire bactérienne est fortement accrue par rapport au groupe contrôle. Ceci est indépendant du fait que les filles aient ou non une IU au moment de l'investigation.

Comme il n'a pas été observé de différence qualitative entre les bactéries des deux groupes, on peut conclure à une plus grande réceptivité des cellules plutôt qu' à une différence d'adhésivité des bactéries. Cependant cette observation provient peut-être d'une investigation insuffisante.

D'un autre côté, SVANBORG (1979) a constaté que les E. coli provoquant des infections urétrales adhèrent mieux in vitro aux cellules épithéliales normales.

Il est donc dificile de conclure dans l'état actuel des connaissances.

6. Autres mécanismes

a) Cliniquement, il a été remarqué que la guérison d'un abcés dentaire ou d'une amygdalite chronique pouvait entraîner la cessation des récidives, mais aucun mécanisme n'a été élucidé (ARVIS, 1974).

b) Est-ce que les traitements anti-biotiques pourraient sélectionner des bactéries ayant une plus grande capacité de fixation?

Apparemment non. KALLENIUS (1979) a montré qu'il n'existe pas de différence significative dans la flore périurétrale entre les filles ayant été traitées récemment et celles qui ont été traitées pendant une longue période à la nitrofurantoïne.

B] CAS PARTICULIERS

1. Les lithiases

a) *Les lithiases infectées*

Certains facteurs favorisent la formation d'obstacles dans les voies urinaires et, par là même, les infections.

Parmi eux on trouve:

- Les calculs minéraux qui, même mobiles, favorisent l'infection.
- L'adénome prostatique.

Les lithiases sont formées de cristaux de natures différentes. La réalité clinique est qu'un même sujet peut faire tour à tour des calculs de constitution chimique différente et aussi trés souvent des calculs mixtes. Jean HAMBURGER souligne le point suivant: "Pour approfondir ce problème, on est amené à considérer une notion fondamentale qui s'est progressivement établie à propos des calculs phosphatiques: le rôle du cation dans la genèse des précipitations lithiasiques. On parle toujours de lithiase phosphatique, oxalique, etc.; en réalité il

s'agit de phosphate de calcium, d'oxalate de calcium (beaucoup plus rarement de magnésium) et le calcium intervient sans doute beaucoup plus que l'ion acide dans le mécanisme de cristallisation.

Une telle notion est fondée notamment sur l'observation de la lithiase hyperparathyroïdique et de la lithiase dite d'immobilisation, enfin de la calciurie dans les lithiases banales."

Conclusion: Il est peut-être bon de connaitre les apports en calcium des patients atteints de lithiases infectées.

b) *La lithiase infectieuse*

La prolifération de germes uréasiques dans l'urine favorise la formation de cristaux de carbonate-apatite [$Ca_{10}(PO_4)_6(CO_3)$] ou de phosphates ammoniaco-magnésiens ($Mg\ NH_4\ PO_4, 6H_2O$) dénommés struvite [Dénomination minéralogique qui a été proposée par le géologue suédois ULEK en 1985, en l'honneur de H.C.G. von STRUVE, diplomate et naturaliste russe (1772-1851)]. Ces calculs de grande taille sont souvent intravésicaux et non migrants.

La précipitation de ces sels n'est possible qu'à un pH urinaire supérieur à 8 (alors qu'en temps normal il est compris entre 5 et 6). Ceci est possible grâce à la décomposition en ammoniaque de l'urée par l'uréase bactérienne selon les réactions suivantes:

$$H_2N\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}NH_2 \xrightarrow[H_2O]{\text{uréase}} 2\ NH_3 + CO_2$$

L'hydrolyse se poursuit de la façon suivante:

$$NH_3 + H_2O \rightleftharpoons NH_4^+ + OH^- \qquad pKa = 9,03$$

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + HCO_3^- \qquad pKa = 6,33$$

$$HCO_3^- + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + CO_3^{2-} \qquad pKa = 10,1$$

Ensuite, en présence de Ca^{2+}, PO_4^{3-} et Mg^{2+}, naturellement présents dans les urines, il y a précipitation des sels.

Dans le tableau ci-dessous, établi par GRIFFITH (1978) sur 10000 isolats bactériens, on voit que Proteus, Providencia et Klebsiella forment le gros bataillon des bactéries sécrétrices d'uréases.

Le pH alcalin favorise le développement des bactéries, en particulier uréasiques, donc entretient l'infection et la basicité nécessaires à la précipitation des sels. C'est un cercle vicieux qui engendre la chronicité des infections.

Pourcentage de souches sécrétrices d'uriases observées sur 10000 isolats bactériens, d'après GRIFFITH (1978)

Organismes	% positif
Proteus vulgaris	99,6
Proteus mirabilis	98,7
Proteus morganella	91,8
Providencia rettgeri	99,0
Providencia alcalifaciens	99,0
Providencia stuarti	97,1
Klebsiella pneumoniae	63,6
Pseudomonas aeruginosa	32,6
Serratia marcescens	29,0
Serratia liquefaciens	5,0
Enterobacter aerogenes	2,6
Citrobacter freundii	0
E. coli	0

2. Localisation intra-tissulaire des germes

La persistance et la chronicité des infections urinaires pourrait être due à la persistance de germes dans les tissus qui sont difficilement atteints par les antibiotiques. Pour certains auteurs comme ARVIS (1974) cela pourrait s'expliquer par les formes L, c'est à dire des bactéries ayant perdu leur paroi sous l'action d'un antibiotique (ex: les bétalactamines). Dans un milieu hypotonique comme les urines ces formes éclatent. Par contre, dans un foyer tissulaire de tonicité

suffisante, elles survivent et se multiplient sans paroi malgré la présence de l'antibiotique.

a) *Prostatites chroniques*

La prostate peut être atteinte par les bactéries urinaires du fait de l'évacuation directe du contenu des canaux prostatiques dans l'urètre. Les facteurs favorisant l'infection sont:

- un écoulement turbulent de l'urine,
- les obstacles, séquelles urétrales.

Tout ceci est cause de reflux dans les canaux prostatiques.

b) *Urétrites chroniques*

Les urétrites dites "déshabitées", c'est à dire celles pour lesquelles on ne trouve pas le germe en cause, posent problème. Est-on sûr qu'il n'y a point infection? La localisation intratissulaire de certains germes comme Chlamydia ou Mycoplasma est soupçonnée, mais difficile à mettre en évidence.

c) *Pyélonéphrites chroniques*

Elles surviennent le plus souvent à la suite d'une lésion urologique favorisant le maintien de bactéries au niveau caliciel puis intrarénal.

Les plus gros facteurs de risque sont, d'aprés FREEDMAN (1975):

- le reflux vésico-urétéral
- la nécrose papillaire: elle peut, en particulier, être due à une intoxication à la phénacétine.
- la persistance d'un obstacle
- l'existence d'un calcul infecté, même non franchement, ou obstructif, pyélique ou coralliforme.

Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle dans le dépistage des intoxications médicamenteuses, en l'occurence, ici, à la phénacétine. Elles sont parfois camouflées, comme par exemple pour la VEGANINE® qui contenait de la phénacétine jusqu'en 1983, remplacée ensuite par du paracétamol.

CHAPITRE II

MECANISMES DE DEFENSE DE L'HÔTE CONTRE L'IU

Ces mécanismes sont les suivants (RORIVE, 1986):

1. Inhibition de la croissance bactérienne par l'osmolalité, le pH, la teneur en urée et en acides organiques de l'urine.

2. Effet lavage de la miction.

3. Inhibition de l'adhérence des bactéries par les glycosaminoglycanes.

4. Absence de l'antigène érythocytaire P.

5. Effet antibactérien des sécrétions prostatiques.

6. Sécrétions locales d'anticorps et de leucocytes.

La production au niveau des voies urinaires d'Ig A sécrétoires se fixant sur les bactéries diminuerait leur adhérence. Il est possible (FRIES, 1983) que les IUR arrivent à faire baisser la fabrication d'Ig A-s, et qu'inversement un traitement prophylactique, mettant à l'abri de toute pollution bactérienne la muqueuse urinaire pendant une longue période, lui permette de restaurer sa capacité de sécrétion d'Ig A.

7. Mécanisme de phagocytose des bactéries par les macrophages des parois urinaires.

8. Il y a peut-être un rôle de l'immunité cellulaire.

MILLER (1979) a montré dans un modèle de pyélonéphrite expérimentale que la charge antigènique apportée par les bactéries était capable d'induire la formation de cellules T suppressives qui diminuent la capacité du tissu envahi à éliminer les bactéries.

3e PARTIE

TRAITEMENT ALLOPATHIQUE DES IUR

CHAPITRE I

QUALITES NECESSAIRES D'UN ANTIBIOTIQUE A VISEE URINAIRE

(PECHERE, 1986)

1. Une activité antibactérienne adaptée

Un antibiotique à visée urinaire doit être actif contre les germes responsables de l'infection urinaire. Dans le cas des IUR, l'ECBU est indispensable.

2. Une CMI suffisante dans l'urine

Définition de la CMI: cette abréviation signifie concentration minimale inhibitrice. C'est la plus petite quantité d'antibiotique capable d'inhiber la croissance du germe pathogène étudié, en d'autres termes, de créer la bactériostase. N'est concerné, dans cette définition, que le germe isolé et purifié in vitro.

Sera considérée comme sensible une souche dont la CMI est inférieure à la concentration sanguine en antibactérien que l'on peut obtenir par un traitement usuel.

La détermination de la CMI est parfaitement standardisée.

Cependant, dans la pratique quotidienne, il faut relativiser la valeur de la CMI; en effet:

- La posologie de certains antibactériens peut être largement majorée (ex.: les pénicillines), conduisant à des concentrations sanguines très élevées. Une souche qui était donnée comme résistante devient alors sensible.

- La CMI ainsi déterminée ne reflète pas les concentrations tissulaires ou urinaires de l'antibiotique, qui souvent sont différentes des concentrations sanguines. Dans ce cas, une souche considérée comme

sensible peut devenir résistante dans l'urine.

- L'effet inoculum joue souvent dans l'urine: l'inoculum standard, pour déterminer une CMI, est de 10^5 germes/ml; or dans l'urine la concentration bactérienne est supérieure à cette valeur (souvent 10^7 et même 10^8). Dans ce cas la CMI urinaire réelle s'accroit.

Il existe à ceci au moins une explication, de type enzymatique: une bactérie qui produit une bêtalactamase en quantité relativement faible, peut, pour une quantité donnée d'antibiotique, être inhibée; mais si on augmente le nombre de germes sans augmenter la quantité d'antibiotique, la concentration de bêtalactamase devient suffisante et l'effet inoculum apparaît: la souche n'est plus inhibée.

3. Ne pas sélectionner de résistances

a) *Au niveau de la flore urinaire*

Toute population bactérienne contient, avec une fréquence variable, des mutants résistants, et, si l'on étudie la CMI avec un inoculum dont la population est inférieure, en chiffres absolus, à cette fréquence, on ne peut avoir de clone résistant; à l'inverse, si on augmente l'inoculum, ces mutants résistants peuvent apparaître et donner une CMI beaucoup plus élevée.

Dans l'infection urinaire ceci est tout particulièrement important car les quantités de bactéries sont en réalité trés élevées, souvent 100 à 1000 fois plus importantes que dans les autres infections.

De ce fait, s'il existe un nombre suffisamment élevé de mutants résistants dans la population bactérienne responsable de l'infection urinaire, ce qui est le cas dans les IUR, on peut, par le traitement antibiotique, sélectionner ces mutants résistants qui, ultérieurement, provoquent une rechute.

b) *Au niveau de la flore intestinale*

Lorsque l'on traite, par des antibiotiques, des patients pendant plusieurs mois, il peut être important de considérer le risque d'apparition de résistance des bactéries de l'infection, ces bactéries intestinales étant candidates pour des réinfections ultérieures.

4. Des concentrations suffisantes

a) *Concentrations urinaires*

a_1) La corrélation concentration urinaire-succés thérapeutique est souvent bonne. Les antibiotiques utilisés dans l'infection urinaire donnent des concentrations urinaire suffisantes.

a_2) La corrélation concentration urinaire-concentration sanguine est médiocre. Certains anti microbiens peuvent donner des concentrations sanguines proches ou même inférieures aux CMI, et, en dépit de cela entraîner tout de même la guérison des malades.

b) *Concentrations rénales*

La question des concentrations rénales est trés complexe.

b_1) *Raisons anatomiques*

Il existe trois zones anatomiques tout à fait différentes, tant sur le plan de la diffusion que sur celui des maladies: la pyélonéphrite, par exemple, va plutôt concerner les papilles et la médulla mais pas le cortex, alors que d'autres infections seront plus corticales.

b_2) *Raisons physiologiques*

La concentration rénale des antibiotiques dépend de la filtration glomérulaire, de leur sécrétion et/ou réabsorption par les tubules

proximaux, de la diffusion non ionique, du pH urinaire. Voir figure:

pH optimal alcalin	*Aminosides* *Erythromycine* *Sulfamides* *Nitrofurantoïne (dans la vessie)*
pH optimal neutre	*Pénicilline G* *TMP-SMX* *Céphalosporines orales*
pH optimal acide	*Tétracyclines* *Nitrofurant. (lymphatiques rénaux)*
pH indifférent	*Ac. nalidixique* *Ac. oxolinique* *Fluoroquinolones (?)* *Ampicilline* *Chloramphénicol*

Modifications d'activité des antibiotiques en fonction du pH

Les qualités physico-chimiques de l'urine peuvent varier considérablement chez une même personne, d'un moment à l'autre. Ces variations dépendent de la présence d'une infection ou non, de l'alimentation, de l'état de repos... Idéalement, un antibiotique devrait être aussi peu tributaire que possible de ces variations.

Dans le cas de pyélonéphrites chroniques, ajuster le pH urinaire à l'antibiotique augmente son activité. En pratique il faudrait utiliser des doses importantes d'alcalinisant ou d'acidifiant pendant de longues périodes; ceci n'est pas sans inconvénient. Par exemple, l'acide ascorbique absorbé en grande quantité peut, chez certains sujets, aboutir à un excés de production d'acide oxalique qui donne des lithiases oxalo-uriques favorisant les infections urinaires. Donc, en voulant stopper une IUR, on ne ferait que l'entretenir par un autre mécanisme.

Certains ions peuvent intervenir, tels que le calcium ou le magnésium qui inhibent les aminosides et les fluoroquinolones. Donc il vaut mieux éviter les hypercalciuries ou magnésiuries.

b_3) *Raisons liées à la pathologie du malade*

Interviennent aussi l'état d'hydratation du malade, l'éventuelle acidose, l'alcalose et, bien sûr, l'infection (tableau suivant).

	Rein / Sérum	*Pyélonéphrite / Rein normal*	*Persistance intrarénale après traitement*	*Mécanisme d'élimination*
AMINOSIDES	*>100*	*1 à 10*	*Plusieurs mois*	*F + R*
AMPICILLINE	*≃ 10*	*< 1*	*Quelques heures*	*F + S*
TRIMETHOPRIME	*≃ 20*	*?*	*Quelques heures*	*F*
SULFAMIDES	*< 1*	*?*	*Quelques heures*	*F + R*
TETRACYCLINE	*1*	*1*	*?*	*F*

Concentrations d'antibiotiques

Par exemple:

- La gentamicine se concentre bien dans le rein, comme le montre le tableau ci-dessous. Les concentrations sont exprimées en mcg/g (BERGERON et al., 1979).

	Dans le rein sain.		Dans le rein pyelonéphritique.
Cortex	633	>	624
Médulla	187	<	331
Papille	106	=	106

- L'ampicilline se concentre nettement moins dans le rein et ne se localise pas aux mêmes endroits que la gentamicine. On la trouve d'avantage au niveau de la papille et de la médulla. Par contre, il y a moins d'ampicilline dans le rein infecté que dans le tissu normal.

En conclusion: malgré de nombreux travaux il est difficile de dégager des idées simples. On s'en remettra au bon sens: on admet qu'il vaut mieux avoir des concentrations dans le rein qui soient supérieures aux CMI. Il a d'ailleurs été constaté que les aminosides, donnant des concentrations élevées dans le rein, ont une bonne effica-

cité dans la pyélonéphrite; à l'inverse, les sulfamides, qui donnent des concentrations faibles, ont une efficacité médiocre dans cette indication.

c) *Concentrations prostatiques*

Dans le cas des prostatites le problème de la concentration des antibiotiques est encore plus difficile. Le tableau suivant indique les différents facteurs influençant la pénétration des antibotiques dans le liquide prostatique.

Diffusion	*Concentration*
- *Liposolubilité*	*Nature chimique (acide ou base)*
- *Nature chimique (acide ou bas)* - *pKa (degré d'ionisation au pH 7.4)*	*Différence de pH entre entre le liquide prostatique et le liquide interstitiel**
- *Fixation aux protéines*	

Facteurs influençant la pénétration des antibiotiques dans le liquide prostatique

En résumant, les antibiotiques sont dans le liquide interstitiel et le plasma, où le pH est à 7,4, et les bactéries se trouvent dans les canaux, où le pH du liquide prostatique est à 6,4 et tend à augmenter au cours d'une infection. Les antibiotiques doivent alors franchir une barrière lipidique où interviennent deux éléments:

- la diffusion, jouant dans les deux sens (entrées et sorties),
- le gradient de concentration.

Malheureusement il existe des antagonismes: les facteurs qui favorisent la diffusion sont, par exemple, le caractère alcalin alors que ceux qui favorisent la concentration sont le caractère acide. D'où le faible nombre d'antibiotiques utilisables dans la prostatite et les

mauvais résultats thérapeutiques. Par exemple, dans la prostatite chronique, l'érythromycine donne de bonnes concentrations dans le liquide prostatique mais y possède peu d'activité à ce pH.

5. Avoir peu d'effets indésirables

Il faut adapter l'antibiotique au patient, selon son âge et ses facteurs de risques (femmes enceintes, personnes âgées).

L'absence de toxicité rénale est majeure pour un antibiotique utilisé dans les IUR. Paradoxalement, les plus efficaces dans les pyélonéphrites, en l'occurence les aminosides, sont néphrotoxiques.

