

2025-2026

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE  
EN CHARGE DES CYSTITES  
RÉCIDIVANTES**

--

Pathophysiology and management of recurrent  
urinary tract infection

**LEGAY Camille**

Née le 10 Juillet 1997, à Lyon 3<sup>ème</sup>  
arrondissement (69)

Sous la direction de Mme PAILHORIES Hélène

Membres du jury

Monsieur EVEILLARD Matthieu | Président  
Madame PAILHORIÈS Hélène | Directrice  
Madame DUMONTET Mireille | Membre  
Monsieur ROCHET Olivier | Membre

Soutenue publiquement le :  
Mercredi 17 Juin 2026



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

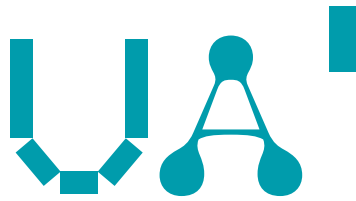
UNIVERSITÉ D'ANGERS

# ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT ET DE RESPECT DE LA CHARTE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Je, soussignée **Camille LEGAY**  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Je déclare également respecter la charte de la Faculté de Santé de l'Université d'Angers sur l'intelligence  
artificielle générative dans le cadre de la thèse d'exercice.

signé par l'étudiant(e) le **07 / 05 / 2026**



# **FACULTÉ DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

(mise à jour 09/04/2026)

**Doyen de la Faculté** : Pr Cédric ANNWEILER  
**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Sébastien FAURE  
**Directeur du département de médecine** : Pr Vincent DUBEE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine

Mise à jour 09/04/26

TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFJ Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LE ROUX Gaël	TOXICOLOGIE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie



# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

## AUTRES ENSEIGNANTS

<b>ATER</b>		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
<b>ECER</b>		
HASAN Mahmoud	GALENIQUE	Pharmacie
<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
<b>PAST-MAST</b>		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
<b>PLP</b>		

Mise à jour 09/04/26



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
<b>AHU</b>		
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

# REMERCIEMENTS

A **Hélène Pailhoriès**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre réactivité et votre disponibilité, votre soutien et vos encouragements. Merci pour votre patience au cours de la rédaction et d'avoir été aussi compréhensive.

A **Matthieu Eveillard**, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour vos enseignements de qualité, de nous en faciliter l'apprentissage et de nous donner envie d'apprendre. Et ce toujours dans la bonne humeur. Ce sont sûrement les cours qui m'ont le plus marqué au cours de ces années d'étude.

A **Madame Dumontet**, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour votre accompagnement au cours des deux dernières années, pour votre soutien. J'apprécie votre vision de notre profession et c'est un exemple que j'aimerais suivre dans ma pratique officinale. Et merci particulièrement pour votre accueil et les moments partagés en dehors de la pharmacie. C'est un réel plaisir d'être à vos côtés.

A **Monsieur Rochet**, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour les six mois passés à vos côtés. Merci à Madame Rochet, pour votre accompagnement, votre vision de la pharmacie, votre temps et désir de me transmettre le plus possible, de m'avoir emmené aux GEP, aux réunions de la MSP. De m'avoir montré ce travail interprofessionnel si intéressant. Merci également pour les discussions plus personnelles, les appels et ce que j'ai pu partager avec vous, vous êtes une source d'inspiration. Merci à tous les deux, pour tout ce que vous m'avez enseigné et apporté, aux valeurs que vous m'avez transmises.

Aux **équipes de Petit Piquey et du Canon**. A Amandine, notre soleil, sur qui je peux compter, pour ton accueil et ton authenticité, tes mots rassurants, aux cafés. A Chiara, la mamma, grazie per il tuo buon umore, per le tue risate, per la tua pazienza, per il tuo aiuto. A Hélène, pour ta présence et tes encouragements.

A **Monsieur Dumontet, FXD**, merci pour votre confiance et votre accompagnement. Le hasard fait bien les choses. Merci pour tout ce que vous me transmettez. Ces deux années à vos côtés ont été si riches, je m'épanouis pleinement dans les missions que vous me confiez. J'ai pu prendre confiance en moi, grâce à vos retours positifs. Merci pour vos blagues (sauf quelques-unes) et de me vendre si bien le bassin. Hâte de voir ce que l'avenir nous réserve !

Aux **différentes équipes** que j'ai eu la chance de rencontrer, à Avrillé, au Grand Cap, à Grand Maine, à la Gare, à St Romain, à St Jean de Linières. Une pensée spéciale à Elsa, qui m'a beaucoup appris et avec qui je partage de nombreuses valeurs, comme une grande sœur de pharma. Ainsi qu'à Sandra, d'une gentillesse, douceur et bienveillance, une source d'inspiration également.

A **mes parents, Mamouette et Papou**, merci pour votre aide et votre soutien, tout au long de ces études. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir motivé et poussé à donner le meilleur de moi-même. De m'avoir transmis des valeurs, le goût du travail, une éducation, une curiosité. Merci de nous avoir fait passer en premier, d'avoir investi dans nos avenir, j'espère qu'on vous le rend bien. Merci pour votre amour. Je suis chanceuse de vous avoir.

A **mon Toto**, merci pour tes mots rassurants, tes encouragements, ton soutien, ta présence quotidienne même si nous sommes loin. J'ai de la chance de t'avoir et je suis fière d'être ta sœur, de voir ton parcours, la persévérance que tu as eu dans ton parcours, de voir que tu t'épanouis dans ton travail. Je te souhaite le meilleur, tu le mérites.

# REMERCIEMENTS

A **Papy et Mannick**, merci pour votre soutien au cours de mes études, pour tous ces moments partagés ensemble. Un grand merci pour le mois d'octobre passé chez vous, vos encouragements, l'organisation pour que je travaille au mieux, les fleurs sur le bureau, les appels les soirs. Merci de m'avoir donné envie de travailler dans la santé. Je suis en Normandie à la maison, merci pour tous les souvenirs joyeux, de mon enfance jusqu'à récemment.

A **Pierrot, Pauline, Jo, Clo et Eugénie**, merci pour votre soutien et vos coups de pression pour que je termine cette thèse au plus vite. Merci pour ces moments en famille, pour les vacances au ski, pour ces parenthèses qui font du bien et pour les souvenirs avec les filles.

A **Mamie Soso et Papy Henry**, merci pour tous ces moments que je chéris, je sais que vous êtes mes étoiles la-haut. Je pense à vous, j'aurais aimé partager cette fin d'études avec vous. A Pierre, pour ton soutien, tes mots positifs et encourageants, et ta présence.

A **mon Carré d'As**, mes sœurs, Flav, Math, Mélou. Merci pour votre soutien tout au long de ces études. Merci d'être mes amies depuis le collège, de me connaître par cœur. Pour tous ces moments partagés, ces vacances, ces WE, ces soirées. Pour votre présence quotidienne. D'être toujours là, j'ai de la chance de vous avoir et de pouvoir compter sur vous. On a grandi ensemble et je suis fière de voir vos parcours... Et à notre Basilou, notre petite loutre.

A **mes copines de Bio**, Amé, Coco, Emma, Leelou et Lulu. A vos +1 aussi. Merci pour vos encouragements, votre présence, votre amitié qui m'est chère. Je me sens si bien à vos côtés... Merci pour les rires, pour les calendriers, pour les vision board. Merci pour nos WE. Hate de voir le baby Lulu !!!

A **mes copains de Lycée**, à Rob, Babou, Thib, Albé, pour ces soirées et ces moments de décompression pendant mes études. A Cassa.

A **mes copines de pharma**, Ines, Julie, Lucile, Juliette, Marine, Maëva, Ambre, Léa. Aux **garçons**, Lulu, Arnaud, Erwan, Dez, Benny, Ganesh, Charlie. Merci pour tous les bons moments ensemble, pour les rires, pour les moments à la BU, les pauses café, pour les diners et les WE à la mer, pour les parties de jeu, les tennis, le crossfit, ... Merci d'avoir rendu ces longues études bien plus agréables.

A **Coco**, la meilleure prep que je connaisse et surtout un petit cœur, la personne la plus bienveillante que je connaisse... merci pour tout, pour ton aide à toute heure.

A **ma famille Normande**, aux petits Bidoux, aux Crochemore, à Juju, aux Vielfaure. Pour votre amitié et de me sentir si bien à vos côtés, si entourée.

A **mon cercle du Bassin**. A des collègues qui sont devenus des amis. A Margaux, pour ces moments de vie, les fêtes, tes mots francs mais tes mots rassurants aussi, pour la musique et les fous rires. A Pauline, pour notre complicité et tes appels ensoleillés, Lou, pour les moments partagés avec Dami, Paul, pour notre coloc, les diners et Grey's.

A ma Nana, oh wow !! Tellement reconnaissante de t'avoir rencontré, tu es un soleil, une pépite. Pour tous ces rires, nos connexions. Pour ton soutien au cours de la thèse et la communication si fluide ensemble, on a tellement grandi en ces quelques mois. (+1 point). Et à bichette, les planètes qui s'alignent.

# REMERCIEMENTS

Merci à **Flo**. Une pensée particulière pour l'accompagnement et le soutien apporté pendant cette période.

Une pensée à **Mimi**, exemple de force, de courage et de combativité. Merci de m'avoir encouragé lors de ma passerelle, d'avoir été présente dans les moments compliqués. Tes mots résonnent toujours en moi. Je sais que tu veilles sur nous.

Sommaire

## **SOMMAIRE**

### **INTRODUCTION**

### **COMPRENDRE LES CYSTITES RECIDIVANTES : DEFINITIONS, CAUSES ET CONSEQUENCES**

#### **1. Définitions et épidémiologie**

- 1.1. Définition d'une cystite aiguë simple
- 1.2. Définition d'une infection urinaire à risque de complication
- 1.3. Définition d'une cystite récidivante
- 1.4. Données épidémiologiques
- 1.5. Impact sur la santé publique

#### **2. Physiopathologie et microbiologie**

- 2.1. Rappels anatomiques de l'appareil urinaire
  - 2.1.1. Anatomie
  - 2.1.2. Histologie
- 2.2. Mécanismes de défense de l'hôte
- 2.3. Flore urinaire et rôle protecteur du microbiote vaginal
- 2.4. Les différentes bactéries impliquées et leur mécanisme infectieux
  - 2.4.1. Les différentes bactéries impliquées
    - a) *Escherichia coli*
    - b) Les autres bactéries
  - 2.4.2. Colonisation et ascension bactérienne - première étape du mécanisme infectieux
  - 2.4.3. Facteurs de virulence des bactéries uropathogènes
    - a) Adhésion et colonisation
    - b) Production de toxines - faciliter l'infection
    - c) Les sidérophores et la captation du fer
    - d) Rôle du biofilm bactérien dans la chronicité et la récurrence
    - e) Autres mécanismes de défenses

#### **3. Facteurs favorisants et causes des récurrences**

- 3.1. Facteurs intrinsèques
  - 3.1.1. Facteurs anatomiques et morphologiques
  - 3.1.2. La ménopause
  - 3.1.3. Le diabète
- 3.2. Facteurs extrinsèques
  - 3.2.1. Facteurs comportementaux
  - 3.2.2. Facteurs iatrogènes
  - 3.2.3. Facteurs psychologiques et comportementaux
- 3.3. Déséquilibre de la flore intestinale et vaginale

#### **4. Conséquences des cystites récidivantes**

- 4.1. Conséquences médicales
- 4.2. Conséquences psychologiques et sociales

### **PRISE EN CHARGE DES CYSTITES RECIDIVANTES ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

#### **1. Prise en charge allopathique des traitements et conseils associés**

- 1.1. Antibiothérapie curative
  - 1.1.1. Le protocole de traitement actuel / Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques
  - 1.1.2. Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques
- 1.2. Antibio prophylaxie
- 2. Prise en charge par des approches complémentaires et préventives**
  - 2.1. Phytothérapie
    - 2.1.1. Le cranberry
    - 2.1.2. La busserole
    - 2.1.3. La bruyère
    - 2.1.4. L'orthosiphon
  - 2.2. Micronutrition
    - 2.2.1. Probiotiques
    - 2.2.2. Apports de vitamines
    - 2.2.3. D-mannose
    - 2.2.4. Œstrogènes
    - 2.2.5. Acide hyaluronique
  - 2.3. Aromathérapie
    - 2.3.1. Intérêt des huiles essentielles pour leur action antibactérienne
    - 2.3.2. Intérêt des huiles essentielles pour leur action anti-quorum-sensing
      - a) L'eugénol
      - b) Le carvacrol
      - c) Le thymol
      - d) Le carvacrol et le thymol associés
      - e) Le géranjol
      - f) Autres actifs et huiles essentielles
      - g) Proposition de protocole
  - 2.4. Homéopathie
  - 2.5. Innovations et nouvelles stratégies
- 3. Rôle et responsabilités du pharmacien d'officine**
  - 3.1. Conseils hygiéno-diététiques et préventifs
  - 3.2. Accompagnement personnalisé
  - 3.3. Intérêt de la coordination pluriprofessionnelle
  - 3.4. Importance du dépistage pharmaceutique
- 4. Quelles perspectives d'amélioration dans la prise en charge officinale des cystites récidivantes ?**
  - 4.1. Formation continue
  - 4.2. Développement de protocoles officinaux validés
  - 4.3. Développement de l'éducation thérapeutique

## **CONCLUSION**

## **TABLE DES MATIERES**

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BLSE	$\beta$ lactamase à spectre étendu
CPTS	Communautés Professionnelles Territoriales de Santé
DMP	Dossier Médical Partagé
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines
GAG	Glycosaminoglycanes
HAS	Haute Autorité de Santé
IBC	Intracellular Bacterial Colony : Colonie bactérienne intracellulaire
MDR	Multi Drug Resistant : souches multi résistantes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAC	Pro Antho Cyanidines
QIR	Quiescent Intracellulair Reservoir : Réservoir intracellulaire quiescent
SGLT2	Sodium Glucose Co Transporteur 2
SMX	Sulfaméthoxazole
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TMP	Triméthoprime
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
UFC	Unité Formant Colonie
UPEC	Uro Pathogen <i>E. coli</i> – <i>Escherichia coli</i> Uropathogène

## Introduction

Les infections urinaires figurent parmi les pathologies infectieuses les plus fréquemment rencontrées en milieu communautaire. Elles touchent principalement les femmes, avec une prévalence plus élevée lors de l'âge adulte, notamment lors du début de leur vie sexuelle et en péri-ménopause. En France, au moins une femme sur deux connaîtra au cours de sa vie au moins un épisode de cystite (1,2). Trente à quarante pour cent des femmes ayant des infections urinaires souffrent d'infections urinaires récurrentes (1). Une cystite est qualifiée de récurrente lorsque 4 épisodes sont comptabilisés sur une période d'un an (1,2)(3).

Le pharmacien d'officine est habilité depuis l'arrêté du 17 Juin 2024 à délivrer, sans ordonnance, un antibiotique à la suite de la réalisation d'une bandelette urinaire, un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) et dont le résultat est positif, sous condition de remplir quelques conditions. Le pharmacien d'officine aujourd'hui est un professionnel de santé de proximité et facilement accessible, c'est un acteur de santé publique, il paraît donc naturel de l'impliquer dans davantage de missions. Parmi ces nouvelles missions, il lui est confié la possible prise en charge des cystites aiguës, sans critère de gravité.

Malgré un accès au soin simplifié pour les femmes souffrant de cystite aiguë simple, celles qui souffrent d'infections urinaires récurrentes n'ont pas accès aux TROD en pharmacie d'officine. En effet, le caractère récurrent est un critère d'exclusion aux TROD (4).

Ces femmes, nombreuses, sont souvent rencontrées lors de l'exercice officinal, et semblent désemparées et ont le sentiment d'être privées de solutions et de prise en charge adaptée. Les infections urinaires, et surtout lorsqu'elles sont récurrentes, constituent un véritable enjeu de santé publique en raison de leur fréquence, de leur impact sur la qualité de vie des patientes et du risque croissant d'antibiorésistance. Alors que l'on cherche à diminuer les prescriptions d'antibiotiques, les traitements répétés d'antibiotiques sur des cystites récurrentes sont encore nombreux, notamment en prophylaxie. Les résistances sont croissantes et compliquent la stratégie thérapeutique.

L'objectif de cette thèse est de proposer un état des lieux des solutions actuelles proposées en pharmacie d'officine pour des cystites récidivantes et d'apporter des axes d'amélioration de leur prise en charge.

Afin de mieux appréhender les cystites récidivantes et leur prise en charge, il convient dans un premier temps de définir les infections urinaires, d'étudier la physiopathologie et les facteurs de risques impliqués. Ensuite, les stratégies préventives et thérapeutiques seront détaillées et analysées, avant d'aborder le rôle du pharmacien d'officine et les enjeux qui lui incombent.

# Comprendre les cystites récidivantes : définitions, causes et conséquences

## 1. Définitions et épidémiologie

Les infections urinaires regroupent les infections du système urinaire, comprenant la vessie, l'urètre et les reins, par un microorganisme pathogène. On distingue les infections urinaires simples (dont la cystite aiguë simple), les infections urinaires à risque de complication, les infections urinaires graves (dont les infections urinaires masculines et les pyélonéphrites) et les cystites récidivantes (5). Une pyélonéphrite est une inflammation du parenchyme rénal, résultant d'une infection bactérienne (6,7). En anglais, la distinction entre une cystite et une infection urinaire est plus difficile, souvent regroupée sous le terme « urinary tract infection ».

### 1.1. Définition d'une cystite aiguë simple

Une cystite aiguë simple est une infection urinaire touchant la vessie. Il s'agit d'une inflammation, due à une infection bactérienne dans la majorité des cas. Elle est qualifiée d'aiguë puisqu'il s'agit d'épisodes isolés et simples quand il n'y a pas de complication ni de risque de complication (8,9).

Les symptômes d'une cystite aiguë simple peuvent être :

- Brulures mictionnelles
- Impériosités mictionnelles (envie pressante d'uriner)
- Pollakiurie (besoins fréquents, même si faibles volumes)
- Hématurie (sang dans les urines)

### 1.2. Définition d'une infection urinaire à risque de complication

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française détaille les facteurs de gravité, qui entraînent des risques de complication, à savoir :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- Grossesse
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance inférieure à 30 ml/min)

- Immunodépression grave
- Age
  - o Supérieur à 75 ans
  - o Ou supérieur à 65 ans si patiente fragile – quand au moins 3 des signes suivants : perte de poids involontaire, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse / fatigue, activité physique réduite)
- La fièvre (supérieure à 38°C)
- Les douleurs au niveau des fosses lombaires (5).

### **1.3. Définition d'une cystite récidivante**

Une cystite récidivante est définie par la survenue d'au moins 4 épisodes de cystite aiguë sur une période d'un an (3,9,10). Cette définition diffère selon les pays, qualifiant une cystite récidivante dès 3 épisodes sur 12 mois consécutifs, comme au Canada par exemple (11). Les symptômes sont identiques à une cystite aiguë simple, seule la fréquence diffère (3,10).

### **1.4. Données épidémiologiques**

Les infections urinaires représentent l'une des infections bactériennes les plus fréquentes dans le monde. Environ 150 millions de personnes sont touchées chaque année par une infection urinaire (comprenant toutes les infections urinaires, dont les cystites et les pyélonéphrites) (12).

En France, l'incidence annuelle des infections urinaires est estimée entre 7,7% et 32%, avec environ 4 à 6 millions de cas par an, incluant cystites et pyélonéphrites et incluant les récurrences (13-15). Aux Etats-Unis, 13 millions de femmes seraient touchées chaque année, ce qui représente une incidence annuelle entre 10,8 et 12% (14,16,17). En France, comme en Europe, les infections urinaires constituent entre 1 et 2,1% des motifs de consultation de médecine générale (13,15).

Vingt à trente pour cent des femmes qui ont eu une cystite aiguë auront un nouvel épisode au cours de l'année qui suit, et pour 25% d'entre elles, elles souffriront de cystite récidivante, soit 4 épisodes minimum dans l'année (2,18-20). Le taux de femmes ayant des

cystites récidivantes parmi celles ayant déjà eu une cystite peut atteindre 50% lorsqu'elles sont ménopausées (21).

Les infections urinaires touchent majoritairement les femmes (22,23). Une femme sur deux présente au moins une fois au cours de sa vie un épisode d'infection urinaire (2,12). Deux périodes de leur vie sont particulièrement à risque : le début de leur vie sexuelle et la ménopause (2,16,22). L'incidence la plus élevée serait pour les femmes âgées de 55 à 65 ans. De plus, plus elles sont âgées, plus les risques de complications sont élevés (2,3,20).

Selon Rossignol *et al.*, il semble y avoir un caractère saisonnier des infections urinaires, avec une incidence plus élevée en été (24). Les hypothèses mises en avant sont l'impact de la chaleur. La chaleur augmente la déshydratation et réduit la fréquence des mictions, augmente la colonisation bactérienne. Ensuite, les comportements peuvent changer, la fréquence des rapports sexuels serait plus élevée en été qu'à d'autres périodes de l'année (24). Simmering *et al.* estiment que l'incidence des infections urinaires augmenterait de 20 à 30 % lorsque la température est comprise entre 25 et 30°C, comparé à une période avec des températures de 5 à 7°C (25).

## **1.5. Impact sur la santé publique**

Par leur fréquence et leur forte incidence, et leur tendance à la récurrence, les infections urinaires sont un des problèmes majeurs de santé publique. Ceci représente un coût important. Une des préoccupations principales est l'émergence des souches multirésistantes (MDR). En effet, des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes peuvent être rapportées comme résistantes aux bêta lactamines, aux fluoroquinolones et aux sulfamides (5,26).

En France, la surveillance des antibiorésistances (PRIMO) recense pour *E.coli* (pathovars et souches confondues) et pour tous patients confondus, une sensibilité à la ciprofloxacine de 86,2% en 2025 (27). Selon la SPILF, *E. coli* a un taux de résistance aux fluoroquinolones en 2015 compris entre 3 et 25%, qui a largement progressé au cours des dernières décennies (5,27,28). L'Organisation Mondiale de la Santé alerte sur l'émergence de souches résistantes (29).

D'après MedQualVille, qui surveille les résistances aux antibiotiques pour *E. coli*, dans les urines, en 2026, la proportion de souches non sensibles au TMP-SMX (Bactrim®) s'élève à 22,6% (27). La prise quotidienne de Bactrim®, comme c'est le cas en antibioprofylaxie des infections urinaires récidivantes, pendant parfois une année, induit une forte résistance des souches d'*E. coli* présentes dans les urines et dans les selles, chez une personne asymptomatique. Cet effet est rapidement visible : 80 à 95% des souches d'*E. coli* issues d'infections urinaires sont déjà résistantes aux antibiotiques au bout d'un mois de prise quotidienne (30).

