

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2021

THÈSE 2021 TOUT 2101

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CONVERT Alexandra

**La cystite récidivante chez la femme : limites de l'antibiothérapie et alternatives
en phytothérapie, aromathérapie et gemmothérapie**

Le 10 décembre 2021

Directeur de thèse : Pr. MARTI Guillaume

JURY

Président : FABRE Nicolas
1er assesseur : MARTI Guillaume
2ème assesseur : COTONAT Mathieu

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1er
octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme ROUSSIN A. Mme	Pharmacologie	Mme REYBIER-VUATTOUT K.	Chimie analytique
SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme	LARGEAUD L.	Immunologie
M.	LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M.	MOUMENI A.	Biochimie
M.	PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme	SALABERT A.S	Biophysique
Mme	TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

À Monsieur Guillaume Marti, pour m'avoir encadrée durant ce travail, merci pour votre réactivité, votre disponibilité et vos précieux conseils. Je vous en suis profondément reconnaissante.

À Monsieur Nicolas Fabre, pour m'avoir fait l'honneur d'être Président de mon jury. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

À Monsieur Christian Roze et son fils Benjamin, je vous dédie ce travail, vous qui m'avez accompagnée depuis mon plus jeune âge. Vous m'avez transmis votre savoir, votre passion pour ce si beau métier, ce fut un réel plaisir et une grande émotion de vous voir à l'œuvre. Toute ma vie, je garderai en tête l'objectif de faire aussi bien que vous.

À Monsieur Mathieu Cotonat, pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir ouvert les portes de votre officine, je n'oublierai jamais votre sens de l'humour et votre bonne humeur malgré la période difficile que nous avons traversé. Vous vous illustrez telle une figure paternelle à mes yeux et je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

À ma famille,

À toi Sigfried, mon frère, qui a toujours été très fier de sa petite « morpionne » de sœur. Merci d'être le petit ange sur mon épaule quand j'ai envie d'écouter le diable, merci de toujours trouver les mots justes et de me transmettre ta sagesse. Je crois avoir entendu de maman que tu m'as toujours voué une grande admiration : elle n'a sans doute pas d'égal à celle que je te porte aujourd'hui.

À vous, Papa et Maman, pour votre soutien indéfectible durant tout ce parcours et Dieu sait que ce ne fut pas chose facile. Vous êtes mes exemples, les âmes les plus brillantes que cette terre ait fait. Je me nourrirai toujours de votre lumière et de ce que vous m'avez inculqué, malgré mon égo qui dira toujours le contraire. Je suis maintenant dans l'océan qu'est la vie d'adulte, et je vous remercie de m'avoir appris à nager. Je vous aime.

À Aloïs, qui a su relever le défi de me tenir tête et à m'encourager dans les moments les plus décisifs de ma rédaction. Te voilà désormais loin de moi tandis que j'écris ces mots : sers bien la mère patrie et reviens-moi vite, la vie est moins pétillante sans toi.

À mes amis pharmaciens et à ces valeureux Pochtrons, merci pour votre présence, ces soirées inoubliables (ou oubliables pour certaines...), ces fous rires, ces instants d'une vie étudiante épanouie, ils n'auraient eu sans aucun doute aucun goût sans vous.

À mes amis, éparpillés aux quatre coins de la France, merci d'avoir été là, dans les bons moments comme les mauvais. Merci d'exister, de marcher constamment à mes côtés, de près ou de loin. Vous me manquez.

À tous mes anciens collègues, Seham, Sophie, Valentin, Jacqueline... Merci de m'avoir partagé votre précieuse expérience, et vos chaleureux sourires. Ce fut un immense honneur et un réel plaisir d'avoir pu travailler à vos côtés.

Enfin, à ma mamie Catherine Pellet, 7 ans que tu es partie et que tu peuples toujours ma vie. J'aime imaginer ô combien tu serais fière de ta petite fille aujourd'hui. Comment ne pas te dédier ceci, toi qui as toujours rempli ce rôle à la perfection. Je ne suis pas de ton sang, mais tu fais partie de mon cœur à jamais.

Liste des abréviations

IU : Infection Urinaire

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

IUR : Infection Urinaire Récidivante

ExPEC : Extra-intestinal pathogen E.Coli

UPEC : Urobacteries pathogen E.Coli

LPS : Lipopolysaccharide

CUP : Chaperon Usher Pathway

CBI : Communautés Bactériennes Intracellulaires

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

CNF-1 : Facteur Nécrosant Cytotoxique 1

NGAL : Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

IgG : Immunoglobuline de type G

SGG : Sialosyl Galactosyl Globoside

DSGG : Disialosyl Galactosyl Globoside

HAS : Haute Autorité de Santé

AFU : Association Française d’Urologie

EAU : European Association of Urology

BU : Bandelette Urinaire

UFC : Unité Formant Colonie

VPN : Valeur Prédictive Négative

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

C3G : Céphasloporines de 3^{ème} Génération

BLSE : Bêta Lactamase à Spectre Etendu

EBLSE : E. coli producteur de Bêta-lactamase à Spectre Etendu

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

SMR : Service Médical Rendu

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

TMP : Triméthoprine

DHFR : Dihydrofolate Réductase

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

DHPS : Dihydroptéroate Synthétase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé Caractéristiques Produit

HPMC : Committee on Herbal Medicinal Products

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

CA : Complément Alimentaire

UV : Ultra-Violets

DER : Drug Extraction Ratio

EMA : European Medicine Agency

PAC : Proanthocyanidines

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

EC : Epicatéchine

ECG : Epicatéchine-3-gallate

EGC : Epigallocatechine

EGCg : Epigallocatechine-3-gallate

HE : Huile Essentielle

TM : Teinture Mère

HV : Huile Végétale

DH : Décimale Hahnemannienne

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des germes uropathogènes, Remic 2015	35
Tableau 2 : Facteurs permettant de reconnaître une cystite récidivante à risque de complication	59
Tableau 3 : Interprétations de l'ECBU	65
Tableau 4 : Prévalence de la résistance chez les isolats de <i>Escherichia coli</i> responsables d'infections urinaires	70
Tableau 5 : Composants du CYS-CONTROL [®] (Arkopharma)	137