CONCLUSION

L'antibiotique à visée urinaire devrait:

- Agir contre les bactéries responsables d'infections urinaires.
- Etre peu affecté par la densité des bactéries.
- Ne pas sélectionner de résistances.
- S'éliminer sous forme active dans les urines.
- Atteindre des concentrations suffisantes dans le rein, les urines et/ou la prostate.
- Etre peu tributaire des conditions physico-chimiques de l'urine.
- Etre atoxique, notamment pour le rein.

Quelques exemples nous ont bien montré que l'antibiotique possédant toutes ces qualités n'existe pas, d'où la difficulté de traitement des IUR.

Dans l'IUR, l'automédication est donc hasardeuse et risque de favoriser la multiplication des germes résistants. La connaissance des qualités nécessaires d'un antibiotique à visée urinaire est indispensable pour un pharmacien d'officine qui pourra ainsi mieux informer, en vulgarisant, ses clients atteints d'IUR.

CHAPITRE II

TRAITEMENT DES CYSTITES RECIDIVANTES

A] TRAITEMENT HYGIENO-DIETETIQUE

1. Boire suffisamment

Dans nos régions il est nécessaire de boire 1,4 litre d'eau par jour, en moyenne, entre les épisodes d'infection, et 3 l/j pendant une crise de cystite.

2. Uriner correctement

Les mictions doivent être:

- complètes, sans résidu vésical,
- régulièrement espacées dans le temps.

Ceci permet une élimination complète des germes urinaires intra-vésicaux et une diminution de leur temps de présence dans l'urine, donc une moins grande prolifération.

3. Pratiquer l'hygiène périnéale

Il est nécessaire que la zone périnéale soit lavée régulièrement pour éliminer les bactéries entériques. Ce lavage doit être non agressif pour préserver les défenses naturelles de la peau et des muqueuses. D'autre part, après défécation, l'essuyage de la zone anale doit se faire d'avant en arrière et non pas de manière inverse.

4. Réguler le transit

Il a été montré que des épisodes de constipation étaient souvent corrélés avec les récidives sans que cela puisse être véritablement expliqué.

CONCLUSION

Ces règles hygiéno-diététiques, trés bien conues du corps pharmaceutique et médical, le sont nettement moins du reste de la population. Il est toujours bon, de la part du pharmacien d'officine, de les rappeler aux patients atteints de cystites récidivantes. Ces règles sont simples mais efficaces et indispensables, qu'elles soient accompagnées ou non d'un traitement médicamenteux.

Il serait peut-être même souhaitable que le médecin ou le pharmacien donne aussi ces informations par écrit au patient.

B] TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

1. La stratégie thérapeutique

a) *Traiter et prévenir*

Lors d'un épisode infectieux aigu, il faut:

1- Traiter cet épisode comme une cystite aiguë.

2- Mettre en place un traitement préventif une fois l'éradication des bactéries terminée et les symptômes disparus.

b) *Tenir compte de la fréquence des récidives*

L'attitude thérapeutique dépend beaucoup de ces fréquences.

- Si les épisodes sont espacés (1 à 3 par an), le traitement est réalisé par cures discontinues pendant les périodes d'infection; c'est à dire que la patiente reçoit un traitement anti-infectieux à chacune de ses récidives.

- Si les épisodes sont fréquents (supérieurs à 4 par an), le traitement curatif consiste en une thérapeutique préventive au long cours.

c) *Tenir compte des facteurs favorisants*

Si la patiente note une relation entre un facteur déclenchant et la récidive, la prise de l'anti-infectieux se fera à ce moment-là. Le facteur le plus fréquemment reconnu à l'heure actuelle est le rapport sexuel.

d) *Les types d'anti-infectieux utilisés*

Les antibactériens utilisés correspondent à des formes galéniques orales car ce sont les plus pratiques dans l'utilisation au long cours et ce sont celles qui permettent d'obtenir une meilleure observance.

Le corollaire de cette prise orale est que ces antimicrobiens atteignent rapidement le rectum, pouvant ainsi altérer les caractéristiques des souches qui, ultérieurement, infecteront éventuellement l'appareil urinaire. Il est donc préférable d'éviter l'utilisation de drogues entraînant rapidement des résistances dans les souches fécales comme, par exemple, les sulfamides ou l'ampicilline et ses dérivés. D'aprés SCHAEFFER (1987) il vaudrait mieux utiliser les nitrofurannes (FURADANTINE^{R}) ou les quinolones (NOROXINE^{R}) qui ne provoquent pas de résistances plasmidiques.

Cependant cette considération est tempérée par d'autres contraintes, notamment le faible nombre d'antibactériens actifs dans les IUR et les effets indésirables.

2. La prophylaxie continue à bas dosage

Elle doit être mise en place une fois l'infection enrayée, sinon il risque d'apparaître des résistances dans 10% des cas (d'aprés SCHAEFFER, 1987) et des complications de l'IUR peuvent survenir.

a) *Traitement par la nitrofurantoïne*

Les études de STAMEY et al. (1977), DEMONTY (1978), STAMM et al. (1980) ont montré que la prise de 50 ou 100 mg de nitrofurantoïne microcristallisée (dans FURADANTINE®) assure une présence prolongée dans le milieu urinaire, à l'inverse de la nitrofurantoïne sous forme de poudre amorphe (FURADOINE®). Ceci étant dû aux propriétés pharmacocinétiques de ces deux formes galéniques (voir figures page suivante). La forme microencapsulée dans MICRODOINE® est comparable, du point de vue cinétique, à la forme microcristallisée. Il serait donc inefficace d'utiliser la FURADOINE en prophylaxie des IUR.

b) *Traitement par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX)*

D'aprés STAMEY et al. (1977), DEMONTY (1978), STAMM et al. (1980) la prise de l'association TMP-SMX aux doses respectives de 40 et 200 mg par jour, le soir au coucher, permet une prophylaxie efficace.

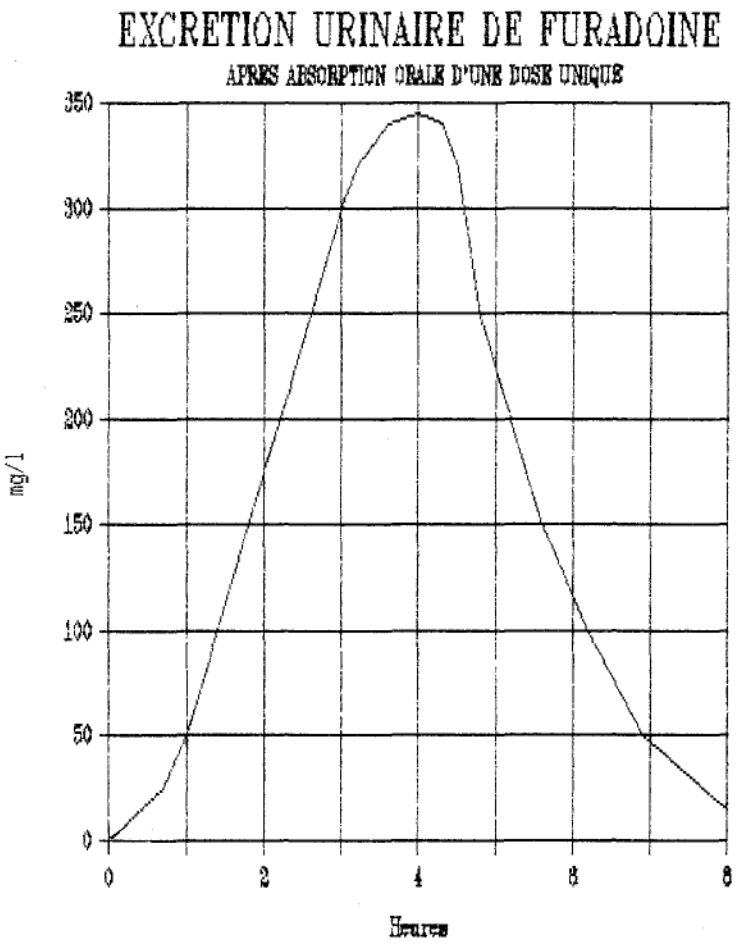
DEMONTY (1978) a même constaté que cette dose, ou la moitié de celle-ci, réduit considérablement le nombre d'entérobactéries dans la flore intestinale, sans susciter l'émergence de germes résistants, à l'inverse des tétracyclines.

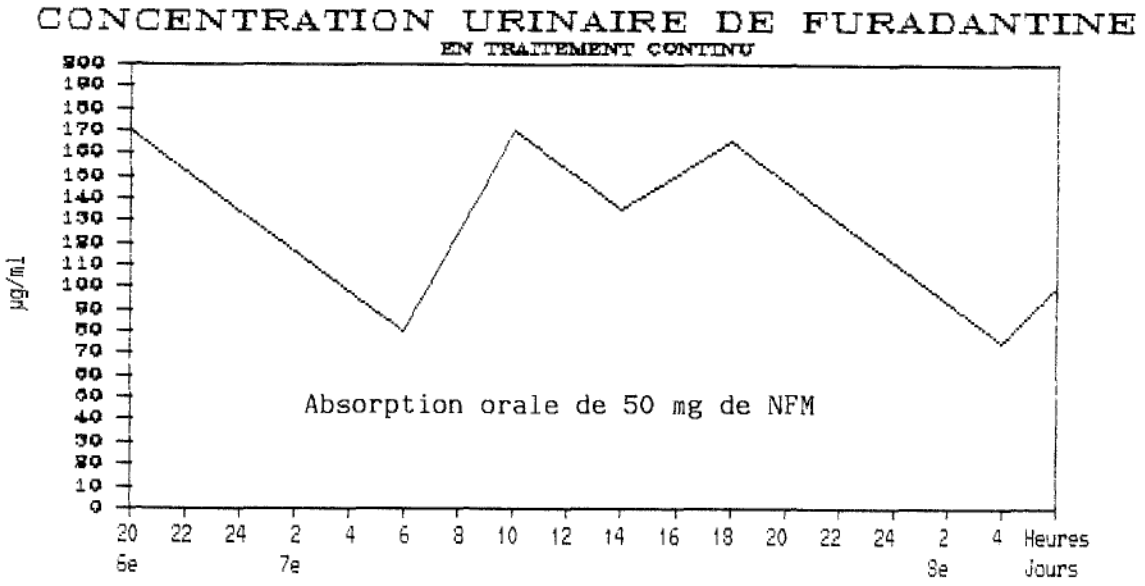
Cependant SCHAEFFER (1987) a constaté l'apparition de résistances dans 9% des cultures.

c) *Traitement par le triméthoprime (TMP) seul*

A la dose de 100 mg (DEMONTY, 1978) ou 50 mg (SCHAEFFER, 1987), le soir au coucher, le TMP donne les mêmes résultats que l'association TMP/SMX (40 mg/200 mg).

DEMONTY (1978), STAMEY et CONDY (1975) ont montré que le TMP prévient la colonisation vaginale en atteignant des concentrations bacté-



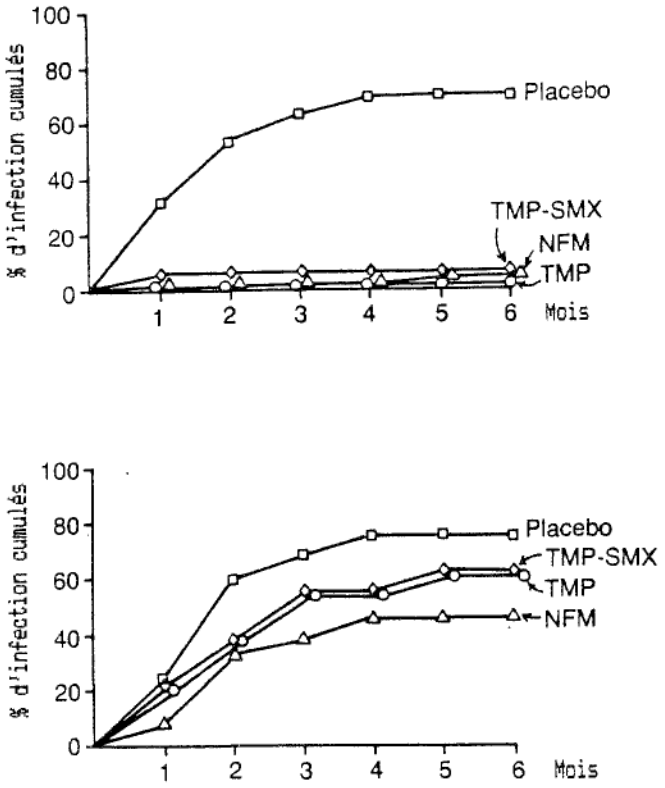


D'après OBERVAL (laboratoire)

ricides dans le mucus vaginal, ce qui pourrait jouer un grand rôle dans la prévention des IUR.

d) *Comparaisons entre la NFM, le TMP/SMX et le TMP*

Dans l'étude STAMM et al. (1980), les résultats sont les mêmes pendant les 6 mois de la prophylaxie (figure ci-dessous).



Infections cumulées au cours d'une prophylaxie antimicrobienne avec groupe témoin sous placebo (graphique supérieur) et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement (graphique inférieur). (STAMM, 1980)

Aprés la prophylaxie, la fréquence des récidives est supérieure chez les femmes ayant eu plus de trois infections dans l'année précédant la prophylaxie. Cependant le nombre moyen de jours au bout duquel est réapparue la première réinfection est le même pour chaque groupe de traitement. Les résistances envers Escherichia coli sont rares et les infections non dues à cette bactérie apparaissent plus fréquemment aprés la prophylaxie.

Dans leur comparaison NFM-TMP/SMX, STAMEY et al. (1977) concluent en réservant l'association TMP/SMX pour les patientes à haut risque d'IUR et préfèrent donner la NFM aux patientes ayant des IUR moins sévères. Si le traitement par la NFM ne suffit pas, passer au TMP/SMX.

e) *Traitement par la cefalexine (monohydrate)*

La céfalexine monohydrate est une céphalosporine de première génération commercialisée sous le nom de KEFORAL®. Cette spécialité a l'avantage de permettre un ajustement de la posologie grâce à sa poudre pour suspension buvable dosée à 250 mg. Il est aussi possible d'utiliser les comprimés sécables dosés à 500 mg.

A la dose de 250 mg/j SCHAEFFER (1987), MARTINEZ et al. (1985) n'observent pas de résistances, alors que la posologie habituelle de 1 à 2 g/j en quatre prises provoque des résistances.

f) *Traitement par la cinoxacine* (1)

à la posologie de 250 ou 500 mg/j.

Les avantage de cette quinolone sont les suivants:

- Sa concentration urinaire est élevée.
- Elle ne provoque pas de résistance plasmidique dans la flore fécale.
- Si l'infection urinaire réapparait, il suffit d'utiliser des doses normales pendant 3 jours puis de reprendre la prophylaxie.

g) *Durée du traitement*

Le problème de la durée du traitement reste non résolu. En géné-

---

(1) Pas encore commercialisée en France

ral, la prophylaxie dure 6 mois, mais par la suite il y a 50% de récidives.

h) *Coût du traitement*

Ce type de prophylaxie s'accompagne d'une réduction du coût du traitement. STAMM et al. (1987) ont calculé que, sur une année, le traitement prophylactique était moins cher que le traitement ponctuel de trois crises de cystite survenant sur cette même période.

3. Antibiothérapie intermittente

Chez la femme ayant moins de trois cystites par an, l'antibiothérapie intermittente est préférable car moins contraignante. De plus elle diminue les risques iatrogènes dûs à la prise constante d'un antibactérien.

En contrepartie, cela demande une participation active de la part de la patiente, tout à fait souhaitable si, en plus, il y a une demande sa part. Cette participation lui permet aussi d'éviter de se décourager.

D'aprés SCHAEFFER (1987) le traitement peut être mené efficacement de la manière suivante:

- Dès les premiers symptômes de la cystite, qu'une patiente à IUR finit par trés bien reconnaître, la malade fait faire un ECBU.

- Elle commence ensuite aussitôt un traitement anti-infectieux avec un antibactérien à large spectre choisi empiriquement par le médecin traitant, et ceci pendant trois jours. Les principes actifs possibles sont la Nitrofurantoïne et la Norfloxacine.

Une étude menée par SABBAJ et al. en 1985 sur 370 patientes à IUR a donné les résultats suivants:

	Souches sensibles	Bactéries éliminées
Norfloxacine	99%	97%
TMP/SMX	90%	90%

- Le prélèvement pour la culture est amené au laboratoire le plus rapidement possible; si elle est positive la patiente fait effectuer un ECBU de contrôle 10 jours aprés le traitement.

- Si la thérapie échoue, la patiente fait faire un deuxième ECBU et va consulter son médecin traitant avec les résultats bactériologiques; celui-ci ajuste alors le traitement. Les cas d'échec sont rares.

- Si la première culture (avant le traitement) est négative, la patiente consulte son médecin pour qu'il procéde à des investigations urologiques afin de connaître la cause des symptômes.

Cette méthode thérapeutique est résumée dans la figure de la page suivante.