	<b>Antibiotique</b>	<b>Population spécifique</b>	<b>Souches non sensibles</b>
<b>&lt; 5%</b>	Fosmomycine-trométamol		3%
	Nitrofurantoïne		2%
<b>Proche de 5%</b>	CG3		4-5 %
	Aztréonam		±5 %
	Fluoroquinolones	cystite simple et âge <65 ans	3-5 %
<b>10 à 20 %</b>	Fluoroquinolones	IU à risque de complication	10-25 %
	Pivmécillinam	tous types d'IU confondus*	12-15%
<b>&gt; 20 %</b>	Amoxicilline		45 %
	Amoxicilline-acide clavulanique**		25-35 %
	TMP-SMX		23 %

Tableau 1 : Comparaison des taux de résistance d'*E. coli* causant des infections urinaires pour les traitements antibiotiques de la cystite, d'après la SPILF en 2015 (5)

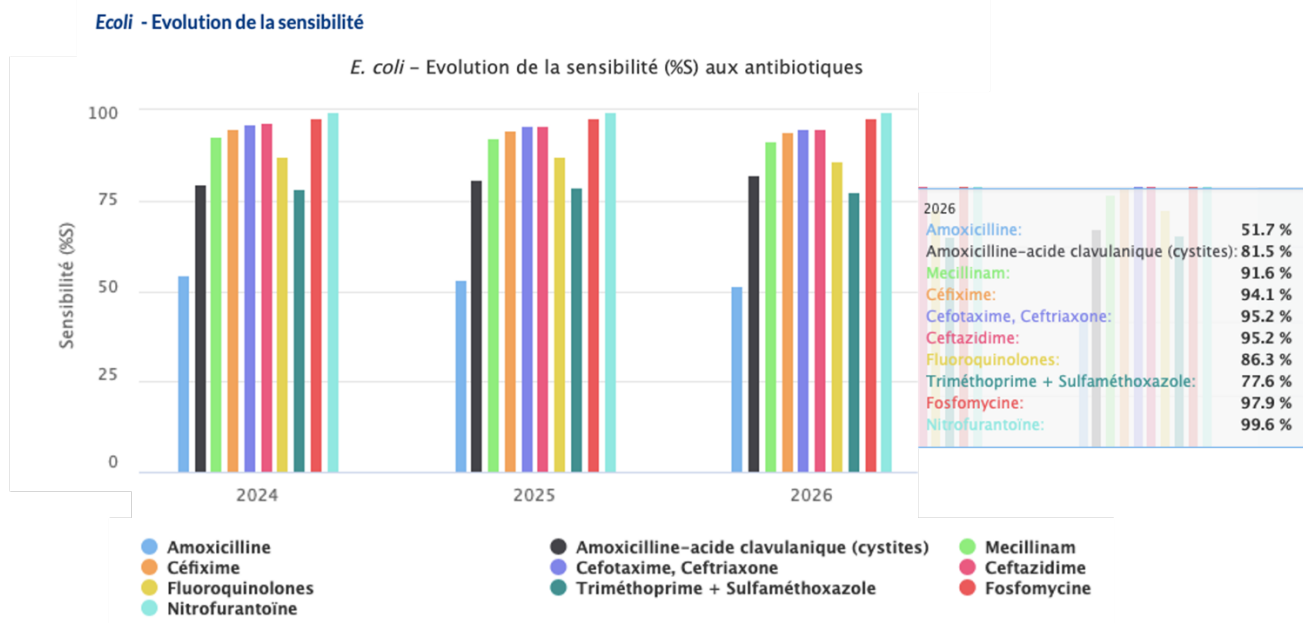


Figure 1 : Capture d'écran du site MedQualVille : évolution de la sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques, dans des échantillons d'urine, de 2024 à 2026, chez les femmes, dans le milieu communautaire (27)

Enfin, le coût est important, les infections urinaires représentent un des motifs de consultation très fréquent chez le médecin généraliste (31). Selon le Progrès en Urologie (publication de l'Association Française d'Urologie), le coût augmente considérablement en fonction des complications (15). Bruyère *et al.* ont estimé à 1 074 euros le coût moyen d'un seul épisode d'infection urinaire, comprenant les cystites, les pyélonéphrites et les infections rénales chroniques, les infections communautaires et nosocomiales (15). Ceci représenterait en France un budget annuel de 3,7 millions d'euros (15). Cornelius *et al.* citent un coût total de 3,5 milliards de dollars par an aux Etats-Unis, évoluant à la hausse en partie à cause de l'augmentation des résistances aux antibiotiques (21).

Enfin, l'impact sur la qualité de vie de la patiente est non négligeable, augmentant la défiance envers le corps médical, la sensation d'être abandonnée. Le retentissement économique et professionnel est à prendre en compte.

## 2. Physiopathologie et microbiologie

### 2.1. Rappels anatomiques de l'appareil urinaire

#### 2.1.1. Anatomie

L'appareil urinaire regroupe plusieurs organes : la vessie, les reins, et deux canaux : l'urètre et l'uretère. Sa fonction est de sécréter l'urine par filtration grâce aux reins, puis d'excréter l'urine. Le but est d'éliminer les déchets métaboliques dans les urines (32). Les déchets sont multiples : urée, créatinine, médicaments, toxiques (33). Les reins sont des organes pairs localisés dans les fosses lombaires, dans la partie haute de l'abdomen. En lien avec leur rôle principal de filtration, les reins sont largement vascularisés. L'uretère relie les reins à la vessie (34).

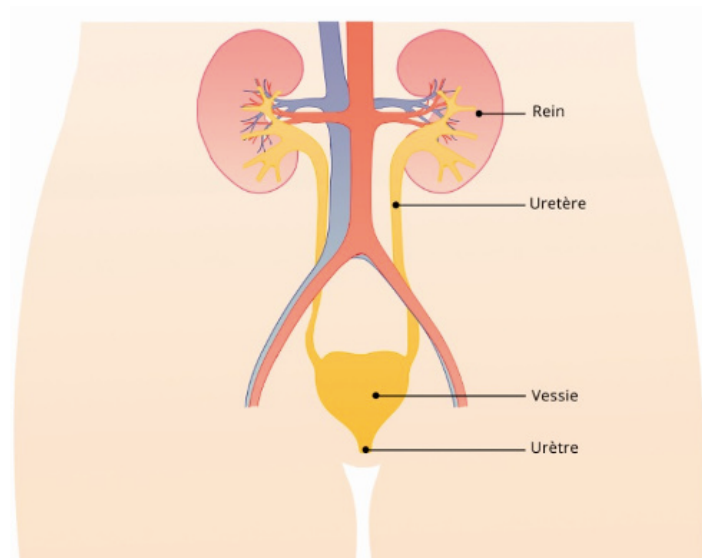


Figure 2 : Représentation de l'appareil urinaire féminin (35)

La vessie est un réservoir dans lequel les urines sont cumulées, entre deux mictions. Leur capacité peut aller de 350 ml chez l'homme à 500 ml chez la femme, allant jusqu'à 3 litres en cas de rétention. La vessie est pelvienne et devient abdomino-pelvienne lorsqu'elle est pleine (32). La vessie vide est aplatie et se dilate quand elle se remplit (33).

La vessie est constituée de deux parties :

- Le col vésical : partie inférieure, comprend un sphincter qui régule l'émission des urines
- Le corps de la vessie : partie mobile pouvant se distendre en fonction du volume des urines. Peut se contracter pour expulser les urines (33).

L'urètre est un conduit, faisant le lien entre le méat urinaire et la vessie, lorsque l'uretère relie la vessie aux reins. Il existe des différences en fonction du sexe : pour les femmes, l'urètre est plus court (3 cm) et elles n'ont pas de prostate, comparé aux hommes (32). Le rôle de l'urètre est d'excréter l'urine de l'organisme. Contrairement aux hommes, l'urètre de la femme ne transporte que de l'urine. Deux sphincters vont contrôler les mictions, un sphincter lisse urétral interne et un strié périnéal externe (33).

### 2.1.2. Histologie

La paroi vésicale est composée :

- d'une adventice,
- du muscle vésical (détrusor), composé lui de 3 couches superposées,
- de la celluleuse
- et de la muqueuse (32,33).

La couche muqueuse correspond à l'urothélium. L'urothélium représente le revêtement interne de la vessie et de l'urètre proximal, les cellules qui sont au contact de la lumière vésicale. Il s'agit d'un épithélium transitionnel, pavimenteux et pluristratifié (17,33,36,37). Cette propriété transitionnelle permet à l'épithélium de s'adapter au volume d'urines contenu dans la vessie. Ainsi l'épaisseur de l'urothélium évolue, s'amincissant quand la vessie est pleine (33,38).

L'aspect transitionnel et pluristratifié confèrent donc deux principales propriétés :

- Les cellules sous-jacentes peuvent se retrouver à la surface
- Une flexibilité importante pour suivre le volume de la vessie – se distendre quand la vessie est remplie d'urine.

Parmi l'urothélium et quand la vessie est vide, on distingue la couche de cellules basales, une couche de cellules intermédiaires et une couche de cellules superficielles ou de recouvrement, nommées cellules parapluie (33).

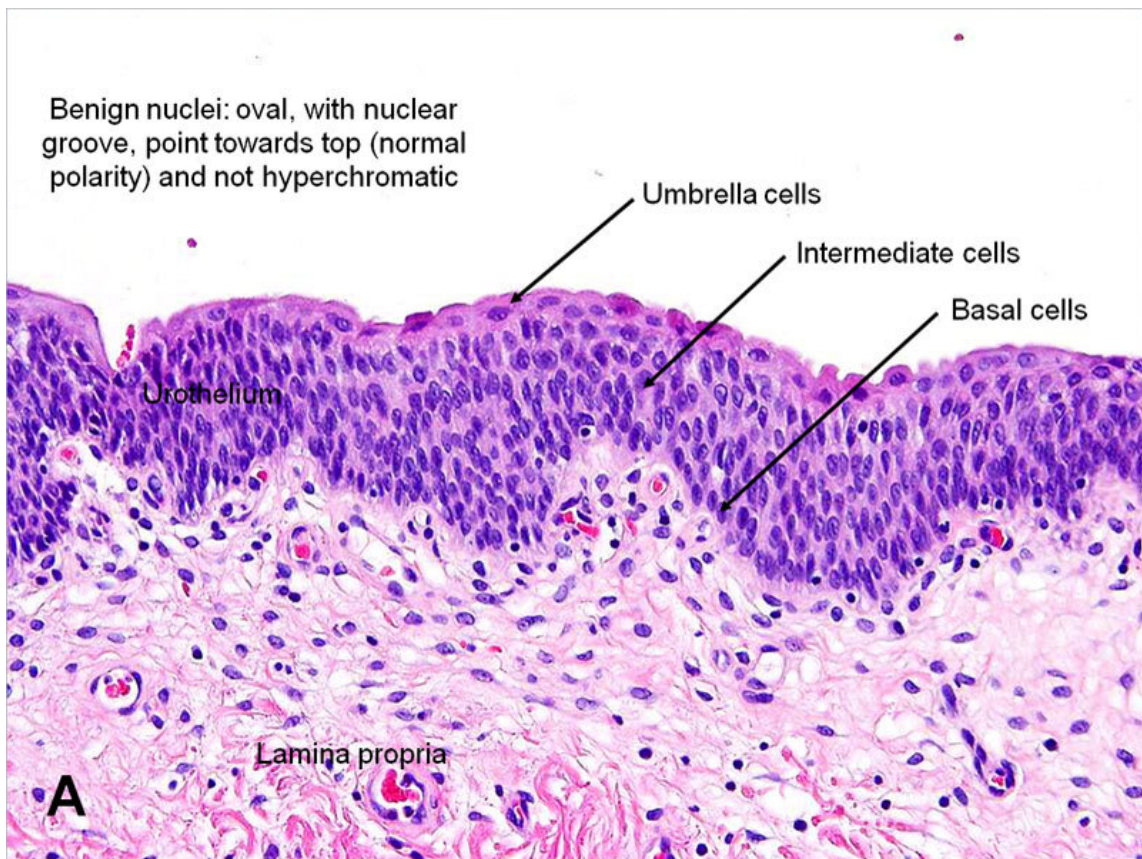


Figure 3 : Capture d'une coupe au microscope des différentes couches cellulaires de la vessie, issue de Bolla et al. (39)

Les cellules parapluie sont donc les cellules plus apicales, et constituent une barrière entre le contenu de la vessie et les tissus conjonctifs sous-jacents. Cette barrière est renforcée par la présence d'uroplakines (17), des protéines transmembranaires, formant des plaques sur les cellules parapluies (37). Ce sont via les uroplakines de la membrane apicale que les fimbriae de type 1 des UPEC se lient (21). Les uroplakines jouent le rôle de récepteurs pour UPEC (17).

Les glycosaminoglycanes (GAG) présents à la surface apicale de l'urothélium ont un rôle de lubrification et de protection. Parmi les GAG, on retrouve l'acide hyaluronique, le chondroïtine sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate. En se fixant sur une protéine, le GAG devient un protéoglycane. Ces protéoglycanes forment une barrière protectrice entre l'urine et les bactéries qu'elles peuvent transporter, et les tissus sous-jacents (33). Le mucus, dont les protéoglycanes font partis, est un mécanisme de défense de l'hôte qui empêche l'adhérence des bactéries (40).

La couche basale est responsable du renouvellement cellulaire (38).

La paroi de la vessie est ensuite composée de la lamina propria (un tissu conjonctif renfermant des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes, que l'on apparente à la couche celluleuse), puis d'une couche épaisse de muscles lisses (appelée la musculature) (41). La tunique musculaire est composée d'une couche externe de fibres longitudinales, une couche moyenne de fibres circulaires, et une couche interne de fibres longitudinales. Ces trois couches musculaires forment le détrusor, ou muscle détrusor de la vessie (42).

La paroi de l'urètre quant à elle est formée de trois couches : une muqueuse, une musculature lisse et une adventice (33).

## **2.2. Mécanismes de défense de l'hôte**

Plusieurs facteurs permettent à l'hôte de se défendre contre l'invasion bactérienne, comme la composition physico chimique de l'urine, la structure de l'appareil urinaire et la miction. Les particularités physico-chimiques de l'urine rendent difficile la croissance bactérienne. En effet, l'urine d'un patient sain est stérile, avec un pH oscillant entre 5 et 8, mais généralement acide (22). La structure de l'appareil urinaire est un autre mécanisme de défense. La longueur de l'urètre chez l'homme permet de les protéger contre les infections bactériennes (32). Enfin, la vidange urinaire par la miction est un mécanisme de défense mécanique, permettant de chasser les bactéries (37,43).

## **2.3. Flore urinaire et rôle protecteur du microbiote vaginal**

Bien que les voies urinaires aient longtemps été considérées stériles, on retrouve un microbiote au niveau de l'urètre distal, qui est un mélange de la flore digestive, cutanée et génitale (43). Les microbiomes intestinaux, urinaires et vaginaux sont interconnectés et interagissent entre eux. Naji *et al.* mettent en évidence le rôle de ces trois microbiomes dans la pathogénèse des infections urinaires, notamment les cystites récurrentes (44).

Le microbiome vaginal, lorsqu'il est sain et diversifié, est protecteur. Ainsi, il empêche la colonisation par des uropathogènes tels que les UPEC au niveau vaginal, minimisant le risque de transfert des bactéries du vagin vers le méat urinaire et réduisant le risque d'infection urinaire. Le microbiome synthétise de la bactériocine, qui inhibe la synthèse de la

paroi cellulaire et altère la paroi bactérienne. Il produit de l'acide lactique, acidifiant le pH et le maintenant entre 3,5 et 4,5. Le milieu est ainsi non propice au développement bactérien (autour de pH 6 à 7) (44,45). Des acides gras à chaîne courte sont également produits par les microbiomes, rendant le milieu plus acide par leur groupement carboxyle. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) inhibe également la croissance bactérienne (44,45).

Lorsque les microbiomes urinaires et vaginaux sont modifiés et que la diversité diminue, les uropathogènes peuvent coloniser les voies urinaires ou le vagin, et causer des infections urinaires récurrentes. Naji *et al.* précisent que la colonisation d'UPEC n'est pas seulement urinaire, mais également vaginale (44). Les voies urinaires des femmes sont donc dotées d'un microbiome, composé majoritairement de *Lactobacillus* (37) (44). Dobrek *et al.* précisent que les Lactobacilles seraient présents dans la vessie chez la femme adulte à hauteur de 15% (22). D'autres bactéries sont également retrouvées, ce microbiome étant très diversifié : *Gardnerella*, *Prevotella*, *Escherichia-Shigella*, *Atopobium*, *Streptococcus*, *Dialister*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, et *Actinomyces* (22,44). Ce microbiome, conditionné par l'origine ethnique, évolue en fonction de l'âge, des changements hormonaux ou de l'activité sexuelle. Les microbiomes étant interconnectés, on retrouve des similarités à hauteur d'un tiers entre les espèces présentes au niveau urinaire et vaginal, dont l'origine des espèces est sûrement gastro-intestinale.

## 2.4. Les différentes bactéries impliquées et leur mécanisme infectieux

### 2.4.1. Les différentes bactéries impliquées

A noter : une bactériurie peut être asymptomatique et est une des premières étapes du processus infectieux (30). Quand elle dépasse un certain seuil, ces bactéries sont responsables d'une infection urinaire. Celles qui sont mises en causes sont des bactéries à Gram négative ou à Gram positive.

#### a) *Escherichia coli*

Les voies urinaires, à l'exception de l'extrémité distale de l'urètre, sont normalement stériles, comme l'est l'urine. Lors d'une infection urinaire, il y a une colonisation bactérienne en grande quantité, notamment par des souches d'*Escherichia coli*. *E. coli* est une bactérie Gram négative, bacillaire, aéro-anaérobie. *E. coli* est commensale (constitutif de la flore

intestinale) et peut devenir pathogène opportuniste, notamment en fonction de sa localisation et de différents facteurs de virulence exprimés. Ainsi, certains pathovars d'*E. coli* présents de manière commensale dans le tube digestif, peuvent être pathogènes sur des localisations extra-intestinales, plus particulièrement dans les voies urinaires par exemple dans le cas des *Escherichia coli* uropathogènes (UPEC), principal agent étiologique des infections urinaires communautaires. Les UPEC sont impliqués dans la majorité des infections urinaires communautaires, représentant entre 65 à 95% des agents étiologiques de ces infections (3,17,21). Cette estimation vaut également pour les cystites récidivantes, dont la proportion due à *E. coli* uropathogène est incluse dans cette fourchette (21). La virulence d'UPEC repose sur sa capacité à survivre et croître dans l'urine, adhérer à l'urothélium et l'envahir (12,26,43,46,47). De plus, UPEC est une bactérie intracellulaire opportuniste, contrairement à la majorité des autres souches d'*E. coli* qui restent extracellulaires (48).

Entre 47 et 81% des cystites récidivantes causées par UPEC sont des rechutes, c'est-à-dire une infection avec la même souche bactérienne que le dernier épisode. Dans une étude comparant des patientes ayant une infection urinaire à *E. coli* et traitées par Selexid® ou par placebo, la majorité d'entre elles ont eu plus tard une rechute avec la même souche bactérienne, qu'elles aient reçu l'antibiotique ou le placebo. Cette même étude montre également que certaines patientes pendant une visite de contrôle ont une culture des urines négatives mais présentent par la suite une récurrence, qui est dans 75% des cas une rechute (même souche bactérienne). Cela traduit bien la capacité des bactéries, dont *E. coli*, à persister dans un réservoir, dormant, au niveau vaginal, rectal ou vésical, pour recoloniser ensuite les voies urinaires (17,46,49). Sgarabotto *et al.* ont également décrit ce phénomène de persistance bactérienne et de dormance d'UPEC, dans des IBC (colonies bactériennes intracellulaires) à l'intérieur de cellules urothéliales de la muqueuse vésicale. Ces IBC sont à l'origine de rechute : elles sont indétectables par le système immunitaire et insensibles aux antibiotiques. Les IBC ne peuvent être d'ailleurs détectées dans les urines que pendant un épisode d'infection urinaire, pas dans la période entre deux crises (48). À ce jour, en revanche, aucun gène n'a été identifié comme étant lié aux récurrences (46).

## b) Les autres bactéries

D'autres bactéries peuvent être responsable d'une cystite (aiguë simple ou récidivante, non compliquée ou à risque de complication), telles que (3,29,47) :

- Bactéries à Gram - :
  - o *Klebsiella pneumoniae* (environ 5 à 25% des infections urinaires communautaires) (3,29,47)
  - o *Proteus mirabilis* (environ 2%) (47)
- Bactéries à Gram + :
  - o *Staphylococcus saprophyticus* (1 à 6% des infections urinaires) – bactérie la plus isolée dans la tranche 15-30 ans, peut représenter jusqu'à 10% des bactéries isolées dans cette population (3,47)
  - o *Enterococcus faecalis* – fréquemment isolé parmi les Gram + responsables d'infection urinaire

Certaines souches bactériennes sont réservées aux infections nosocomiales, comme c'est le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie Gram négatif (22). Enfin, certaines bactéries sont rarement citées et représentent une prévalence très faible des infections urinaires, comme *Staphylococcus aureus* (Gram +), *Streptococcus agalactiae* (Gram +) (22).

Ce sont des entérobactéries pour la plupart. Les bactéries impliquées sont différentes en fonction des âges, les autres bactéries qu'*E. coli* deviennent plus fréquentes chez les femmes plus âgées, tout en restant minoritaires (49).

Une étude au Brésil rapporte qu'il n'y a pas de différence significative concernant les pathogènes impliqués dans les récives, comparant un groupe ayant une cystite sporadique et un groupe ayant une cystite récidivante. Toutes se situaient entre 3 et 8,2% (28).

### 2.4.2. Colonisation et ascension bactérienne – première étape du mécanisme infectieux

Il s'agit d'une infection ascendante, puisque les agents pathogènes remontent l'urètre jusqu'à la vessie. Les bactéries présentes dans le tube digestif et la flore fécale se retrouvent au niveau du rectum, puis peuvent migrer et atteindre le méat urinaire, remonter l'urètre pour arriver dans la vessie, au contact de l'urothélium. Ensuite, la pathogénicité est due à l'adhésion importante des bactéries aux tissus, entraînant une réponse immunitaire, expliquant les différents symptômes liés à l'inflammation (49).

### 2.4.3. Facteurs de virulence des bactéries uropathogènes

Les bactéries uropathogènes ont des facteurs de virulence spécifiques qui leur permettent de coloniser les cellules épithéliales, comme des adhésines, des toxines ou encore des sidérophores. Elles peuvent aussi former des biofilms pour se protéger du système immunitaire et de l'antibiothérapie (29).

#### a) Adhésion et colonisation

Les bactéries existent initialement sous forme libre, dite planctonique. Elles vont adhérer progressivement aux tissus urothéliaux, dans un premier temps de manière réversible, puis irréversible. Les liaisons réversibles (forces hydrophobes, liaisons de Van der Waals, interactions électrostatiques) sont influencées par des facteurs environnementaux tels que le pH, la température ou la disponibilité en nutriments. C'est grâce aux adhésines, composants protéiques à la surface des bactéries, que ces liaisons à l'urothélium deviennent irréversibles (50).