Liste des figures

Figure 1 : L'appareil urinaire féminin	22
Figure 2 : Schéma structurel du rein	23
Figure 3 : Schéma d'un néphron	25
Figure 4 : Schéma simplifié des échanges au niveau du néphron	27
Figure 5 : Anatomie du bas appareil urinaire féminin	30
Figure 6 : Schéma de la phase de remplissage vésical	31
Figure 7 : Schéma de la phase de vidange vésicale	32
Figure 8 : Principaux micro-organismes isolés dans les infections urinaires	37
Figure 9 : Schéma de pénétration par voie ascendante des bactéries du rectum vers la vessie chez la femme	38
Figure 10 : Image d'une bactérie <i>E. coli</i> pathogène (rose) adhérant à la surface d'un organoïde colique humain cultivé dans une boîte de culture en laboratoire, observée au microscope électronique	39
Figure 11 : Schéma des structures porteuses et mobiles de la bactérie <i>Escherichia Coli</i>	45
Figure 12 : Interprétation de la bandelette urinaire	61
Figure 13 : Arbre décisionnel de la cystite simple	73
Figure 14 : Arbre décisionnel de la cystite récidivante	83
Figure 15 : Photo des sommités fleuries de <i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull	93
Figure 16 : Bruyère commune, <i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull	93
Figure 17 : Molécule d'arbutine ou arbutoside	95

Figure 18 : Structure moléculaire de base des flavonoïdes : 2-phénylchromen-4-one	96
Figure 19 : Structure moléculaire de base des proanthocyanidols : le flavan-3-ol	97
Figure 20 : Extrait sec concentré de bruyère, Naturactive® Laboratoire Pierre Fabre	98
Figure 21 : Sommités fleuries de bruyère cendrée	100
Figure 22 : Gélules de poudre de fleurs de bruyère cendrée, Laboratoires Arkopharma	101
Figure 23 : Fleurs de <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	102
Figure 24 : Drupes d' <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	103
Figure 25 : Structure moléculaire de l'acide gallique	104
Figure 26 : Gélules de poudre de feuilles de busserole, Laboratoires Arkopharma	106
Figure 27 : Extrait concentré de busserole, Naturactive®, Laboratoires Pierre Fabre	107
Figure 28 : Baies de canneberge, <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton	108
Figure 29 : Structure moléculaire de proanthocyanidine A2	110
Figure 30 : Effet des PACs de la canneberge sur une bactérie type E. coli	111
Figure 31 : Gélules de poudre de baies de cranberry, « Cranberryne® », Laboratoires Arkopharma	113
Figure 32 : Extrait de cranberry, Urisanol, Naturactive®, Laboratoires Pierre Fabre	114
Figure 33 : Baies de genévrier commun, <i>Juniperus communis</i> L.	115
Figure 34 : Structures chimiques de quelques composants du genévrier commun	116
Figure 35 : Calices d' <i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	119
Figure 36 : Molécule de gossypétine	120
Figure 37 : Molécule d'acide protocatéchique	120
Figure 38 : Fleurs d' <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth ou orthosiphon	123
Figure 39 : Médicament traditionnel à base de poudre de feuilles d'orthosiphon, Laboratoires Arkopharma	125
Figure 40 : Fleur d' <i>Hieracium pilosella</i> L. ou piloselle	126
Figure 41 : Structure moléculaire de l'ombelliférone	127
Figure 42 : Baies de <i>Sambucus nigra</i> L. ou sureau noir	130
Figure 43 : Molécule de rutoside	131
Figure 44 : Molécule d'isoquercitroside	131
Figure 45 : <i>Camellia sinensis</i> L. ou théier	133
Figure 46 : Cys-Control Fort®, Laboratoires Arkopharma	136
Figure 47 : GynDelta®, Laboratoire CDD	140
Figure 48 : GynDelta® PC, Laboratoire CDD	141

Figure 49 : Uricare®, Laboratoires NHCO	142
Figure 50 : Schéma légendé du procédé d'extraction des huiles essentielles par distillation à la vapeur d'eau sous basse pression	149
Figure 51 : Tableau d'aide à la dilution des HE	151
Figure 52 : <i>Melaleuca alternifolia</i> , ou tea tree	154
Figure 53 : Schéma général regroupant les principaux composants des HE et leurs propriétés	155
Figure 54 : Fleurs de <i>Satureja montana</i> L. ou sarriette des montagnes	157
Figure 55 : <i>Cinnamomum verum</i> ou cannellier de Ceylan	159
Figure 56 : Fleurs de <i>Corydothymus capitatus</i> ou origan d'Espagne	162
Figure 57 : Fleurs de <i>Thymus vulgaris</i> L. ou thym	165
Figure 58 : Schéma d'une coupe longitudinale d'un bourgeon	169
Figure 59 : Photo du macérat glycéринé sans alcool « Airelle rouge », Laboratoire Herbiolys	173
Figure 60 : Photo d'un bouleau pubescent, <i>Betula pubescens</i> Ehrh.	177
Figure 61 : Macérat glycéринé de <i>Betula pubescens</i> Ehrh., Laboratoire HerbalGem.....	178
Figure 62 : Bourgeons d' <i>Alnus glutinosa</i> L. ou aulne glutineux	179
Figure 63 : Macérat glycéринé d'aulne glutineux, Laboratoire Herbiolys	180
Figure 64 : Macérat glycéринé de <i>Juniperus communis</i> L. ou genévrier	182
Figure 65 : Macérat glycéринé de <i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull des Laboratoires Biogemm	184
Figure 66 : Baies de <i>Vaccinium vitis idaea</i> , ou airelle rouge	185
Figure 67 : Macérat glycéринé de <i>Vaccinium vitis idaea</i> , Laboratoire Herbiolys	186