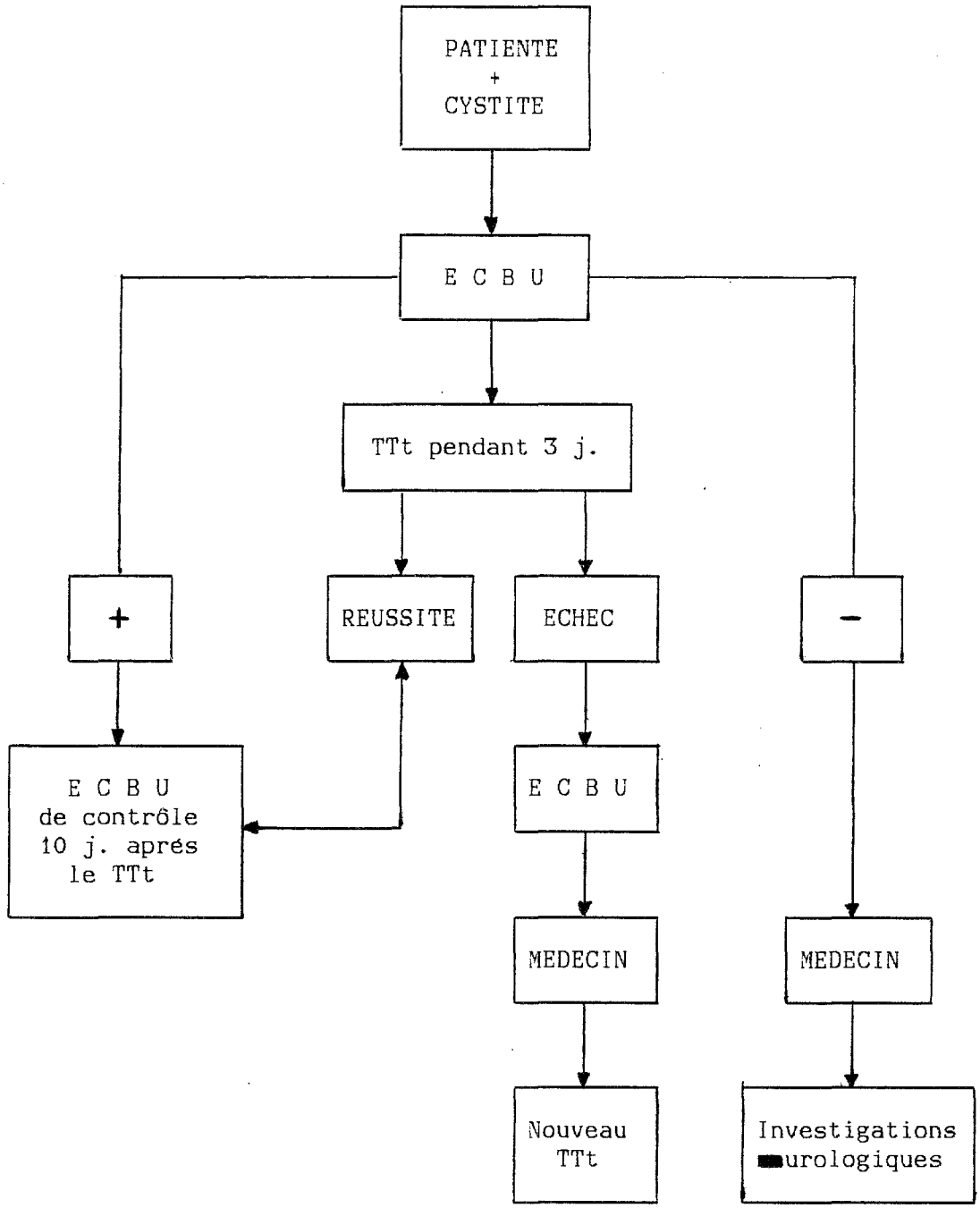
Avantages:

- Cette méthode permet le maximum d'efficacité puisque le traitement commence dès les premiers signes. Il est évident que, si la patiente devait consulter son médecin à chaque récidive, le traitement serait retardé; d'autre part la patiente aurait vite tendance à s'automédiquer de manière fantaisiste plutôt que d'attendre la consultation.

- La patiente prend une part active à son traitement qui reste guidé par son médecin traitant.

Inconvénients:

- Cette méthode peut paraître relativement compliquée pour certaines personnes. Le pharmacien d'officine aura donc un grand rôle à jouer pour réexpliquer, guider la patiente dans les points de détail et dans la pratique, le médecin ne pouvant qu'indiquer la marche à suivre.



Antibiothérapie intermittente gérée par la patiente

- La patiente peut, à la longue, échapper au contrôle médical et s'adonner à l'automédication fantaisiste. Là encore, le pharmacien d'officine, qui est souvent pour les patients à IUR, l'interlocuteur du corps de la santé le plus fréquemment rencontré, a son rôle à jouer.

- Le troisième danger peut venir du médecin qui croit bien faire en utilisant progressivement les antibiotiques les plus puissants ou les plus récents.

Conclusion: L'antibiothérapie intermittente gérée par la patiente et guidée par le médecin demande à être adaptée en fonction de la personnalité de la malade. Pour une réussite à long terme, la malade doit sentir un soutien efficace de son médecin et de son pharmacien.

4. Antibiothérapie lors des facteurs déclenchants

Le facteur déclenchant le plus connu de la cystite récidivante est le rapport sexuel.

D'aprés VOSTI (1975) la prise d'un comprimé de nitrofurantoïne (FURADOINE^{R}) ou d'un comprimé d'acide nalidixique (NEGRAM^{R}), aprés les rapports sexuels, permet une réduction significative du nombre de bactéries gram - dans les urines.

Un autre schéma thérapeutique aussi efficace est proposé par RONALD (1975); il consiste à prendre un comprimé de TMP/SMX deux fois par semaine, le soir. D'aprés DEMONTY (1978) l'avantage du TMP est qu'il prévient la colonisation vaginale en atteignant des concentrations bactéricides dans le mucus vaginal.

Par ces traitements la fréquence des récidives est réduite dans une proportion de 20 à 1.

CONCLUSION

Pour chaque type de cystite récidivante le médecin dispose, d'aprés les études cliniques, de quelques antibiotiques. Les résultats de ces essais cliniques proviennent d'études statistiques; or, dans la pratique, le médecin doit soigner une patiente donnée, pour laquelle l'historique de ses récidives intervient et qui peut présenter des contre-indications à certains médicaments. Le choix de l'antibiotique se trouve donc réduit.

CHAPITRE III

TRAITEMENT DES BACTERIURIES ASYMPTOMATIQUES

A] CHEZ L'HOMME ET LA FEMME NON ENCEINTE SANS FACTEUR DE RISQUE

Il est inutile et inefficace de traiter dans ce cas là. Un traitement antibactérien pourrait même être dangereux puisqu'il favoriserait la sélection de germes résistants, rendant, par la suite, l'antibactérien inutilisable en cas d'infection symptomatique. Certains patients ont quelques difficultés à le comprendre. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle actif en renforçant l'explication donnée par le médecin traitant.

Parmi les études faites, citons celles de FREEMAN (1972) et ASSCHER (1973) qui portent sur des périodes de surveillance allant de 6 mois à 12 ans et sur respectivement 250 et 107 femmes bactériuriques asymptomatiques. Leurs conclusions sont formelles: on n'observe aucune altération de la fonction rénale, aucune hypertension, aucune cicatrice rénale.

De même, une étude systématique mensuelle de tous les vieillards dans deux institutions (NICOLLE, 1983) indique une bactériurie asymptomatique dans 33% des cas. Les tentatives de traitement par TMP/SMX ou par la tobramycine se révèlent finalement inutiles et inefficaces.

B] CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. Dépistage précoce

Le traitement de l'infection de l'appareil urinaire de la femme enceinte est avant tout basé sur un dépistage précoce par des examens

systématiques. D'après RORIVE (1986) les contrôles bactériens devraient être effectués tous les mois pendant la gestation et 6 semaines après l'accouchement. Il faut être encore plus vigilant chez des femmes enceintes ayant eu des infections urinaires, mêmes anciennes. Toute bactériurie, même si la numération des germes est inférieure à 10^5/ml, impose un traitement.

2. Les médicaments utilisés

Il faut utiliser des médicaments non toxiques pour le foetus.

a) *Les sulfamides*

Ils sont utilisables, sauf pendant les quinze derniers jours de la grossesse car ils exposent le nouveau né au risque d'ictère.

b) *La nitrofurantoïne*

Une étude retrospective de HAILEY (1986) montre que la NFM utilisée pendant la grossesse ne provoque pas de malformations foetales.

c) *Les pénicillines A et les céphalosporines*

Un essai comparatif mené avec 80 femmes ayant des bactériuries asymptomatiques n'a montré aucune différence d'efficacité et d'effets secondaires entre l'AUGMENTIN® et la céphalexine (KEFORAL®). L'acide clavulanique ne semble pas foetotoxique.

Les médicaments étaient administrés 3 fois par jour pendant 7 jours aux doses unitaires de 250 mg pour la céphalexine et 250/125 mg pour l'association amoxicilline/acide clavulanique.

L'utilisation de l'AUGMENTIN® ne se justifie qu'en cas de résistance à l'amoxicilline, souvent suffisante au même titre que l'ampicilline.

3. Combien de temps traiter?

Des études (RORIVE, 1986) ont montré que des traitements de 7 à 10 jours suffisent pour supprimer la bactériurie.

Remarque: Le traitement d'une pyélonéphrite chez la femme enceinte ne se conçoit qu'en milieu hospitalier, vu l'extrême difficulté d'un tel soin.

C] CHEZ LES PERSONNES A RISQUES

Chez les personnes à risques, c'est à dire présentant des facteurs favorisant l'infection urinaire (obstruction urinaire, diabète, abus d'analgésiques, reflux, ...), le traitement antibactérien est nécessaire pour éviter les complications rénales.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT DES IUR DE L'ENFANT

Le schéma thérapeutique est le suivant: lors d'une récidive, l'enfant reçoit un traitement antibactérien court jusqu'à disparition des symptômes et de la bactériurie, puis il suit un traitement prophylactique à faible dose d'antibactériens pendant plusieurs mois.

1. Efficacité du TMP/SMX contre un placebo

STANSFELD (1975) a étudié en double aveugle une population de 45 enfants, âgés entre 6 mois et 14 ans, atteints d'IU à E. coli.

A la suite d'une IU, les enfants reçoivent du TMP/SMX pendant deux semaines. Après guérison, 50% des enfants reçoivent un traitement prophylactique de TMP/SMX et les autres un placebo, ceci pendant 6 mois.

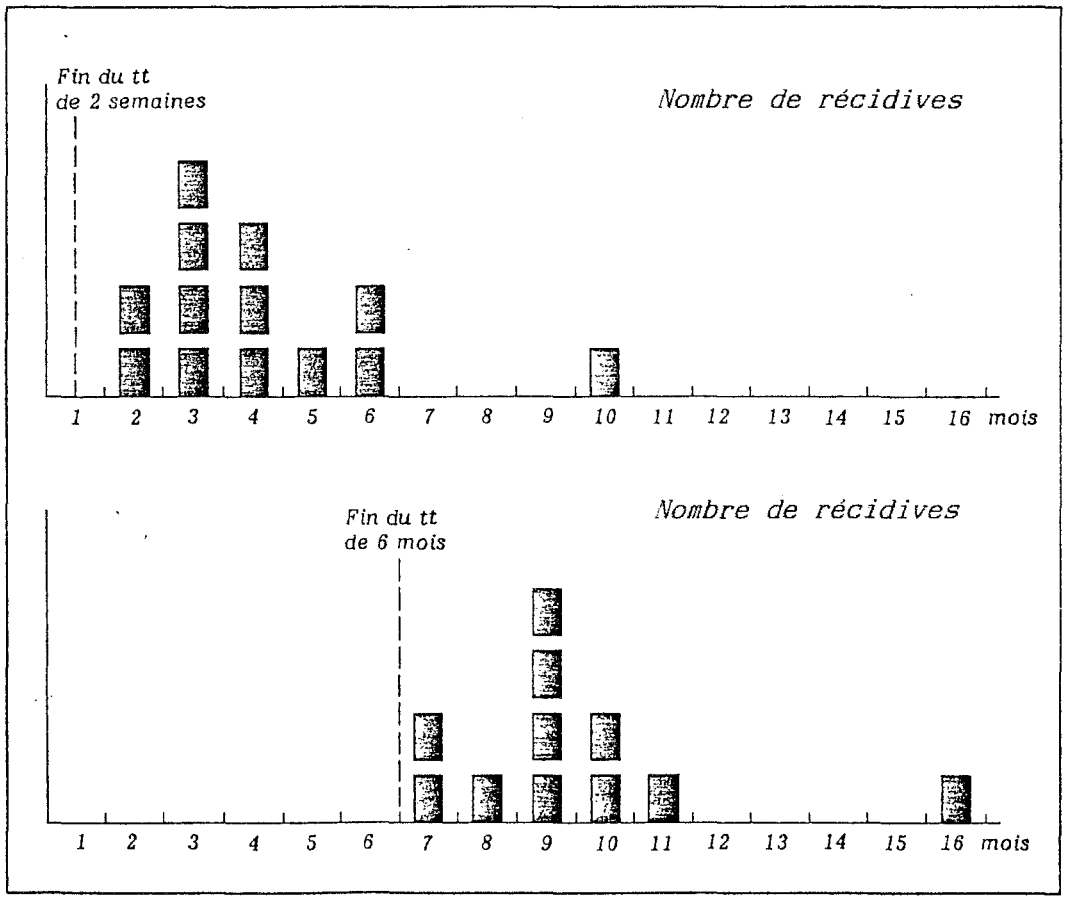
Résultats: Pendant la prophylaxie il n'y a pas de récidive sous traitement bactérien, alors que le groupe placebo récidive.

Cinq mois après l'arrêt du traitement prophylactique, 90% des enfants ont une récidive dans les deux groupes (figure page suivante).

Commentaire: La durée du traitement antibactérien ne semble pas influer sur la fréquence des récidives après arrêt de la prophylaxie.

Cependant, le fait qu'il n'y ait pas d'infection pendant le traitement représente un avantage des traitements antibactériens longs à faible dose. En effet:

- ils évitent les désagréments dûs à l'infection;
- ils évitent l'apparition d'infections rénales;
- ils évitent le découragement;
- ils augmentent la probabilité que l'enfant revienne consulter le médecin, ne serait-ce que pour faire renouveler l'ordonnance;
- ils évitent également les infections hautes.



Nombre de récidives après traitement

2. Facteurs influençant les récidives après traitement

a) *Patients et méthodes*

SMELLIE (1978) fait une étude sur 53 enfants, dont 42 filles, âgés de 2 à 12 ans, atteints d'IUR sans anomalies urinaires.

A la suite d'une IU, ils reçoivent un traitement court (7 à 10 j.) avec du TMP/SMX aux doses respectives de 4 et 20 mg/kg/j.

Ensuite, un traitement prophylactique est engagé en double aveugle. 50% des enfants reçoivent un placebo, 25% du TMP/SMX à une posologie deux fois moins importante que pendant le traitement court, et 25% de la nitrofurantoïne (NF) à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j pendant 10 mois. Il s'agit de prise unique, le soir, ou en deux fois.

Les bactéries responsables de l'infection avant le traitement court sont:

- chez les témoins: E. coli
- chez les traités: E. coli 80%
  Proteus mirabilis 16%
  Providentia spp. 4%

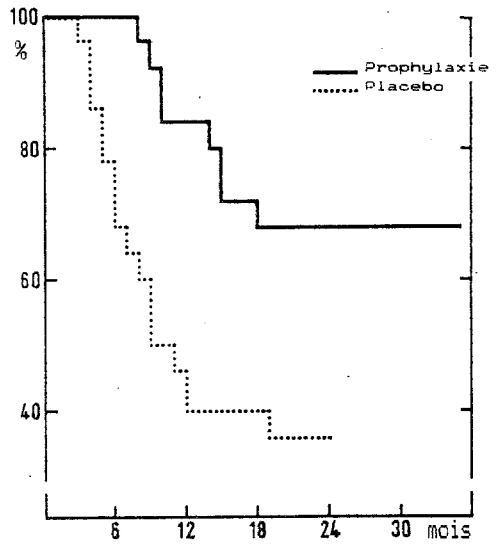
b) *Résultats*

Pendant la prohylaxie, il n'y a pas de récidive chez les enfants recevant un traitement antibactérien.

Après la prophylaxie, le pourcentage de récidives dans l'année est (figure ci-contre):

- chez les témoins: 59%
- chez les traités: 32%

Cette différence est significative, contrairement aux résultats de STANSFELD (1975).



Pourcentages d'absence de récidive après un traitement prophylactique ou placebo.

c) *Pourcentages de récidives dans l'année en fonction du passé infectieux*

c_1) Chez les enfants ayant eu leur premier épisode infectieux lors de l'étude il y a:

- 44% de récidives chez les témoins,
- Aucune récidive dans le groupe traité.

c_2) Chez les enfants ayant eu plusieurs infections urinaires dans l'année précédente il y a:

- 100% de récidives chez les témoins,
- 44% de récidives dans le groupe traité.

d) *Pourcentages de récidives dans l'année en fonction de facteurs prédisposants*

	Récidives	
Facteurs prédisposants	Témoins	Avec prophylaxie
Avec	54,5%	32%
Sans	4,5%	0%

D'autre part 90% des récidives sont des réinfections.

Conclusion: ces chiffres sont éloquents.

3. Intérêt et limites de l'association acide clavulanique-amoxicilline

Cette association est commercialisée sous le nom d'AUGMENTIN®.

a) *Patients et méthodes*

Une étude mathématique a été réalisée (PALCOUX, 1986) sur 97 enfants ayant des IU, dont la moitié âgés de moins de 2ans et/ou atteints d'IUR. Le traitement a été institué d'emblée, avant les résultats bactériologiques (78 cas), ou sur antibiogramme en remplacement d'une antibiothérapie inefficace (19 cas): il s'agissait d'une ampicilline (13 cas), du TMP/SMX (3 cas) et de la nitroxoline (3 cas).

Sur l'ensemble des germes en cause, 83% étaient sensibles à l'AUGMENTIN® et 36% aux aminopénicillines.

b) *Résultats*

A la posologie moyenne de 4 mg/kg/j, l'efficacité a été montrée par les résultats suivants:

- 90% d'urines stériles en 2 jours de traitement.
- 99% d'urines stériles en fin de traitement.
- 3,5% de rechutes précoces.
- 10% de réinfections à un mois.

Aucune sélection de germe résistant à l'AUGMENTIN® n'a été consta-

tée.

Trois enfants ont présenté des réactions indésirables: vomissements (2 cas), éruption cutanée (1 cas).

Il est à noter que la forme pédiatrique de l'AUGMENTIN® a très mauvais goût, ce qui peut nuire à l'observance.

c) *Commentaires*

c_1) L'AUGMENTIN® est actif à la fois contre la production de bétalactamases résistant à l'ampicilline (en constante augmentation) et aux entérocoques. C'est le premier antibiotique oral ayant cette double action.

c_2) En diminuant le risque de rechute précoce par sélection de germes ampicillino-résistants, l'utilisation de l'AUGMENTIN® se justifie, en première intention, chez les enfants porteurs d'une malformation urologique ou rénale.

c_3) Les limites d'utilisation de l'AUGMENTIN®.