Les adhésines, augmentent le pouvoir de colonisation et augmentent la fréquence de récurrence. *E. coli* uropathogène produit une adhésine et en fonction de leur type, ils n'auront pas le même résultat sur la colonisation bactérienne. Cette adhésine se caractérise sous forme d'un pilus ou un fimbriae, un filament qui participe à l'adhésion et à la persistance bactérienne. Les pili de type 1, aussi appelé fimbriae de type 1, permettent de coloniser les voies urinaires basses alors que les pili de type P interviennent sur le péristaltisme et favorise les pyélonéphrites. Une sous unité de fimbriae de type 1 est FimH et a un tropisme élevé pour les récepteurs situés sur l'épithélium des voies urinaires. FimH est situé sur la partie terminale des fimbriae de type 1. L'adhésine FimH, codée par le gène *fimH*, comprend un domaine en N-terminal qui fixe spécifiquement les résidus mannoses,

présents sur les récepteurs des cellules urothéliales. Cela permet donc à la bactérie d'être internalisée, endocytée, mais l'adhésine a également un rôle dans la formation de biofilm. Les résidus mannoses se trouvant également dans la membrane bactérienne, au sein des lipopolysaccharides de la membrane externe (2) (43,50–52). L'adhésine FimH est également présente chez *K. pneumoniae* (29).

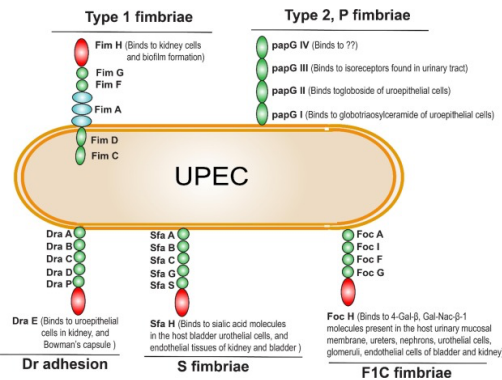


Figure 4 : Représentation schématique d'UPEC et des différentes adhésines

Chez les *E. coli* uropathogènes, on retrouve également deux autres adhésines impliquées dans l'adhésion :

- Les Fimbriae de type 2 (ou P) se lient à d'autres récepteurs et donc indépendamment du mannose.
- Les adhésines Dr sont impliquées dans les cystites récidivantes et chroniques. La sous unité terminale qui permet l'adhésion à l'hôte est DraE. Ils ont un tropisme rénal. Les récepteurs ne fixent pas le mannose mais ont d'autres cibles (intégrine, antigènes des groupes sanguins, ...) (52).

On retrouve pour *K. pneumoniae* le même facteur de virulence, avec des fimbriae de type 1 et des fimbriae de type 3. Les pili de type 1 adhèrent via les mannoses, grâce à la sous unité protéique FimH. FimA va participer à la liaison à l'urothélium, et facilitent l'invasion cellulaire et la formation du biofilm (52).

Pour d'autres bactéries, on retrouve d'autres facteurs de virulence :

- Esp est une protéine de surface d'*E. faecalis*, qui permet la liaison à l'hôte au niveau de l'urothélium, et initie la formation du biofilm (52).
- Les MRP fimbriae (fimbriae mannose resistant Proteus) de *P. mirabilis* sont variés, initient la formation du biofilm. La formation de cette protéine est dépendante de l'expression du gène *mrpl*, qui est un analogue du gène *fim* / protéine *Fim* pour *E. coli*.
- Une adhésine, *Aas* (de *S. saprophyticus*), se lie à la fibronectine et adhère au niveau de l'uretère. Le Bouter et *al.* estiment que *S. saprophyticus* est la bactérie ayant la plus grande capacité d'adhésion (53).

Il existe des adhésines (=pili = fimbriae) qui sont soit mannose sensible soit mannose résistant.

- Les mannose-sensible : se lient aux récepteurs de la cellule hôte, contenant du mannose. Le mannose libre peut donc empêcher l'adhésion de la bactérie à la cellule hôte. Exemple : fimbriae de type 1 chez *E. coli* ou *K. pneumoniae*.
- Les mannose-résistant : se lient à des récepteurs différents. Le mannose libre n'a donc pas d'impact, n'empêche pas l'adhésion des bactéries aux cellules de l'hôte. Exemple : fimbriae de type 2, *Dr* (chez *UPEC*), *MRP* (chez *P. mirabilis*).

Quel que soit le mécanisme d'action de ces adhésines, leur rôle est d'adhérer aux cellules de l'hôte, pour coloniser l'hôte et participer à la formation du biofilm. On notera que les fimbriae indépendants du mannose ont une plus grande capacité de colonisation, ce qui en fait un facteur de virulence majeur dans les infections récidivantes (52).

## **b) Production de toxines – faciliter l'infection**

Certaines toxines bactériennes, comme *CNF1* et *HlyA*, vont faciliter l'infection.

*CNF1* est une toxine qui vient stimuler la restructuration d'actine au sein de la cellule. Elle participe donc à faciliter l'internalisation des bactéries au sein des cellules de l'hôte (43).

La toxine *HlyA*, une hémolysine, provoque la lyse des cellules hôtes. Elle permet la libération de fer dans le milieu, capturé ensuite par les sidérophores, indispensable à la survie de *E. coli*. *HlyA* a un rôle également dans l'exfoliation des cellules superficielles de

l'épithélium. Cela favorise donc la libération des cellules contenant les communautés bactériennes intracellulaires (12,47,54).

### c) Les sidérophores et la captation du fer

Les sidérophores sont des composés chélateurs de fer, produits par UPEC. Ils captent le fer relargué par les tissus endommagés par les bactéries. Ainsi, ils permettent à la bactérie de survivre dans un milieu pauvre en fer telle que la vessie, entraînant une croissance plus importante en apportant des nutriments nécessaires à sa multiplication. Le fer est utilisé dans le transport et le stockage d'oxygène ou encore la synthèse d'ADN (50,54).

### d) Rôle du biofilm bactérien dans la chronicité et la récurrence

Les bactéries, et notamment les UPEC, ont la capacité de former des biofilms au sein de la vessie, pour se protéger à la fois des défenses immunitaires et des traitements antibiotiques, ce qui les rend plus difficile à traiter et favorise la récurrence des infections urinaires (50). Une fois les bactéries liées via les adhésines à l'urothélium, elles vont se multiplier localement. Elles cherchent ensuite à communiquer entre elles et modifient leur comportement, via des systèmes appelés Quorum Sensing.

#### Le quorum sensing

Le quorum sensing est un système de communication des bactéries, qui dépend de la densité bactérienne. Les bactéries, dans notre cas, vont adhérer à l'urothélium et se multiplier. Chaque bactérie produit un auto-inducteur (signal de quorum), et ces molécules vont s'accumuler dans le milieu. Ils sont alors détectés et à partir d'un certain seuil, qu'on appelle le quorum, les bactéries n'agissent plus de façon individuelle mais collectivement. Elles acquièrent la capacité de communiquer entre elles et de changer leur comportement. Le quorum sensing est donc impliqué dans diverses activités qui permettent aux bactéries de se défendre, d'accroître leur pathogénicité et d'allonger leur survie :

- La formation de biofilm (avec le gène *csgA* impliqué)
- L'adhésion à la paroi vésicale via des adhésines (*fimA* est un gène contrôlé par le QS) (52)
- La motilité des bactéries (gène *fliC*)
- S'adapter au milieu et agir en conséquence (attaque et défense des bactéries via les facteurs de virulence ou encore des toxines) (50).

Pour résumer, une fois le seuil atteint, une cascade de signalisation s'effectue et en résulte l'activation de gènes spécifiques, impliqués dans des comportements collectifs, dont la formation du biofilm.

### **Le biofilm**

Le biofilm est une organisation complexe, qui forme une communauté de bactéries, dans une matrice produite par les bactéries elles-mêmes (grâce au quorum-sensing). Cette matrice extracellulaire, visqueuse et mucoïde, est composée de polysaccharides, de protéines et d'ADN extracellulaire. Elle permet d'adhérer à une paroi, ici la paroi vésicale, et de protéger la communauté bactérienne, et ainsi de permettre la persistance bactérienne. Les bactéries se retrouvent dans des réservoirs en dormance, pouvant se réactiver ensuite, ce qui favorisent la récurrence, colonisant la vessie de manière chronique (50). La résistance est d'autant plus accrue pour les bactéries protégées dans les biofilms. Les biofilms auraient une résistance 10 à 1000 fois supérieure aux bactéries planctoniques (50).

Une fois dans le biofilm, les colonies bactériennes ont deux avenir :

- Les colonies bactériennes intracellulaires, nommées IBC
- Les réservoirs intracellulaires quiescents (QIR)

Les UPEC peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules urothéliales. Après avoir envahi l'urothélium grâce à aux pili de type 1 et à la réorganisation de l'actine, les bactéries se répliquent en intracellulaire pour former des colonies bactériennes intracellulaires (IBC) (17) (47). Ces IBC sont responsables à terme des récives (47,50). Elles sont davantage impliquées dans des infections aiguës, en proliférant à l'intérieur des cellules hôtes. On peut aussi noter que les IBC sont retrouvés dans les urines pendant une cystite (17).

Les IBC peuvent ensuite former des QIR, infectant des cellules plus profondes qui mèneront à la persistance de l'infection et à des infections récurrentes (17,50). Les QIR sont présents dans les cellules transitionnelles sous-jacentes, dans tout l'urothélium et les couches sous épithéliales comme la lamina propria (21,47). Ces réservoirs quiescents contiennent des bactéries dormantes, qui ne se répliquent pas. Elles n'expriment pas de facteurs de virulence et sont donc indétectables par le système immunitaire ou les antibiotiques. Ces QIR se trouvent dans des endosomes, ce qui leur permettent de se protéger des antibiotiques et du système immunitaire de l'hôte (17,46). Leurs besoins en

énergie et en nutriments sont faibles, ce qui leur confèrent une grande longévité (50). Elles restent viables, attendant d'être réactivées plus tard pour causer une récurrence d'infection urinaire (47). Le signal qui leur permettrait de se réactiver est, peut-être, une réorganisation de l'actine lorsque les cellules sous-jacentes, suite au renouvellement cellulaire et à l'exfoliation, se différencient en cellules superficielles (17). Les QIR sont relargués dans la lumière vésicale, et ensuite recolonisent les voies urinaires (47).

Les colonies bactériennes intracellulaires et les réservoirs intracellulaires quiescents seraient en partie impliqués dans la résistance et les récurrences des infections urinaires. L'invasion des cellules urothéliales par UPEC est considérée comme un mécanisme clé dans les causes de rechutes. Cela est dû en partie au fait que les bactéries restent cachées du système immunitaire et des antibiotiques. Cela permet à UPEC de persister dans le tube digestif et dans le vagin et de coloniser à nouveau les voies urinaires (46).

La majorité des infections urinaires sont des infections associées aux biofilms. Parfois, il s'agit d'infections polymicrobiennes, issues de biofilms mixtes. On retrouve par exemple une association de *K. pneumoniae* et d'*E. faecalis*, qui ensemble ont un effet positif sur leur croissance mutuelle et une augmentation du nombre de cellules dispersées. Dans l'association de *E. coli* et de *E. faecalis*, *E. coli* tire avantage du fonctionnement d'*E. faecalis*, qui permet de récupérer du fer et donc à *E. coli* de survivre même quand le milieu est pauvre en fer. De plus, *K. pneumoniae* produit plus de sidérophores et est donc plus résistant dans un milieu appauvri en fer. En association, cet avantage peut profiter à d'autres bactéries (52).

### **e) Autres mécanismes de défenses**

Les bactéries non internalisées survivent entre autres grâce aux filaments, suite à un changement de morphologie. Ainsi, contrairement aux bacilles plus facilement phagocytés, les bactéries flagellées sont davantage protégées contre les neutrophiles, soit l'immunité innée de l'hôte (47).

L'inflammation innée excessive peut être mise en cause dans les récurrences de cystite. Sur un épisode de cystite aiguë simple, si la réponse immunitaire est excessive, les tissus cellulaires sont endommagés, permettant aux bactéries de coloniser les cellules plus

facilement, formant des colonies bactériennes intracellulaires et des réservoirs quiescents plus facilement. Un recrutement massif de neutrophiles engendre des dégâts tissulaires, une perte de l'intégrité de la barrière épithéliale et une exfoliation plus rapide et importante (47). Cette exfoliation plus élevée expose les couches cellulaires profondes, où UPEC peut s'établir sous la forme de réservoirs intracellulaires quiescents.

On retrouve de plus fortes concentrations d'interleukine IL-10 chez les patients souffrant de cystites récidivantes, ce qui suggère une implication des lymphocytes T lors de la chronicisation des infections urinaires (12).

La testostérone augmente le taux de cystites récidivantes (5). Olson et *al.* se sont aperçus que la castration diminuait la fréquence des infections urinaires, quand la complémentation ensuite par de la testostérone annulait cet effet protecteur (55).

### **3. Facteurs favorisants et causes des récives**

#### **3.1. Facteurs intrinsèques**

##### **3.1.1. Facteurs anatomiques et morphologiques**

De par la longueur plus courte de l'urètre chez la femme (2 à 3 cm contre 20 cm chez l'homme), elles sont plus touchées (50). De plus, des malformations peuvent entraîner des cystites récidivantes. Ces anomalies de l'arbre urinaire peuvent être organiques ou fonctionnelles et peuvent toucher la vessie, l'urètre ou les uretères. Elles sont responsables de rétention urinaire et d'infection. Les malformations anorectales, les reflux vésico-uretéraux et les malformations génito-urinaires sont liées au développement des infections urinaires. Dans la littérature, les infections urinaires liées à des malformations sont le plus souvent retrouvées chez les enfants (56). Parmi les malformations, on retrouve les diverticules vésicaux à l'origine d'infection urinaire. Il s'agit d'une hernie de la muqueuse vésicale, chez les jeunes enfants (57). La vessie neurogène, dysfonctionnement de la vessie causé par des troubles neurologiques, se manifeste par des infections urinaires récurrentes et une rétention urinaire augmentant le risque de cystite. Les troubles neurologiques peuvent être des conséquences d'un spina bifida ou encore d'une paralysie cérébrale (57). Enfin, lorsque le patient est en incapacité d'uriner (chez une personne âgée, en post chirurgie, en cas de troubles neurologiques), le sondage urinaire est nécessaire et augmente le risque de

colonisation bactérienne sur le cathéter. Un biofilm se développe et cause des infections urinaires récidivantes (58).

### 3.1.2. La ménopause

Une des périodes de vie où la fréquence des cystites aiguës ou récidivantes est plus élevée est lors de la ménopause (12,50,59). Le risque d'infection urinaire augmente, allant de 19% pour les femmes en âge de procréer, à 36% pour les femmes pré-ménopausées, à 55% pour les femmes ménopausées (21). La ménopause engendre un dérèglement hormonal, qui a plusieurs impacts (12,50,59).

Les hormones jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. La maturation des neutrophiles suit un mécanisme rénal dépendant des androgènes, qui lors de la ménopause diminuent progressivement. Alors la maturation des neutrophiles est impactée et leur fonction de phagocytose est diminuée (12). De plus, une carence en œstrogènes est constatée chez les femmes ménopausées, ce qui entraîne une diminution de la lubrification vaginale, un amincissement de l'épithélium vaginal, une diminution du glycogène vaginal (donc une diminution de la présence de *Lactobacilles* protecteurs et une altération de la flore vaginale), et une augmentation du pH (59–61). Le pH chez les femmes ménopausées est proche de 5,5 (45). Les *Lactobacilles* sont encore présents pour seulement 25 à 30% des femmes ménopausées (62). Le rôle protecteur vaginal est donc atténué, la croissance des bactéries Gram négatif est favorisée (59–61). Enfin, les œstrogènes ont un effet anti-inflammatoire (21).

Comme évoqué précédemment, les *Lactobacilles* sont constitutifs de la flore vaginale et des voies urinaires, permettant une protection contre les bactéries uropathogènes et réduisant le risque d'infection urinaire (37). Quand cette flore est modifiée, les mécanismes de défenses des microbiomes sont altérées, les productions d'acide lactique et de peroxyde d'hydrogène sont diminuées, le pH est plus basique : le milieu devient favorable à la colonisation bactérienne (37,49,50,59–61). Stamey *et al.* ont observé que la colonisation par *E. coli* était rare quand le pH était inférieur à 4,5 (63).

Enfin, la sécheresse favorise les micro-lésions, ce qui fait une porte d'entrée pour les bactéries.

Donc pour résumer, la ménopause et la diminution d'œstrogènes :

- Favorise la persistance d'un réservoir bactérien au niveau du vagin
- Elle augmente la colonisation urétrale de par sa proximité
- Elle altère la réponse immunitaire locale en créant une inflammation locale chronique

Enfin, les facteurs de risque de récurrence sont différents chez la femme ménopausée par rapport à une femme en préménopause : prolapsus vaginal, changement de flore, le résidu post-mictionnel (61).

### 3.1.3. Le diabète

Bien que l'HAS et Caron *et al.* signalent que le diabète (type 1 et type 2) ne soit pas un facteur de risque de complication (9,10), on peut notifier certains aspects de cette maladie qui pourraient être impliqués dans les récurrences.

La glycosurie, provoquée par l'hyperglycémie, est un terrain favorisant la croissance bactérienne, apportant le glucose comme nutriment (21). De plus, les traitements comme l'insuline (21) ou le Forxiga® (Dapagliflozine) (22) peuvent influencer les récurrences. Ces notions sont explicitées dans les facteurs extrinsèques, dans les causes iatrogènes des cystites.

## 3.2. Facteurs extrinsèques

### 3.2.1. Facteurs comportementaux

Certains facteurs peuvent augmenter le risque d'infection urinaire, aiguë ou récurrente. Il est possible d'avoir un impact sur les facteurs extrinsèques, d'où l'importance de les inclure dans notre conseil aux patients. Ces conseils sont rappelés dans la deuxième partie.

Le manque d'hydratation est un des facteurs favorisants, la vessie n'ayant pas assez de volume à vidanger, les bactéries stagnent plus facilement dans la vessie. Dans le même principe, la rétention urinaire, volontaire ou involontaire, favorise le développement des bactéries dans la vessie. L'incontinence est aussi un facteur favorisant les infections urinaires (60).

Le méat urinaire, par sa proximité anale, est une porte d'entrée des bactéries comme *E. coli*. Les comportements mictionnels erratiques et l'activité sexuelle constitue un facteur de risque. Certains moyens de contraception peuvent induire des cystites, comme l'utilisation

de spermicides, le port de diaphragmes, ou encore l'utilisation de préservatifs non lubrifiés ou contenant des agents irritants. Ces derniers concernent notamment la tranche d'âge 15 à 39 ans, créant des microlésions et altérant la barrière cutanée (49,64). Les spermicides quant à eux abimeraient la flore vaginale, ce qui doublerait voire triplerait le risque d'infection urinaire due à *E. coli* et à *S. saprophyticus* (49).

Ensuite, la fréquence des rapports sexuels et le début de la vie sexuelle influencent l'incidence des cystites (2,64). Ne pas uriner après un rapport constitue également un facteur favorisant les infections urinaires.

La constipation est à prévenir. Les matières fécales stagnent dans le rectum à proximité du méat urinaire, cela peut favoriser les infections urinaires.

De plus, les vêtements et sous-vêtements, en fibres synthétiques ou trop serrés, favorisent les infections urinaires. Le port de protège-slips est reconnu pour favoriser la stagnation de bactéries telles qu'*E. coli* au contact de la vulve.

Une hygiène intime excessive peut altérer la qualité de la flore intime, il est donc conseillé d'utiliser des produits à pH physiologique (pH entre 3,8 et 4,5), à une fréquence maximale d'une fois par jour, et de ne pas faire de douche vaginale.

### **3.2.2. Facteurs iatrogènes**

Différents médicaments, du fait de leur mécanisme d'action, peuvent induire des cystites. Différentes familles sont impliquées : (22)

- Les glucocorticoïdes, notamment sur de longues périodes
- Les immunosuppresseurs : traitements anti-rejets suite à des greffes, comme l'Azathioprine, le Sirolimus
- Les anticholinergiques : un des effets indésirables connus est la rétention urinaire, causant la stagnation vésicale des bactéries
  - o Les antidépresseurs tricycliques : Laroxyl® (Amitriptyline), Tofranil® (Imipramine), Anafranil® (Clomipramine).
  - o Les antipsychotiques phénothiazines :
  - o Les antispasmodiques : Scopolamine, Oxybutinine.

- Antihistaminiques (antagonistes des récepteurs H1) : Chlorphénamine, Prométhazine, Diphenhydramine
- Anticholinergiques utilisés dans les pathologies ORL : Ipratropium, Tiotropium (65)
- Benzodiazépines – propriétés myorelaxantes : Diazépam, Clonazépam – action sur le détrusor, perturbant la vidange vésicale.
- Opioïdes : morphine, perturberait le réflexe urinaire
- Flécaïnide – Flécaïne®: empêche la vidange complète de la vessie en agissant sur le détrusor. Pas de notion de cet effet indésirable sur le Vidal (66).
- Les gliflozines - Forxiga® (Dapagliflozine) et Jardiance® (Empagliflozine) : augmentent la glycosurie.

Le Forxiga® (Dapagliflozine), un antidiabétique ayant également une AMM (autorisation de mise sur le marché) et une indication dans l'insuffisance cardiaque chronique et dans les maladies rénales chroniques (67), augmentent la glycosurie. Le milieu, riche en glucose, favorise la colonisation des bactéries dans la vessie (22). Il s'agit d'un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) situé au niveau des reins, qui, normalement, réabsorbe le glucose par la filtration sanguine. En inhibant ce co-transporteur, le glucose est éliminé dans les urines, d'où la glycosurie (22,67). Quand le Vidal reporte comme fréquent l'effet indésirable « Infection des voies urinaires » - dont la cystite et les infections urinaires à *E. coli* (67). Dobrek *et al.* citent des méta-analyses se contredisant sur l'impact des gliflozines sur l'incidence d'infection urinaire. Certaines montrent une augmentation significative du risque de cystite avec des gliflozines, quand d'autres méta-analyses ne montrent aucune différence entre le placebo et le traitement (22).

Les antibiotiques ont une action néfaste sur la flore vaginale, créant un déséquilibre et facilitant les récives, diminuant les défenses immunitaires (49). De par leur utilisation prolongée parfois, le risque d'antibiorésistance est fortement augmenté.

Les insulines peuvent influencer les récives (21). Gorter *et al.* démontrent que l'insuline augmenterait le risque de récive, avec un risque 3 fois plus élevé que chez une personne non diabétique (68).

### **3.2.3. Facteurs psychologiques et comportementaux**

Le stress et la fatigue sont des facteurs pouvant influencer les réactions immunitaires, l'inflammation, et par conséquent les infections urinaires.

La cause psychologique n'est pas à négliger. Certaines femmes en couple, pour échapper aux relations sexuelles, ont des infections urinaires à répétition, comme un mécanisme de défense.