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	8
Liste des figures	8
Introduction	19
1 Généralités sur les cystites chez la femme	22
1.1 L'appareil urinaire féminin	22
1.1.1 Les reins	23
1.1.2 Les uretères	28
1.1.3 La vessie	29
1.1.4 L'urètre	29
1.1.5 Physiologie de la miction	30
1.2 Physiopathologie de la cystite	32
1.2.1 Classification	33
1.2.2 Symptomatologie	34
1.2.3 Micro-organismes responsables	35
1.2.3.1 Modes de pénétrations dans les voies urinaires	37
1.2.3.2 Facteurs de pathogénicité bactériens : exemple d'Escherichia Coli	38
1.2.3.2.1 Les pili : responsable de l'adhésion à l'épithélium	40
1.2.3.2.2 Les biofilms	41
1.2.3.2.3 Le LPS	42
1.2.3.2.4 La capsule	42
1.2.3.2.5 Les toxines	43
1.2.3.2.6 Les sidérophores	44
1.2.4 Facteurs de risque	45
1.2.4.1 Facteurs intrinsèques	46
1.2.4.1.1 Les hormones	46
1.2.4.1.2 La génétique	47
1.2.4.1.3 L'anatomie	47
1.2.4.1.4 Le groupe sanguin et état sécréteur	48
1.2.4.2 Facteurs liés à l'hygiène de vie	49
1.2.4.2.1 Activité sexuelle et contraception	49
1.2.4.2.2 Transit intestinal	50
1.2.4.2.3 Habitudes vestimentaires	50

1.2.4.2.4	Hygiène intime et protection menstruelle.....	51
1.2.4.2.5	Habitudes urinaires.....	51
1.2.4.2.6	L'hydratation	52
1.2.4.3	Iatrogénie	53
1.2.4.3.1	Sondage urinaire simple	53
1.2.4.3.2	Médicaments.....	53
1.2.4.4	Pathologies.....	55
1.2.4.4.1	Diabète.....	55
1.2.4.4.2	Obésité.....	55
1.2.5	Facteurs protecteurs.....	56
1.2.5.1	L'urine.....	56
1.2.5.2	La flore vaginale	56
1.2.5.3	La réaction inflammatoire.....	57
1.2.5.4	Les substances antimicrobiennes	57
1.2.6	Diagnostic de la cystite aiguë récidivante	58
1.2.6.1	Diagnostic clinique	59
1.2.6.2	Diagnostic biologique	60
1.2.6.2.1	La bandelette urinaire (BU).....	60
1.2.6.2.2	L'ECBU.....	62
1.2.6.2.2.1	Conditions de prélèvement et de transport.....	63
1.2.6.2.2.2	Examen direct : état frais + coloration de Gram	63
1.2.6.2.2.3	Identification de la bactérie par culture	66
1.2.6.2.2.4	L'antibiogramme	66
2	La prise en charge thérapeutique des cystites récidivantes	68
2.1	L'antibiothérapie	68
2.1.1	La résistance bactérienne	68
2.1.1.1	Résistance aux bêta-lactamines : production de bêta-lactamase.....	69
2.1.1.2	Résistance aux autres classes d'antibiotiques	70
2.1.2	Traitement curatif : antibiothérapie probabiliste	71
2.1.2.1	1 ^{ère} intention : fosfomycine-trométamol (Uridoz [®] , Monuril [®]).....	74
2.1.2.2	2 ^{ème} intention : pivmécillinam (Selexid [®]).....	75
2.1.2.3	3 ^{ème} intention.....	76
2.1.3	Traitement prophylactique	76
2.1.3.1	Conseils hygiéno-diététiques	76
2.1.3.2	Antibiotiques prophylactiques	78
2.1.3.2.1	Antibioprophylaxie continue.....	79

2.1.3.2.2	Antibioprophylaxie des cystites post-coïtales	82
3	Traitements alternatifs par les plantes	84
3.1	La phytothérapie.....	85
3.1.1	Définitions et histoire	85
3.1.2	Délivrance de plantes à l'officine et aspects réglementaires.....	86
3.1.2.1	Plantes médicinales et médicaments à base de plantes	86
3.1.2.1.1	Les plantes médicinales.....	86
3.1.2.1.2	Médicaments à base de plantes.....	87
3.1.2.1.2.1	Les médicaments traditionnels à base de plantes	88
3.1.2.1.2.2	Les médicaments dont l'usage est bien établi	89
3.1.2.1.2.3	Les préparations magistrales et officinales	89
3.1.2.2	Les compléments alimentaires	90
3.1.3	Formes galéniques employées.....	91
3.1.3.1	Extrait sec.....	91
3.1.3.2	Extrait mou.....	91
3.1.3.3	Extrait fluide	91
3.1.3.4	Teinture mère	91
3.1.3.5	Tisane	92
3.1.3.5.1	Infusion.....	92
3.1.3.5.2	Décoction.....	92
3.1.4	Exemples de plantes à propriétés antiseptiques	92
3.1.4.1	La bruyère commune	92
3.1.4.1.1	Botanique.....	92
3.1.4.1.2	Drogue végétale.....	94
3.1.4.1.3	Principes actifs et propriétés pharmacologiques	94
3.1.4.1.3.1	Arbutine ou arbutoside	94
3.1.4.1.3.2	Flavonoïdes	95
3.1.4.1.3.3	Proanthocyanidines	96
3.1.4.1.4	Utilisations et posologies.....	97
3.1.4.1.4.1	Tisanes	98
3.1.4.1.4.2	Extrait concentré sec.....	98
3.1.4.1.4.3	Extrait fluide.....	99
3.1.4.1.5	Effets indésirables	99
3.1.4.2	La bruyère cendrée.....	99
3.1.4.2.1	Botanique.....	99
3.1.4.2.2	Drogue végétale.....	100
3.1.4.2.3	Principes actifs et propriétés pharmacologiques	100