Dans les autres cas il est préférable de réserver ce produit aux IU à germes résistants à l'ampicilline et de ne l'employer qu'en seconde intention, sur les données de l'antibiogramme. En effet, le nombre de germes sensibles à l'ampicilline ou l'amoxicilline reste élevé dans les infections urinaires de ville.

4. Efficacité d'une dose unique de gentamicine dans les IUR

L'étude de KHAN (1987) porte sur l'évaluation de l'efficacité de l'injection d'une dose unique en IM de gentamicine chez des enfants ayant des IUR et un appareil urinaire normal. La comparaison avec un groupe similaire qui recevait différents types de traitements antibiotiques pendant 10 jours a donné les mêmes résultats, c'est à dire 100% de guérison et 50% de récidives dans les mois qui suivent l'arrêt du

traitement.

La comparaison avec l'étude de KÄLLENIUS (1979), qui utilisait un traitement court avec les sulfamides, a donné les mêmes résultats.

Les avantages de ce traitement par dose unique à la gentamicine sont:

- une diminution du coût,
- une diminution de la toxicité médicamenteuse,
- une réduction des résistances bactériennes.

Des études, dont celle de VARGHESE et al. (1983), ont montré que la gentamicine, l'amikacine et la netilmicine sont sans effet secondaire sur la fonction rénale, qui reste normale lors d'un traitement de 10 jours, dans les IUR.

En résumé: dans les IUR de l'enfant, des traitements efficaces sont possibles avec les sulfamides, l'ampicilline (AVNER et al., 1983), l'AUGMENTIN® et les aminoglycosides (gentamicine, amikacine et netilmicine).

CHAPITRE V

TRAITEMENT DES PROSTATITES CHRONIQUES

Avant 50 ans les IUR sont heureusement rares chez l'homme car difficiles à traiter. Après 50 ans elles sont souvent liées à une prostatite.

1. La durée du traitement

Les traitements prolongés de 6 à 12 semaines ont donné un plus grand taux de guérison que le conventionnel traitement de 2 semaines. L'augmentation du temps de traitement est due à la difficulté d'éradiquer les germes intratissulaires prostatiques. (GLECKMAN et al., 1980).

2. Les médicaments utilisables

Ils doivent avoir une bonne concentration prostatique.

a) *Le TMP/SMX* (BACTRIM®, EUSAPRIM®)

A la dose de deux comprimés matin et soir, ce médicament est efficace. On note cependant 10% de résistance bactérienne dans les prostatites de ville (GOLDWASSER et al., 1983).

b) *Certaines tétracyclines*

La minocycline (MYNOCINE®) à raison de 200 mg/j donne 35% de résultats positifs, significativement supérieurs à ceux réalisés avec une céphalosporine, la céfalexine (KEFORAL®), 21% (PAULSON et al., 1986). Ces taux restent tout de même faibles.

D'après OLIER (1983) la lymécycline (TETRALYSAL®) serait efficace

dans les prostatites à Chlamydia trachomatis, à la posologie de 600 mg/j, du fait de:

- sa très bonne tolérance,
- son absorption quasi totale au niveau du grèle,
- sa très bonne CMI,
- son élimination urinaire élevée (60 à 80%),
- sa concentration prostatique supérieure à la concentration sanguine,
- sa bonne pénétration cellulaire.

c) *Les fluoroquinolones*

La fluméquine (APURONE®), à raison de 1200 mg/j et la norfloxacine (NOROXINE®) à raison de 800 mg/j peuvent être utilisées efficacement dans les prostatites.

d) *L'érythromycine*

L'érythomycine a une bonne concentration prostatique; elle est active contre les cocci gram + mais non contre les enterobactéries gram -. De plus, elle est souvent inactive au pH prostatique.

Conclusion: Le choix de l'antibactérien dépend du germe responsable de l'infection et du terrain du patient.

3. Le pronostic

a) *Variabilité des résultats bactériologiques*

Du fait de la variabilité des résultats bactériologiques avant traitement, la mise en place de celui-ci et l'évaluation de son efficacité restent aléatoires.

Donc seule compte l'évolution à long terme.

En tout cas on ne pourra parler de guérison complète qu'après un an de rémission totale.

b) *Les récidives sont fréquentes*

On remarque que les rechutes se font surtout avec le bacille pyocyanique.

Les réinfections réagissent ponctuellement assez bien à chacun des nouveaux traitements antibactériens et ressemblent un peu aux cystites récidivantes de la femme comme si les défenses de l'hôte, c'est à dire le "terrain", étaient en défaut.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT DES LITHIASES RECIDIVANTES

A] TRAITEMENT DE L'ACCES AIGU

1. Chirurgical

Supprimer chirurgicalement l'obstacle lithiasique.

2. Par onde de choc

Ou bien le supprimer par ondes de choc. Ces traitements sont hospitaliers.

3. Traitement antibactérien

Il est concommitant à la suppression de l'obstacle, établi en fonction du germe en cause.

B] PREVENIR LES RECIDIVES

1. Maintenir une diurèse suffisante

Pendant la phase critique boire au moins 2 litres d'eau par jour puis 1,4 litre. C'est souvent la mesure essentielle à mettre en oeuvre.

Parmi les malades qui ont reçu le conseil (souvent trop vague) de boire suffisamment d'eau, beaucoup ne saisissent pas, de prime abord, son importance capitale. Expliquer et rappeler souvent ce conseil peut être utile.

2. Conseils diététiques

a) *Dans la lithiase infectieuse*

Après la suppression du calcul, un régime hypoprotidique, allié à une cure de diurèse, permet de réduire la phosphaturie et l'urée uri-

naire, source d'ammoniaque et d'une élévation du pH.

L'acidification des urines est utile. L'inconvénient des spécialités à visée acidifiante est qu'elles sont toutes à base d'acide phosphorique ou d'ammonium, ce qui va à l'encontre de la mesure précédente. Il faut donc utiliser d'autres acidifiants urinaires comme la vitamine C qui a cependant l'inconvénient, à haute dose, d'augmenter l'oxalurie.

b) *Dans la lithiase infectée*

b_1) *Une alimentation adaptée*

Le principe de base est de réduire l'apport de l'élément causant la lithiase. Revenir à une alimentation équilibrée est la mesure la plus évidente mais la plus difficile à réaliser; ceci pour deux raisons:

- Connaître le mode d'alimentation d'une personne est difficile; souvent le patient omet, consciemment ou non, de mentionner certains aliments.

- Faire changer les habitudes alimentaires d'un patient relève de la prouesse. Il faut, au minimum, être armé de beaucoup de patience et d'un grand pouvoir de persuasion.

Dans les lithiases oxaliques ces mêmes aliments sont également à surveiller car il a été établi que le noyau d'une lithiase oxalique est souvent formé d'acide urique. Il est également nécessaire d'éliminer une alimentation trop riche en oxalate, bien qu'en fait seulement 5% de l'oxalate retrouvé dans les urines soit d'origine alimentaire (figure, page suivante).

0,1 % d'oxalate	0,02 % d'oxalate
Betteraves	Mûres
Figues sèches	Airelles
Pelure de citron	Raisins
Noisettes	Groseilles
Persil	Oranges (et peau)
Rhubarbe	Framboises
Epinards	Fraises
Bettes	Haricots verts
Thé	Carottes
Chocolat	Céleri
Cacao	Café grillé
	Endives
	Oignons
	Poivre vert
	Pommes de terre

Aliments courants riches en oxalates

b_2) *Autres mesures*

- Dans les calculs calciques, utiliser une eau contenant peu de calcium, comme par exemple VOLVIC^R. De plus, une alimentation riche en céréales complètes diminue l'apport en calcium; en effet les phytates complexent de manière irréversible le calcium dans le tube digestif.

- Dans les calculs uriques une alcalinisation des urines est utile. Pour cela on peut employer:

. Les pastilles VICHY^R.

. L'eau de VICHY^R.

. Le jus de citrons.

. Le jus de poireaux.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT DES PYELONEPHRITES RECIDIVANTES

Les pyélonéphrites chroniques sont souvent dues à une cause urologique incurable. L'antibiothérapie est nécessaire, le plus souvent avec les aminosides. De toute manière, le traitement est délicat, hospitalier, et le pronostic très sombre puisque les altérations fonctionnelles rénales sont fréquentes dans ce cas. Heureusement, les malades ayant de telles complications sont très rares.

La prévention des pyélonéphrites chroniques est donc de règle en faisant des traitements précoces et rapidement bactéricides dans le cas d'une pyélonéphrite aiguë. D'apès RANSLEY et al. (1981) la gentamicine est l'un des meilleurs antibactériens dans ce cas, car elle est bactéricide et elle s'accumule dans le parenchyme rénal. Cependant elle est oto et surtout néphrotoxique, ce qui est un gros inconvénient pour un rein déjà endommagé.

CHAPITRE VIII

LES ESPOIRS THERAPEUTIQUES

A] L'IMPERFECTION DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

Jusqu'à présent l'essentiel de la thérapeutique destinée à lutter contre les IUR était axée sur les traitements anti-infectieux. Il faut reconnaître qu'avec certains patients c'est un échec partiel ou total. Curieusement, certaines personnes répondent bien à ces traitements et d'autres non. En sont témoins les troublantes observations de MABECK (1972) relatées page 17 et confirmées par la mise en parallèle des deux études suivantes:

L'équipe de LANDES (1981) a réalisé un essai randomisé en double aveugle contre placebo avec 70 patients ayant eu plus de 3 épisodes d'IU dans l'année précédente. Ils reçevaient 500 mg de cinoxacine, le soir, pendant 6 mois ou bien jusqu'à ce qu'une récidive ou un effet secondaire apparaissent.

Les résultats sont les suivants:

- Pendant la prophylaxie, on n'a observé aucune récidive chez les 38 patients recevant la cinoxacine contre 53% de récidives dans le groupe placebo (32 patients).

- Dans l'année suivant la prophylaxie le pourcentage de récidives était significativement différent entre ceux qui recevaient la cinoxacine (32%) et le groupe placebo (60% de récidives).

Ces résultats concordent avec la plupart des études sauf celle de SCHAEFFER et al. (1982) qui, avec 30 femmes, reprend le même protocole que celui de l'étude menée par LANDES (1981).

Les résultats sont alors les suivants:

- Pendant la prophylaxie et dans les 6 mois qui suivent celle-ci, il n'y a <u>aucune différence</u> entre le groupe témoin et le groupe traité.

- Dans les 6 à 9 mois qui suivent l'arrêt de la prophylaxie il y a 59% de récidives dans le groupe traité contre 39% dans le groupe placebo.

Cette étude mériterait d'être refaite afin d'éliminer un éventuel biais dû au hasard. Toutefois, si les résultats se confirmaient on pourrait expliquer ces divergences par l'existence de certains facteurs d'hôte qui modifieraient le terrain, la réponse à une agression bactérienne ou à un traitement anti-infectieux.

B] LES MEDICAMENTS QUI DIMINUENT L'ADHESIVITE BACTERIENNE

1. Les anti-infectieux

En fait, la thérapeutique anti-infectieuse a peut-être un avenir plus large que prévu si l'on regarde les travaux de CHABANON et al. (1982, 1985, 1986) et de HAMMAMI (1986): ceux-ci ont montré qu'un antibiotique (tétracycline, acide oxolinique, norfloxacine), à doses sub CMI, peut diminuer ou même inhiber totalement l'adhésion des E. coli urinaires. Cet effet variant d'une souche à l'autre, il faudrait donc connaître l'action de différents antibiotiques dans tel ou tel type d'adhésion.

2. Le jus de myrtille (Vaccinium myrtillus)

Plusieurs études, dont celle de KAHN et al. (1967), ont montré que l'efficacité du jus de myrtilles dans les IUR était due à une augmentation de l'acidité des urines et de l'excrétion de l'acide hippurique, un agent bactériostatique puissant. Cependant, l'acidité des urines était faible et transitoire et l'acide hippurique atteignait rarement les concentrations nécessaires à son action bactériostatique.

SOBOTA (1984) a montré que le jus de myrtilles pur, fraichement préparé ou provenant d'un concentré du commerce, était responsable de

l'inhibition de l'adhérence des bactéries (à la dose de 420 g/jour). Cette diminution de l'adhérence était supérieure à 75% chez 60% des E. coli isolés à partir d'urine humaine. Avec des jus de myrtille dilués au 1/100 la diminution était encore significative; avec les jus non dilués l'inhibition était supérieure à 97%.

Cette baisse de l'adhérence a été prouvée de quatre manières:

a) La préincubation d'E. coli dans le jus de myrtilles, à l'exclusion des cellules épithéliales, diminue considérablement l'attachement.

b) Le lavage d'E. coli restaure sa capacité d'adhérence.

c) L'addition du jus à des cellules épithéliales sur lesquelles étaient attachées des E. coli provoque rapidement leur départ.

d) Des cultures d'E. coli dans du jus de myrtilles pendant 45 heures provoquent une inhibition de la croissance et une baisse permanente de l'adhérence.

Le jus de myrtilles mériterait de plus amples essais cliniques et semble très interessant dans les IUR.

C] LES MEDICAMENTS AGISSANT SUR L'IMMUNITE

Aprés avoir essayé de combattre le germe responsable de l'IUR, la démarche logique est de stimuler les défenses de l'hôte, surtout lorsqu'il y a quelques raisons de croire qu'elles sont en cause.

1. Les immunomodulateurs

a) *A action sur les macrophages*

JACQUES et al. (1981) ont montré, dans un modèle d'IU expérimentale chez le rat, que la fréquence d'IU basse était significativement diminuée par l'absorption préalable d'un immunomodulateur capable d'augmenter l'activité macrophagique. Ces résultats justifient les

premiers essais entrepris chez l'homme.

On en rapprochera également les résultats encourageants obtenus avec le levamisole (LUBETKIN et al., 1979) par ailleurs utilisé comme anthelminthique dans SOLASKIL®.

b) *A action sur les cellules T suppressives*

Le rôle de l'immunité cellulaire est encore mal connu, mais il semble que les cellules T suppressives interviennent négativement. L'effet positif des immunostimulants, en voie d'exploration, pourrait s'expliquer par leur action sur les cellules T suppressives (MILLER et al., 1979).

2. Le concept d'une vaccination

Il est issu de deux approches différentes mais complémentaires:

a) *Les expériences de protection sur les modèles animaux*

Expérimentalement, l'inoculation intra-urétérale ou intravésicale d'E. coli porteuse de P-fimbriæ chez le singe ou le porcelet entraîne régulièrement une pyélonéphrite aiguë; l'inoculation d'une souche non adhérente n'est suivie que d'une simple bactériurie transitoire.

L'immunisation par les P-fimbriæ évite l'apparition ultérieure d'une pyélonéphrite expérimentale par injection urétérale de la souche analogue.

b) *Les études génétiques approfondies des P-fimbriæ*

L'étude de O' HANLEY (1984, 1985) permet de penser que les P-fimbriæ possèdent en commun une partie de leur structure. Cet élément structural peut constituer la base de l'antigène de vaccination.

Pour KUNIN (1986) les résultats sont insuffisants pour établir un

vaccin, car:

1- L'adhésion n'est pas le seul facteur d'uropathogénicité en cause; il faudrait aussi tenir compte des AgO, AgK, des systèmes de production d'hémolysine et de captation du fer.

2- Le problème se pose de savoir quelle population vacciner.

- La population pour laquelle le pronostic est bon; une vaccination est alors inutile. Or c'est chez elle que les P-fimbriæ sont le plus souvent en cause.
- La population ayant une uropathie associée, favorisant les récidives, à pronostic plus grave: c'est la population de choix à vacciner. Or, bien souvent, l'infection est due, dans ces cas, à d'autres germes qu'E. coli. D'autre part les facteurs qui semblent créer des dommages au niveau du rein sont probablement dus à des facteurs d'hôte plutôt qu'à ceux dus aux microbes (excepté Proteus).
- La population à appareil urinaire normal mais ayant une fréquence de récidive désespérante, échappant aux traitements anti-infectieux. Dans ce cas la difficulté est double: les souches d' E. coli en cause varient d'une infection à l'autre et, de plus, le terrain semble primordial.

3- Est-ce que les vaccins provoquent la production d'Ig A et induisent une immunité locale de la muqueuse périnéale?

4- Pourquoi les patients ayant eu des pyélonéphrites et ayant été exposés aux "antigènes virulents" ne sont-ils pas protégés des IUR?

Il est à noter que les infections à Klebsiella pneumoniæ, fréquemment en cause dans les IUR, provoquent une réponse antigénique faible.

Espérons tout de même que la mise au point de vaccins protégeant des IUR sera possible.

c) *Remarque historique*

L'idée qu'un vaccin pourrait-être efficace dans les IUR est assez ancienne. En 1937 apparut sur le marché l'AMPHO-VACCIN urinaire® ayant la propriété d'être une "vaccinothérapie bactérienne curative et préventive par voie orale".

Sur quelles bases scientifiques reposent cette indication thérapeutique et la composition de ce vaccin?

Celle-ci est la suivante:

E. coli	1000 millions de bactéries lysées par ampoule
Entérocoques	800 millions ,,
Staphylocoques	200 millions ,,

Les mêmes remarques peuvent être faites avec le COLITIQUE®.

Sans préjugé, il est à noter que ces deux spécialités n'ont pas d'AMM et sont néanmoins toujours vendues et remboursées à 40% par la Sécurité Sociale.

CONCLUSION

Les recherches sur de nouvelles thérapeutiques possibles dans l'IUR sont trés actives. Les résultats fondamentaux ou d' expérimentation animale sont prometteurs. Il est certainement souhaitable que le pharmacien d'officine ait quelques notions sur les voies d'avenir afin de ne pas être pris au dépourvu lorsque ces nouvelles thérapeutiques seront mises sur le marché.

4e PARTIE

LES TRAITEMENTS PARALLELES DES IUR

"Dans le faux, sinon l'insensé, le vrai déjà s'éprouve et se cherche."

F. DAGONET

"Malheureusement le scepticisme est souvent le masque de l'ignorance et de la fatuité."

ARTAULT DE VEVEY

INTRODUCTION

Derrière l'expression traitement parallèle on peut entendre la définition donnée par DESPIERRES (1981): "Utilisation par un médecin ou par un non-médecin de médicaments non reconnus et non expérimentés par les autorités sanitaires, ou de procédés non reconnus et non enseignés par les universités et les hôpitaux."