### **3.3. Déséquilibre de la flore intestinale et vaginale**

Un déséquilibre peut parfois être causé par les antibiotiques. Les antibiotiques ne différencient pas les bactéries pathogènes des commensales, entraînant une altération de la flore bactérienne constitutive du microbiome. Un microbiome affaibli et déséquilibré ne parvient plus à assurer sa fonction protectrice, ce qui favorise de nouvelles infections associées à des prises d'antibiotiques. Le vagin joue un rôle de « sas ». Le déséquilibre peut survenir au cours d'une grossesse ou de la ménopause (49).

La prise d'antibiotiques peut être associée à des infections urinaires à germes résistants. Plus la prise de l'antibiotique est ancienne, plus l'OR est faible (31). Des germes résistants se trouvent dans le microbiote intestinal, suite à la prise d'antibiotique (volontaire lors d'un traitement ou involontaire dans l'alimentation ou l'eau). Le microbiote intestinal est le principal réservoir de bactéries commensales pouvant devenir pathogènes et impliquées dans les infections urinaires. De plus, les microbiotes urogénital, vaginal et rectal ont également leur rôle à jouer dans la pathogénicité des infections urinaires (50).

Les récurrences pourraient être expliquées par un déséquilibre au niveau de la flore bactérienne urinaire et vaginale, entre les Lactobacilles et les bactéries anaérobies. Cette modification s'explique soit par une antibioprofylaxie au long court soit par une colonisation différente entraînant les récurrences (59). L'impact des changements hormonaux sur les Lactobacilles est détaillé dans la partie Facteurs intrinsèques, la ménopause.

## **4. Conséquences des cystites récidivantes**

### **4.1. Conséquences médicales**

Bien que certaines infections urinaires se résolvent toutes seules, parfois l'infection persiste et remonte jusqu'aux reins, entraînant une pyélonéphrite, parfois même une urosepsis potentiellement mortel.

Une pyélonéphrite est une infection rénale, causée par des bactéries. Si une cystite n'est pas traitée, l'infection remonte les voies urinaires, l'uretère, atteint les reins, pouvant causer une pyélonéphrite ou encore une atteinte rénale chronique. Les antibioprophylaxies au long court peuvent entraîner des déséquilibres au niveau de la flore bactérienne commensale, notamment celle urinaire. Elle peut modifier les espèces de Lactobacilles, qui servent à nous protéger des pathogènes, en impactant le pH par exemple. Modifier la composition du microbiote peut entraîner à son tour des récurrences (59). Une étude Cochrane a montré que l'utilisation des antibiotiques sur du long terme, en prophylaxie, pouvait induire des candidoses orales, à une intolérance gastro-intestinale, mais également dans de très rares cas à des lésions hépatiques, des syndromes de Steven-Johnsons, ou une pancytopenie (18).

## **4.2. Conséquences psychologiques et sociales**

Les infections urinaires, et notamment les cystites récurrentes, ont un impact significatif sur la qualité de vie, altérant à la fois leur vie personnelle, professionnelle, sexuelle. Cela affecte également la confiance des patientes dans le système de soins, qui parfois est à court de réponse (2). Ces infections urinaires récurrentes peuvent nuire à leur capacité à travailler. En moyenne, les patientes américaines ont 3 congés maladie par an pour ce motif (21). Les infections urinaires récurrentes perturbent la qualité de sommeil, provoquant de l'anxiété et une fatigue chronique. De plus, l'estime des patientes est mauvaise, influençant leurs relations personnelles et intimes (21).

De plus, les mesures préventives telles que la phytothérapie sont à la charge de la patiente. Sur du long terme, cela représente un coût pour la patiente (69).

Ensuite, les effets indésirables des antibiotiques pris sur du long terme ont aussi un effet néfaste sur le moral et la motivation des patientes à adhérer aux traitements. L'observance est d'autant meilleure que les effets indésirables sont mineurs (69).

C'est aussi enchaîner les rendez-vous, lorsque la prise en charge n'est pas toujours simple. La prise en charge doit être médicale, les récurrences étant un critère d'exclusion pour la prise en charge en officine. En effet, le caractère récurrent nous empêche, pharmaciens

d'officine, de réaliser les TROD cystite pour délivrer ensuite un antibiotique si la bandelette révèle la présence de nitrites et / ou de leucocytes dans les urines. Ces patientes doivent donc consulter à chaque récurrence, ce qui représente à la fois une charge financière, une charge mentale et organisationnelle.

En conclusion, Une meilleure compréhension des mécanismes infectieux et de la physiopathologie des cystites récurrentes permet de mettre en place des stratégies thérapeutiques, associant antibiothérapie et approches complémentaires, tout en accompagnant le patient dans leur prévention et leur prise en charge.

# Prise en charge des cystites récidivantes et rôle du pharmacien d'officine

## 1. Prise en charge allopathique des traitements et conseils associés

### 1.1. Antibiothérapie curative

#### 1.1.1. Le protocole de traitement actuel / Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques

La prise en charge d'une cystite aiguë simple, en première intention et en l'absence de facteurs de risque de complication, est une antibiothérapie probabiliste, une dose unique de Fosfomycine (un sachet de 3 grammes) (8,9). Il s'agit d'un traitement non documenté par un ECBU, or la Fosfomycine n'est pas efficace sur *S. saprophyticus*, bactérie impliquée dans 1 à 6% des cystites (3,47,53). Dans ce cas, Le Bouter recommande l'utilisation de Furadantine® (Nitrofurantoïne) pendant 5 jours pour les patientes de moins de 30 ans dont la bandelette urinaire révèle des nitrites négatifs, qui sont de fortes indications d'une infection à *S. saprophyticus* (53).

Dans le cas des infections urinaires récidivantes, il est recommandé de faire un ECBU lors des premiers épisodes de récurrence. On cherche à savoir s'il s'agit d'une rechute (même germe que l'épisode précédent) ou s'il s'agit d'un nouveau germe impliqué. Ensuite, le traitement est similaire à une cystite aiguë simple (9,10,46).

- En première intention, on trouve la Fosfomycine 3 g (Monuril®), en dose unique
- En seconde intention, le Selexid® 200 mg (Pivmécillinam) pendant 5 jours, 2 comprimés de 200 mg, matin et 2 le soir (soit 800 mg par jour)
- En troisième intention, on trouve
  - o Triméthoprim 300 mg (Delprim®)
  - o Furadantine® (Nitrofurantoïne) 50 mg - pendant 5 jours.

De par l'incertitude concernant le taux de résistance du triméthoprim, proche de 20%, il n'est plus conseillé de le prescrire en tant que traitement probabiliste. La Furadantine® est contre-indiquée dans la prévention des récurrences de cystite, n'étant plus

conseillée comme traitement probabiliste à la vue de sa toxicité. L'ECBU est alors nécessaire lorsque ni la Fosfomycine ni le Selexid® ne peuvent être prescrits, pour définir quel antibiotique choisir (9,10).

Les fluoroquinolones ne sont pas recommandées dans les protocoles probabilistes, cette classe devant être réservée pour traiter les infections graves, en dernier recours. Des résistances ont été documentées lorsqu'une exposition a eu lieu au cours des 6 derniers mois. La fréquence de résistances à la fluoroquinolone est élevée dans certains pays limitrophes comme l'Espagne ou le Portugal. De plus, des effets indésirables graves et fréquents ont été rapportés (10,49,70).

Pour le choix d'un antibiotique, lors d'un traitement probabiliste non documenté par un ECBU, on le choisira en fonction de :

- Son efficacité et sa sensibilité aux antibiotiques
- Sa tolérance
- Son impact écologique sur le microbiote intestinal (le plus faible possible) (10).

Concernant l'efficacité de l'antibiotique, il existe des seuils pour lesquels les antibiotiques peuvent être prescrits en traitement probabiliste, en fonction de leur taux de résistance :

- Si une infection est simple sans risque de complication, le taux de résistance doit être inférieure à 20%
- Si une infection est à risque de complication, le taux de résistance doit être inférieure à 10% (5).

La Fosfomycine a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des infections urinaires chez la femme adulte et l'adolescente, incluant les cystites aiguës non compliquées, et les infections urinaires de la femme enceinte (3). Il s'agit d'un sachet de 3 grammes de granulés pour solution buvable, en sachet, à prendre en une dose unique (71). Elle est recommandée en première intention, ayant un faible impact sur le microbiote intestinal, un taux de résistance faible et une bonne tolérance. L'éradication bactérienne est de l'ordre de 80% (3,5). La fosfomycine a un large spectre d'action, agissant aussi bien sur les bactéries Gram positif et Gram négatif (72). La fosfomycine reste efficace contre *E. coli*

producteur de BLSE (10). La fosfomycine en revanche n'est pas efficace contre *S. saprophyticus*, naturellement résistante à cet antibiotique (3,53). La fosfomycine, pour une meilleure biodisponibilité, doit être prise à distance d'un repas (2 heures avant ou après un repas), idéalement le soir au coucher pour être au contact de la vessie le plus longtemps possible (71). *E. coli* est sensible à 97,9% à la Fosfomycine chez la femme en ville, d'après PRIMO qui surveille la résistance bactérienne (27).

Certaines précautions sont à prendre concernant un patient en insuffisance rénale, une adaptation de la posologie doit être faite. On fractionne alors la prise de Fosfomycine.

Concernant le Selexid® (Pivmécillinam), il est efficace contre *E. coli* producteur de BLSE. Concernant la Furadantine® (Nitrofurantoïne), elle est contre indiqué dans les cas d'insuffisance rénale, lorsque la clairance est inférieure à 40 ml/min. La Furadantine® n'est pas recommandée dans l'antibioprophylaxie.

Si l'épisode n'est pas résolu dans les 72 heures ou si une récurrence apparaît dans les 2 semaines, une consultation médicale est nécessaire, avec prescription d'un ECBU. La persistance des signes cliniques après 72 heures de traitement suggère un échec thérapeutique (5,10).

A noter que la prise en charge d'une cystite récidivante avec des facteurs de risque de complication nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, avec l'implication de médecins en infectiologie, urologie, gynécologie et radiologie. Parfois, s'il n'est pas possible de différer le traitement dans l'attente de l'ECBU, la fosfomycine peut être prescrite avec un schéma particulier : un sachet à J1, un à J3 et un à J5 (5,73).

Le médecin peut également faire le choix de proposer, après éducation de la patiente, de réaliser une bandelette urinaire chez elle et de s'auto-administrer le traitement. La réévaluation de cette pratique se fait à minima 2 fois par an. Cette pratique a l'avantage de limiter l'antibioprophylaxie et donc l'exposition longue durée à un antibiotique. Cela permet donc de réduire l'antibiorésistance, de réduire le temps de prise en charge pour la patiente, et de mieux encadrer l'automédication et réduire le risque de mésusage (5,10).

Les antibiotiques ne démontrent pas d'effet sur les biofilms et les colonies bactériennes intracellulaires. La matrice polymérique extracellulaire du biofilm protège les bactéries par sa composition et sa viscosité importante (50).

Enfin, il est important de suivre les recommandations nationales, chaque pays et chaque région étant confrontée à différentes souches bactériennes, ayant des sensibilités aux antibiotiques variables.

### **1.1.2. Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques**

Une ordonnance s'accompagne, lors de la délivrance, de conseils apportés au patient pour s'assurer de la bonne compréhension du traitement, dont le mode d'administration, ou encore de la bonne observance. Le pharmacien doit veiller à l'absence d'allergies, même si celles-ci sont rares pour les antibiotiques mentionnés. Ensuite, le pharmacien doit respecter la prescription (dose, durée, posologie, mode et rythme d'administration) et donc suivre les bonnes pratiques de dispensation. Le pharmacien vérifie également l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses (74). Le pharmacien peut donner des précisions quant à la temporalité de la prise de l'antibiotique :

- Pour la Fosfomycine, le sachet d'antibiotique est à prendre à distance d'un repas (deux heures avant ou après)
- Pour le Selexid®, au cours du repas avec un grand verre d'eau. Il faut faire attention de ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
- Pour le Triméthoprime, la prise se fait préférentiellement pendant le repas.

On s'assure de la bonne compréhension du traitement par la patiente. Ensuite, on informe la patiente des interactions médicamenteuses et des potentiels effets indésirables. Parmi les plus fréquents, on retrouve les diarrhées et les mycoses, que l'on peut prévenir grâce aux probiotiques par voie orale. Ils vont limiter l'impact sur le microbiote. Il existe des probiotiques comme Lactibiane ATB® chez Pileje, Eryphilus®ATB chez Nutergia®, ou encore des Ultra Levure® (200 mg, une fois par jour, pendant 10 jours).

## **1.2. Antibio prophylaxie**

Quand les conseils hygiéno-diététiques et les autres mesures ont échouées, et lorsque les infections urinaires ont un réel impact sur la vie quotidienne des patientes, une antibio prophylaxie peut être envisagée. Différents protocoles sont rencontrés en officine,

mais la SPILF en lien avec l'HAS recommande de ne mettre en place une prophylaxie chez une patiente qu'à partir d'une fréquence d'une fois par mois. En deçà, il est recommandé de traiter chaque épisode de façon isolée.

L'antibioprophylaxie peut être continue ou discontinuée. Les antibiotiques recommandés pour une prophylaxie sont la fosfomycine et le triméthoprim, puis en seconde intention le cotrimoxazole (Bactrim® = triméthoprim / sulfaméthoxazole). Les posologies sont :

- Fosfomycine : 1 sachet une fois par semaine maximum
- Triméthoprim : 150 mg (un demi comprimé), par jour, à prendre au coucher

Il est préféré d'administrer seul le triméthoprim plutôt qu'en association au sulfaméthoxazole, ce dernier ayant plus d'impact négatif sur le microbiote intestinal et étant responsables d'allergies graves. Toutefois, si le Cotrimoxazole (400 mg/80 mg) doit être prescrit, la posologie sera de 1 comprimé par jour à prendre au coucher (9,10).

Pour une cystite récidivante corrélée aux rapports sexuels, une antibioprophylaxie est indiquée juste avant ou après le rapport sexuel (discontinue). L'antibiotique de choix sera :

- Soit la Fosfomycine 1 sachet après chaque rapport (dans une fenêtre de 2h avant ou 2 après le rapport) sans dépasser 1/semaine.
- Soit Triméthoprim 1 demi comprimé de 300 mg, soit 150 mg, dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel (maximum 1 fois par jour).

L'antibioprophylaxie est recommandée pendant 6 mois, quand au moins un épisode est recensé par mois, et doit être réévaluée tous les 6 mois (5,10).

Bien que la Furadantine® (Nitrofurantoïne) soit le premier choix de l'antibioprophylaxie aux Etats-Unis (21), elle est contre-indiquée dans cette indication en France, ayant de graves effets indésirables pulmonaires et hépatiques. Les fluoroquinolones et les  $\beta$  lactamines sont à éviter (9).

L'antibioprophylaxie pourrait réduire, lors d'une prise continue sur six mois, de 85% la récurrence d'infection urinaire. La stratégie optimale est une prise hebdomadaire, réduisant

le risque d'antibiorésistance, tout en étant aussi efficace (18,43). Néanmoins, l'antibioprophylaxie, sur une longue période, peut impacter les microbiotes, notamment urinaire selon une étude qui montre que les Lactobacilles diminuent, dans une population de femmes ménopausées ayant des infections urinaires récidivantes. Cet effet peut être nuancé par l'apport d'œstrogènes par voie locale. La composition de l'urobiome est modifiée, surtout les bactéries anaérobies, notamment le genre *Clostridium*. Toutefois, l'étude ne peut pas dire si cette présence de bactéries anaérobies en plus grand nombre est due à la pression de sélection due à l'antibioprophylaxie sur une longue période ou si elle est due à une colonisation bactérienne anaérobie impliquée dans des infections urinaires récidivantes plus sévères, nécessitant cette antibioprophylaxie (59).

Enfin, une antibioprophylaxie au long court peut augmenter l'antibiorésistance. Les personnes ayant des cystites récidivantes ont tendance à avoir plus de souches résistantes (28).

## **2. Prise en charge par des approches complémentaires et préventives**

En parallèle des traitements conventionnels et de l'antibiothérapie, les approches naturelles telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore l'homéopathie permettent de prévenir et de traiter les cystites récidivantes. Ce ne sont pas forcément des thérapies alternatives mais plutôt complémentaires.

De plus en plus de souches bactériennes, y compris des uropathogènes, sont multi-résistantes aux antibiotiques, d'où l'importance de trouver des thérapies alternatives, de réduire l'antibiothérapie et d'avoir une action préventive. Avec une compréhension approfondie des mécanismes de pathogénicité, certains actifs naturels peuvent être mobilisés dans cette optique (43). On recherchera par exemple avec l'aromathérapie notamment une action sur le biofilm. On cherche alors à diminuer l'adhésion des bactéries aux cellules de l'hôte, à inhiber le quorum sensing, à diminuer la virulence bactérienne, ...

## 2.1. Phytothérapie

### 2.1.1. Le cranberry

Le cranberry, aussi appelé canneberge à gros fruits et *Vaccinium macrocarpon*, peut être proposé en prévention des récives. Les amérindiens l'utilisaient de manière traditionnelle pour traiter les cystites et les infections urinaires (75). Les pro-anthocyanidines sont les molécules actives qui appartiennent à la famille des flavonoïdes, qui sont des polyphénols. Pour démontrer une efficacité, il est nécessaire d'avoir 36 mg de pro-anthocyanidines par jour.

Toutefois, les avis divergent quant à son efficacité : l'EMA (Agence Européenne du Médicament) la catégorise en tant qu'usage traditionnel et non comme usage bien établi, signifiant le manque de preuve scientifique d'efficacité du cranberry pour cette allégation. Certaines études ne rapportent pas de différences entre la prise de cranberry sur une longue durée et la prise de placebo, tandis que d'autres études mettent en évidence un effet protecteur du cranberry (5,19,20,76). Selon une méta-analyse regroupant sept publications, la prise préventive et journalière de cranberry (sur plus de six mois) permettrait de réduire de 26% le risque de récive d'une infection urinaire (différence significative) (20). De plus, Stonehouse *et al.* ont démontré que l'utilisation quotidienne de 500 mg de poudre de canneberge entière (Pacran®, présent dans Uricare® de NHCO) pendant 6 mois permettait de réduire l'incidence des infections urinaires, notamment les récives, comparé au placebo. La réduction des infections urinaires (confirmée par culture) serait de 56% par rapport au placebo (77). Une revue systématique Cochrane de 2023 conclue que le cranberry réduirait le risque d'infection urinaire (niveau de preuve modéré, RR 0,74). Il y aurait peu de différences entre un traitement antibiotique et le cranberry (RR 1,03), quand la comparaison avec les probiotiques montrent une efficacité significative du cranberry (RR 0,39) (78).

Leur mécanisme d'action n'est pas tout à fait défini mais il semble que les pro-anthocyanidines comprises dans le cranberry soient d'importants inhibiteurs des Fimbriae de type 1 : ils limitent l'adhésion bactérienne (pour *E. coli* et *K. pneumoniae*) (78). Le cranberry diminuerait également la formation de biofilm (d'*E. coli* mais aussi d'autres bactéries telles que *E. faecalis* et *P. aeruginosa*) (43,52,79).

Des recherches ont montré que l'utilisation de la propolis potentialisait l'effet du cranberry. La propolis, produit par les abeilles, a des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antioxydantes et immunomodulatrices. La propolis permettrait de rendre les souches d'*E. coli* plus sensibles au cranberry (43).

Il existe des précautions d'emploi et des contre-indications pour le cranberry : (5,19,20,76)

- Pour les personnes qui font des lithiases rénales, le cranberry contient une concentration importante d'oxalate de calcium
- Pour les personnes sous anti-coagulants, comme la Warfarine (Coumadine®), le cranberry augmentant l'INR (International Normalized Ratio)
- Contre-indication avec le Tacrolimus.
- Précautions d'emploi également pour les personnes âgées, les patients ayant des problèmes de vidange, ou encore les femmes enceintes (78).

Le cranberry me semble être un acteur incontournable de notre conseil officinal, autant en préventif qu'en curatif. La composition des différents compléments alimentaires est détaillée en Annexe 3. En préventif, on le retrouve dans :

- Uricare® (NHCO) (80)
- Feminabiane CBU® (PiLeJe)
- CystiPrev® (Aragan)
- Arkogélules® cranberry (Arkopharma)

En curatif, on le retrouve dans :

- Uritis® (NHCO)
- CysControl Fort ® (Arkopharma)
- Duab Fort® (Granions)

### 2.1.2. La busserole

La busserole, aussi appelée *Arctostaphylos uva-ursi*, en anglais « Bearberry Leaf », est une plante utilisée en usage traditionnel pour soulager les symptômes des infections urinaires basses récidivantes légères, comme des sensations de brûlures lors de la miction, des mictions fréquentes. Les feuilles contiennent de l'arbutoside (ou arbutine), un

polyphénol, qui peut être hydrolysé en hydroquinone, qui a une action antibactérienne au niveau des voies urinaires (81,82). L'arbutoside a aussi une action antiseptique (83). Elle contient environ 5 à 16% d'arbutoside (75). Gagyor *et al.* ont démontré que la prise de 210 mg d'arbutoside, trois fois par jour, pendant 5 jours, réduisait l'utilisation d'antibiotiques lors d'un épisode de cystite, mais il y avait potentiellement plus de complication ensuite (pourcentage plus élevé de fièvres et de pyélonéphrites par rapport au groupe contrôle, différence non significative mais amène à une précaution) (81). Selon l'EMA, l'usage traditionnel recommande entre 100 et 210 mg par jour d'arbutoside, ce qui pourrait correspondre à 1,5 à 4 grammes de busserole en infusion, deux à quatre fois par jour, ou à 700 à 1050 mg de poudre deux fois par jour, ou encore 400 mg d'extraits secs hydro-éthanoliques ou aqueux, deux à quatre fois par jour (75,82,84). Bien que la busserole ait un usage traditionnel décrit par l'EMA, son efficacité est limitée et des complications sont documentées. Son utilisation doit être limitée en l'absence de preuves suffisantes, notamment en traitement initial d'une cystite aigue (81).

Certains effets indésirables peuvent apparaître, à cause de la forte concentration en tanins, qui ont des propriétés irritantes pour l'estomac, causant des nausées voir des vomissements (84). L'usage sur une durée prolongée n'est pas conseillé (84). L'insuffisance rénale est une contre-indication à l'utilisation de la busserole (84).

La busserole est présente dans CystiFlash® de Aragan, en association avec la bruyère.

### **2.1.3. La bruyère**

La bruyère, aussi appelée *Calluna vulgaris*, est une plante de la famille des Ericacées (85). Elle est utilisée en médecine traditionnelle (85). Les parties utilisées sont les sommités fleuries (86). Les composés de la bruyère qui ont des intérêts dans les traitements et prévention des cystites récidivantes sont :

- L'acide ursolique : propriétés anti-inflammatoires (85)
- L'arbutoside : un polyphénol, peut être hydrolysé en hydroquinone, présent également dans la busserole (83)
- Les flavonoïdes : diurétiques (donc chasse mécanique des bactéries) et action antibactérienne (85)

La quantité d'arbutoside présente étant faible, l'action sur les infections urinaires est discutable. Néanmoins, selon Rahman *et al.*, la bruyère permet d'inhiber la plupart des souches uropathogènes, grâce aux phénols et aux flavonoïdes (83). Les extraits aqueux seraient en effet actifs sur différentes souches d'*E. coli*, *E. faecalis*, *P. vulgaris* (83,85), cette dernière étant la plus sensible à la bruyère (85). Vučić *et al.* estiment que *Calluna vulgaris*, après des tests *in vitro*, pourrait avoir un effet significatif sur la prévention des infections urinaires (85).