3.1.4.2.4	Utilisations et posologies.....	100
3.1.4.2.4.1	Tisanes.....	101
3.1.4.2.4.2	Spécialités pharmaceutiques.....	101
3.1.4.2.5	Effets indésirables	102
3.1.4.3	La busserole	102
3.1.4.3.1	Botanique.....	102
3.1.4.3.2	Drogue végétale.....	103
3.1.4.3.3	Principes actifs et propriétés pharmacologiques	103
3.1.4.3.4	Utilisations et posologies.....	104
3.1.4.3.4.1	Tisanes.....	105
3.1.4.3.4.1.1	Gélules (poudre de feuilles)	105
3.1.4.3.4.2	Extraits secs	106
3.1.4.3.4.3	Teinture mère	107
3.1.4.3.5	Précautions d'emploi et effets indésirables	107
3.1.4.4	La canneberge	108
3.1.4.4.1	Botanique.....	108
3.1.4.4.2	Drogue végétale.....	109
3.1.4.4.3	Propriétés pharmacologiques.....	109
3.1.4.4.4	Utilisations et posologies.....	111
3.1.4.4.4.1	Jus de cranberry	112
3.1.4.4.4.2	Poudre de baies de canneberge.....	113
3.1.4.4.4.3	Extrait de canneberge	113
3.1.4.4.4.4	Tisanes.....	114
3.1.4.5	Effets indésirables et précautions d'emploi	114
3.1.4.6	Le genévrier	115
3.1.4.6.1	Botanique.....	115
3.1.4.6.2	Drogue végétale.....	116
3.1.4.6.3	Propriétés pharmacologiques.....	117
3.1.4.6.4	Utilisations et posologies.....	117
3.1.4.6.4.1	Tisanes	118
3.1.4.6.4.2	Huile essentielle	118
3.1.4.6.5	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	118
3.1.5	Exemples de plantes aux propriétés diurétiques.....	118
3.1.5.1	L'hibiscus.....	118
3.1.5.1.1	Botanique.....	118
3.1.5.1.2	Drogue végétale.....	119
3.1.5.1.3	Propriétés pharmacologiques.....	120

3.1.5.1.4	Utilisations et posologies.....	121
3.1.5.1.5	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	122
3.1.5.2	L'orthosiphon.....	122
3.1.5.2.1	Botanique.....	122
3.1.5.2.2	Drogue végétale.....	123
3.1.5.2.3	Propriétés pharmacologiques.....	123
3.1.5.2.4	Utilisations et posologies.....	124
3.1.5.2.4.1	Tisanes.....	124
3.1.5.2.4.2	Extrait fluide.....	124
3.1.5.2.4.3	Spécialités pharmaceutiques.....	125
3.1.5.2.5	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	126
3.1.5.3	La piloselle.....	126
3.1.5.3.1	Botanique.....	126
3.1.5.3.2	Drogue végétale.....	127
3.1.5.3.3	Propriétés pharmacologiques.....	127
3.1.5.3.4	Utilisations et posologies.....	128
3.1.5.3.4.1	Tisanes.....	128
3.1.5.3.4.2	Extrait fluide.....	128
3.1.5.3.4.3	Teinture mère	129
3.1.5.3.5	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	129
3.1.5.4	Le sureau noir	129
3.1.5.4.1	Botanique.....	129
3.1.5.4.2	Drogue végétale.....	130
3.1.5.4.3	Propriétés pharmacologiques.....	131
3.1.5.4.4	Utilisations et posologies.....	132
3.1.5.4.4.1	Tisanes.....	132
3.1.5.4.4.2	Extrait fluide.....	132
3.1.5.4.5	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	132
3.1.6	Autres plantes pouvant avoir une action	132
3.1.6.1	Le thé vert	132
3.1.6.1.1	Botanique.....	132
3.1.6.1.2	Drogue végétale.....	133
3.1.6.1.3	Propriétés pharmacologiques.....	134
3.1.6.1.4	Utilisations et posologies.....	135
3.1.7	Exemples d'associations de plantes retrouvées à l'officine	136
3.1.7.1	Sous forme de gélules ou comprimés	136
3.1.7.1.1	CYS-CONTROL® (Arkopharma)	136