Pour des raisons de santé publique il est évident que le conseil à l'officine de traitements parallèles pratiqué par des non-médecins est à exclure.

D'autre part, ces traitements sont envisagés, ici, uniquement d'un point de vue pharmaceutique, c'est à dire par rapport aux drogues susceptibles d'être utilisées comme des médicaments.

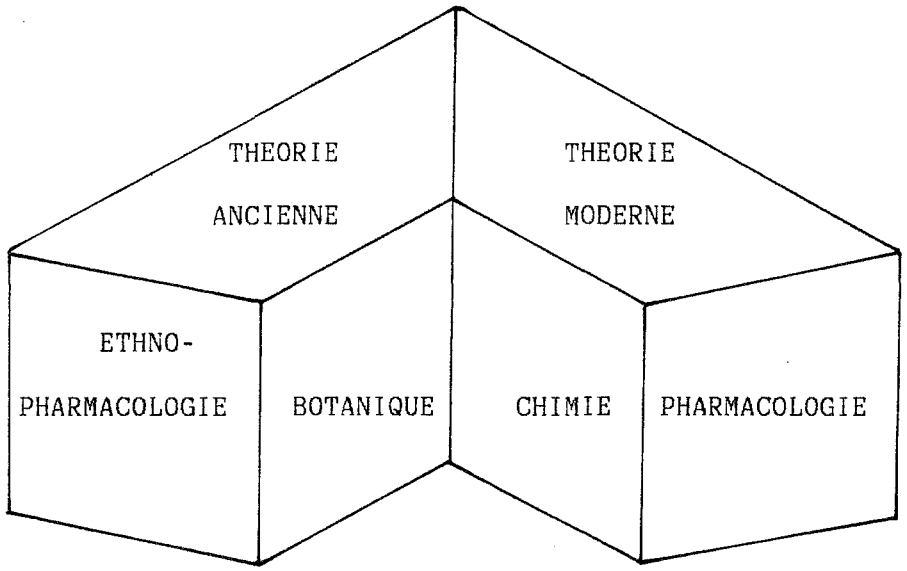
La principale difficulté est alors de distinguer:

- ce qui "doit" donner des résultats,
- ce qui en donne,
- ce qui relève du charlatanisme.

CHAPITRE I

LA PHYTOTHERAPIE DANS LES IUR

Les plantes ont toujours été utilisées par l'homme. Les acquisitions récentes de la science mettent la phytothérapie à cheval entre deux mondes: celui de notre civilisation moderne et celui relatif à notre passé. S'il était possible de schématiser les sources qui nourrissent la pythothérapie on pourrait le faire de la manière suivante:



A] SPECIALITES A BASE DE PLANTES UTILISABLES DANS LES IUR

1. COLIOMEGA® (récemment retiré du marché)

C'est un acidifiant urinaire contenant un extrait de Vaccinium myrtillus. D'après KAHN (1967), le jus de myrtilles génère de l'acide hyppurique, acidifiant urinaire. Cette hypothèse a été démontée par SOBOTA (1984) qui, par contre, a mis en évidence une baisse de l'adhésivité des E. coli par le jus de myrtilles. Mais la composition et les effets de l'extrait sont-ils les mêmes que ceux du jus?

Remarque: les anthocyanosides extraits de Vaccinium myrtillus sont utilisés pour une toute autre propriété dans DIFRAREL®. Mais peut-on comparer ces anthocyanosides avec le jus de myrtilles?

2. KAVIASE® comprimé

Cette spécialité contient:

a) Un extrait de Kawa (Piper methysticum) appartenant à la famille des Piperacées. Le Kawa est traditionnellement utilisé pour ses activités:

- Anesthésique local.
- Antiphlogistique, ancien synonyme d'anti-inflammatoire.
- Spasmolytique.
- Antibactérienne.
- Neurosédative

b) Un extrait d'Uva ursi (Arctostaphylos uva ursi) ou busserole, appartenant à la famille des Ericacées. C'est un antiseptique urinaire.

3. KAVIASE® suppositoire

On y trouve un extrait de Jusquiame (Hyosciamus niger) appartenant à la famille des Solanacées, utilisé pour ses propriétés spasmolytiques en plus du Kawa.

Remarque: Ces deux dernières spécialités contiennent de la méthénamine qui, en milieu acide, se transforme en formaldéhyde, puissant antiseptique mais aussi très irritant et cancérigène. Leur utilisation prolongée est donc dangereuse.

4. MICTASOL®

Le MICTASOL® contient de la mauve (Malva purpurea) sans précision de sa forme galénique (extrait, plante entière, HE, ...?). A noter que cet ancien médicament ne possède pas d'AMM.

La mauve est connue pour ses propriétés adoucissantes.

5. EXTRANASE®

Cette spécialité contient des bromélaïnes extraites de l'Ananas comosus. Ces bromélaïnes sont des ensymes protéolytiques réduisant l'oedème inflammatoire. EXTRANASE® est utilisée dans les prostatites.

CONCLUSION

Bien que ces médicaments soient en vente libre et puissent avoir une connotation favorable auprès d'un certain public, du fait de la présence de plantes, leur utilisation sans avis médical semble très hasardeuse, surtout dans les IUR.

D'un point de vue médicamenteux, ces spécialités à base de plantes représentent une zone d'intersection entre les médicaments allopathiques et phytothérapiques.

B] QUELQUES PLANTES UTILES DANS LES IUR

Les phytothérapeutes ont l'habitude de traiter le terrain c'est à dire l'ensemble de l'organisme malade. Pour eux l'IUR est un symptôme résultant d'un mauvais fonctionnement global de l'organisme. On ne s'étonnera donc pas de trouver ici des plantes actives sur le foie, la circulation, ...

1. Les draineurs rénaux

- Prunus cerasus (cerisier): queues de cerises.

  Pour certains auteurs les queues de cerises provoqueraient uniquement l'élimination d'eau par les reins (et non pas, aussi, d'électrolytes). Ce ne serait donc pas un diurétique au sens moderne du terme.

- Zea maïs (maïs): styles.

- Agropyrum repens (chiendent): rhizome.

- Radix harpagophytum procumbens (griffe du diable).
- Rubia tinctorum (garance): racines.
- Smilax sarsaparilla (salsepareille).
- Calluna vulgaris
- Erica cinera
  } (bruyères): sommités fleuries.
- Arctostaphylos uva ursi (busserole): feuilles.
- Solidago verga aureum (verge d'or).
- Populus nigra (peuplier).
- Taraxacum dens-leonis (pissenlit): fleurs, racines.

2. Les antiseptiques urinaires

- Arctostaphylos uva ursi.
- Calluna vulgaris.
- Erica cinera.
- Solidago verga aureum.
- Barosma spp. (buchus): feuilles.
- Juniperus communis (genévrier): baies, irritantes pour le rein en cas d'usage prolongé.

3. Anti-inflammatoires

- Radix harpagophytum procumbens.
- Eleutherococcus senticosus: racines.
- Erigeron canadensis (vergerette du Canada): fleurs.

4. Décongestionnants pelvien

- Hydrastis canadensis.
- Allium cepa (oignon).

5. Reminéralisants

- Equisetum arvense (prèle).
- Caluna vulgaris.

6. A activité oestrogénique

- Salvia officinalis (sauge): feuilles.

7. Draineurs intestinaux

- Juglans regia (noyer).
- Vaccinium myrtillus: plante entière, feuilles.

8. Draineurs circulatoires

- Vaccinium myrtillus.
- Urtica dioïca (orties): feuilles.
- Centella asiatica, qui a aussi une action trophique sur le tissu conjonctif.

9. Cholérétiques

- Raphanus sativus (radis noir).
- Taraxacum dens-leonis.
- Fumaria officinalis (fumeterre): sommités fleuries.

La spécialité ODDIBIL® est composée de nébulisat de fumeterre.

10. Antispasmodique et spasmolytique

- Rubia tinctorum.

Ces listes sont approximatives car issues d'une utilisation traditionnelle; tous les auteurs ne sont pas d'accord entre eux.

C] LES FORMES GALENIQUES UTILISEES

1. L'infusion

C'est la plus connue, réalisable par chacun. Elle présente l'avantage de faire boire beaucoup d'eau, ce qui est toujours utile dans les IUR.

2. Les teintures mères

Elles sont souvent prescrites car faciles à trouver par le pharmacien d'officine auprès des laboratoires homéopathiques.

3. Les extraits

4. Les nébulisats

5. Les SIPF (Suspensions intégrales de plantes fraiches)

Remarque: Chacune de ces formes galéniques ne contient qu'une partie, variable dans chaque cas, des composants de la plante ou bien la plante entière (SIPF). Mais personne ne sait précisément quoi. Leurs utilisations ne devraient donc pas être équivalentes.

CONCLUSION

La phytothérapie n'est pas suffisante en elle-même pour guérir les IUR mais constitue un excellent adjuvant à d'autres thérapeutiques.

CHAPITRE II

L'AROMATHERAPIE ET LES IUR

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie. Son but est de soigner par les huiles essentielles (HE)

A] LES DIFFICULTES PRESENTEES PAR LES HE

1. Une composition variable

Une HE est un produit d'extraction d'une plante; sa composition chimique est complexe. On peut trouver entre 50 et 100 constituants dans une HE, dont certains en très petites quantités.

Sa composition change en fonction:

- de la saison de la récolte,
- de l'heure de la récolte,
- du terrain où la plante pousse,
- du climat,
- des techniques de récolte,
- des techniques d'extraction.

Il existe deux techniques d'extraction permises pour l'usage pharmaceutique:

1.- L'entrainement par la vapeur d'eau, puis la séparation par décantation. C'est le cas le plus général. Parfois cette opération est suivie d'une deuxième distillation pour éliminer les substances indésirables: produits de polymérisation ou d'oxydation, aldéhydes caustiques ou irritants, ...

2.- L'expression du zeste des agrumes; facilement oxydables ils ne supporteraient pas une préparation à chaud.

D'autres moyens, dont l'extraction par solvants utilisée dans l'industrie, ne sont pas admis à la pharmacopée française. Les HE ain-

si obtenues ont une composition chimique très différente de celle des HE officinales.

De ces techniques découle le fait que l'extraction de l'HE de la plante est forcément partielle et sujette à variations si le procédé n'est pas fidèlement reproduit.

Sortie de son milieu où elle était protégée, l'HE se dénature facilement par une évolution spontanée en fonction du temps et par l'action de la photolyse.

Conclusions pratiques:

- Des dates de péremption semblent nécessaires. Elles sont à déterminer.

- Le stockage et la délivrance au public des HE dans des flacons opaques à la lumière semblent souhaitables.

2. Des essais cliniques inexistants

a) Du fait de tous ces facteurs de variabilité, l'obtention d'HE, dont le profil chimique soit rigoureusement constant et connu, est difficile. C'est pourtant une condition nécessaire pour que les observations cliniques aient un sens et que les résultats puissent être comparés.

b) Le principal frein à la mise en route d'essais cliniques randomisés en double insu est d'ordre économique. Deux partenaires financent ces recherches fort coûteuses:

- le système de santé de l'Etat,

- l'industrie pharmaceutique.

Or, des découvertes sur des produits d'extraction naturelle, en l'occurence les HE, ne peuvent aboutir à l'obtention de brevets et

tombent dans le domaine public. L'investissement de recherche fait par l'industriel ne pourrait pas être rentabilisé par son exploitation commerciale. Le seul organisme susceptible de financer de telles recherches est donc l'Etat.

c) Une troisième difficulté, d'ordre méthodologique, se pose avec les HE: comment mettre au point un essai en double aveugle avec des principes actifs qui ont une aussi forte et aussi carctéristique odeur que les HE?

Ces difficultés seront certainement résolues, mais avec beaucoup de patience. Pourtant, les exigences de la réalité sont là: l'engouement pour la thérapeutique par les HE, c'est à dire l'aromathérapie, sollicite la réponse des pharmaciens et des praticiens, médecins ou non. Les pharmaciens ne peuvent jouer à la politique de l'autruche devant cet état de fait; un compromis entre les exigences scientifiques et la pression de la population est probablement une bonne solution dans laquelle le pharmacien d'officine est fortement impliqué.

3. Une toxicologie mal connue

a) Toxicologie aiguë

Le P^r EVREUX, directeur du centre régional de pharmacovigilance de Lyon a réalisé une enquête auprès du centre antipoison de toxicologie de Lyon, à propos de 728 appels concernant les HE. Les résultats sont les suivants:

- Circonstances:

accidents, erreurs	96%	99%
suicides	3%	
effets adverses	1%	

- Origine:

grand public	73%
médecins	24%
pharmaciens	3%

- Nature des HE en cause:

E. de térébenthine	324 cas (non pris en compte dans les pourcentages ci-dessus)
E. de citronelle	244 cas
Autres HE (26)	160 cas
Total	728 cas

La liste des 26 HE ayant fait l'objet d'appels au Centre Anti-poisons de Lyon depuis 1973 est la suivante: HE d'anis, aspic, bergamote, bouleau, cannelle, hysope, citron, citronelle, girofle, lavande, lavandin, marjolaine, menthe, origan, pin, romarin, sariette, sauge, serpolet, thuya, thym, verveine.

Les HE soulignées sont souvent utilisées dans les IUR, mais toutes les autres sont susceptibles de l'être également.

Il ressort de cette enquête que 99% des accidents sont dûs à un usage inapproprié (c'est à dire un surdosage) des HE.

L'essence de citronelle et les autres HE étant surtout achetées chez le pharmacien, celui-ci a certainement des informations à donner à ses clients quant à la dose à utiliser et la voie d'administration préconisée. Par exemple, le grand public n'est pas suffisamment informé du fait que le passage transcutané des HE est très aisé en raison de leur forte liposolubilité.

Le deuxième enseignement de cette enquête est que les données cliniques sont très pauvres. En effet, près des trois-quart des appels émanent du grand public et par téléphone. Le Pr EVREUX propose donc que chaque appel téléphonique soit suivi d'une consultation médicale.

b) *Toxicité chronique*

Une enquête auprès de tous les centres de pharmacovigilance de France montre qu'il n'existe aucun dossier sur les HE. La littérature médicale est également muette sur le sujet.

Les effets indésirables des HE semblent donc mal connus ou peu divulgués par leurs utilisateurs.

Aucune étude de toxicité chronique n'a été réalisée dans le domaine de ~~de~~ la recherche d'éventuels effets secondaires, notamment en ce qui concerne les fonctions de reproduction et d'éventuelles actions cancérigènes.

Aucune donnée en matière de sécurité d'emploi, notamment à long terme, n'est actuellement disponible. Ceci est d'autant plus inquiétant que ces produits sont parfois prescrits sur de longues périodes dans le cadre de maladies de "terrain".

4. Une distribution incontrôlée (GIRRE, 1985)

On peut distinguer deux groupes de distribution des HE:

a) *Les distributeurs pharmaceutiques*

Etant donné que la distribution des HE est peu réglementée on note des différences de qualité entre les grossistes répartiteurs d'HE. On pourrait, par exemple, leur demander de fournir, de manière systématique, la composition exacte des essences qu'ils commercialisent.

b) *Les distributeurs parallèles*

A côté de la distribution pharmaceutique des HE, qui devrait, en toute logique, être la seule à exister, fleurissent des circuits commerciaux parallèles alimentant les magasins "diététiques" ou "de régime", ou encore "biologiques". Ces circuits fonctionnent sans aucun

contôle chimique et sanitaire.

Ces circuits parallèles constituent un danger pour la santé publique et augmentent considérablement la difficulté d'étude de l'effet des HE.

CONCLUSIONS

Les HE ne présentent pas, actuellement, les critères que l'on est en droit d'attendre d'un médicament moderne.

Les HE étant de plus en plus utilisés dans la population, il vaudrait mieux, dans un souci de santé publique, que le corps médical et pharmaceutique gère la thérapeutique par ces HE, même si les données scientifiques sont insuffisantes.

De part sa position en sentinelle au sein de la population, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer pour donner à l'aromathérapie sa juste valeur.

B] APPLICATION DE L'AROMATHERAPIE DANS LES IUR.

1. Les outils de la décision de l'aromathérapeute

a) *L'aromatogramme*

C'est une méthode de mesure in vitro du pouvoir antibactérien des HE, équivalente à un antibiogramme où les antibiotiques sont remplacés par des HE préalablement sélectionnées et reconnues par chromatographie en phase gazeuse.

a_1) *Sa fiabilité*

La fiabilité consiste à pratiquer plusieurs aromatogrammes en même temps sur le même germe et prouver que les résultats sont identiques.

Deux conditions sont nécessaires:

- Il faut que les essences testées fassent partie du même lot

dûment fiché et caractérisé par chromatographie,

- et que la même technique de laboratoire soit utilisée sur chaque aromatogramme.

a_2) *Sa fiabilité dans le temps*

Un aromatogramme exécuté à plusieurs jours d'intervalle redonne t'il les mêmes résultats?

- Oui pour un intervalle inférieur à un mois.

- En général non, si l'intervalle est supérieur à un mois. C'est à dire que l'aromatogramme effectué sur le même germe, à l'aide des mêmes essences, ne donne plus les mêmes résultats. Certaines essences disparaissent des résultats des laboratoires, alors que d'autres apparaissent inopinément. Il semble que certaines souches deviennent résistantes aux HE. Afin de diminuer les risques de résistances, le Dr BELAICHE préconise l'utilisation systématique de 4 HE associées.

b) *L'interprétation de l'aromatogramme*

b_1) *"L'indice de croix" des HE*

Le diamètre de la zone d'inhibition est mesuré à partir de la marge du disque inhibé d'HE, en millimètres, et symbolisé par un nombre de croix:

↕ : "diamètre" du halo d'inhibition

● : disque inhibé d'HE

- 1 croix lorsque le diamètre du halo d'inhibition mesure de 1 à 2 millimètres.
- 2 croix lorsqu'il mesure de 2 à 3 millimètres.
- 3 croix lorsqu'il mesure 3 millimètres et plus.