La bruyère est retrouvée dans des compléments alimentaires qui me semblent adaptés à notre conseil officinal, lors d'infection urinaire récidivante, en complément d'un traitement curatif :

- Feminabiane CBU Flash® (PiLeJe)
- CystiFlash® Aragan
- CysControl Fort® (ArkoPharma)

#### **2.1.4. L'orthosiphon**

Aussi appelée thé de Java, l'orthosiphon est utilisé en médecine traditionnelle (Indienne) depuis des années pour soulager les symptômes des infections urinaires (87). Cet usage est décrit par l'EMA et la pharmacopée européenne (88). Son action est diurétique, permettant de vidanger les voies urinaires et d'avoir une chasse mécanique des bactéries.

La posologie recommandée de poudre est de 500 à 750 mg par dose, 1000 à 1500 mg par jour (88).

Les compléments alimentaires à base d'orthosiphon dont la composition est intéressante sont :

- Phytostandard® Orthosiphon Piloselle (PiLeJe)
- Arkogélules® Orthosiphon (Arkopharma)

## **2.2. Micronutrition**

### **2.2.1. Probiotiques**

Les probiotiques, dont les Lactobacilles, sont « des micro-organismes vivants, qui ont des effets positifs lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (89). Certaines souches de Lactobacilles sont présentes dans la flore commensale vaginale et ont comme rôle de protéger la sphère uro-génitale (90). Une

complémentation permettrait de restaurer la flore protectrice, et de manière indirecte de lutter contre la formation du biofilm. Ainsi, ils auraient un intérêt dans la prévention des infections urinaires récidivantes. Enfin, les microbiotes vaginaux, intestinaux et urinaires sont interconnectés. Une prise d'antibiotiques peut avoir à la fois une conséquence sur le microbiote intestinal, mais aussi vaginal, provoquant fréquemment chez les femmes des mycoses, en déséquilibrant la flore commensale protectrice.

Parmi les Lactobacilles, on trouve :

- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus reuteri*

Ces deux dernières souches, par voie orale ou intravaginale, ont produits des résultats encourageants (49).

- *Lactobacillus helveticus*
- *Lactobacillus crispatus*

D'après Grin *et al.* ce sont les souches *Lactobacillus rhamnosus* et *L. crispatus* qui sont les plus prometteuses (90). Selon Osset *et al.* *L. crispatus* est la souche permettant le plus de bloquer l'adhérence des uropathogènes, ayant une action principalement sur les uropathogènes *P. aeruginosa* et *K. pneumoniae*. Celles qui sont les moins sensibles aux Lactobacilles sont *P. mirabilis* et *S. aureus*. Ces résultats sont obtenus avec des probiotiques par voie vaginale (91).

Ces souches commensales peuvent lutter contre la colonisation d'uropathogènes, interférant avec l'adhésion des pathogènes, limitant la formation de biofilm et inhibant l'expression de facteurs de virulence (37,44).

Les Lactobacilles vaginaux vont produire naturellement des agents antibactériens, ils limitent l'adhésion et la virulence des bactéries. L'avantage est l'absence d'effets indésirables. Cette voie est à approfondir, les résultats sont surtout *in vitro* (43). *L. crispatus* par voie vaginale après une antibiothérapie permettrait de réduire les récives, chez les femmes pré-ménopausées.

Une étude réalisée chez les femmes ménopausées comparant l'effet prophylactique du Bactrim® aux Lactobacilles montre que les Lactobacilles, même si elles ne permettent pas de

réduire aussi significativement les récurrences que l'antibiotique, ont un rôle dans la diminution des récurrences sans engendrer d'antibiorésistances, comme c'est le cas avec le Bactrim®. [étude : 480 mg par jour de Bactrim pendant un an OU lactobacilles 2 fois par jour, *L. reuteri* et *L. rhamnosus*, 10<sup>9</sup> UFC] (30).

Les lactobacilles ont plusieurs rôles, l'acide lactique produit par les lactobacilles permet d'abaisser le pH (aux alentours de 4,5) et de rendre le milieu non favorable à la colonisation bactérienne, de plus les parois des lactobacilles par leur composition permet d'empêcher la fixation d'*E. coli* aux cellules épithéliales. Production aussi de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> qui empêche la colonisation vaginale avec les uropathogènes (45,90).

Gupta *et al.* ont démontré une plus grande efficacité lorsque les probiotiques oraux sont associés à des probiotiques administrés par voie vaginale pour la prévention des cystites, diminuant l'incidence comparé au placebo (92). Grin *et al.* dans une méta-analyse démontrent une diminution significative des infections urinaires récurrentes grâce à la prise de Lactobacilles (90).

Il est important de noter que depuis quelques années, beaucoup de probiotiques à administrer par voie vaginale ont été retirés du marché, suite à une Directive Européenne de 2017, qui renforce le cadre réglementaire de ces anciens dispositifs médicaux. Les critères stricts de classification, de sécurité et d'évaluation clinique font qu'ils ne sont plus commercialisables (93).

Dans notre conseil préventif et en association des traitements curatifs allopathiques, les probiotiques me semblent être importants, notamment *L. rhamnosus* et *L. reuteri*, *L. crispatus*. On retrouve ces souches dans des compléments alimentaires, utilisés plutôt en prévention :

- CystiPrev® (Aragan)
- Feminabiane CBU® (PiLeJe)
- ErgyPhilus Intima® (Nutergia)
- CysControl Fort® (Arkopharma)

### 2.2.2. Apports de vitamines

La vitamine D est impliquée dans la régulation du système immunitaire. La vitamine D influence la sécrétion de cytokines, médiateurs de la réponse immunitaire, dont des interleukines (94). Bratchikov *et al.* démontrent un lien entre une concentration sanguine faible en vitamine D et une augmentation de la fréquence des infections urinaires (95). Ainsi, la vitamine D pourrait avoir un effet préventif. De nombreuses études sont faites chez les enfants pour étudier le lien entre le déficit en vitamine D et les infections urinaires, peu chez les adultes. Cela fait donc sens de trouver de la vitamine D dans certains compléments alimentaires, comme celui de NHCO.

La vitamine C, aussi appelée acide ascorbique, est parfois utilisé en prévention des cystites, parfois même en automédication (62,96). Il y a moins de preuves de son efficacité et les résultats sont partagés. L'effet proviendrait de la capacité de l'acide ascorbique à jouer sur le pH urinaire (62). La vitamine C est retrouvée dans le complément alimentaire de NHCO, Uricare®, sous forme d'acide ascorbique et à hauteur de 80 mg pour 3 gélules.

### 2.2.3. D-mannose

*E coli* se lie aux cellules épithéliales via des domaines lectines, qui fixent le mannose de l'adhésine bactérienne FimH, située en partie terminale des fimbriae de type 1. Le D-mannose empêcherait l'adhésion bactérienne et entrainerait la rupture du biofilm. Le D-Mannose est un sucre, un monosaccharide, qui vient se fixer sur l'épithélium et empêche les bactéries d'adhérer.

À la surface de l'urothélium, on trouve des récepteurs (Uroplakines 1a), auxquels des glycanes mannosylés sont conjugués. Ce sont grâce à ces glycanes (nommés D-mannose endogène sur le schéma ci-dessous) que les bactéries peuvent adhérer, via les adhésines FimH bactériennes. Si du D-mannose est présent dans la vessie, les bactéries vont se fixer au D-mannose via les FimH, pour ensuite être éliminées par la miction (21).

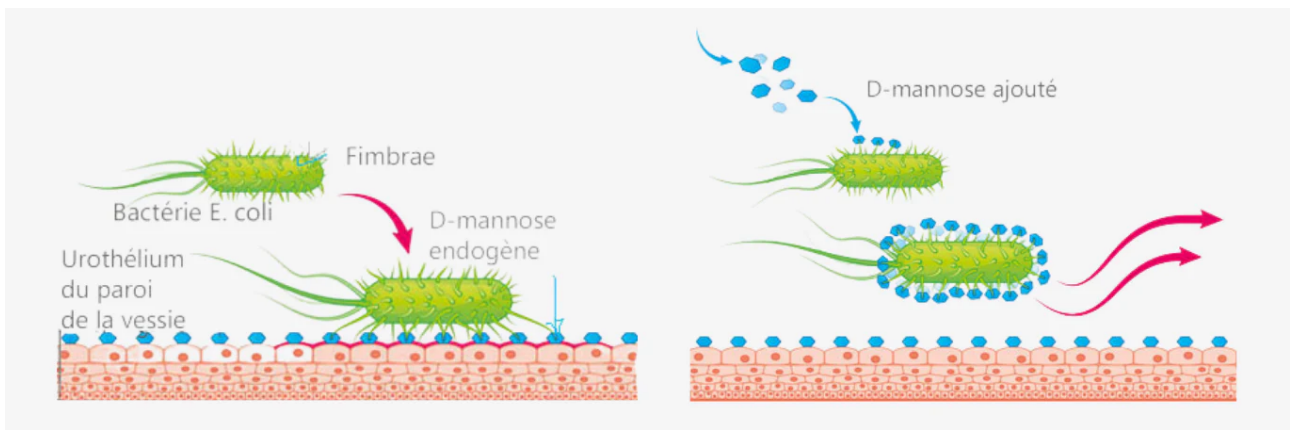


Figure 5 : Schéma expliquant le mécanisme d'action du D-mannose

Son absorption est rapide, l'élimination est rénale et les effets indésirables sont rares. Les effets indésirables sont dose-dépendants, surtout digestifs (diarrhées légères) (12,43,97) (98).

Une méta-analyse regroupant 8 études et datant de 2023 suggère que le D-mannose a un effet protecteur et réduirait le risque de récurrences de 78% par rapport à un placebo. Il semblerait que le D-mannose ait une efficacité comparable à celle des antibiotiques (selon les études, des fluoroquinolones, Bactrim®, Fosfomycine, Furadantine) (98).

De par son mécanisme d'action, il ne sera efficace que si l'infection urinaire est liée à *E. coli* ou *K. pneumoniae*, qui possèdent des pili de type 1 (52,73).

Les études montrant une grande efficacité sur les récurrences, je trouve intéressant de le conseiller aux patientes :

- Uritis® (NHCO)
- Femannose ® D-mannose
- Duab Fort® (Granions).

#### 2.2.4. Œstrogènes

Chez la femme ménopausée, les œstrogènes par voie locale sont recommandés, ils permettraient une réduction significative des récurrences chez la femme ménopausée. Il s'agit même d'un des premiers traitements instaurés dans les préventions de récurrences chez la femme ménopausée (2,5,60).

L'exfoliation de l'urothélium peut être accentuée chez la femme ménopausée, suite à un déficit en œstrogènes. Pour combler ce déficit, et donc limiter l'exfoliation et la libération des réservoirs quiescents d'UPEC, il peut être intéressant d'avoir un apport d'œstrogènes (12,99).

La sécheresse vaginale peut être responsable de récurrences, surtout chez la femme ménopausée. Comme décrit dans les facteurs intrinsèques dans la première partie, la sécheresse vaginale et donc la diminution des œstrogènes entraîne une altération du microbiote vaginal, une diminution de la présence des Lactobacilles et une augmentation du pH. Il sera donc conseillé d'utiliser en plus des lubrifiants à l'eau, des crèmes à l'estriol (1 mg/ dose : Gydrelle®, Trophicrème®, 0,5 mg/dose : Physiogine® gel), ou ovules (Physiogine®). Ces médicaments sont listés (liste 2) et donc feront l'objet d'une prescription médicale (100). Il existe aussi des comprimés d'estriol (Physiogine® comprimés 1 mg), mais ils n'ont pas permis de réduire les infections urinaires et sont donc moins efficaces que les formes locales (61). L'apport des œstrogènes permet la recolonisation par les Lactobacilles, rend le pH plus acide et donc lutte contre les récurrences en restaurant un environnement vaginal protecteur. Des études suggèrent une efficacité des œstrogènes par voie locale dans la réduction des récurrences d'infections urinaires, allant jusqu'à réduire leur fréquence de 50%, bien que leur effet dépende de la forme galénique utilisée. Les crèmes, même si elles sont plus contraignantes par leur application quotidienne, apparaissent plus efficaces. L'effet des œstrogènes sur la diminution des infections urinaires peut nécessiter au moins 12 semaines (59–61). Raz *et al.* rapportent que l'application d'œstrogènes par voie vaginale permettrait de réduire les récurrences, comparé au placebo (0,5 épisodes par an avec les œstrogènes contre 5,9 épisodes par an avec le placebo) (45). Ils déclarent également qu'avec cette application d'estriol, près de 2/3 des femmes ont une réapparition des lactobacilles après un mois d'application (contre aucune femme dans le groupe placebo), ce qui limite également la colonisation vaginale d'entérobactéries, dont *E. coli* (45). De plus, le pH est abaissé, passant de 5,5 à 3,8 (pas de changement significatif avec le placebo) (45).

Une crème vaginale appliquée localement peut donc prévenir les infections urinaires (45).

Des effets indésirables peuvent apparaître mais sont peu fréquents : sensibilité mammaire, saignements vaginaux, pertes vaginales non physiologiques, irritation vaginale, brûlure et prurit. Néanmoins, le risque est majoré si l'application se fait sur une longue période (61,100). Selon Raz et *al.*, ces effets indésirables sont apparus chez un quart des femmes du groupe estriol, contre 17% avec le placebo (45).

### **2.2.5. Acide hyaluronique**

L'acide hyaluronique est un des composés des glycosaminoglycanes (GAG), produites par les cellules pour se défendre face aux infections en limitant la potentielle adhésion des pathogènes. Certaines stratégies pour lutter contre les récives comprennent des injections intra vésicales d'acide hyaluronique. Un état des lieux des articles publiés sur ce sujet datant de 2022 relate une efficacité en tant que prévention des récives (43).

## **2.3. Aromathérapie**

Certaines huiles essentielles peuvent être utilisées en association, en synergie, avec les traitements allopathiques, leurs composés présentant des propriétés intéressantes pour lutter contre les cystites aiguës ou récidivantes. Cette association permet de potentialiser l'efficacité des traitements et ainsi diminuer la durée et / ou la concentration de l'antibiothérapie. Les bactéries Gram négatif ont une membrane externe qui contient des lipopolysaccharides (LPS), rendant la membrane plus hydrophobe. Cela forme une barrière très efficace pour lutter contre l'entrée des antibiotiques dans les bactéries. Les composés des huiles essentielles déséquilibrent la structure des parois bactériennes et rendent les bactéries perméables. Les antibiotiques peuvent alors entrer dans la bactérie plus facilement et agir plus efficacement. (29,101)

Les huiles essentielles qui possèdent des propriétés antibactériennes (souvent à des concentrations plus élevées) ou une action anti-biofilms (concentrations plus basses) sont particulièrement recherchées. Elles sont à utiliser par voie orale pour obtenir leur effet principal (29). L'ajout des composés naturels a réduit de manière significative les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antibiotiques.

Le chimiotype, aussi appelé chémotype (CT), est un terme désignant au sein d'une espèce végétale un ensemble d'individus qui ne diffèrent des autres individus que par leur contenu en un ou plusieurs métabolites secondaires, sans différence morphologique entre eux. C'est celui qui porte l'activité principale de l'huile essentielle (102).

On rappellera également que les huiles essentielles sont contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante, chez une personne asthmatique ou épileptique et chez les enfants de moins de 6 ans.

### 2.3.1. Intérêt des huiles essentielles pour leur action antibactérienne

Le thym (*Thymus vulgaris*) – chimiotypes à thymol et à carvacrol. Les composés phénoliques tels que le carvacrol ou le thymol ont des fortes activités antibactériennes grâce à leur nature lipophile. Les phénols permettent de désorganiser les membranes bactériennes et d'augmenter la perméabilité membranaire. Ceci permet donc la fuite de nutriments essentiels, d'épuiser l'énergie cellulaire et facilite la pénétration des antibiotiques (103).

### 2.3.2. Intérêt des huiles essentielles pour leur action anti-quorum-sensing

Des recherches ont montré une efficacité de certains composés, tels que le carvacrol, l'eugénol ou encore le cinnamaldéhyde, présents respectivement dans l'origan, le clou de girofle et la cannelle, dans leur action anti-quorum sensing. Ils permettent à la fois d'inhiber la formation du biofilm et d'inhiber la motilité des bactéries (26).

Les huiles essentielles qui ont des actions anti-biofilm (tea tree, origan, sarriette des montagnes). L'eugénol a une action anti-biofilm (104).

#### a) L'eugénol

L'eugénol, présent dans le clou de girofle, est un composé phytochimique qui permet de réduire de manière significative (plus de la moitié) la formation de biofilm et d'inhiber la motilité des bactéries (26)(29)(105). C'est le composé phytochimique qui montre une plus grande efficacité inhibitrice par rapport au carvacrol ou au cinnamaldéhyde. Néanmoins, l'eugénol a parfois un effet régulateur variable, comme pour la régulation de fimA (impliquée dans l'adhésion), parfois activé, parfois inhibé (26).

**L'huile essentielle de girofler**, *Syzygium aromaticum*, dont la molécule active est l'eugénol, possède une action antibactérienne très puissante et large spectre d'action, stimule le système immunitaire, ce qui lui confère une indication traditionnelle dans les infections urinaires dont la cystite. Elle peut aussi être utilisée seule (voie interne ou externe).

- Voie interne : 2 gouttes, 3 fois par jour, dans du miel ou un support neutre. A garder sous la langue.

- Voie externe : 2 gouttes d'HE + 10 gouttes d'HV, 3 fois par jour, sur la zone en regard de l'organe cible à traiter

**L'huile essentielle de Cannelier de Ceylan** (écorce), *Cinnamomum verum*, a une action antibactérienne très puissante, très large spectre d'action. Elle contient de l'eugénol et un aldéhyde cinnamique, qui lui confèrent un intérêt dans le traitement des cystites.

### **b) Le carvacrol**

Le carvacrol, présent dans l'origan, le thym, la sarriette des montagnes, contribue à diminuer la communication entre les bactéries, avec un effet anti-quorum sensing (26). Le carvacrol est un composé phénolique, de la famille des monoterpènes. L'huile essentielle d'origan (*Origanum vulgare*) peut contenir jusqu'à 85% de carvacrol. Il agit aussi sur *K. pneumoniae* (29). Le carvacrol est aussi présent dans le thym (*Thymus vulgaris*) entre 0,5 et 5,5% (83,103).

### **c) Le thymol**

Le thymol est un des composés ayant le plus d'efficacité antibactérienne et anti-biofilm contre *K. pneumoniae* (29). L'huile essentielle de thym (*Thymus vulgaris* chémotype thymol) peut contenir entre 37 et 55% de thymol, parfois même jusqu'à 67% (103).

**Thym vulgaire à Thymol** : *Thymus vulgaris* – chimiotype thymol. Le thymol dans le thym vulgaire représente 38%. En plus de son action anti Quorum sensing, elle a également une action antibactérienne à large spectre d'action. C'est l'huile essentielle la plus efficace pour lutter contre *K. pneumoniae* productrice de BLSE (106). *Thymol vulgaris* a une forte activité antibactérienne, contre les bactéries Gram – et Gram +. Cette propriété est due au thymol qui est un phénol (103). La CMI estimée du *Thymus vulgaris* est de 0,312 mg/mL pour inhiber la croissance de *S. aureus* (83). Selon l'EMA (European Medicines Agency), l'huile essentielle de thym (*Thymus vulgaris*) a une forte activité antimicrobienne, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible parmi 20 huiles essentielles testées, ce qui lui confère une activité antimicrobienne forte in vitro (103).

#### d) Le carvacrol et le thymol associés

Le thymol et le carvacrol ont une structure chimique commune, ce sont des phénols. Les propriétés antibactériennes sont liées à leur caractéristique lipophile et à leur capacité à s'accumuler dans les membranes cellulaires, dont les membranes bactériennes. Différents procédés entraînent une lyse de la cellule, qui conduit à la mort cellulaire. Ces deux actifs ont également une activité bactéricide contre les souches de *K. pneumoniae* productrice de BLSE.

**L'huile essentielle d'Origan vulgaire**, *Origanum vulgare*, a une action antibactérienne majeure, à large spectre d'action, grâce au carvacrol et au thymol. Elle est utilisée également pour l'immunité, comme anti inflammatoire et anti spasmodique. Attention, elle peut être hépatotoxique donc il est primordial de la coupler à de l'huile essentielle de citron, qui est hépato-protectrice.

**L'huile essentielle de Sarriette des montagnes**, *Satureja montana*, est une huile essentielle antibactérienne, puissante avec un large spectre d'action. Les composés actifs sont le carvacrol et thymol.

**L'huile essentielle de Thym à feuilles de sarriette** (*Thymus satureioides*) : Les composés actifs sont également le carvacrol et le thymol. Ses principales propriétés sont une action antibactérienne majeure à large spectre d'action, de réguler l'immunité, antispasmodique, anti-biofilm.

Dans Cystiflash® (Aragan), les huiles essentielles d'Origan et de Sarriette sont retrouvées, 15 mg chacune.

#### e) Le géraniol

Le géraniol, un monoterpène, est présent dans le citron ou dans le palmarosa (*Cymbopogon martini var. motia*). Cet actif est capable d'adhérer aux lipides de la membrane bactérienne, augmentant ainsi sa perméabilité. Le géraniol possède une activité antimicrobienne contre 78 microorganismes différents (29). Il agit notamment sur *K. pneumoniae* et limite le biofilm de *K. pneumoniae*, démontré par Kwiatkowski et al. (29,107). Il possède une excellente activité antibactérienne, avec une CMI inférieure à 600 µg/mL, notamment pour des souches d'*E. coli* (0,6 µg/mL, à 250 µg/mL selon les sources,

différent en fonction du milieu de culture notamment et des souches sélectionnées) (108). Miladinovic et *al.* démontrent que l'utilisation de géraniol en association à des tétracyclines (peu utilisées dans les recommandations d'antibiothérapies françaises) sont déconseillées, leurs actions étant antagonistes, notamment lors d'infection à *K. pneumoniae* (109). Une efficacité anti-biofilm a été observée in vitro sur *S. aureus*, il faudrait donc élargir les recherches à *E. coli* et les autres bactéries impliquées dans les cystites récidivantes (108).

**L'huile essentielle de Palmarosa**, dont le principe actif est le géraniol, possède une indication traditionnelle pour la cystite, grâce à ses propriétés bactériennes puissantes, à large spectre. Elle stimule le système immunitaire. Elle est conseillée par voie externe, quelques gouttes plusieurs fois par jour sur ou en regard de l'organe concerné (bas ventre et bas du dos).