3.1.7.1.1.1	Action du D-mannose.....	137
3.1.7.1.1.2	Études cliniques réalisées avec CYS-CONTROL Fort®.....	138
3.1.7.1.1.3	Posologie	139
3.1.7.1.1.4	Effets indésirables et précautions d'emploi.....	139
3.1.7.1.1.5	Conclusion.....	139
3.1.7.1.2	GynDelta® (Laboratoire CDD).....	140
3.1.7.1.2.1	GynDelta®	140
3.1.7.1.2.2	GynDelta® PC.....	141
3.1.7.1.3	Uricare® (Laboratoires NHCO).....	142
3.1.7.1.3.1	Etudes cliniques.....	143
3.1.7.1.3.2	Composition et activité.....	144
3.1.7.1.3.3	Posologie et précautions d'emploi	146
3.2	L'aromathérapie	147
3.2.1	Histoire et définition de l'aromathérapie.....	147
3.2.2	Fabrication des huiles essentielles.....	148
3.2.2.1	La distillation à la vapeur d'eau sous basse pression.....	148
3.2.2.2	L'expression à froid	149
3.2.3	Huiles essentielles chémotypées	149
3.2.4	Modes d'administration.....	150
3.2.4.1	Voie orale.....	150
3.2.4.2	Voie cutanée.....	150
3.2.4.3	Par diffusion.....	151
3.2.4.4	Inhalation	151
3.2.5	Contre-indications et précautions d'emploi	152
3.2.5.1	Contre-indications.....	152
3.2.5.2	Précautions d'emploi	152
3.2.6	Les huiles essentielles pouvant être utilisées en cas de cystite	153
3.2.6.1	Tea tree ou Melaleuca alternifolia	153
3.2.6.1.1	Botanique.....	153
3.2.6.1.2	Composition biochimique	154
3.2.6.1.3	Propriétés principales et indications.....	155
3.2.6.1.3.1	Propriétés.....	155
3.2.6.1.3.2	Indications et posologies	155
3.2.6.1.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	156
3.2.6.2	La sarriette des montagnes.....	156
3.2.6.2.1	Botanique.....	156
3.2.6.2.2	Composition biochimique	157

3.2.6.2.3	Propriétés principales et indications	157
3.2.6.2.3.1	Propriétés principales	157
3.2.6.2.3.2	Indications et posologies	158
3.2.6.2.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	158
3.2.6.3	La cannelle de Ceylan	159
3.2.6.3.1	Botanique.....	159
3.2.6.3.2	Composition biochimique	160
3.2.6.3.3	Propriétés et indications	160
3.2.6.3.3.1	Propriétés.....	160
3.2.6.3.3.2	Indications et posologies	161
3.2.6.3.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	161
3.2.6.4	Origan d'Espagne.....	162
3.2.6.4.1	Botanique.....	162
3.2.6.4.2	Composition biochimique	162
3.2.6.4.3	Propriétés et indications	163
3.2.6.4.3.1	Propriétés.....	163
3.2.6.4.3.2	Indications et posologies	163
3.2.6.4.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	164
3.2.6.5	Thym à thymol	164
3.2.6.5.1	Botanique.....	164
3.2.6.5.2	Composition biochimique	165
3.2.6.5.3	Propriétés et indications	165
3.2.6.5.3.1	Propriétés.....	165
3.2.6.5.3.2	Indications et posologies	166
3.2.6.5.4	Contre-indications et précautions d'emploi.....	166
3.2.7	Mélange d'huiles essentielles utilisées en prévention des cystites récidivantes	167
3.3	La gemmothérapie.....	169
3.3.1	Histoire et définition de la gemmothérapie	169
3.3.2	Les différentes formes galéniques et leurs statuts réglementaires	170
3.3.2.1	Le macérat glycéринé dilué au 1 DH	171
3.3.2.2	Le macérat mère glycéринé.....	172
3.3.2.3	Le macérat aqueux	172
3.3.3	Posologie et sécurité d'utilisation	173
3.3.3.1	Posologie.....	173
3.3.3.2	Précautions d'emploi et contre-indications.....	175
3.3.4	Exemples de bourgeons utilisés dans le traitement des cystites.....	176
3.3.4.1	Le bouleau.....	176

3.3.4.1.1	Botanique.....	176
3.3.4.1.2	Propriétés.....	177
3.3.4.1.3	Précautions d'emploi.....	178
3.3.4.1.4	Macérat glycérimé de bouleau pubescent.....	178
3.3.4.2	L'aulne glutineux.....	179
3.3.4.2.1	Botanique.....	179
3.3.4.2.2	Propriétés.....	179
3.3.4.2.3	Précautions d'emploi.....	180
3.3.4.2.4	Macérat glycérimé d'aulne glutineux.....	180
3.3.4.3	Le genévrier.....	181
3.3.4.3.1	Botanique.....	181
3.3.4.3.2	Propriétés.....	181
3.3.4.3.3	Précautions d'emploi.....	181
3.3.4.3.4	Macérat glycérimé de genévrier.....	182
3.3.4.4	La bruyère.....	183
3.3.4.4.1	Botanique.....	183
3.3.4.4.2	Propriétés.....	183
3.3.4.4.3	Précautions d'emploi.....	183
3.3.4.4.4	Macérat glycérimé de bruyère.....	183
3.3.4.5	L'airelle rouge.....	184
3.3.4.5.1	Botanique.....	184
3.3.4.5.2	Propriétés.....	185
3.3.4.5.3	Précautions d'emploi.....	186
3.3.4.5.4	Macérat glycérimé de bourgeons d'airelle rouge.....	186
	Questionnaire.....	188
	Conclusion.....	198
	Bibliographie.....	199

Introduction

Les infections urinaires (IU) sont très fréquentes chez les femmes : il s'agit de la deuxième cause d'infections bactériennes communautaires, affectant, chaque année, 150 millions de personnes dans le monde. Elles sont parmi les infections bactériennes les plus courantes après celles de l'arbre respiratoire (1). On considère que plus d'une femme sur deux connaîtra un épisode de cystite au cours de sa vie (2). Elles touchent environ 15% de femmes chaque année. Parmi elles, plus d'une femme sur quatre ayant vécu un premier épisode de cystite présentent une récurrence dans les 6 mois, certaines ayant 6 infections ou plus dans l'année suivant l'épisode initial (3).

La fréquence des cystites augmente avec l'âge selon 3 pics : l'un au début de la vie sexuelle, au moment de la grossesse et en période post-ménopause (4).

On entend par cystite, une agression de l'appareil urinaire par un ou plusieurs microorganismes engendrant une réponse inflammatoire. Également appelée infection urinaire basse, elle est à distinguer de l'infection urinaire haute (5).