Lorsque l'on fait une étude sur x malades, il suffit d'ajouter le nombre de croix obtenues pour chacun de ces malades avec une HE pour avoir l'indice de croix.

b_2) *L'indice de croix théorique maxima*

C'est l'indice de croix d'une essence idéale et fictive dont l'action germicide est maxima dans 100% des cas.

Il suffit de faire le produit du nombre de malades x par le chiffre 3: on obtient ainsi la valeur maxima, exprimée en nombre de croix, qu'il est théoriquement possible d'obtenir avec l'HE étudiée.

b_3) *L'indice aromatique (IA)*

C'est le rapport entre le diamètre, exprimé en millimètres, du halo d'inhibition obtenu par un aromatogramme et celui d'une HE idéale fictive dont l'action germicide serait maxima dans 100% des cas.

$$IA = \frac{\text{Indice de croix de l'essence à tester}}{\text{Indice de croix de l'essence idéale}}$$

La figure (page 107) montre quelques résultats d'aromatogrammes.

b_4) *Indice aromatique moyen d'un HE*

L'indice aromatique est déterminé par rapport à un germe.

L'indice aromatique moyen d'une HE représente la moyenne des indices obtenus avec différents germes.

b_5) *Résultats*

Une étude sur 308 aromatogrammes a permis de calculer les indices aromatiques moyens (IAM) de 40 HE. Le Dr BELAICHE les a classées arbitrairement en 3 groupes:

1er groupe: 0,45 < IAM < 1 - HE majeures.

Il s'agit des HE suivantes dont le pouvoir bactéricide est assez constant:

Famille	Espèce	IAM
Labiées	Origan d'Espagne (Thymus capitatus)	0,88
	Thym (Thymus vulgaris)	0,71
Lauracée	Canelle de Ceylan (Cinnamomum zeylanicum)	0,69
Myrtacée	Girofle (Eugenia caryophyllata)	0,51
Labiée	Sariette (Satureia montana)	0,45

2e groupe: 0,1 < IAM < 0,45 - HE médianes.

Ce groupe comprend les espèces suivantes (par ordre décroissant d'IAM):

- Pin (Pinus sylvestris), conifère.
- Cajeput (Melaleuca leucadendron), myrtacée.
- Eucalyptus (Eucalyptus globulus), myrtacée.
- Lavande (Lavandula officinalis), labiée.
- Myrthe (Myrtus communis), myrtacée.
- Géranium rosat (Pelargonium graveolus), génariacée.
- Petit grain, ou bigarade (Citrus aurantium), rutacée.
- Estragon (Artemesia dracunculus), synanthérée.
- Serpolet (Thymus serpyllum), labiée.
- Niaouli (Melaleuca viridiflora), myrtacée.

Dans ce deuxième groupe l'IAM est nettement plus variable. L'IAM d'une HE peut augmenter ou diminuer considérablement selon le patient, faisant passer cette HE dans le 1er ou le 3e groupe.

3e groupe: l'IAM est inférieur à 0,1 - HE dites "de terrain".

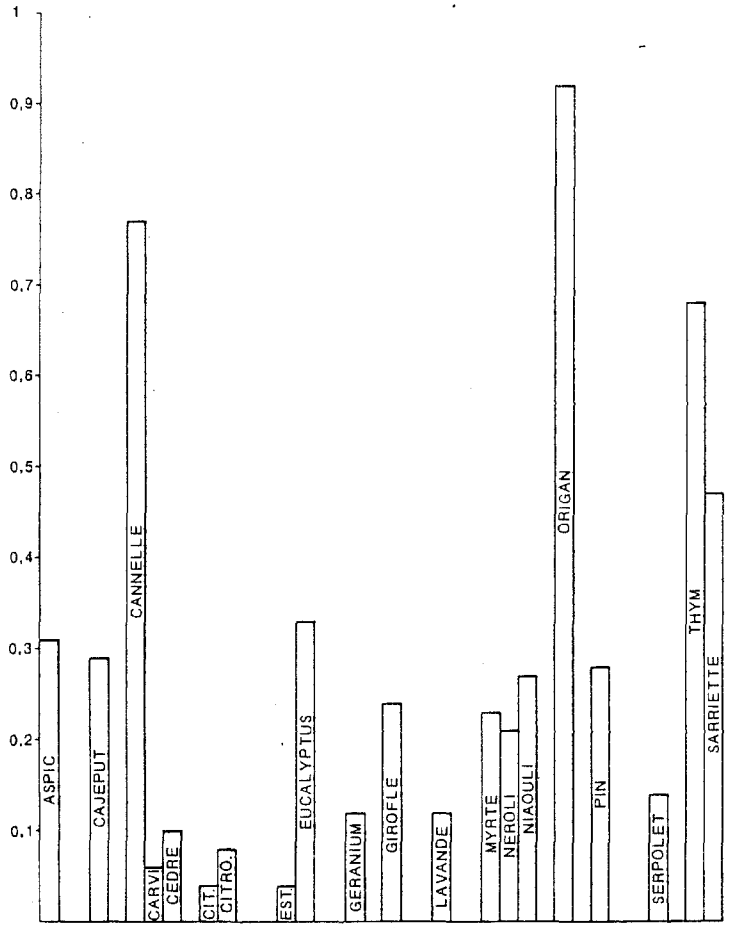
Ces HE ont un faible pouvoir antiseptique mais agiraient sur l'organisme par leurs autres propriétés, non encore définies scientifiquement. Il est à remarquer que l'HE de myrtille est faiblement bactéricide (figure page suivante).

Commentaires: La réalisation de deux aromatogrammes avec des germes de même espèce provenant de deux malades différents donne souvent des résultats disparates. De plus, les résultats de l'aromatogramme peuvent évoluer dans le temps chez le même patient. Ces constatations, à priori surprenantes, s'expliquent grossièrement en supposant qu'il existe d'étroites relations entre le germe et son hôte.

D'une manière originale, l'aromatogramme permet de préciser un peu plus concrètement la notion de terrain qui, selon REYNIER (1980), pourrait être remplacée par celle d'identité de l'hôte.

La corrélation résultat de l'aromatogramme-guérison semble être vérifiée par la pratique aromathérapique de ville. En effet, les aromathérapeutes ont constaté une meilleure efficacité du traitement lorsque celui-ci est établi d'après les résultats de l'aromatogramme.

Diagramme de Proteus sp.



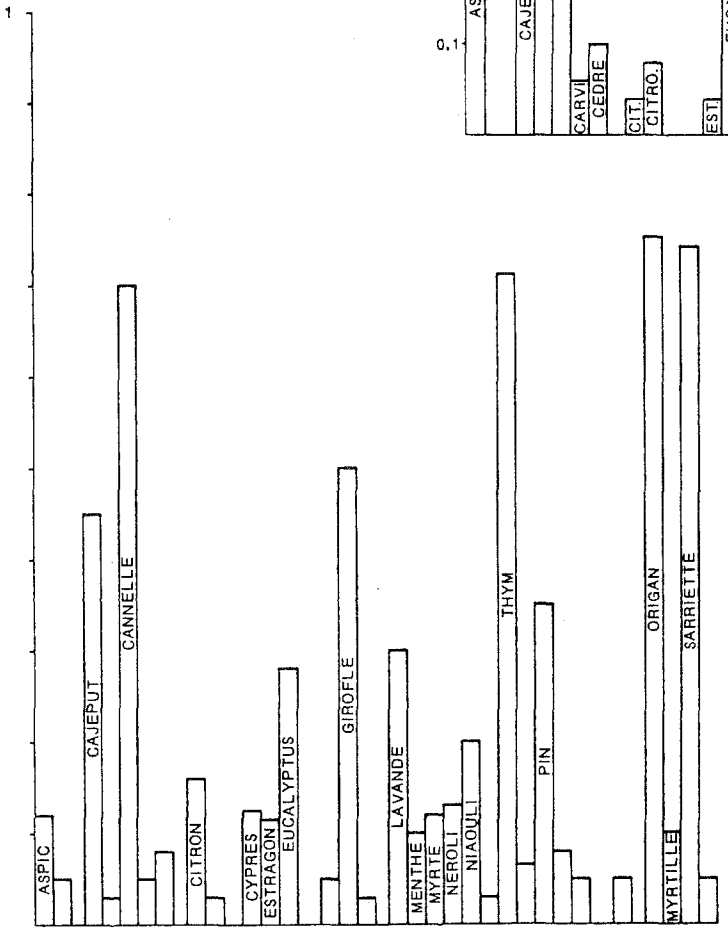


Diagramme d'E. coli

D'après BELAICHE (1979)

Conclusion: L'aromatogramme peut être une aide à la décision thérapeutique, tout comme l'antibiogramme, mais d'une manière différente. Il reste maintenant à prouver, de manière plus scientifique, que les résultats trouvés in vitro sont bien corrélés avec les effets in vivo. Les essais cliniques du même type que ceux menés avec les médicaments allopathiques sont absents; mais, espérons-le, pas pour longtemps.

2. Intérêt des HE dans les IUR

L'équipe de PELLECUER (1976) s'est demandée si les bactéries résistantes aux antibiotiques présentaient le même degré de sensibilité aux HE que celles ne l'étant pas. Ils ont donc testé l'HE de Satureia montana L. (Sariette) sur des souches:

- de laboratoire, résistantes d'emblée aux antibiotiques,
- sauvages, résistantes spontanément aux antibiotiques,
- sauvages, sensibles au départ, puis rendues résistantes aux antibiotiques.

Comme le montre le tableau page suivante ces souches étaient toutes sensibles à l'HE étudiée.

Conclusion: D'autres études de ce genre méritent d'être menées avant de généraliser le fait que les HE sont un complément intéressant en cas d'échec avec les antibiotiques.

Dans la pratique médicale de ville, le relais par les HE semble avoir quelque succés, de même que l'association antibiotique-HE.

Remarque: D'aprés les Dr LAPRAZ et DURAFFOURD (1980) les concentrations en HE in vivo seraient 100 fois inférieures à celles trouvées in vitro dans les aromatogrammes. C'est à dire que in vivo les HE n'auraient aucune action antiseptique. Les résultats précédents et

ceux obtenus dans la pratique deviennent alors très mystérieux. Dire que les HE agissent sur le terrain est faussement explicatif.

Germes testés	*Origine du germe*	*Caractère de résistance*	*Dose active en mg/ml*
Staphylococcus aureus	IP 6454	Pénicilline	0,250
Staphylococcus aureus	IP 6455	Pénicilline Streptomycine	0,250
Staphylococcus aureus	IP 52148	Pénicilline Streptomycine Tétracycline	0,125
Staphylococcus aureus	IP 52149	Pénicilline Streptomycine Tétracycline	0,250
Staphylococcus aureus	IP 52150	Streptomycine	0,250
Sarcina lutea	Sauvage	100 γ de Tétracycline	0,062
Bacillus subtilis	Sauvage	Streptomycine	0,250
Escherichin coli	Sauvage	Ampicilline Colymycine	0,250
Staphylocoque pathogène .	Sauvage n° 1		0,062
Staphylocoque pathogène .	Sauvage n° 2		0,062
Staphylocoque pathogène .	Sauvage n° 3	Rendus résistants à 500 γ de	0,062
Staphylocoque pathogène .	Sauvage n° 5	Virginiamycine	0,125
Staphylocoque pathogène .	Sauvage n° 8		0,250
Staphylocoque pathogène .	Sauvage n° 10		0,125

Spectre antibactérien de l'essence de Satureia montana L. sur des souches diverses résistantes aux antibiotiques d'après PELLECUER et al. (1976)

3. Traitement des cystites infectieuses récidivantes

a) *Le principe de traitement*: BELAICHE (1979)

Le principe est de prescrire simultanément 4 HE dont 2 dites majeures (1er groupe) et deux dites "générales de terrain" (3^{e} groupe).

Les HE majeures sont déterminées à partir des résultats de l'aromatogramme de germes isolés des urines du malade.

Les HE "générales de terrain" sont indiquées par les résultats d'aromatogrammes de germes isolés de toutes les cavités naturelles de l'organisme du malade (gorge, fosses nasales, liquide lacrymal, coprocultures, prélèvements cutanés, urinaires, génitaux). Cette pratique repose sur l'idée que les bactéries seraient essentiellement opportunistes, passant facilement du saprophytisme à l'état de virulence.

b) *Le traitement par voie orale*

1- HE majeure 2- HE majeure 3- HE de terrain 4- HE de terrain	ââ 2g - Propolis TM qsp 150ml

30 gouttes matin, midi et soir pendant trois mois.

La posologie journalière peut être doublée.

La Propolis est utilisée pour son haut pouvoir de désinfection notamment sur la flore intestinale, étant donné que les colites sont souvent associées aux cystites chroniques.

En cas d'impossibilité de pratiquer un aromatogramme les HE 1, 2, 3 et 4 sont remplacées par les HE d'origan d'Espagne, de thym, de sariette et de pin dont les IAM sont supérieurs à 0,45.

Il est à remarquer que compter 30 gouttes matin, midi et soir pendant 3 mois doit être particulièrement fastidieux et ne facilite pas l'observance. Pour remédier à cet inconvénient il existe maintenant des formes galéniques beaucoup plus pratiques:

- Les gouttes du mélange d'HE peuvent être absorbées par de la silice colloïdale du genre tixosyl qui est ensuite enfermée dans une gélule. Cette forme pratique, réalisable à l'officine, semble assurer une excellente biodisponibilité des huiles essentielles. Pour diminuer les reflux désagréables, les gélules sont souvent rendues gastrorésistantes par trempage dans une solution acétonique à 15% d'acétophtalate de cellulose.

- Les HE peuvent être aussi microencapsulées et tamponnées: ce sont les S.CAP.T. Cette forme galénique ne peut être réalisée à l'officine.

c) *Le traitement par voie rectale*

Les HE sont administrées sous forme de microlavements: l'HE est incorporée dans de l'huile (de maïs, d'amande douce ou de myglyol).

La formule est la suivante:

1- HE majeure 2- HE majeure 3- HE de terrain 4- HE de terrain	ââ 6g - Huile d'amande douce qsp 100ml

Une cuilère à café de la mixture, à mélanger à 30ml d'huile de soja. En lavement, le soir au coucher, à l'aide d'une poire Marvel N°1. Cette posologie peut être doublée ou triplée.

Cette voie d'administration n'est pas des plus appréciées.

4. Traitement des urétrites chroniques

Il s'agit d'urétrites à germes opportunistes.

a) *Traitement par voie orale*

1- HE majeure ou médium 2- HE majeure ou médium 3- HE de terrain 4- HE de terrain	ââ 0,015g qsp excipient pour 1 gélule

Les deux premiers jours: une gélule toutes les deux heures. Ensuite, pendant un mois, même en cas d'arrêt de l'écoulement, une gélule le matin, à midi, à 16 heures, au dîner, au coucher. Dans ce cas il est préférable d'avoir sa boite, pas trop encombrante, sur soi.

b) *Traitement par voie rectale*

1- HE majeure 2- HE majeure 3- HE de terrain 4- HE de terrain	ââ 0,25g pour 1 suppositoire de 3g

à raison d'un suppositoire matin et soir.

Lorsque l'aromatogramme n'est pas possible ces HE sont remplacées par celles d'origan d'Espagne, thym, pin et sariette.

5. Traitement des prostatites chroniques

a) *Par voie orale*

1- HE majeure 2- HE majeure 3- Sauge	ââ 0,02g ââ 0,04g	excipient qsp 1 gélule

La sauge est utilisée pour ses propriétés oestrogéniques qui permettent une mise au repos du parenchyme prostatique.

b) *Par voie rectale*

La formule est la même que dans le cas des urétrites mais la posologie en HE est doublée.

6. Traitement des pyélonéphrites chroniques

Les pyélonéprhites chroniques sont souvent associées à une anomalie urologique non curable ou à des lithiases récidivantes. Dans ces cas l'aromathérapie peut être d'un grand secours en évitant les nouvelles poussées infectieuses. Les antibiotiques sont repris pour soigner les récidives, en association avec les HE. D'aprés le Dr BELAICHE les résultats sont trés bons.

Le principe du traitement est le même que pour les autres infections urinaires.

a) *Par voie orale*

A raison de 0,02 grammes par essence et par gélule, 6 gélules par jour (dose maxima).

b) *Par voie rectale*

A raison de 0,1 gramme par essence et par suppositoire, 3 suppositoires par jour (dose maxima).

c) *Durée du traitement*

Aux doses maxima: 2 mois.

Aux doses moitié des doses maxima: 1 à 2 ans.

CONCLUSIONS

L'aromathérapie, du fait des nombreuses inconnues qui subsistent, est très délicate à manier. Elle doit donc être réservée à un médecin praticien. Dans les IUR incurables par l'allopathie, la thérapeutique par les HE est une bonne alternative.

Conseiller des HE contre les IUR, à l'officine, est, bien sûr, très hasardeux; ceci d'autant plus que l'aromathérapie est maintenant une médecine un peu plus individualisée grâce à l'aromatogramme. Celui-ci est pratiqué à Grenoble, depuis un an, par les laboratoires L.A.R.E.B.I.O.

A fortiori, l'automédication relève de la fantaisie.

La constance du matériel aromatique utilisé est une nécessité si l'on veut tendre vers plus de rigueur. Seulement, cela suppose une collaboration entre le pharmacien d'officine, le biologiste pratiquant l'aromatogramme et le clinicien. On pourrait leur reprocher le compérage médico-pharmaceutique. Dans l'état actuel des structures et de la législation, c'est l'impasse.

CHAPITRE III

L'HOMEOPATHIE DANS LES IUR

A] GENERALITES

1. Définition pharmaceutique

La pharmacopée définit ainsi l'homéopathie en 1965: les préparations homéopathiques sont obtenues à partir de souches homéopathiques et par des déconcentrations successives selon la méthode Hahnemannienne.

Cette définition est uniquement fondée sur le mode de préparation. Les laboratoires homéopathiques fabriquent actuellement ces médicaments avec au moins autant de rigueur que les médicaments allopathiques.

2. Définition médicale

Est considéré comme médicament homéopathique tout médicament ou substance prescrit selon la loi de Hahnemann. Cette loi commence à faire l'objet de vérifications scientifiques. Cela n'empêche pas que l'homéopathie ait un succés grandissant auprès du public. La connaissance de ces médicaments est donc essentielle pour le pharmacien d'officine.