#### **f) Autres actifs et huiles essentielles**

**L'huile essentielle d'Ail**, *Allium sativum*, a une action anti-biofilm. Dans l'ail, on retrouve l'ajoène et l'allicine, qui permettraient d'inhiber la formation du biofilm (notamment de *P. mirabilis*) (50). L'ail, et plus particulièrement le bulbe, a une action bactériostatique, ayant une bonne activité antibactérienne notamment pour *K. pneumoniae* (CMI de 0,312 mg/mL), *P. aeruginosa* (CMI de 0,625 mg/mL). Cette action est due aux terpenoïdes (83). Ces notions ne sont pas retrouvées dans l'EMA.

**L'huile essentielle de Cannelier de Chine**, *Cinnamomum cassia*, a comme principal actif le cinnamaldéhyde. Cette huile essentielle a un très large spectre d'action et une action antibactérienne très puissante, notamment sur les Cocci Gram + et les bacilles Gram -.

**L'huile essentielle d'Eucalyptus citronné**, *Eucalyptus citriodora*, dont le chimiotype est le citronnellal, permet de soulager un foyer douloureux et inflammatoire et possède des propriétés antispasmodiques, anti-inflammatoires et antalgiques. Ces effets sont recherchés pour soulager les symptômes des cystites.

### g) Proposition de protocole

Le carvacrol, le thymol et le géraniol ont montré être les composés les plus efficaces dans leur action à la fois bactéricide et anti-biofilm (29).

On peut donc conseiller par voie interne (orale) : cannelle, palmarosa, giroflier, thym à thymol, et l'origan.

On peut également conseiller un mélange d'huiles essentielles dans une huile végétale, avec la formule suivante :

- Localement à appliquer sur le bas ventre, 12 à 15 gouttes, 4 fois par jour
- Et par voie orale dans un peu de miel ou dans une base neutre : 6 gouttes, 4 fois par jour
- Pendant 5 jours

Palmarosa 20 gouttes + Giroflier 10 gouttes + Eucalyptus mentholé 20 gouttes + huile végétale de Macadamia 50 gouttes

## 2.4. Homéopathie

L'homéopathie, bien que critiquée sur son efficacité et étant souvent ciblée car peu de preuves dans la littérature, fait néanmoins partie des approches complémentaires retrouvées en pharmacie et fait partie du monopole pharmaceutique.

Dès les premiers symptômes, certaines souches homéopathiques peuvent être conseillées, chacune étant spécifique de symptômes précis. Les souches utilisées pendant la crise sont :

- *Sérum anticolibacillaire 8 DH* – une ampoule buvable toutes les 6 heures, pendant 3 jours, puis 5 granules de *Sérum anticolibacillaire 4 CH* toutes les heures, à espacer selon les symptômes. C'est efficace lorsqu'il s'agit d'une infection urinaire à *E. coli*.
- *Cantharis vesicatoria 9 CH* peut être conseillé en cas de douleurs à la miction. La posologie est de 5 granules, à répéter toutes les heures puis espacer selon les symptômes.
- *Equisetum hiemale 15 CH* : cette souche est indiquée lors de brûlures en fin de miction – à raison de 5 granules, 3 fois par jour.

- *Formica rufa* 9 CH – cette souche est recommandée lorsque les urines sont troubles et malodorantes – à raison de 5 granules 3 fois par jour.

En prévention, les souches qui peuvent être conseillées sont *Natrum muriaticum*, *Sepia officinalis*, *Silicea*, *Thuja occidentalis*, *Tuberculinum*. Ces souches peuvent être associées dans des préparations homéopathiques. Pour un terrain symptomatique, les souches conseillées sont :

- *Pyrogenium* 9 CH, 5 granules 3 fois par jour.
- *Sepia officinalis* 30 CH – 5 granules par jour
- *Thuja occidentalis* 30 CH – 5 granules par jour (surtout si les infections urogénitales chroniques)
- *Silicea* 30 CH – 5 granules par jour
- *Tuberculinum* 30 CH – 5 granules par jour
- *Arsenicum album* 30 CH – indiquée quand la patiente est épuisée, présente une faiblesse, baisse d'immunité.
- Sulfur 30 CH – quand l'inflammation touche tout l'arbre urinaire – 5 granules par jour (110).

## 2.5. Innovations et nouvelles stratégies

Les traitements conventionnels ayant des effets limités, dépendants des nouvelles résistances bactériennes croissantes, et les approches complémentaires ayant des efficacités parfois critiquées, la recherche permet l'innovation et de nouvelles stratégies. On retrouve alors des vaccins, des thérapies locales ou encore l'immunoprophylaxie.

Différentes recherches sur des vaccins ont été publiées. Leur but n'est pas de tuer le pathogène mais d'agir en prévention en maximisant la réponse immunitaire (43).

Uro-Vaxom est un composé d'extraits bactérien de 18 UPEC, qui vient stimuler la réponse immunitaire innée. Il existe sous forme de comprimés. Les résultats sont contradictoires. Quand une étude montre une efficacité après 3 mois de prise quotidienne (RR de 0,61), une autre démontre aucune différence significative d'efficacité par rapport à un placebo (43). Il y aurait une rémanence de 3 mois suite à la prise du traitement (111).

Urovac sont des suppositoires vaginaux, à partir de souches inactivées de six différentes bactéries (dont *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*), pour élargir la réponse immunitaire. Ils permettent de réduire le risque de 25% (RR de 0,75). Depuis la directive européenne de 2017, la réglementation est stricte concernant les suppositoires vaginaux et beaucoup ont été retirés du marché européen (93,111).

ExPEC4V est en cours d'essais clinique (phase 3). Il s'agit d'une injection intramusculaire, comprenant des antigènes de 4 souches d'*E. coli*. Les antigènes O sont des antigènes sur la paroi bactérienne, un composé de lipopolysaccharides qui constituent la capsule protégeant la bactérie.

Uromune est un spray sublingual, composé de souches inactivées d'*E. coli*, de *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. faecalis*. Surtout utilisé en Espagne, il pourrait réduire de 70 à 90% les récidives, comparé à l'antibioprophylaxie (111). Une prise quotidienne pendant 3 mois permettrait une rémanence d'un an (pour 78% des femmes incluses dans la recherche). Il est encore en essai clinique (essai multicentrique international, contrôlé randomisé) (111).

Un vaccin, sous forme d'immunothérapie sublinguale, serait prometteur mais n'a pas de disponibilité en France. (étude placebo 100% de récurrence, vaccin 10%) (111).

L'immunomodulation contrôlée permettrait de mieux réguler la réponse immunitaire, qui lorsqu'elle est trop forte, induit des dommages tissulaires conduisant à de plus grands risques de récurrences. Il y a par exemple les inhibiteurs de COX-2, comme le Celecoxib, qui limite l'inflammation et apporte une régulation de la réponse immunitaire. Malheureusement, il n'y a pas de résultats significatifs dans les essais cliniques (43,47,112). De plus, il semblerait que les inhibiteurs des COX-2 augmenteraient la sensibilité des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (113).

Le pharmacien, en tant qu'expert du médicament et qu'acteur de proximité dans l'accompagnement des patientes, est impliqué dans le parcours de soin et a un rôle à jouer.

### **3. Rôle et responsabilités du pharmacien d'officine**

#### **3.1. Conseils hygiéno-diététiques et préventifs**

Comme évoqué dans la première partie, des facteurs extrinsèques favorisent les cystites récurrentes. Les conseils donnés en officine peuvent avoir un impact favorable et limitant sur les récurrences.

L'hydratation suffisante (1,5 litre par jour) pourrait réduire la survenue de cystite et de récurrence. Une cystite peut guérir spontanément dans 25 à 45% des cas juste en augmentant l'apport hydrique (entre 1,5 et 2 litres par jour). Une cure de diurèse (allant jusqu'à 3 litres) sur 3 jours peut être conseillée (5,73,114). La diurèse supérieure à deux litres a un effet antalgique (3). Néanmoins, la diurèse doit être limitée dans certains cas, comme chez les patients insuffisants cardiaque (96).

Des mictions régulières sont conseillées, idéalement hormis la nuit toutes les 3 heures, dans le but d'éviter la stagnation des bactéries dans la vessie. Ne pas se retenir d'aller uriner est un conseil important. De plus, il est conseillé d'aller uriner après un rapport sexuel, pour éliminer de manière mécanique les bactéries qui auraient pu se rapprocher du méat urinaire (73). Une vidange complète de la vessie se caractérise par 4 points : uriner

pendant une longue période, relâchement de la vessie, s'asseoir droit avec les pieds posés au sol, incliner le bassin lorsque la miction s'arrête (96).

L'influence de l'alimentation est peu documentée. Les sucres et les aliments pro-inflammatoires sont à limiter, même si une évidence de leur implication n'est pas identifiée (73).

L'hygiène intime doit être réalisée avec un savon doux, avec un pH neutre, maximum une fois par jour. Certains produits, comme le Saugella® Poligyn 50+, a un pH de 4,5 optimisé pour soutenir les défenses naturelles de la zone intime. Pour éviter le déséquilibre du microbiote vaginal, les douches intravaginales sont à proscrire (73).

Les vêtements doivent être adaptés (éviter les pantalons trop serrés), les sous-vêtements doivent être en coton. Les protections intimes (comme l'utilisation de protège slip) sont à éviter.

La constipation doit être prévenue, pour éviter la stase de bactéries dans le rectum, à proximité du méat urinaire, porte d'entrée des bactéries uropathogènes. La constipation peut être traitée par un sachet de Macrogol 10g en première intention (115).

La sécheresse vaginale doit être combattue, comme le déficit en œstrogènes. Il sera donc conseillé d'utiliser des lubrifiants à l'eau, des crèmes à l'estriol (1 mg/ dose : Gydrelle®, Tropicrème®, 0,5 mg/dose : Physiogine® gel), ou ovules (Physiogine®). Ces médicaments sont listés (liste 2) et donc feront l'objet d'une prescription médicale (100). L'apport des œstrogènes va donc aider à restaurer le microbiote vaginal, rendre le pH plus acide et donc lutter contre les récives.

Il est primordial de sensibiliser la patiente de l'importance d'un traitement complet et régulier et de combiner un traitement médicamenteux à des solutions naturelles telles que le cranberry, le D-mannose ou certaine huiles essentielles, pour éviter le développement du biofilm bactérien, qui protège les germes des antibiotiques et ainsi favorise les récives. L'accompagnement en officine peut intégrer des solutions naturelles, qui contrairement aux antibiotiques, ont montré une action sur le biofilm bactérien.

De plus, les patientes sont à la recherche d'informations, qu'elles trouvent facilement sur internet, notamment avec l'intelligence artificielle. Notre rôle de pharmacien d'officine est de les accompagner, de discuter avec elles de ce qu'elles savent, croient savoir, de ce qu'elles font déjà. Nous pouvons leur recommander des sources d'informations fiables et leur prodiguer des conseils documentés. Comme pour chaque pathologie, les pharmaciens d'officine accompagnent les patients, de manière individuelle et personnalisée (96).

### **3.2. Accompagnement personnalisé**

Pour accompagner au mieux la patiente, les conseils doivent être personnalisés et adaptés à chacune. Il est primordial de privilégier une relation de confiance, qui commence par une gestion optimale de la confidentialité.

La prise en charge doit débiter par des questions, ouvertes. Davantage d'informations sont données grâce à des questions ouvertes, ce qui nous permet de mieux rebondir et d'élargir le conseil. En fonction, il pourra être conseillé des actions préventives, comme agir sur la constipation, ou conseiller de réorienter vers un gynécologue qui prescrira des œstrogènes par voie topique pour une femme ménopausée. Les conseils seront adaptés à leurs connaissances et à ce qu'elles font déjà.

L'accompagnement est facilité pour les pharmaciens d'officine, qui voient les patientes régulièrement, y compris pour d'autres prises en charge. La délivrance des traitements chroniques chaque mois permet d'avoir un suivi de la patiente, contrairement au médecin qui voit la patiente pour ses renouvellements de traitement tous les trois mois en moyenne. De plus, le pharmacien d'officine est un acteur de santé de première ligne, étant disponible sans rendez-vous et sur une large amplitude horaire, ayant la capacité de donner en premier lieu des conseils et des traitements alternatifs, ou de réorienter la patiente.

### **3.3. Intérêt de la coordination pluriprofessionnelle**

Le pharmacien d'officine, en tant que premier interlocuteur auprès des patients, est au centre du parcours de soin et permet de faire le lien entre les professionnels de santé. Ce rôle est favorisé par les nouvelles organisations telles les communautés professionnelles

territoriales de santé (CPTS) ou les maisons de santé pluriprofessionnelles (MSP) (116–118). Cet exercice coordonné permet donc au pharmacien de faciliter la prise en charge et l'accès au soin pour les patients, de favoriser les échanges entre professionnels de santé et d'améliorer la coordination entre les confrères. C'est dans ce contexte que de nombreux protocoles de soin ont vu le jour et des expérimentations ont pu être menées, dont le dépistage des cystites simples à l'officine (117,119).

La dispensation sous protocole, encadrée par l'article du Code de la Santé Publique L.5125-1-1 A, autorise le pharmacien à délivrer des médicaments sous plusieurs conditions, en suivant les recommandations de la Haute Autorité de Santé. Cette action doit être tracée et inscrite dans le DMP de la patiente, afin de faciliter la coordination entre les professionnels de santé (120,121).

Ce protocole permet donc de prendre en charge une partie de la patientèle souffrant de cystite et se présentant spontanément à l'officine. L'autre partie de la patientèle, hors cadre, comme celles qui présentent au moins 3 épisodes par an ou qui ont des facteurs de gravité, doivent être réorientées vers un médecin. Le travail en interprofessionnalité est donc primordial.

Dans le cas des cystites récidivantes, la communication entre le patient, le pharmacien, le médecin traitant, l'urologue parfois, doit être facilitée pour une meilleure prise en charge. Parfois, des malformations nécessitent l'implication de médecins spécialistes. En fonction des facteurs de risque ou des causes mises en évidence, les spécialistes impliqués ne seront pas les mêmes. Par exemple, un gynécologue sera intégré dans le parcours de soin quand les récurrences semblent être liées à la ménopause et au déficit en œstrogènes.

De plus, la mise en commun des informations est importante pour une prise en charge globale. Chaque professionnel de santé, dans son champ d'expertise, obtiendra des informations différentes sur la patiente et sa maladie. Le partage de ces informations, via le dossier médical partagé (DMP), permet de coordonner les actions et les informations, optimisant le soin.

### **3.4. Importance du dépistage pharmaceutique**

Depuis l'été 2024, les pharmaciens d'officine ont le droit de faire des tests d'orientation rapide permettant de diagnostiquer rapidement une cystite aiguë simple. (4) Afin de limiter les risques ultérieurs de complication, de récurrence, le pharmacien d'officine est au cœur de la prise en charge. Il peut orienter le patient, lui permettant une prise en charge complète pour empêcher des complications lorsque des signaux sont détectés par le pharmacien.

De plus, les conseils associés à ce TROD, lorsqu'il est positif et s'accompagne d'une délivrance d'antibiotique, permettent de limiter les récurrences. En agissant sur le biofilm, en agissant dès les premiers symptômes et en ayant une réponse adaptée rapide, la patiente diminue le risque de récurrence. En lui apportant des conseils, tel l'hydratation ou la limitation de la constipation, les cystites récurrentes peuvent être évitées. La prise de compléments alimentaires, comme le cranberry ou le D-mannose, peuvent aussi jouer un rôle important dans ce sens.

Le pharmacien d'officine peut ainsi être acteur d'une approche préventive, véritable enjeu du système de soin dans les années à venir.

## **4. Quelles perspectives d'amélioration dans la prise en charge officinale des cystites récidivantes ?**

### **4.1. Formation continue**

Une des obligations des professionnels de santé, y compris les pharmaciens, est de maintenir à jour ses connaissances. Ceci est inscrit dans le code de santé publique, article L. 4022-1 du CSP, qui mentionne «Les actions réalisées au titre du développement professionnel continu, de la formation continue et de l'accréditation sont prises en compte au titre du respect de l'obligation de certification périodique » et « les professionnels de santé doivent [...] actualiser leurs connaissances et leurs compétences » (74,122). Un pharmacien doit donc valider un DPC (Développement professionnel continu), qui est une obligation légale, de façon triennale (123).

De plus, les nouvelles missions évoluent, avec de nouvelles formations associées, que les pharmaciens s'engagent à faire et qui peuvent compter pour valider le DPC.

## 4.2. Développement de protocoles officinaux validés

On pourrait proposer un protocole médicamenteux associé à des compléments alimentaires à base de phytothérapie ou d'aromathérapie.

Une des propositions de protocole qui semble intéressante pour traiter les IBC et les bactéries dormantes est décrite dans l'article de Sgarabotto (48). Un antibiotique qui agit en intracellulaire peut être associé à un antibiotique empêchant la résistance bactérienne. Les antibiotiques agissant en intracellulaires sont les macrolides, les cyclines, les fluoroquinolones. La Ciprofloxacine pourrait être choisie (500 mg deux fois par jour) ou le cotrimoxazole parmi les antibiotiques déjà utilisé pour les cystites. En association, le Selexid® aurait comme rôle de diminuer la résistance bactérienne. Ce traitement serait entrecoupé de pauses thérapeutiques, en alternant 5 jours de traitement et 5 jours sans traitement, en répétant ce cycle 4 fois par exemple. L'objectif principal serait de réanimer les bactéries dormantes pour ensuite agir sur elles grâce à la reprise. L'inconvénient majeur de ce protocole est le développement de résistances aux antibiotiques (48).

Aussi

- Ciprofloxacine 2 fois par jour 500 mg – pendant 3 jours, puis 4 jours de pause (donc une fois par semaine ce schéma sur 4 semaines soit un mois)
- Fosfomycine un sachet par jour pendant 2 jours, toutes les semaines pendant un mois.
- Selexid®

Une des propositions est d'allonger les pauses thérapeutiques, en passant de 5 à 11 jours. En effet, une rechute est souvent observée à la fin de l'antibiothérapie ou des six mois d'antibioprophylaxie.

Rosen *et al.* suggèrent aussi que le diagnostic n'est pas toujours adapté : les méthodes diagnostiques utilisent une culture d'urine qui ne reflète pas le véritable statut bactériologique, étant donné que les IBC et les QIR ne sont pas toujours retrouvés dans les urines, stériles, mais peuvent être retrouvés dans des biopsies, une méthode non applicable car trop invasive. Un changement serait donc potentiellement intéressant pour adapter la prise en charge (17).

### 4.3. Développement de l'éducation thérapeutique

Le patient doit être intégré au parcours de soin, afin de le rendre expert de sa pathologie et acteur de sa santé. Une meilleure compréhension de sa maladie entraîne une meilleure observance. Les communications interprofessionnelles ne doivent pas se faire au détriment des communications avec le patient, qui restent importantes pour ne pas être dans un schéma paternaliste de la santé.

L'éducation thérapeutique permet donc au patient d'être expert de sa pathologie, de mieux la comprendre, de comprendre les facteurs favorisant les récurrences, de savoir mieux les prévenir, et comment réagir lors d'une crise. Ainsi, ils gèrent au mieux leur vie avec une maladie chronique. Des outils numériques ont été créés pour aider à l'organisation et au déroulement d'ateliers d'éducation thérapeutique. L'Haute Autorité de Santé (HAS) évalue et encadre l'éducation thérapeutique (124).

Aujourd'hui, une patiente qui a l'habitude d'avoir des récurrences et à qui on a expliqué l'utilisation des bandelettes urinaires peut elle-même réaliser ces bandelettes. Des ordonnances sont établies dans ce sens, autorisant la délivrance aux patientes qui se gèrent elles-mêmes. A chaque épisode récurrent, elle est pleinement impliquée dans la prise en charge en automédication de sa cystite.

Demain, cette gestion pourrait être améliorée et encadrée par l'éducation thérapeutique.

D'après Lelie-Van-Der-Zande *et al.*, près de la moitié des femmes néerlandaises appliquent une auto-gestion de l'épisode de cystite avant de consulter un médecin généraliste (96). Elles augmentent leur apport hydrique, pour 32% d'entre elles, prennent de la canneberge pour 47%. Ces résultats sont à mettre en perspective, le dosage de proanthocyanidines n'étant pas demandé dans le questionnaire réalisé pour cette étude (96). De plus, les femmes qui ont des cystites récurrentes ont régulièrement des ordonnances d'antibiotique prescrites en dehors des épisodes de cystite, pour être délivrées lorsque la patiente ressent des symptômes. Il est alors primordial qu'elles reconnaissent les symptômes, qu'elles sachent reconnaître les critères de gravité. Il est aussi important de parler davantage de prévention.

## Conclusion

Les infections urinaires récidivantes représentent aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique, tant par leur fréquence que par leur impact sur la qualité de vie des patientes, ainsi que l'impact économique sur notre système de santé. Les patientes se sentent abandonnées, désemparées, elles n'obtiennent pas toujours de réponse. Par son expertise et son accessibilité, le pharmacien peut contribuer à améliorer le parcours de soin des patientes et renforcer leur adhésion aux mesures préventives. Le pharmacien d'officine a de multiples casquettes, participe à davantage de missions comme les TROD. Il est investi dans le dépistage, l'orientation des patients, l'accompagnement thérapeutique et la prévention des différentes pathologies. Le pharmacien d'officine a donc un rôle important dans le parcours de soin de ces patientes, en complément des médecins qui les suivent.

La physiopathologie des infections urinaires récidivantes et la mise en lumière des facteurs de risques permettent de mieux appréhender la prise en charge de ces infections. L'antibiothérapie est souvent utilisée mais les conseils hygiéno-diététiques n'en restent pas moins importants, au même titre que les conseils associés que les pharmaciens d'officine peuvent prodiguer.

La prévention permet de préserver la qualité de vie des patientes, de réduire le délai de prise en charge mais aussi le temps médical, de limiter les dépenses de santé et enfin de freiner les prescriptions d'antibiotiques et limiter les antibiorésistances. La prise en charge rapide et l'éducation des patientes pour reconnaître leurs symptômes et agir en conséquence ont un réel bénéfice. Plus l'épisode de cystite est pris tôt, plus on restreint le développement du biofilm. Le biofilm a été mis en cause dans le caractère récidivant des infections urinaires.

L'antibioprophylaxie fait partie des méthodes les plus efficaces mais elle comporte des risques, peut sembler inadaptée par son utilisation prolongée et l'émergence potentielle de résistances. De plus, l'antibioprophylaxie montre peu d'efficacité sur le biofilm. On se tourne donc vers des méthodes naturelles, qui ont également une efficacité, parfois controversée et peu documentée. L'aromathérapie est souvent désignée pour son action anti-biofilm, ainsi que le cranberry.

Le cranberry a démontré une efficacité et semble être un actif de choix dans notre conseil, en curatif et en préventif, pour tous les âges. Pour potentialiser son effet, il est possible de l'associer avec de la propolis. Le D-Mannose peut également être conseillé, peut-être davantage en préventif qu'en curatif. L'aromathérapie a aussi des bénéfices en traitement et en prévention des cystites récidivantes.