L'infection urinaire basse résulte de l'inflammation des voies urinaires et de la paroi vésicale sans atteinte parenchymateuse, provoquée par une infection bactérienne. Parmi les germes responsables, on retrouve en tête de file les entérobactéries, en particulier *Escherichia Coli*, bactérie responsable de plus de $\frac{3}{4}$ des infections urinaires (6). D'un point de vue clinique, la cystite est caractérisée par des brûlures mictionnelles, une impériosité (besoin irrépressible d'uriner), une pollakiurie (augmentation anormale de la fréquence des mictions sans augmentation du volume mictionnel) sans fièvre (7).

L'infection urinaire haute, quant à elle, implique une colonisation bactérienne plus marquée dans l'arbre urinaire. Elles touchent dans ce cas le rein (pyélonéphrite), ou la prostate chez l'homme (prostatite) et il y aura atteinte parenchymateuse. Le tableau clinique de la cystite accompagné d'hyperthermie et/ou de douleurs lombaires doit alerter immédiatement et pousser à une consultation médicale au plus vite (1).

La confirmation du diagnostic d'infection urinaire repose sur l'identification d'une bactérie au sein des urines, permise par un ECBU.

Il existe 3 types de cystites : la cystite aiguë simple, la cystite aiguë à risque de complication et la cystite récidivante.

Ce sujet a été choisi lors du stage en officine de fin d'études durant le premier confinement dû à la pandémie de la Covid-19 en France, où un grand nombre de femmes se présentaient à l'officine avec le tableau clinique de cystite récidivante, car réticentes à l'idée de consulter un médecin en ce contexte si particulier.

Dans cet ouvrage, et par facilité de compréhension, les termes d'« infection urinaire » ou de « cystite » seront employés pour désigner la même chose, à savoir une cystite.

L'infection urinaire basse entraîne de multiples symptômes pouvant vite altérer la vie quotidienne d'une femme, notamment si l'infection récidive.

Dans le cas des cystites récidivantes, la prise d'antibiotique peut être mensuelle, ce qui soulève une problématique de santé publique assez préoccupante depuis quelques années : l'antibiorésistance, qui potentialise le risque d'échec thérapeutique. Face à ce phénomène d'apparition de résistances acquises des bactéries, se pose la question de traitements alternatifs préventifs et curatifs pouvant agir tout aussi efficacement et ainsi lutter contre l'apparition de cystites récidivantes.

C'est à cet instant que le pharmacien d'officine doit exercer son rôle. En tant que professionnel de santé, il doit reconnaître la cystite récidivante, rappeler les règles hygiéno-diététiques et y associer des alternatives thérapeutiques en traitement préventif ou dès l'apparition des premiers symptômes de récidives. Pour cela, il dispose d'un large choix de possibilités, notamment par le biais de médecines alternatives comme la phytothérapie, l'aromathérapie ou la gemmothérapie. Qui plus est, ces médecines traditionnelles sont de plus en plus appréciées et plébiscitées par la patientèle d'officine qui semble se tourner de plus en plus vers ces médecines naturelles.

Nous décrirons dans une première partie quelques rappels d'anatomie de l'appareil urinaire ainsi que des généralités de sémiologie et de diagnostic clinique de cystite récidivante. Nous y

développerons les facteurs augmentant le risque de récurrence ainsi que les facteurs protecteurs face à cette pathologie. Nous terminerons cette première partie avec les traitements allopathiques, les prescriptions courantes d'antibiotiques, dans le cadre d'un traitement prophylactique ou d'un traitement curatif, ainsi que leurs limites, à savoir les résistances bactériennes et leurs mécanismes d'apparition.

Nous développerons ensuite dans une deuxième partie les diverses alternatives thérapeutiques dont on dispose à l'officine. Il s'agira de la phytothérapie, fondée sur le traitement à base d'extraits de plantes et de principes actifs naturels ; l'aromathérapie, l'usage des huiles essentielles ; la gemmothérapie, pratique à visée thérapeutique usant des tissus embryonnaires végétaux tels que les bourgeons. Nous discuterons de l'intérêt de ces 3 médecines non conventionnelles dans la prise en charge de la cystite récurrente.

1 Généralités sur les cystites chez la femme

1.1 L'appareil urinaire féminin

L'appareil urinaire est l'ensemble des organes qui élaborent et excrètent l'urine afin d'épurer l'organisme des déchets toxiques, tout en maintenant l'homéostasie.

Il se compose des reins qui filtrent le sang et forment l'urine. Elle est recueillie dans les bassinets rénaux, puis passent via les uretères pour ensuite être stockée dans la vessie. Elle est finalement éliminée par l'urètre qui s'abouche par le méat urinaire lors de la miction (8).

On distingue ainsi deux ensembles de l'appareil urinaire : l'appareil supérieur constitué des deux reins et des deux uretères, et le bas appareil constitué de la vessie et de l'urètre (9).