3. Les effets secondaires de l'homéopathie

Les publications concernant les effets indésirables des médicaments homéopathiques brillent par leur absence. De plus, ces médicaments ont la réputation d'être non toxiques, sans danger. Il y a cependant, semble-t-il, un paradoxe entre cette affirmation et la manière dont ont été établies les pathogénésies.

Dans l'état actuel des choses on peut accepter l'idée que la majorité des médicaments homéopathiques n'entraînent pas d'effets indésirables. Ceci est peut-être moins vrai pour des médicaments d'allure homéopathique qui contiennent, en fait, des substances à doses pondérales: teintures homéopathiques, basses dilutions.

4. Application de l'homéopathie aux IUR

La théorie de l'homéopathie a toujours attaché beaucoup d'importance au terrain du malade. Or les résultats des recherches scientifiques actuelles semblent montrer que les facteurs d'hôtes, en somme le terrain, jouent un rôle important dans les récidives.

L'homéopathie semble donc tout indiquée dans les IUR.

L'homéopathie étant une thérapeutique individualisée, le pharmacien peut difficilement proposer des médicaments homéopathiques. Cependant, certains remèdes reviennent fréquemment dans les IUR. Les connaître a au moins l'avantage de permettre de comprendre les ordonnances homéopathiques.

B] TRAITEMENT HOMEOPATHIQUE DES CYSTITES CHRONIQUES

Selon JOUANNY (1983)

1. Les cystites itératives

Ce sont des cystites aiguës à répétition.

Les remèdes sont donnés préventivement entre les crises douloureuses. Cependant, lors d'une récidive douloureuse du type "douleur violente et brûlante, besoin urgent d'uriner", donner Cantharis 9 CH en granules.

a) *Le terrain du malade*

Le terrain du malade est souvent de prédominance Sycotique (la

Sycose étant entretenue ou aggravée par les antibiotiques).

b) *Les remèdes les plus fréquemment utilisés*

Thuya, Sepia, Silicea.

Une note Psorique est corrigée par: Psorinum, Sulfur iodatum, Tuberculinum, Arsenicum album.

c) *Les biothérapiques*

Les biothérapiques ou nosodes sont des remèdes provenant de cultures de microbes, de toxines, d'anatoxines, de serums ou de vaccins.

- En fonction de l'étiologie microbienne ou de la similitude organotropique du germe on utilisera:

* Colibacillinum (qui provient de cultures d'E. coli) ou Enterococcinum (provenant de cultures de Streptococcus fecalis) en 9 ou 15 CH, à raison d'une ou deux doses par mois.

* Le serum anticolibacillaire en 5 ou 9 CH à raison d'une ou deux ampoules par jour, tous les deux jours.

- En tenant compte du contexte clinique on utilisera:

* Medorrinum en cas d'infection génitale associée.

* Parathyphoïdum, Eberthinum, Enterococcinum en cas de troubles entéro-rénaux.

d) *Les isothérapiques*

Ce sont des biothérapiques préparés extemporanément.

Ils aident au traitement du terrain. On utilisera:

20 gouttes midi et soir en 15 ou 30 CH de l'isothérapique urinaire préparé à partir des urines du malade lors du deuxième jet.

2. Les cystites à mictions abondantes

Dans ce cadre on retient les cystites à mictions douloureuses sporadiques ou quasi permanentes, mais moins fréquentes, moins pénibles et surtout plus abondantes que dans les cystites aiguës itératives.

a) *Les cystites chroniques avec pyurie*

Les remèdes de fond sont ceux des cystites itératives.

Equisetum hiemale est fréquemment utilisé, en 5 CH, 5 granules au réveil, au coucher et après chaque miction, dans les cas de:

* mictions fréquentes et abondantes,
* douleurs en fin de miction et après avoir uriné.

b) *Les cystites chroniques à urines claires*

Elles sont plus fréquentes chez la femme en période para ou post ménopausique.

b_1) Deux remèdes symptomatiques sont fréquemment utilisés:

- Capsicum annuum, en 5 CH, 5 granules après chaque miction.
  Les mictions sont abondantes et les urines limpides. On note une "sensation de brûlure intense, comme si on avait versé du poivre dessus".
- Staphysagria, en 9, 15 ou 30 CH, 5 granules chaque jour ou 1 dose, une à trois fois par semaine, dans les douleurs brûlantes de l'urètre, cessant en urinant, avec des idées sexuelles obsédantes.

b_2) Les remèdes de fond sont surtout des remèdes psoriques pour lutter contre les troubles de la ménopause, le déséquilibre nerveux.

- Les remèdes circulatoires de fond sont: Sulfur, Lachesis, Sepia

plus éventuellement Glonoïnum, Aesculus, Hamamelis, Formica rufa.

- Les remèdes qui régularisent les phénomènes dystoniques neurovégétatifs sont: Ignatia, Moschus, Platina.
- Dans les désquilibres hormonaux para ou post ménopausiques on proposera aussi:

  * Folliculinum 30 CH

1 dose le 7ème jour de chaque cycle menstruel tant que persistent les règles.

  * FSH 15 CH

5 granules par jour, puis tous les deux jours aprés amélioration.

Diminue les bouffées de chaleur, la tension mammaire et les gonflements généraux.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT DES IUR PAR LA CRENOTHERAPIE

La crénothérapie, traitement par les eaux de source, est utilisée depuis plus de 2000 ans. Cette tradition commence à être vérifiée scientifiquement.

A] LES EFFETS GENERAUX D'UNE CURE

1. Effet mécanique

- Par augmentation du flux urinaire.
- Par stimulation du péristaltisme qui provoque un brassage des voies excrétrices.

2. Effet de dilution

Chez les patients ayant une propention aux lithiases, les urines sursaturées en phosphates de calcium, oxalate de calcium, acide urique et toute substance maintenue à l'état soluble, la dilution permet une diminution du risque de précipitation.

Il a été constaté que, dans les urines de faible densité (inférieure à 1,01), les précipitations cristallines sont très rares.

3. Effet anti-infectieux

L'infection urinaire complique souvent la lithiase qui, elle-même, entretient l'infection. La cure de diurèse, en augmentant le flux urinaire, entraîne les germes urinaires et diminue considérablement la prolifération microbienne.

4. Effet antalgique

Il a été remarqué:

- une expulsion des calculs moins douloureuse sous cure,

- une diminution des douleurs lombaires chroniques d'origine lithiasique.

Conclusion: Boire de l'eau est utile, simple et indispensable dans le traitement des IUR. Cette simplicité, son faible coût (sauf dans les cures thermales) lui donne peu de crédit auprès du public.

Toutes les eaux thermales n'ont pas la même composition et les mêmes effets. Bien choisies elles semblent exalter les défenses naturelles de l'hôte.

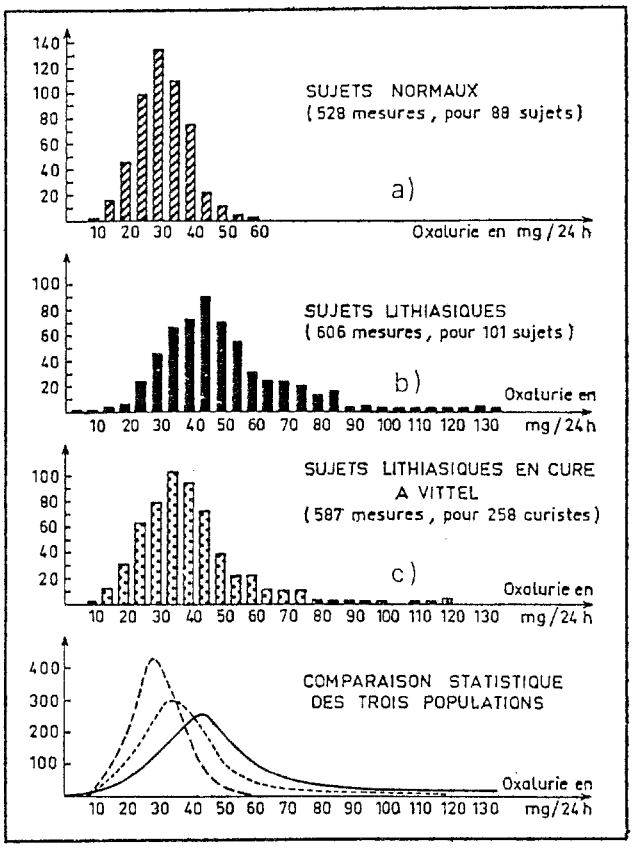
B] LA CRENOTHERAPIE DANS LES LITHIASES INFECTEES

L'acide oxalique (COOH-COOH) retrouvé dans les urines résulte, pour une faible part, de l'acide oxalique alimentaire (environ 5%). Il faut donc envisager, chez les personnes atteintes de lithiases oxaliques, une cause métabolique.

Quoi qu'il en soit, les effets cliniques de la cure de Vittel sur la lithiase oxalique sont connus depuis longtemps. Ils s'appuient sur plusieurs études montrant que l'oxalurie, évaluée sur un même lot de curistes à des intervalles réguliers de la cure, diminue au cours de celle-ci. L'étude de THOMAS (1979) donne une oxalurie moyenne par 24h de 46,9mg à l'arrivée des curistes, 39,7mg au bout de la 2e semaine de cure et 36,8mg au bout de la 3e, soit une baisse globale de 20% (tableau page suivante). De plus, cette diminution de l'oxalurie est retrouvée après la cure.

Conclusion: La crénothérapie dans un centre approprié permet de prévenir efficacement les rechutes de lithiases infectées, en luttant

durablement contre la cause de l'infection (c'est à dire la lithiase).



Histogrammes obtenus à partir des mesures d'oxalurie effectuées sur des populations : a) de sujets normaux ; b) de lithiasiques (lithiase très évolutive) ; des mêmes lithiasiques en cure à Vittel. Les courbes de distribution de l'oxalurie des trois populations ont été calculées pour un nombre identique dans chaque population (d'après P. DESGREZ *et* J. THOMAS, *in Entretiens de Bichat, Thérapeutique, Expansion Scientifique édit., 1973).*

C] LA CRENOTHERAPIE DANS LES CYSTITES RECIDIVANTES

BENOIT et al. (1984) ont essayé de quantifier les résultats obtenus avec 302 cas de patientes porteuses de cystites récidivantes.

1. Description de la "patiente type"

La "patiente type" de cette étude est une femme de 48 ans et demi, ayant une activité professionnelle une fois sur deux, mariée dans 8 cas sur 10. Elle a des antécédents chirurgicaux abondants. Le bilan urologique est normal ou subnormal. Des troubles coliques sont présents 6 fois sur 10 et des troubles gynécologiques 1 fois sur 3. La

patiente type présente une cystite évolutive (plus de 5 crises par an) et déjà ancienne (durée moyenne d'évolution depuis le premier accident urologique: 16,5 ans).

Il est à noter que l'étude systématique des causes ou facteurs favorisants met en évidence:

- la rareté des causes habituellement connues,

- l'existence d'un tiers de femmes chez qui on ne retouve rien qui fournisse au moins une orientation sur le pourquoi de la survenue des cystites.

Cela se comprend lorsque l'on sait que les femmes envoyées à La Preste avaient fait échouer tous les traitements essayés.

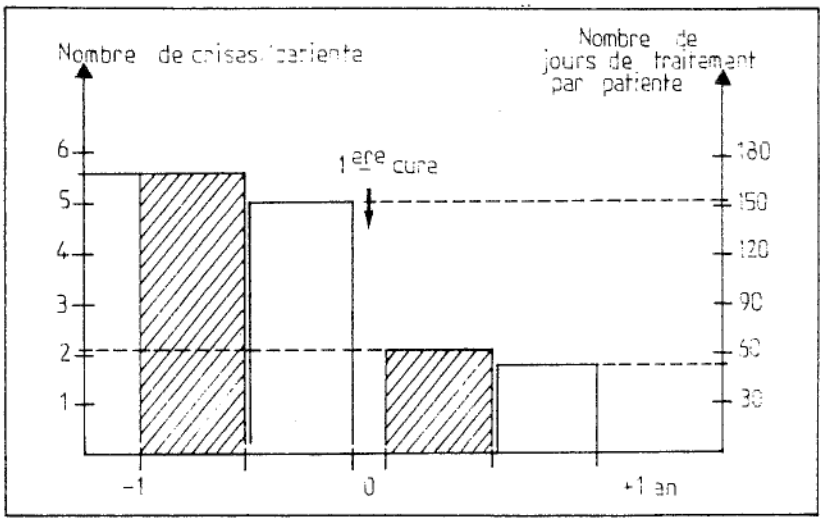
2. Résultats

a) *Après un an de cure*

a_1) Le nombre de crises urinaires diminue de 61,6%.

a_2) Le nombre de jours de traitement diminue de 65,7%.

Ces deux diminutions sont parallèles ce qui indique que la réduction des cystites n'est pas obtenue par une augmentation des traitements anti-infectieux (figure suivante).



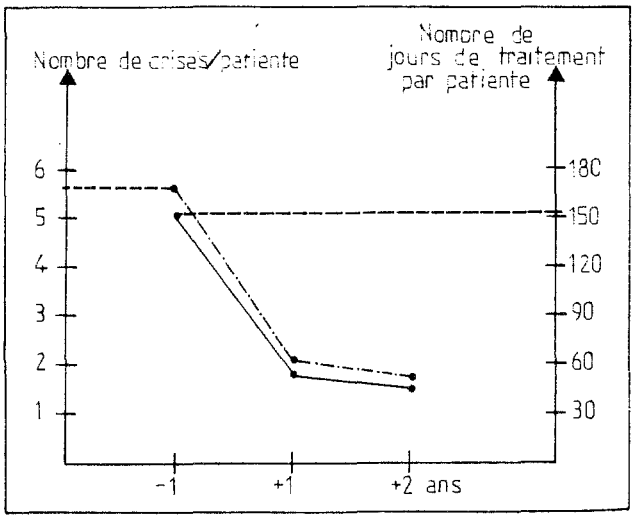
Crises et jours de traitement avant/après la première cure

a_3) Diminution ou disparition chez 80,7% de la proportion des femmes (54,8%) ayant des douleurs vésico-urétrales persistant entre les crises de cystite.

b) *Deux ans après la cure*

b_1) Le nombre de crises urinaires diminue de 67,8% par rapport à la fin de la cure.

b_2) Le nombre de jours de traitement diminue de 73% (figure suivante).



Evolution du nombre de crises et jours de traitement à 2 ans

3. Conclusions

a) Ces résultats ne peuvent être qu'approximatifs en l'absence d'une série de patientes servant de référence.

b) Sur le total des infections urinaires décelées en France, moins de 0,3% vont à La Preste. Donc cette série ne peut être représentative de la population globale des patients atteints d'IUR. Il s'agit de patientes incurables par d'autres thérapeutiques.

c) Les patientes arrivant pour la première fois à La Preste sont en pleine poussée infectieuse évolutive. Le traitement thermal est efficace et permet de revenir à une évolution plus "naturelle" de

la cystite.

d) Lorsque l'on sait que les cystites récidivantes de ces femmes sont très invalidantes, perturbant la vie sexuelle, la vie sociale, etc., le choix de la crénothérapie s'impose.

D] LISTE DES STATIONS THERMALES TRAITANT LES IUR

(ROQUIER-CHARLES et al., 1984)

1) CAPVERN (Hautes-Pyrénées)

a) *Caractéristiques des eaux*

Eaux sulfatées, calciques et magnésiques, tempérées, débit important.

b) *Indications*

Infections urinaires et lithiases rénales.

2) EUGENIE-LES-BAINS (Landes)

a) *Caractéristiques des eaux*

Eaux sulfurées, calciques, ferrugineuses, arsenicales, oligométalliques.

b) *Indications*

- Colibacillose urinaire et intestinale
- Cystites
- Lithiases rénales

3) EVIAN-LES-BAINS (Haute-Savoie)

a) *Caractéristiques des eaux*

Eaux bicarbonatées mixtes, calciques et magnésiennes, pauvres en sodium et chlore.

b) *Indications*

- Infections et lithiases urinaires.
- Cures de diurèse.

4) LA PRESTE (Pyrénées Orientales)

a) *Caractéristiques des eaux*

- Eaux hyperthermales, sulfoalcalines, riches en silice.
- Eaux hypothermales et oligométalliques.

b) *Indications*

Colibacilloses et prostatites.

5) Stations thermales indiquées dans les lithiases

a) THONON-LES-BAINS (Haute-Savoie)

Eaux pauci-minéralisées, bicarbonatées, calciques et magnésiennes.

b) VITTEL (Vosges)

Eaux minérales sulfatées, calciques, magnésiennes, froides.

"Ce que nous n'admettons pas, c'est que le médecin, même dans le cas où son art a été jusqu'alors impuissant, reste spectateur inactif devant les ravages du mal. Car ce serait dire qu'il n'y a plus rien à découvrir en thérapeutique, que toute recherche, tous essais sont inutiles."

F. DORVAULT

CONCLUSION GENERALE

Les solutions pour soigner les IUR existent et sont même nombreuses mais pas toujours en concordance, il est vrai, en raison de la méconnaissance des véritables causes des récidives.

Les traitements allopathiques sont souvent efficaces mais échouent avec quelques patients. En cas de récidive, si le médecin maintient le même type de traitement, le patient peut se décourager et aller, dans le meilleur des cas, s'enquérir d'autres thérapeutiques auprès du pharmacien d'officine. Celui-ci est parfois le seul professionnel de la santé à connaitre l'histoire naturelle et médicamenteuse des IUR de ses clients, qui passent d'un médecin à l'autre ou se lancent dans l'automédication.

Le rôle du pharmacien d'officine est alors d'aiguiller son client vers d'autres thérapeutiques (homéopathie, phytothérapie, crénothérapie) mises en oeuvre par de véritables médecins, qu'il connaît.

Par ailleurs, la séparation entre les différentes thérapeutiques est pratique mais arbitraire: les zones de convergence sont plus profondes qu'il n'y parait au premier abord. Le dénominateur commun qui revient sous une forme ou une autre dans toutes les méthodes visant à soigner les IUR est bien celui du terrain. Les recherches actuelles précisent de manière scientifique ce qui était présenté depuis longtemps: l'immunité, les variations, intra et inter individuelles, des défenses de l'hôte jouent un rôle prépondérant dans les IUR.