Enfin, les femmes traversent des périodes qui sont plus propices au développement d'infection urinaire, comme la ménopause. Le dérèglement hormonal entraîne une modification de microbiote vaginal et une basification du pH. Pour ces femmes ménopausées, le conseil doit s'adapter en proposant une association de probiotiques et d'œstrogènes. L'avis d'un gynécologue peut être intéressant.

La prise en charge doit être personnelle et le conseil doit s'adapter pour correspondre au mieux à la patiente. Ensuite, il est nécessaire de prendre la patiente dans sa globalité, en prenant en compte les aspects physiques, mentaux et sociaux de la patiente. Pour se faire, le travail en interprofessionnalité est primordial. Enfin, les patients deviennent experts de leurs pathologies, et le rôle du pharmacien est de l'accompagner dans cette démarche, à l'aide d'outils tels que l'éducation thérapeutique.

## Bibliographie

1. Camou F. Comment prendre en charge les infections urinaires à répétition de la femme ménopausée ? Réalités en Gynécologie-Obstétrique [Internet]. 9 avr 2025 [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.realites-gyneco-obstetrique.com/2025/04/10/comment-prendre-en-charge-les-infections-urinaires-a-repetition-de-la-femme-menopausee/>
2. Mrozek N. Infections urinaires récidivantes. Présentation au congrès de la région Rhône Alpes Auvergne. 2015 [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2015/2015-j-inf-rhoalpauv-iu-recidivantes-mrozek.pdf>
3. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 23 oct 2025]. Recommandations Cystite aiguë de la femme. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cystite-aigue-de-la-femme-1566.html>
4. DGS Céline.M, DGS Céline.M. Ministère de la Santé, de l'Autonomie et des Personnes handicapées [Internet]. [cité 13 oct 2025]. FAQ - Réalisation des TROD angine / cystite et dispensation des antibiotiques par les pharmaciens d'officine. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/faq-realisation-des-trod-angine-cystite-et-dispensation-des-antibiotiques-par>
5. Infections urinaires communautaires de l'adulte : diagnostic et antibiothérapie [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recois/infections-urinaires-spilf.pdf>
6. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 mars 2026]. Pyélonéphrite aiguë. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/pyelonephrite-aigue.html>
7. Elsan [Internet]. [cité 2 mars 2026]. Pyélonéphrite : définition, causes, traitements. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-urinaires/pyelonephrite-causes-traitements>
8. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 22 oct 2025]. Infection urinaire - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite.html>
9. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Choix et durées d'antibiothérapies : Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2722827/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapies-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722827/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapies-cystite-aigue-simple-a-risque-de-complication-ou-recidivante-de-la-femme)
10. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* 1 août 2018;48(5):327-58. doi:10.1016/j.medmal.2018.03.005
11. rUTI.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cua.org/sites/default/files/Professional-Development/GP%20SERIES/rUTI.pdf>
12. Kuhn HW, Hreha TN, Hunstad DA. Immune defenses in the urinary tract. *Trends Immunol.* sept 2023;44(9):701-11. doi:10.1016/j.it.2023.07.001 PubMed PMID: 37591712; PubMed Central PMCID: PMC10528756.
13. Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Corre AL. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: *Les infections urinaires* [Internet]. Springer, Paris; 2007 [cité 9 févr 2026]. p. 1-20. Disponible sur: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-48617-3\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-48617-3_1) doi:10.1007/978-2-287-48617-3\_1
14. Savoye-Rossignol L. Epidémiologie des infections urinaires communautaires.
15. Bruyère F, Buendia-Jiménez I, Cosnefroy A, Lenoir-Wijnkoop I, Tack I, Molinier L, et al. Infections des voies urinaires : impact économique de la consommation d'eau. *Prog En Urol.* 1 sept 2015;25(10):590-7. doi:10.1016/j.purol.2015.05.010
16. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* nov 2000;10(8):509-15. doi:10.1016/s1047-2797(00)00072-7 PubMed PMID: 11118930.
17. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* déc 2007;4(12):e329. doi:10.1371/journal.pmed.0040329 PubMed PMID: 18092884; PubMed Central PMCID: PMC2140087.
18. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2004;2004(3):CD001209. doi:10.1002/14651858.CD001209.pub2 PubMed PMID: 15266443; PubMed Central PMCID: PMC7032641.
19. Prescrire Rédaction. Cystites récidivantes. Petite efficacité du cranberry en prévention. *Rev Prescrire.* avr 2024;44(486):294.
20. Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in

- Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* déc 2017;147(12):2282-8. doi:10.3945/jn.117.254961 PubMed PMID: 29046404.
21. Cornelius SA, Basu U, Zimmern PE, De Nisco NJ. Overcoming challenges in the management of recurrent urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* déc 2024;22(12):1157-69. doi:10.1080/14787210.2024.2412628 PubMed PMID: 39387179; PubMed Central PMCID: PMC11634670.
  22. Dobrek D. DRUG-RELATED URINARY TRACT INFECTIONS. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2021;74(7). PubMed PMID: 34459779.
  23. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2014;28(1):1-13. doi:10.1016/j.idc.2013.09.003 PubMed PMID: 24484571.
  24. Rossignol L, Pelat C, Lambert B, Flahault A, Chartier-Kastler E, Hanslik T. A Method to Assess Seasonality of Urinary Tract Infections Based on Medication Sales and Google Trends. *PLOS ONE.* 25 oct 2013;8(10):e76020. doi:10.1371/journal.pone.0076020
  25. Simmering JE, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Erickson BA, Suneja M, Polgreen PM. Warmer Weather and the Risk of Urinary Tract Infections in Women. *J Urol.* févr 2021;205(2):500-6. doi:10.1097/JU.0000000000001383 PubMed PMID: 32945727; PubMed Central PMCID: PMC8477900.
  26. Morgaan HA, Omar HMG, Zakaria AS, Mohamed NM. Repurposing carvacrol, cinnamaldehyde, and eugenol as potential anti-quorum sensing agents against uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Alexandria, Egypt. *BMC Microbiol.* 23 oct 2023;23:300. doi:10.1186/s12866-023-03055-w PubMed PMID: 37872476; PubMed Central PMCID: PMC10591344.
  27. Medqual Ville [Internet]. [cité 16 oct 2025]. Disponible sur: <https://medqualville.antibioreistance.fr/resistances/synthese>
  28. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Gomes CM, Lucon M, Srougi M. The Bacterial Spectrum and Antimicrobial Susceptibility in Female Recurrent Urinary Tract Infection: How Different They Are From Sporadic Single Episodes? *Urology.* 1 sept 2015;86(3):492-7. doi:10.1016/j.urology.2015.05.033
  29. Kwiatkowski P, Sienkiewicz M, Pruss A, Łopusiewicz Ł, Arszczyńska N, Wojciechowska-Koszko I, et al. Antibacterial and Anti-Biofilm Activities of Essential Oil Compounds against New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-1-Producing Uropathogenic *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Antibiotics.* 24 janv 2022;11(2):147. doi:10.3390/antibiotics11020147 PubMed PMID: 35203751; PubMed Central PMCID: PMC8868355.
  30. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-blind, Noninferiority Trial in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med.* 14 mai 2012;172(9):704-12. doi:10.1001/archinternmed.2012.777
  31. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* févr 2017;45(1):33-40. doi:10.1007/s15010-016-0910-2 PubMed PMID: 27234045.
  32. Anatomie descriptive et fonctionnelle des voies urinaires. Editions Ellipses.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729861667\\_extrait.pdf?srsltid=AfmBOorgusD490K15Z-K8uMwmaKWwrG1NzccNPhoia8nlmRzq45hb\\_0T](https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729861667_extrait.pdf?srsltid=AfmBOorgusD490K15Z-K8uMwmaKWwrG1NzccNPhoia8nlmRzq45hb_0T)
  33. Le système urinaire | Association française de la Cystite interstitielle [Internet]. [cité 11 févr 2026]. Disponible sur: <https://asso-afci.org/content/le-syst%C3%A8me-urinaire>
  34. Urologie - Néphrologie [Internet]. [cité 12 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/media/wysiwyg/France/PDF/9782294772917.pdf>
  35. pharmacie M de S Docteur en. Fleurance Nature [Internet]. 2016 [cité 6 mars 2026]. Conseils pour un meilleur confort urinaire féminin. Disponible sur: <https://blog.fleurancenature.fr/conseils-confort-urinaire-feminin>
  36. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 6 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=uroth%C3%A9lium>
  37. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio.* 28 avr 2020;11(2):e00218-20. doi:10.1128/mBio.00218-20 PubMed PMID: 32345639; PubMed Central PMCID: PMC7188990.
  38. HG - Urothélium [Internet]. [cité 12 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HG/general/right/HG-Rev-Urot.htm>
  39. Bolla SR, Odeluga N, Amraei R, Jetti R. [Figure, Benign Urothelial Cells, Histology Nephron, Public Domain, via Wikimedia Commons] [Text] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 12 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540963/figure/article-18355.image.f2/>
  40. Parsons CL. The Role of the Urinary Epithelium in the Pathogenesis of Interstitial

- Cystitis/Prostatitis/Urethritis. *Urology*. 1 avr 2007;69(4):S9-16. doi:10.1016/j.urology.2006.03.084
41. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 6 déc 2025]. La vessie. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bladder/what-is-bladder-cancer/the-bladder>
  42. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=d%C3%A9trusor>
  43. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*. 3 juill 2020;11. doi:10.3389/fmicb.2020.01509
  44. Naji A, Siskin D, Woodworth MH, Lee JR, Kraft CS, Mehta N. The Role of the Gut, Urine, and Vaginal Microbiomes in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection in Women and Consideration of Microbiome Therapeutics. *Open Forum Infect Dis*. sept 2024;11(9):ofae471. doi:10.1093/ofid/ofae471 PubMed PMID: 39247802; PubMed Central PMCID: PMC11378400.
  45. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 9 sept 1993;329(11):753-6. doi:10.1056/NEJM199309093291102 PubMed PMID: 8350884.
  46. Vautrin N, Dahyot S, Leoz M, Caron F, Grand M, Feldmann A, et al. Are Escherichia coli causing recurrent cystitis just ordinary uropathogenic E. coli (UPEC) strains? *Virulence*. 16(1):2444689. doi:10.1080/21505594.2024.2444689 PubMed PMID: 39726097; PubMed Central PMCID: PMC11702935.
  47. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. mai 2015;13(5):269-84. doi:10.1038/nrmicro3432 PubMed PMID: 25853778; PubMed Central PMCID: PMC4457377.
  48. Sgarabotto D, Andretta E, Sgarabotto C. Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): A Review and Proposal for Clinicians. *Antibiot Basel Switz*. 2 janv 2025;14(1):22. doi:10.3390/antibiotics14010022 PubMed PMID: 39858308; PubMed Central PMCID: PMC11762684.
  49. Guay DRP. Contemporary Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Drugs*. 1 juin 2008;68(9):1169-205. doi:10.2165/00003495-200868090-00002
  50. Lila ASA, Rajab AAH, Abdallah MH, Rizvi SMD, Moin A, Khafagy ES, et al. Biofilm Lifestyle in Recurrent Urinary Tract Infections. *Life*. 4 janv 2023;13(1):148. doi:10.3390/life13010148 PubMed PMID: 36676100; PubMed Central PMCID: PMC9865985.
  51. Berry RE, Klumpp DJ, Schaeffer AJ. Urothelial Cultures Support Intracellular Bacterial Community Formation by Uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun*. juill 2009;77(7):2762-72. doi:10.1128/IAI.00323-09 PubMed PMID: 19451249; PubMed Central PMCID: PMC2708588.
  52. Govindarajan DK, Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *Cell Surf*. 1 déc 2022;8:100075. doi:10.1016/j.tcs.2022.100075
  53. Le Bouter A. Infections à *Staphylococcus saprophyticus*. *J Anti-Infect*. 1 mars 2011;13(1):12-9. doi:10.1016/j.antinf.2011.01.002
  54. Whelan S, Lucey B, Finn K. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. *Microorganisms*. 28 août 2023;11(9):2169. doi:10.3390/microorganisms11092169 PubMed PMID: 37764013; PubMed Central PMCID: PMC10537683.
  55. Olson PD, Hruska KA, Hunstad DA. Androgens Enhance Male Urinary Tract Infection Severity in a New Model. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2016;27(6):1625-34. doi:10.1681/ASN.2015030327 PubMed PMID: 26449605; PubMed Central PMCID: PMC4884108.
  56. Sanchez S, Ricca R, Joyner B, Waldhausen JHT. Vesicoureteral reflux and febrile urinary tract infections in anorectal malformations: A retrospective review. *J Pediatr Surg*. 1 janv 2014;49(1):91-4. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.09.031
  57. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Anomalies de la vessie - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-rénales-et-génito-urinaires-congénitales/anomalies-de-la-vessie>
  58. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Infections urinaires sur cathéter (sonde) - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/infections-urinaires/infections-urinaires-sur-cathéter-sonde>
  59. Vaughan MH, Mao J, Karstens LA, Ma L, Amundsen CL, Schmader KE, et al. The urinary microbiome in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. nov 2021;206(5):1222-31. doi:10.1097/JU.0000000000001940 PubMed PMID: 34181466; PubMed Central PMCID: PMC8497440.

60. Tan-Kim J, Shah NM, Do D, Menefee SA. Efficacy of vaginal estrogen for recurrent urinary tract infection prevention in hypoestrogenic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 2023;229(2):143.e1-143.e9. doi:10.1016/j.ajog.2023.05.002 PubMed PMID: 37178856.
61. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2). doi:10.1002/14651858.cd005131.pub2
62. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens.* 16 avr 2016;5(2):36. doi:10.3390/pathogens5020036 PubMed PMID: 27092529; PubMed Central PMCID: PMC4931387.
63. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med.* juill 1971;115(1):1-19. PubMed PMID: 5105794; PubMed Central PMCID: PMC1517922.
64. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* oct 2000;182(4):1177-82. doi:10.1086/315827 PubMed PMID: 10979915.
65. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 8 févr 2026]. IPRATROPIUM TEVA 0,25 mg/1 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ipratropium-teva-0-25-mg-1-ml-sol-p-inhal-p-nebulis-en-recipient-unidose-enfant-87778.html>
66. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 8 févr 2026]. FLECAINIDE BIOGARAN 100 mg cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/flecainide-biogaran-100-mg-cp-sec-84351.html>
67. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 8 févr 2026]. FORXIGA 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>
68. Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NPA, Hoepelman AIM, Rutten GEHM. Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract.* août 2010;27(4):379-85. doi:10.1093/fampra/cmq026 PubMed PMID: 20462975.
69. Gaitonde S, Malik RD, Zimmern PE. Financial Burden of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Time-driven Activity-based Cost Analysis. *Urology.* 1 juin 2019;128:47-54. doi:10.1016/j.urology.2019.01.031 PubMed PMID: 30796990.
70. ANSM [Internet]. [cité 28 oct 2025]. Dossier thématique - Fluoroquinolones. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>
71. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 20 févr 2026]. FOSFOMYCINE BIOGARAN 3 g glé p sol buv en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fosfomycine-biogaran-3-g-gle-p-sol-buv-en-sachet-93676.html>
72. Tóth B, Jávorszky A, Nyirády P, Csupor-Löffler B, Birinyi P, Zhanel G, et al. Bearberry in the treatment of acute uncomplicated cystitis (BRUMI): protocol of a multicentre, randomised double-blind clinical trial. *BMJ Open.* 1 juin 2022;12(6):e057982. doi:10.1136/bmjopen-2021-057982 PubMed PMID: 35750460.
73. Cystites récidivantes - informations SPILF 2021.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-atb/cr-info-2021-1.pdf>
74. bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/documents-pages/bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>
75. Derbré S. Phytothérapie et troubles urogénitaux, sélectionner des produits efficaces et sûrs. *Actual Pharm.* sept 2019;58(588):38-42. doi:10.1016/j.actpha.2019.05.026
76. final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus\_en.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus_en.pdf)
77. Stonehouse W, Benassi-Evans B, Bednarz J, Vincent AD. Whole cranberry fruit powder supplement reduces the incidence of culture-confirmed urinary tract infections in females with a history of recurrent urinary tract infection: A 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* avr 2025;121(4):932-41. doi:10.1016/j.ajcnut.2025.01.022 PubMed PMID: 39863114; PubMed Central PMCID: PMC12002188.
78. Williams G, Stothart CI, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Kidney and Transplant Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 10 nov 2023;2023(11). doi:10.1002/14651858.CD001321.pub7
79. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health.* oct 2013;9(5):10.2217/ahe.13.38. doi:10.2217/ahe.13.38 PubMed PMID: 24391677; PubMed Central PMCID: PMC3878051.

80. Cai T, Cocci A, Tiscione D, Puglisi M, Di Maida F, Malossini G, et al. L-Methionine associated with *Hibiscus sabdariffa* and *Boswellia serrata* extracts are not inferior to antibiotic treatment for symptoms relief in patients affected by recurrent uncomplicated urinary tract infections: Focus on antibiotic-sparing approach. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol*. 30 juin 2018;90(2):97-100. doi:10.4081/aiua.2018.2.97 PubMed PMID: 29974725.
81. Gágyor I, Hummers E, Schmiemann G, Friede T, Pfeiffer S, Afshar K, et al. Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 1 oct 2021;27(10):1441-7. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.032 PubMed PMID: 34111592.
82. Monographie EMA *Arctostaphylos uva-ursi folium* [Internet]. [cité 29 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf)
83. Rahman MdM, Rahaman MdS, Islam MdR, Hossain MdE, Mannan Mithi F, Ahmed M, et al. Multifunctional Therapeutic Potential of Phytocomplexes and Natural Extracts for Antimicrobial Properties. *Antibiotics*. 6 sept 2021;10(9):1076. doi:10.3390/antibiotics10091076 PubMed PMID: 34572660; PubMed Central PMCID: PMC8468069.
84. final-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\_en.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2026]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium-revision-2_en.pdf)
85. Vučić DM, Petković MR, Rodić-Grabovac BB, Stefanović OD, Vasić SM, Čomić LR. In vitro activity of heather [*Calluna vulgaris* (L.) Hull] extracts on selected urinary tract pathogens. *Bosn J Basic Med Sci*. nov 2014;14(4):234-8. doi:10.17305/bjbm.2014.4.40 PubMed PMID: 25428676; PubMed Central PMCID: PMC4333975.
86. callune-vulgaire.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/callune-vulgaire.pdf>
87. VIDAL [Internet]. 2012 [cité 12 avr 2026]. Orthosiphon - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/orthosiphon-stamineus.html>
88. european-union-herbal-monograph-orthosiphon-aristatus-blume-miq-var-aristatus-folium-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-orthosiphon-aristatus-blume-miq-var-aristatus-folium-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-orthosiphon-aristatus-blume-miq-var-aristatus-folium-revision-1_en.pdf)
89. World Gastroenterology Organisation (WGO) [Internet]. [cité 19 févr 2026]. World Gastroenterology Organisation (WGO). Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org>
90. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol*. févr 2013;20(1):6607-14. PubMed PMID: 23433130.
91. Osset J, Bartolomé RM, García E, Andreu A. Assessment of the Capacity of Lactobacillus to Inhibit the Growth of Uropathogens and Block Their Adhesion to Vaginal Epithelial Cells. *J Infect Dis*. 1 févr 2001;183(3):485-91. doi:10.1086/318070
92. Gupta V, Mastromarino P, Garg R. Effectiveness of Prophylactic Oral and/or Vaginal Probiotic Supplementation in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2024;78(5):1154-61. doi:10.1093/cid/ciad766
93. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance. ). OJ L [Internet]. 5 avr 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>
94. de Castro Kroner J, Sommer A, Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients*. 29 mai 2015;7(6):4170-88. doi:10.3390/nu7064170 PubMed PMID: 26035244; PubMed Central PMCID: PMC4488779.
95. Bratchikov O I, Koryagin E A. [Vitamin D and urinary tract infections in women]. *Urologiia*. mai 2025;(2):96-104. PubMed PMID: 40377589.
96. Lelie-van der Zande R, Koster ES, Teichert M, Bouvy ML. Womens' self-management skills for prevention and treatment of recurring urinary tract infection. *Int J Clin Pract*. août 2021;75(8):e14289. doi:10.1111/ijcp.14289 PubMed PMID: 33928723; PubMed Central PMCID: PMC8365691.
97. Prescrire Rédaction. D-mannose en prévention des cystites récidivantes chez les femmes. Pas plus efficace qu'un placebo dans un essai de bon niveau de preuves. *Rev Prescrire*. avr 2025;45(498):296.
98. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for

- recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 2020;223(2):265.e1-265.e13. doi:10.1016/j.ajog.2020.05.048 PubMed PMID: 32497610.
99. Ligon MM, Joshi CS, Fashemi BE, Salazar AM, Mysorekar IU. Effects of aging on urinary tract epithelial homeostasis and immunity. *Dev Biol.* 1 janv 2023;493:29-39. doi:10.1016/j.ydbio.2022.11.003
100. VIDAL [Internet]. [cité 28 oct 2025]. Estriol : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/estriol-1402.html>
101. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods--a review. *Int J Food Microbiol.* 1 août 2004;94(3):223-53. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022 PubMed PMID: 15246235.
102. Chimiotype — Le dictionnaire [Internet]. [cité 17 mars 2026]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Chimiotype>
103. final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-aetheroleum-revision-1\_en.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-aetheroleum-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf)
104. Antibacterial and Anti-Biofilm Activities of Essential Oil Compounds against New Delhi Metallo-β-Lactamase-1-Producing Uropathogenic *Klebsiella pneumoniae* Strains - PMC [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8868355/>
105. Rathinam P, Vijay Kumar HS, Viswanathan P. Eugenol exhibits anti-virulence properties by competitively binding to quorum sensing receptors. *Biofouling.* sept 2017;33(8):624-39. doi:10.1080/08927014.2017.1350655 PubMed PMID: 28792229.
106. Loose M, Pilger E, Wagenlehner F. Anti-Bacterial Effects of Essential Oils against Uropathogenic Bacteria. *Antibiotics.* 25 juin 2020;9(6):358. doi:10.3390/antibiotics9060358 PubMed PMID: 32630444; PubMed Central PMCID: PMC7344393.
107. Chen W, Viljoen AM. Geraniol – A review update. *South Afr J Bot.* 1 nov 2022;150:1205-19. doi:10.1016/j.sajb.2022.09.012
108. Lira. ResearchGate [Internet]. 2025 [cité 8 avr 2026]. (PDF) Antimicrobial activity of geraniol: an integrative review. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/340609151\\_Antimicrobial\\_activity\\_of\\_geraniol\\_an\\_integrative\\_review](https://www.researchgate.net/publication/340609151_Antimicrobial_activity_of_geraniol_an_integrative_review)
109. Miladinović DL, Ilić BS, Kocić BD, Ćirić VM, Nikolić DM. Antibacterial Investigation of Thyme Essential Oil and Its Main Constituents in Combination with Tetracycline. *J Med Food.* 1 août 2015;18(8):935-7. doi:10.1089/jmf.2014.0132
110. Homeo&Care [Internet]. [cité 18 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.homeoandcare.com/treatment/infection-urinaire-chronique?symptoms=terrain-predispose>
111. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 1 févr 2008;Urinary Tract Infections Supplement31:63-7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.018
112. Butler D, Ambite I, Wan MLY, Tran TH, Wullt B, Svanborg C. Immunomodulation therapy offers new molecular strategies to treat UTI. *Nat Rev Urol.* juill 2022;19(7):419-37. doi:10.1038/s41585-022-00602-4
113. Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, Post S van der, Binkley JM, Schwartz DJ, et al. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Prevents Chronic and Recurrent Cystitis. *eBioMedicine.* 1 nov 2014;1(1):46-57. doi:10.1016/j.ebiom.2014.10.011 PubMed PMID: 26125048.
114. Prescrire Rédaction. Cystites récidivantes chez les femmes. *Rev Prescrire.* juill 2025;45(501):518.
115. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 20 févr 2026]. MACROGOL BIOGARAN 10 g pdre p sol buv en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/macrogol-biogaran-10-g-pdre-p-sol-buv-en-sachet-80432.html>
116. Article L6323-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886477/2019-07-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886477/2019-07-27)
117. CNOP [Internet]. [cité 1 avr 2026]. L'exercice coordonné - Les fondamentaux. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/l-exercice-coordonne-les-fondamentaux>
118. Article L1434-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886440/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886440/)
119. Dépistage des cystites simples à l'officine [Internet]. [cité 20 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/dépistage-cystite-officine-pharmacie>
120. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037950611/2019-07-27](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950611/2019-07-27)