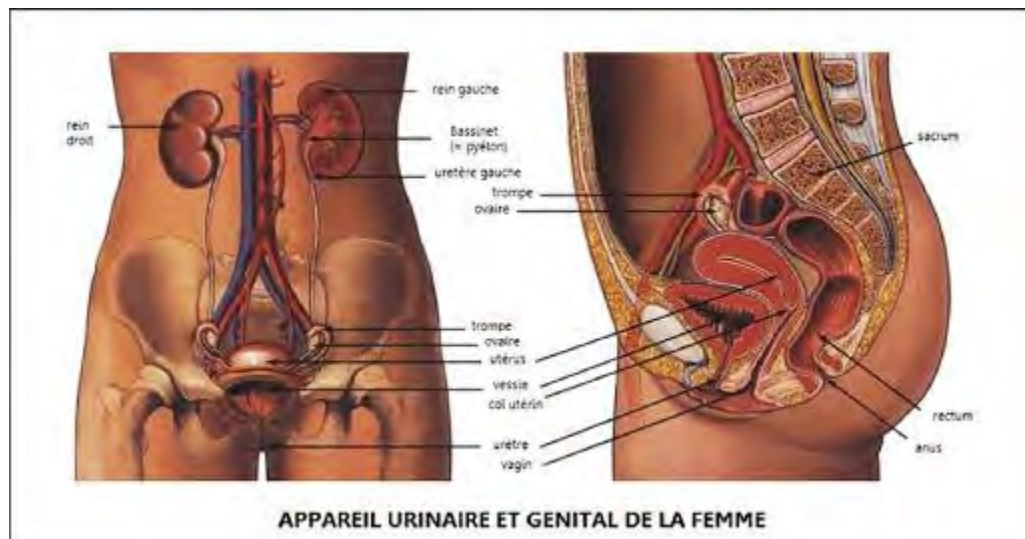


Figure 1 : L'appareil urinaire féminin

Source : <http://uro83.fr/>

1.1.1 Les reins

Les **reins** sont des organes pairs, en forme de haricot, faisant en moyenne chez l'adulte jeune 12 centimètres de longueur, 6 centimètres de large et 3 centimètres d'épaisseur. Ils sont situés dans la région lombaire, de part et d'autre de la colonne vertébrale, contre la paroi postérieure de l'abdomen. La hauteur des reins est proportionnelle à la taille de l'individu. Ils pèsent environ 140 grammes chez l'homme, et 125 grammes chez la femme (10).

Ce sont des organes richement vascularisés : ils sont perfusés par l'artère rénale, provenant de l'aorte abdominale, qui rentre par le hile rénal. La veine rénale quant à elle, sort par le hile rénal et se jette ensuite dans la veine cave inférieure. L'innervation dépend du système nerveux autonome (8).

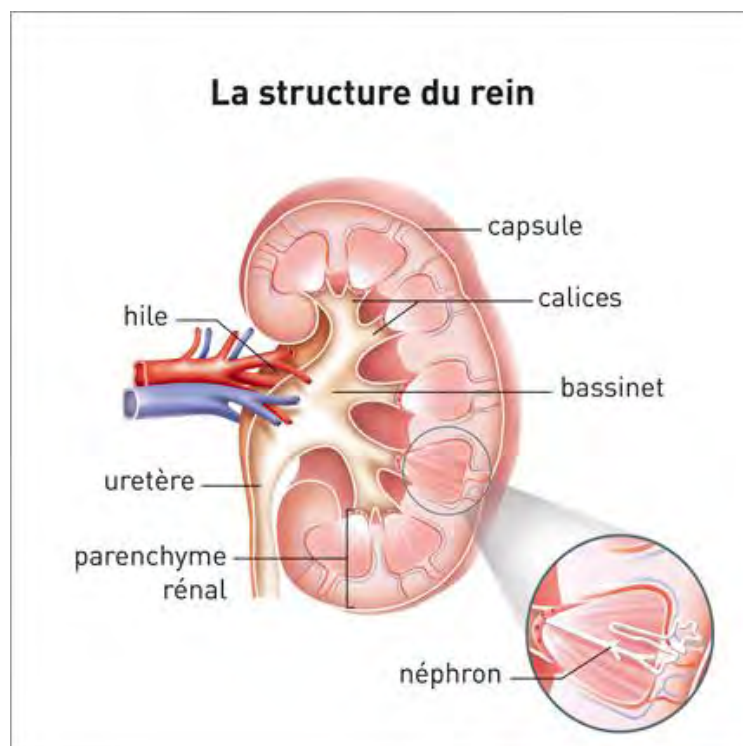


Figure 2 : Schéma structurel du rein

Source : <https://www.e-cancer.fr/>

Le rein se divise en 2 parties :

- Une partie périphérique : le cortex
- Une partie centrale : la médulla, composée des « pyramides de Malpighi » sur lesquelles on retrouve le calice où l'urine est recueillie, avant de s'écouler dans les bassins pour rejoindre les uretères.

Cet ensemble constitue le parenchyme rénal. En périphérie, on retrouve la capsule conjonctive fibreuse, qui sert à protéger le rein. Le parenchyme rénal renferme environ 1 à 1,5 million de néphrons, l'unité fonctionnelle du rein (10).

Le néphron est constitué du glomérule entouré par la capsule de Bowman : cela forme le corpuscule de Malpighi, l'unité de filtration. C'est à cet endroit que la filtration glomérulaire a lieu. Le débit de filtration glomérulaire est de l'ordre de 125 millilitres/minute quand le rein fonctionne correctement, ce qui aboutit à la formation de 180 litres d'urine primitive par jour. Le travail du rein sera de filtrer, réabsorber et sécréter certains composés pour finalement atteindre une diurèse (volume d'urine excrété) de 1 à 2 litres par jour (8).

Le glomérule est formé d'un amas de capillaires sanguins fenêtrés, de cellules mésangiales contractiles, et de cellules épithéliales, les podocytes, qui assurent la constitution d'une membrane basale. L'artériole afférente conduit le sang jusqu'au glomérule qui va filtrer le plasma : sa paroi est perméable à l'eau, aux électrolytes et aux molécules dont le poids est inférieur à 70 kilodaltons. Les cellules sanguines et les grosses protéines ne passeront pas cette barrière, ainsi que les molécules chargées négativement (car la membrane basale est elle aussi chargée négativement). L'ultrafiltrat ou urine primitive ainsi formée va s'écouler dans la capsule de Bowman (11).