Un vaccin contre les IUR verra-t-il le jour? Il est trop tôt pour répondre. En attendant, l'ouverture d'esprit du pharmacien d'officine envers diverses thérapeutiques engage à l'optimisme. Proposer des solutions, soutenir le patient dans l'évolution de sa guérison sont des actes primordiaux du métier de pharmacien d'officine.

Références bibliographiques

* ADATTO K., DOEBELE K.G., GALLAND L., GRANOWETTER L.
Behavioral factors and urinary tract infection.
JAMA 1979 ; 241 : 2525-6

* AMPEL N.M., ZINNER S.H.
Bacterial urinary tract infection in pregnancy.
In urinary infection: insights and prospects.
B. François & P. Perrin, Butterworth, 1983, 1vol., Londres, 141.

* ANDRIOLE V.T.
Genitourinary infections in the patient at risk: an overview.
Am. J. Med., 1984, 76, n° 5A, 155-157.

* ARVIS G.
Les infections urinaires.
Documentation médicale Debat, Tome 1, 1974.

* ASSCHER A.W., CHICK S. et al.
Natural history of asymptomatic bacteriuria (ABS) in non pregnant women.
In W. Brumfitt and A.W. Asscher (Eds), Urinary Tract Infection.
London 1973, Oxford University Press, 51.

* AVNER E.D., INGELFINGER J.R., HERRIN J.T. et al.
Single dose amoxicillin therapy of uncomplicated pediatric urinary tract infections.
J. Pediatr. 1983 ; 102 : 623

* BAILEY R.R.
Urinary infection in pregnancy.
New Zealand Medical Journal, 1984, 71 : 216-220.

* BENOIT J.M., JEANJEAN P.
Cystites récidivantes et crenotherapie. Trois cent deux cas.
Annales d'urologie, 1984, 18 (5) : 324-330

* BERGERON M.G., TROTTIER S.
Influence of single or multiple doses of gentamicin and netilmicin on their cortical, medullary and papillary distribution.
Antimicrobial Agents Chemoter. 1979, 15 (5) : 635-641

* BHATIA N.N., BERGMAN A.
Cystometry: unstable bladder and urinary tract infection.
Br. J. Urol. 1986, 58, (2), 134-137.

* BRUCE A.W., CHADWICK P. et al.
The role of chlamydiae in genitourinary diseases.
J. Urol. 1980, 126, 625.

* BRUMFITT W. et al.
Long-term prophylaxis of urinary infections in women: comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate and topical povidone-iodine.
J. Urol. USA 1983, 130 (6), 1110-1114.

* BUCKLEY R.M. Jr, Mc GUCKIN M., Mc GREGOR R.R.
Urine bacterial counts after sexual intercourse.
N. England J. Med. 1978 ; 298 : 321-4

* CALVIN M., KUNIN M.D.
Does kidney infection cause renal failure?
Ann. Rev. Med. 1985 ; 36 : 165-76

* CHABANON G., ARCHAMBAUD M. et al.
Variable effect of sub-minimal inhibitory concentrations of tetracyclines on Escherichia coli urinary tract infection: characterization of adhesions and haemaglutinines.
XII Inernat. Congress. American Society for Microbiology, 1982, Boston.

* CHABANON G., ARCHAMBAUD M. et al.
Influence of sub-minimal inhibitory concentration of norfloxacin on both adhesions to uro-epithelial cells and haemagglutinating activity of Escherichia coli strains isolated from urine.
14th International Congress of Chemoterapy, Kyoto, Japan, 1985, Recent Advances in Chemotherapy, Antimicrobial Section 3.
Ed. Joji Ishigami, University of Tokyo Press, 1985, 156.

* CHABANON G., ARCHAMBAUD M.
Antibiotiques et modulation de l'expression de la propriété d'adhésion chez les Escherichia coli responsables d'infections urinaires.
Rev. Inst. Pasteur Lyon, 1986, 1, 57-65.

* CICMANEC J.F., SHANK P.A., EVANS A.T.
Overnight concentration of urine: natural defense mechanism against urinary tract infection.
Urology 1985, 26, (2), 157-159.

* DEMONTY J.
Développements récents dans le traitement des infections urinaires.
Med. Hyg. 1978, 36, n° 1297, 2674-2678.

* DESPIERRES G.
Le malade devant la maladie (charlatans, guérisseurs et médecines parallèles).
J. med. Lyon, 1981, 62, 141-160.

* EDEN C.S., FRETER R., KAGBERG L. et al.
Inhibition of experimental ascending urinary tract infection by an epithelial cell-surface receptor analogue.
Nature 1982 ; 298 : 560-2

* ERVIN C., KOMAROFF A.L., PASS T.M.
Behavioral factors and urinary tract infection.
JAMA 1980 ; 243 : 330-1

* FOGLIERINI J.
Cures de diurèse et lithiases urinaires.
Presse therm. clim. 1975, 112 (3) : 139-141

* FREEMAN L.R.
Long-term follow-up of urinary infections.
In abstracts of 5th International Congress of Nephrology.
S. Karger, Mexico, Basel 1972, 25.

* FREEMAN L.R.
Natural history of urinary infection in adults.
Kidney Intern. 1975, 8, 5096-5100.

* FRIES D.
Traitement de l'infection urinaire. Aspects actuels.
Thérapie 1983, 38, n° 3, 275-280.

* GAYMANS R., HAVERKORN M.J. et al.
A prospective study of urinary tract infections in a dutch general practice.
Lancet 1976, 2, 674.

* GILLESPIE L.
The diaphragm: an accomplice in recurrent urinary tract infections.
Urology 1984, 24, (1), 25-30.

* GIRRE L.
Département de pharmacognosie, faculté de Pharmacie de Rennes.
Les huiles essentielles en thérapeutique.
Indications phyto. N° 1, Nov. 1985, 13-15.

* GLECKMAN R., CROWLEY M., NATSIOS G.A.
Recurrent urinary tract infection in men: an assessment of contemporary treatment.
Am. J. Med. Sci., 1980 ; 279 : 31-36

* GOLDWASSER B., BOSOKOWSKI B., NATIV O. et al.
Prophylactic antimicrobial treatment in transurethral prostatectomy. How long should it be instituted?
Urology, 1983, 22 : 136

* GRENAGO L., HEDELIN H., PETTERSON S.
The severity of infection stones compared to other stones in the upper urinary tract.
Scand. J. Urol. Nephrol. 1985, 19, (4), 285-289.

* GRIFFITH D.P.
Struvite stones.
Kidney Intern. 1978, 13, 372.

* HAILEY F.J., FORT H. et al.
Feotal safety of nitrofurantoine macrocrystal therapy during pregnancy: a retrospective analysis.
J. int. med. res. (GBR), 1983, 11 (6) : 364-369

* HAMMAMI A., AGUEDA L., ARCHAMBAUD M. et al.
Etude in vitro des effets de l'acide oxolinique à concentration sub-inhibitrice sur l'activité des hémagglutinines et de l'adhésion aux cellules uro-épithéliales des Escherichia coli isolés des urines.
Réunion Interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris, 1986 (à paraître).

* JACQUES L., MATHIEU D. et al.
Infection urinaire à Escherichia coli chez le rat, signification de la recherche des anticorps fixés sur les bactéries.
Biomédecine, 1981, 33, 156-159.

* JOUANNY J.
Notions essentielles de thérapeutique homéopatique.
Editions Boiron - France - 1983, p. 186-190.

* KAHN D.H. et al.
Effect of cranberry juice on urine.
J. Am. Dict. Assoc. 1967, 51 : 251

* KÄLLENIUS G., WINBERG J.
Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary tract infections.
Lanat 1978 ; 2 : 540-543

* KÄLLENIUS G., WINBERG J.
Urinary tract infection treated with single dose of short-acting sulphonamide.
Br. Med. J. 1979 ; 1 : 1175.

* KHAN A.J. et al.
Single-dose gentamicin therapy of recurrent urinary tract infection in patients with normal urinary tracts.
J. Pediatr. 1987 Jan., 110, (1), 131-5.

* KOMAROFF A.L.
Acute dysuria in women.
New Engl. J. Med. 1984, 310, n° 6, 368-375.

* KUNIN C.M.
Detection, prevention and management of urinary tract infections.
D'après le concept original de JAWETZ.
Lea and Febiger, Philadelphia, [3ème ed], 1979.

* KUNIN C.M.
The prospect for a vaccine to prevent pyelonephritis. [letter]
N. Engl. J. Med., Feb. 1986, 314, (8), 514-5.

* KUNIN C.M.
Symposium international sur l'infection urinaire.
Laboratoires Roger Bellon, Neuilly-sur-Seine, 18/19 Avr. 1986, 52-53.

* LANDES R.R.
Long term low dose cinoxacin therapy for the prevention of recurrent urinary tract infections.
Journal of Urology 1980, 123 : 47-50

* LAPRAZ J.C., DURAFFOURD C.
5e congrés international de phytothérapie et d'aromathérapie.
SFPA: 19, Bd Beauséjour, Paris 16e, 8 et 9 Nov. 1980.

* LECOMTE F., GRISE G., MOREL A., LEMELAND J.F.
Infection des voies urinaires en pratique médicale de ville. Etude des données cliniques de la répartition des espèces microbiennes responsables et de leur sensibilité à seize antibiotiques.
Path. Biol. 1986, 34, n° 5, 483-489.

* LEIBOVICI L. et al.
Urinary tract infections and sexual activity in young women.
Arch. Intern. Med. 1987 Feb. ; 147 (2) : 345-7

* LOMBERG H., HANSON L.A., JACOBSSON B., JODAL U., LEFFLER H., EDEN C.S.
Correlation of P blood group, vesicouretral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis.
N. Engl. J. Med. 1983 ; 308 : 1189-92

* LUBETKIN A.M., REMEDI R.F. et al.
Levamisol in the treatment of recurrent urinary tract infections.
Biol. Med. Hosp. Infant. Mex., 1979, 36, 1109-1112

* MABECK C.E.
Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non pregnant women.
Postgrad. Med. J. 1972, 48, 69.

* Mc FADYEN L.R., EYKYN S.J., GARDNER N.H.V. et al.
Bacteriuria in pregnancy.
J. Obst. Gyn. 1973, BC 80, 385.

* MARTINEZ F.C., KINDRACHUK R.W., THOMAS F. et al.
Effect of prohylactic, low dose cephalexin on fecal and vaginal bacteria.
J. Urol. 1985 ; 133 (6) : 994-6

* MESSING E.M., STAMEY T.A.
Interstitial cystisis: early diagnosis, pathology and treatment.
Urology 1978 ; 12 : 381-92

* MILLER T.E., NORTH D.
Immuno-biologic factors in the pathogenesis of renal infection.
Kidney Int. 1979, 16, 665-679.

* NICOLLE L.E., HARDING G.K.M., PREIKSAITIS J., RONALD A.R.
The association of urinary tract infection with sexual intercourse.
J. Infect. Dis. 1982 ; 146 : 579-83

* NICOLLE L.E., BJORNSON J. et al.
Bacteriuria in ederly institutionalized men.
N. Engl. J. Med. USA, 1983, 309 (23), 1420-1425.

* OBERVAL (Laboratoires)
Dossier technique FURADOINE® -FURADANTINE®.
115, Av. Lacassagne, 69003 Lyon.

* O' HANLEY P., LARK D., NORMARK S. et al.
Mannose-sensitive and gal-gal binding Escherichia coli pili from recombinant strains: chemical, functional and serological properties.
J. Exp. Med. 1984, 158, 1713.

* O' HANLEY P., LOW D., ROMERO I. et al.
Gal-gal binding and hemolysin phenotypes and genotypes associated with ceropathogenic Escherichia coli.
N. Engl. J. Med., 1985, 313, 414-420

* OLIER C.H., SERAT J.
La place du chlamydia dans les infections génitales chez l'homme.
Ann. d'Urologie 1983, 17, n° 3, 133.

* PALCOUX J.B., RAYNAUD E.J., BORDERON J.C., DALOUS A., GEISERT J., PENNAFORTE F., PEYRAMOND D., PEYRILLE F.
Clinical trial of a clavulanic acid-amoxicillin combination in urinary infections in children.
Ann. Pediatr. (Paris) 1986 ; 33 (8) : 761-3

* PAULSON D.F., ZINNER N.R. et al.
Treatment of bacterial prostatitis: comparison of cephalexin and minocycline.
Urology 1986, 27 (4) : 379-387

* PECHERE J.C., ACAR J., ARMENGAUD M. et al.
Les infections.
Eds Edisem chez Maloine, Montmagny, 1983, 371-399

* PELLECUER J., ALLEGRINI J., SEIMEON DE BUOCHBERG
Huiles essentielles bactéricides et fongicides.
Revue de l'Institut de Lyon, 1976, 0 (2) : 135-159

* POLETTI F., MEDICI M.C., ALINOVI A. et al.
Isolation of chlamydia trachomatis from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatis.
J. Urol. 1985, 134 (4) : 691-693

* RANSLEY P.G., RISDON R.A.
Reflux nepphropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritis scar.
Kidney Int., 1981, 20, 733-742

* REYNIER J.
5e congrés international de phytotérapie et d'aromathérapie.
SFPA: 19, Bd Beauséjour, Paris 16e, 8 et9 Nov. 1980, 157.

* RONALD H.R., HARDING G.K.M., MATHIAS R.
Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females: a comparison of nitrofurantoïn with trimethoprim-sulfamethoxazole.
Can. Med. Assoc. J. 1975, 112, 13-16.

* RONALD H.R. et al.
Optimal duration of treatment for kidney infection. (éditorial)
Ann. Intern. Med. 1987 Mar. ; 106 (3) : 467-8

* RONDEAU E.
Infections urinaires: comprendre pour traiter.
La vie médicale Fev. 1, 1987, (4), 113-116.

* ROQUIER-CHARLES D., PLOUZENNEC J.
Les orientations therapeutiques principales des stations françaises.
Les actualités pharmaceutiques, 1984, N° 206, 27-34.

* RORIVE G. et DEMONTY J.
Infections urinaires.
Encyclo. Méd. Chir. (Paris ,France)
Maladies Infectieuses, 8003 D'°, 9-1986, 6p.

* RUBIN R.H., TOLKOFF-RUBIN N.E., COTRAN R.S.
Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy.
In Brenner B.M., Rector F.C. Jr
Eds The Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Sraunders, 1986, 1085-1141

* SABBAJ J., HOAGLAND V.L., SHIH W.J.
Multiclinic comparative study of norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infections.
Antimicrob. Agents Chemother. 1985 ; 27 (3) : 297-301

* SCHAEFFER A.J., FLYNN S.S., JONES J.M.
Prophylactic efficacy of cinnoxacin in recurrent urinary tract infection: Biologic effects on vaginal and fecal flora.
Journal of Urology, 1982, 127 : 1128-1130

* SCHAEFFER A.J.
Recurrent urinary tract infections in women .Pathogenesis and management.
Postgrad. Med. 1987 Feb. 15 ; 81 (3) : 51-8

* SCHOOLNICH et coll.
cité par ANDRIOLE V.T.
Am. J. Med. 1985, 76, n° 5A, 155.

* SCHRIER R.W.
Manuel de néphrologie
Diagnostic et thérapeutique.
Medsi, Paris, 1981, 126-132.

* SMELLIE J.M., KATZ G., GRUNEBERG R.N.
Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection.
Lancet, 1978, 2, 175-178.

* SOBOTA A.E.
Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections.
J. Urol. 1984, 131 (5) : 1013-6

* STAMEY T.A. et CONDY M.
The diffusion and concentration of trimethoprim in human vaginal fluid.
J. Infect. Dis. 1975, 131, 261-266.

* STAMEY T.A., SEXTON C.C.
The rôle of vaginal colonization with enterobacteriaceæ in recurrent urinary infections.
J. Urol. 1975, 113, 214-217.

* STAMEY T.A., CONDY M. et MIHARA G.
Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocristals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections. Biologic effects on the vaginal and rectal flora.
New Engl. J. Med. 1977, 296, n° 14, 780-783.

* STAMEY T.A.
Pathogenesis and treatment of urinary tract infections.
Williams & Wilkins, Baltimore, 1980, vol. 1, 124-127.

* STAMM W.E., COUNTY G.W., WAGNER K.R. et coll.
Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections. A double-blind, placebo-controlled trial.
Ann. Intern. Med. 1980, 91, n° 6, 770-775.

* STAMM W.E., Mc KEVITT M., COUNTS G.W. et al.
Is antimicrobial prophylaxis of urinary tract infections cost effective?
ANN. Intern. Med. 1981, 94, 251-255.

* STANSFELD
Duration of treatment for urinary tract infections in children.
Brit. Med. Journ. 1975, 3, 65-66.

* SVANBORG-EDEN C., JODAL U.
Attachment of Escherichia coli to urinary sediment epithelial cells from urinary tract infection-prone and healthy children.
Infect. Immun. 1979 ; 26 : 837-40

* TALON J.
Apports actuels de la bactériologie dans les infections urinaires.
Thèse doct. med., 1975, Université de Paris VII, p. 75.

* THOMAS J., THOMAS E.
Métabolisme de l'acide oxalique et cure de Vittel.
Presse therm. clim., 1979, 116 : 14-21

* TOLKOFF-RUBIN N.E. et al.
New approaches to the treatment of urinary tract infection.
Am. J. Med. 1987, 82 (4A) : 270-7

* VARGHESE M., KHAN A.J., KUMAR K., SCHAEFFER M. A., EVANS H.E.
Comparison of pharmacokinetics and safety of netilmicin and gentamicin in infants and children.
Curr. Ther. Res. 1983 ; 34 : 124

* VOSTI K.L.
Recurrent urinary tract infections: prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse.
JAMA 1975 ; 231 : 934-40

GRENOBLE

AUTORISATION D'IMPRESSION

de la Thèse dont l'intitulé est : Rôle du pharmacien d'officine devant une infection urinaire récidivante.

candidat : M Antoine DUPREZ.

VU

GRENOBLE, le 9.11.1987

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 13 novembre 1987

Le Président de l'Université Scientifique, Technologique et Médicale de GRENOBLE

Le Président

J.J. PAYAN