121. CNOP [Internet]. [cité 1 avr 2026]. L'exercice coordonné – Officine. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/je-suis-pharmacien-titulaire-d-officine/mon-exercice-professionnel/l-exercice-coordonne-officine>
122. Article L4022-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043827866#](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043827866#)
123. Article R4021-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038395109/2019-04-20](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038395109/2019-04-20)
124. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
125. memo\_bandelettes\_urinaires-pharmacien.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo\\_bandelettes\\_urinaires-pharmacien.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/memo_bandelettes_urinaires-pharmacien.pdf)
126. Phytostandard® Orthosiphon Piloselle - Conseils - PiLeJe Solutions - PiLeJe Solutions [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-orthosiphon-piloselle>
127. Arkopharma [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Arkogélules® Orthosiphon. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-orthosiphon-gelule>

.....	<b>1</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>COMPRENDRE LES CYSTITES RECIDIVANTES : DEFINITIONS, CAUSES ET CONSEQUENCES</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Définitions et épidémiologie</b> .....	<b>3</b>
1.1. Définition d'une cystite aiguë simple .....	3
1.2. Définition d'une infection urinaire à risque de complication .....	3
1.3. Définition d'une cystite récidivante .....	4
1.4. Données épidémiologiques .....	4
1.5. Impact sur la santé publique .....	5
<b>2. Physiopathologie et microbiologie</b> .....	<b>8</b>
2.1. Rappels anatomiques de l'appareil urinaire .....	8
2.1.1. Anatomie .....	8
2.1.2. Histologie .....	9
2.2. Mécanismes de défense de l'hôte .....	11
2.3. Flore urinaire et rôle protecteur du microbiote vaginal.....	11
2.4. Les différentes bactéries impliquées et leur mécanisme infectieux .....	12
2.4.1. Les différentes bactéries impliquées .....	12
a) <i>Escherichia coli</i> .....	12
b) Les autres bactéries.....	14
2.4.2. Colonisation et ascension bactérienne – première étape du mécanisme infectieux..	15
2.4.3. Facteurs de virulence des bactéries uropathogènes.....	15
a) Adhésion et colonisation .....	15
b) Production de toxines – faciliter l'infection .....	17
c) Les sidérophores et la captation du fer .....	18
d) Rôle du biofilm bactérien dans la chronicité et la récurrence .....	18
Le quorum sensing.....	18
Le biofilm .....	19
e) Autres mécanismes de défenses .....	20
<b>3. Facteurs favorisants et causes des récurrences</b> .....	<b>21</b>
3.1. Facteurs intrinsèques .....	21
3.1.1. Facteurs anatomiques et morphologiques.....	21
3.1.2. La ménopause.....	22
3.1.3. Le diabète.....	23
3.2. Facteurs extrinsèques.....	23
3.2.1. Facteurs comportementaux .....	23
3.2.2. Facteurs iatrogènes .....	24
3.2.3. Facteurs psychologiques et comportementaux .....	26
3.3. Déséquilibre de la flore intestinale et vaginale.....	26
<b>4. Conséquences des cystites récidivantes</b> .....	<b>26</b>
4.1. Conséquences médicales.....	26
4.2. Conséquences psychologiques et sociales.....	27
<b>PRISE EN CHARGE DES CYSTITES RECIDIVANTES ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</b> .....	<b>29</b>

<b>1.</b>	<b>Prise en charge allopathique des traitements et conseils associés .....</b>	<b>29</b>
1.1.	Antibiothérapie curative.....	29
1.1.1.	Le protocole de traitement actuel / Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques....	29
1.1.2.	Conseils lors de la délivrance d'antibiotiques.....	32
1.2.	Antibioprophylaxie .....	32
<b>2.</b>	<b>Prise en charge par des approches complémentaires et préventives .....</b>	<b>34</b>
2.1.	Phytothérapie.....	35
2.1.1.	Le cranberry .....	35
2.1.2.	La busserole.....	36
2.1.3.	La bruyère .....	37
2.1.4.	L'orthosiphon .....	38
2.2.	Micronutrition .....	38
2.2.1.	Probiotiques .....	38
2.2.2.	Apports de vitamines.....	41
2.2.3.	D-mannose .....	41
2.2.4.	Œstrogènes .....	42
2.2.5.	Acide hyaluronique.....	44
2.3.	Aromathérapie .....	44
2.3.1.	Intérêt des huiles essentielles pour leur action antibactérienne.....	45
2.3.2.	Intérêt des huiles essentielles pour leur action anti-quorum-sensing .....	45
	a) L'eugénol .....	45
	b) Le carvacrol.....	46
	c) Le thymol.....	46
	d) Le carvacrol et le thymol associés.....	47
	e) Le géraniol .....	47
	f) Autres actifs et huiles essentielles.....	48
	g) Proposition de protocole .....	49
2.4.	Homéopathie.....	49
2.5.	Innovations et nouvelles stratégies .....	51
<b>3.</b>	<b>Rôle et responsabilités du pharmacien d'officine.....</b>	<b>52</b>
3.1.	Conseils hygiéno-diététiques et préventifs .....	52
3.2.	Accompagnement personnalisé .....	54
3.3.	Intérêt de la coordination pluriprofessionnelle .....	54
3.4.	Importance du dépistage pharmaceutique .....	56
<b>4.</b>	<b>Quelles perspectives d'amélioration dans la prise en charge officinale des cystites récidivantes ?.....</b>	<b>56</b>
4.1.	Formation continue .....	56
4.2.	Développement de protocoles officinaux validés .....	57
4.3.	Développement de l'éducation thérapeutique.....	58
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>59</b>
	<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>68</b>
	<b>LEGAY CAMILLE.....</b>	<b>1</b>

## Table des illustrations

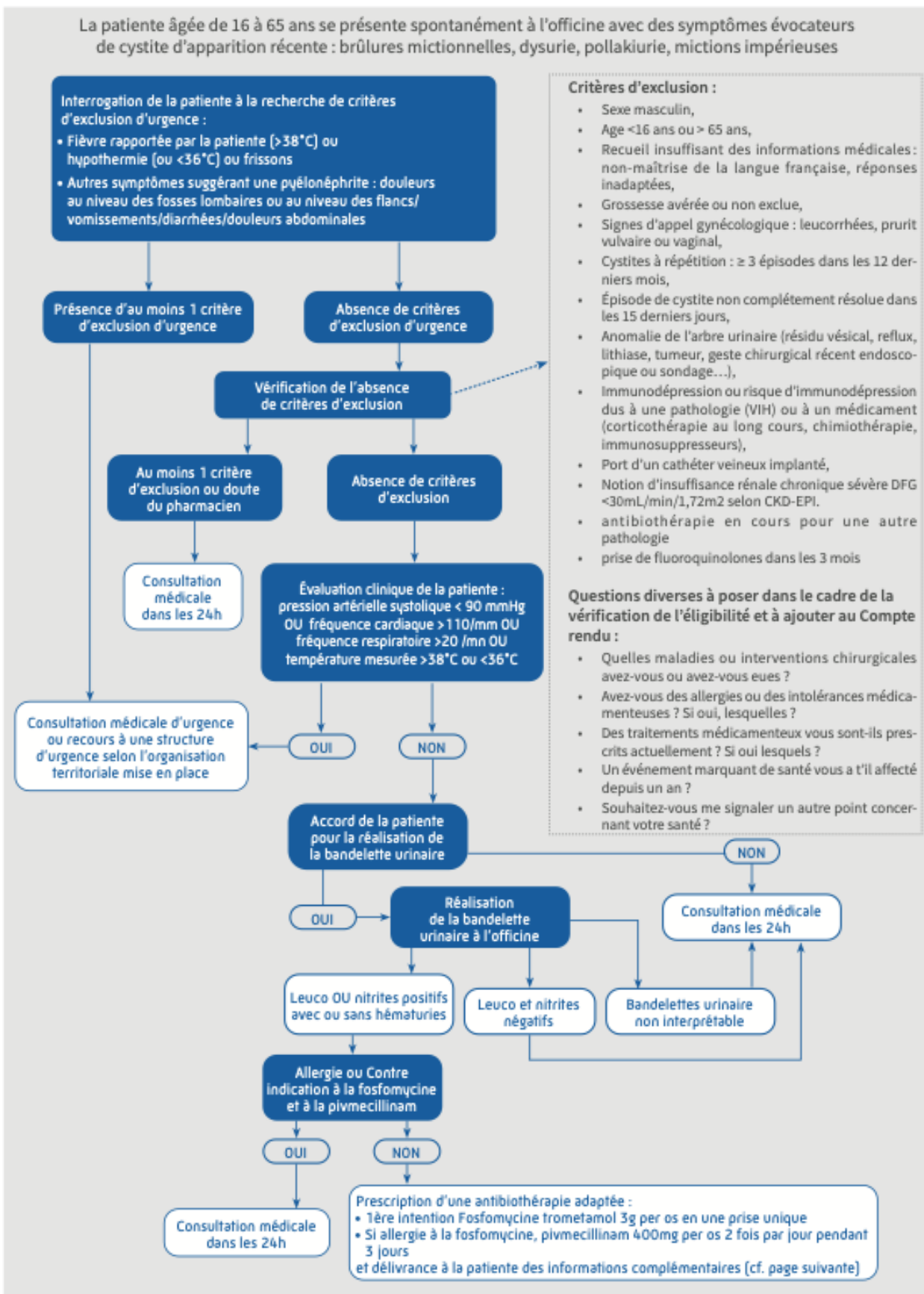
Figure 1 : Capture d'écran du site MedQualVille : évolution de la sensibilité d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques, dans des échantillons d'urine, de 2024 à 2026, chez les femmes, dans le milieu communautaire (27).....	7
Figure 2 : Représentation de l'appareil urinaire féminin (35) .....	8
Figure 3 : Capture d'une coupe au microscope des différentes couches cellulaires de la vessie, issue de Bolla et al. (39).....	10
Figure 4 : Représentation schématique d'UPEC et des différentes adhésines .....	16
Figure 5 : Schéma expliquant le mécanisme d'action du D-mannose.....	42

Table des tableaux

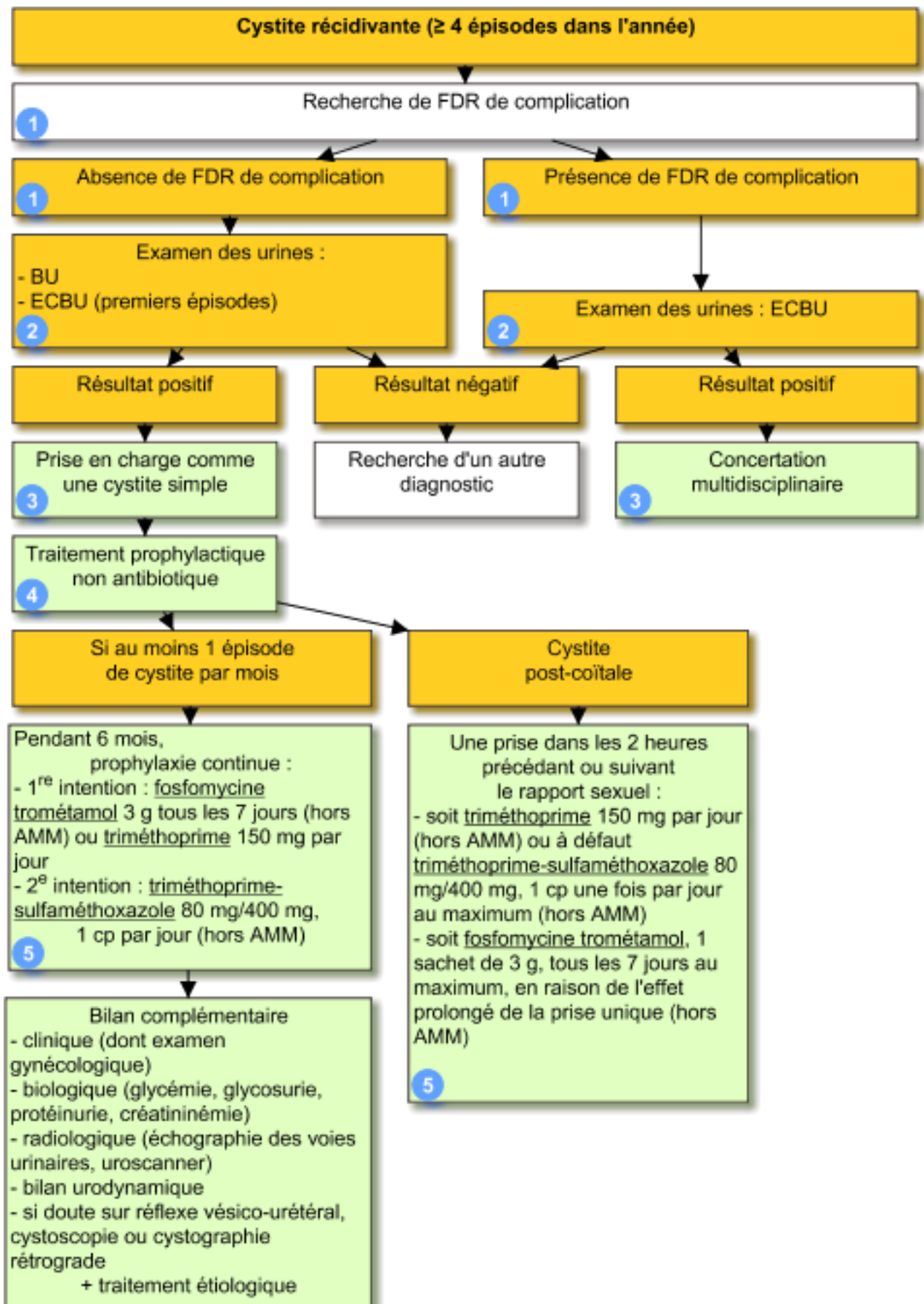
Tableau 1 : Comparaison des taux de résistance d'*E. coli* causant des infections urinaires pour les traitements antibiotiques de la cystite, d'après la SPILF en 2015 (5) .....6

Annexes

**Annexe 1** : Logigramme de prise en charge de la patiente âgée de 16 à 65 ans qui se présente spontanément à l'officine. (125)



**Annexe 2 :** Arbre décisionnel de prise en charge des cystites récidivantes – recommandations VIDAL (3)



### **Annexe 3 :**

Les compositions des différents compléments alimentaires sont détaillées ci-dessous. Ceux utilisés en préventif sont différenciés de ceux conseillés en curatif.

En préventif, on retrouve dans :

- **Uricare® (NHCO) :**
  - o sous forme de PACRAN, poudre de fruit de Cranberry brevetée, à 500 mg par jour.
  - o Associé à de la vitamine C, de l'ortie blanche, un extrait sec de *Boswellia serrata*, et un extrait sec d'*Hibiscus sadbariffa*. (80)
- **Feminabiane CBU (PiLeJe) :**
  - o Cranberry dont 32 mg de PAC.
  - o Associé à des probiotiques : *L. helveticus*, *L. plantarum* (2,5 milliards UFC par comprimé, soit 5 milliards UFC par prise journalière).
  - o Associé à de la cannelle (320 mg d'extrait sec de *Cinnamomum cassia*).
  - o Deux comprimés par jour, pendant 15 jours.
- **CystiPrev® (Aragan) :**
  - o Cranberry dont 72 mg de PAC
  - o Associé à deux souches probiotiques
    - *L. rhamnosus* et *L. helveticus*, dosés à 3 milliards UFC.
  - o Un flacon par jour pendant 10 jours.
  - o L'apport des probiotiques paraît intéressant pour les femmes ménopausées.
- **Arkogélules® cranberry (Arkopharma) :** il s'agit de 600 mg de poudre de baies de canneberge pour deux gélules, qui correspondent à 36 mg de PAC
  - o Une gélule matin et soir, boîte de 22 ou 75 jours.

En curatif, on retrouve dans :

- **Uritis® (NHCO) :**
  - o 36 mg de PAC sont dosées
  - o Associé à du D-mannose (3 g), un extrait sec de cassis, du romarin (feuilles), du pissenlit (racines), échinacée (parties aériennes, soutien du système immunitaire)

- La posologie est de 3 comprimés matin et soir, pendant 2 jours, puis 4 comprimés le matin pendant 2 jours.
- **Duab Fort® (Granions) :**
  - Cranberry dont 36 mg de PAC à partir d'un extrait de canneberge (associé à de la propolis)
  - Associé à du D-mannose (2 g), du zinc et un extrait de bruyère.
  - La posologie est de 1 sachet par jour, pendant 7 jours.
  - Principalement actif si l'infection est due à *E. coli*.
- **CysControl Fort ® (Arkopharma) :**
  - Cranberry dont 36 mg de PAC sont présents
  - Associé à 250 mg de bruyère, 2 g de D-mannose
  - Associé à des probiotiques : *L. reuteri* et *L. plantarum*, 2 milliards d'UFC.
  - Deux sachets rouges par jour et un stick blanc, pendant 5 jours.
  - Pourrait être intéressant pour les femmes ménopausées (présence de probiotiques).
- **Feminabiane CBU Flash® (PiLeJe) :**
  - la bruyère, dosée à 125 mg d'extrait sec de plantes par comprimé, soit 500 mg par jour
  - La posologie est de 4 comprimés par jour, pendant 5 jours
  - Associé à trois huiles essentielles (cannelle, girofle, sarriette des montagnes), cette formule est complète et a une action anti-biofilm.
  - Elle ne contient pas de cranberry.
- **CystiFlash® Aragan :**
  - l'extrait sec de bruyère est présent à hauteur de 355 g par jour.
  - Associé à des extraits secs de busserole, des huiles essentielles de Citron, d'Origan et de Sarriette.
  - Cette formule ne contient pas de cranberry.
  - Deux gélules par jour pendant 5 jours
- **Phytostandard® Orthosiphon Piloselle (PiLeJe) :** la feuille est sélectionnée, pour extraire 100 mg d'orthosiphon dans deux comprimés, correspondant à la prise

journalière. La méthode d'extraction n'est pas précisée, cela ne semble pas correspondre au dosage recommandé par l'EMA. (88,126)

- **Arkogélules® Orthosiphon (Arkopharma)** : il s'agit de poudre de feuille d'orthosiphon, dont le dosage journalier est atteint avec 4 gélules par jour, soit 1300 mg d'orthosiphon par jour. Ce dosage correspond au dosage recommandé en usage traditionnel par la pharmacopée européenne. (88,127)
  
- **ErgyPhilus Intima® (Nutergia)** : *L. acidophilus* (10 milliards UFC), *L. crispatus* (7 milliards UFC), *L. gasseri* (7 milliards UFC), *L. rhamnosus* (4,4 milliards UFC), *B. bifidum*.

# LEGAY Camille

## Physiopathologie et prise en charge des cystites récidivantes

### RÉSUMÉ

Les infections urinaires représentent une des pathologies infectieuses les plus courantes, rencontrées dans le milieu communautaire. Les femmes sont les plus touchées, une femme sur deux connaîtra au cours de sa vie une infection urinaire. Parmi elles, 30 à 40% souffriront de cystites récidivantes, c'est-à-dire au moins 4 épisodes sur 12 mois.

Depuis l'été 2024, le pharmacien d'officine peut prendre en charge une cystite aiguë simple, mais la patiente avec cystite récidivante est exclue. L'objectif de cette thèse est d'améliorer la prise en charge de ces patientes, en approfondissant la connaissance de la physiopathologie de ces infections. Pour cela, une étude bibliographique et une revue de la littérature a été réalisée.

La prise en charge actuelle a été détaillée. Un des défis de la prise en charge est l'action des traitements sur le biofilm, une des causes de récurrence. La prévention est importante, réduisant les récurrences. L'apport de la phytothérapie, de l'aromathérapie, de l'homéopathie permettent de potentialiser l'antibiothérapie et d'avoir une synergie d'action. Parmi les actifs cités, certains se démarquent par leur efficacité comme le cranberry, le D-mannose, les Lactobacilles ou encore le carvacrol et le thymol.

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge est primordial, apportant l'expertise du médicament, les conseils associés et les conseils hygiéno-diététiques. Le pharmacien veille à apporter un conseil adapté à la patiente, dans une prise en charge globale et personnalisée, en travaillant en équipe avec d'autres professionnels de santé.

**Mots-clés :** cystite, cystite récidivante, *E. coli*, biofilm, antibiotique, phytothérapie, aromathérapie.

## Pathophysiology and management of recurrent urinary tract infection

### ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most common infectious diseases encountered in the community setting. Women are the most affected; one in two women will experience a urinary tract infection at some point in her life. Of these, 30 to 40% will suffer from recurrent cystitis, defined as at least four episodes over a 12-month period.

Since the summer of 2024, community pharmacists have been able to manage uncomplicated acute cystitis, but patients with recurrent infections are excluded. The objective of this thesis is to improve the management of these patients by deepening our understanding of the pathophysiology of these infections. To this end, a bibliographic study and a literature review were conducted.

Current management practices were detailed. One of the challenges in management is the effect of treatments on the biofilm, a major cause of recurrence. Prevention is important, as it reduces recurrences. The use of herbal medicine, aromatherapy, and homeopathy helps enhance the effectiveness of antibiotic therapy and creates a synergistic effect. Among the active ingredients mentioned, some stand out for their efficacy, such as cranberry, D-mannose, Lactobacilli, and carvacrol and thymol.

The role of the community pharmacist in patient care is essential, providing expertise on medications, related advice, and guidance on health and nutrition. The pharmacist ensures that the patient receives tailored advice as part of a comprehensive and personalized care plan, working as part of a team with other healthcare professionals.

**Keywords :** recurring urinary tract infection, urinary tract infection, biofilm, antibiotic, phytotherapy, aromatherapy.