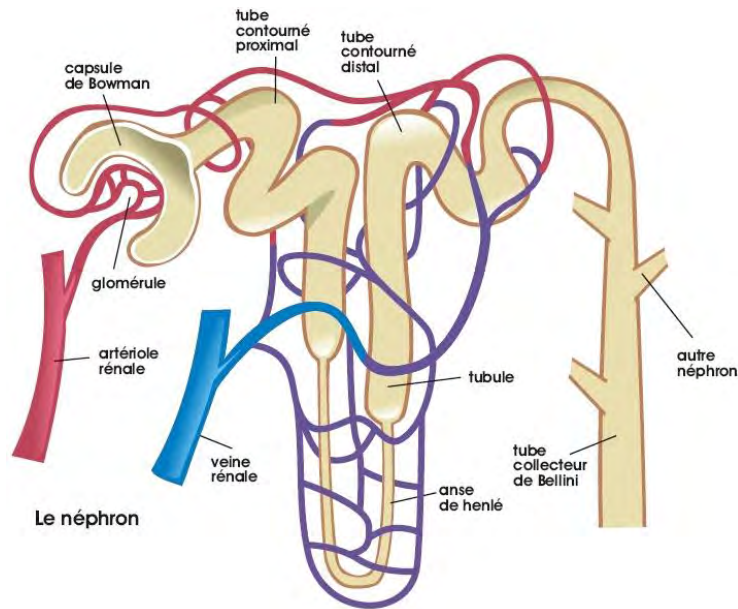


Figure 3 : Schéma d'un néphron

Source : <https://www.cloudschool.org/>

Faisant suite au glomérule, le tubule rénal forme une longue structure canalaire divisée en 4 parties :

- Le tubule contourné proximal : constitué de cellules épithéliales avec une bordure en brosse et de nombreuses microvillosités qui favorisent l'absorption. On assiste à une réabsorption « de masse », de 50 à 100% des substances filtrées : 100% du glucose et des acides aminés, 70% de l'eau, du Na^+ , du K^+ et du Cl^- , et 50% d'urée, de Ca^{2+} et de Mg^{2+} sont réabsorbés. C'est le lieu de la réabsorption tubulaire (8).
- L'anse de Henlé : en épingle à cheveux, elle a la capacité de découpler la réabsorption de l'eau de celle des électrolytes. Elle est constituée de deux branches : une branche descendante fine, où aura lieu la réabsorption de l'eau, et une branche ascendante large où les ions Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} et Mg^{2+} seront réabsorbés activement (12).
- Le tubule contourné distal : c'est le prolongement de la branche ascendante de l'anse, où demeure une réabsorption des électrolytes et une imperméabilité relative à l'eau. C'est un segment sous contrôle hormonal, notamment de la parathormone (PTH) pour la réabsorption du Ca^{2+} ... L'aldostérone va également contrôler la réabsorption de Na^+ et la sécrétion de K^+ . Une fois ce segment franchi, environ 90% des solutés et de

l'eau filtrés sont revenus dans la circulation sanguine. Les substances restantes sont excrétées dans les urines (13).

- Le tube collecteur de Bellini : c'est le site de concentration de l'urine. La première portion est également sous contrôle de l'aldostérone, en revanche la deuxième est surtout sous contrôle de la vasopressine (ADH), hormone antidiurétique qui va moduler la réabsorption de l'eau (11). Les cellules permettent également le contrôle de l'équilibre acido-basique en sécrétant/réabsorbant les H^+ et bicarbonates (HCO_4^-)

L'excrétion de l'urine définitive est donc très variable en fonction des besoins de l'organisme (8). De façon générale, elle est constituée majoritairement d'eau (95%) et de solutés (5%), dans lesquels on retrouve les déchets azotés : l'urée (catabolisme des acides aminés), l'acide urique (catabolisme des bases puriques), la créatinine (dégradation de la créatine phosphate) et des ions. On peut également retrouver dans l'urine des molécules issues du métabolisme de médicaments. L'urine est un liquide stérile, limpide, et jaune (plus ou moins clair en fonction de sa concentration) à l'état physiologique. Son pH oscille entre 4,5 et 8 (14).

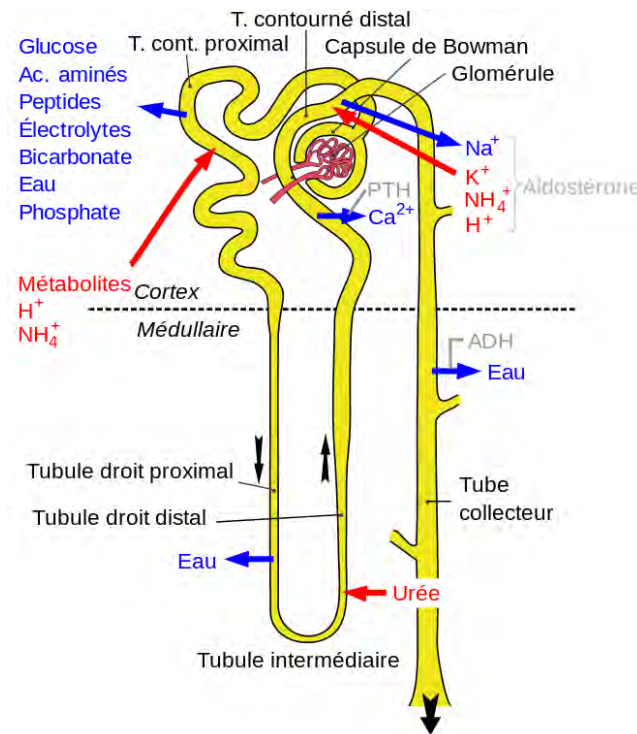


Figure 4 : Schéma simplifié des échanges au niveau du néphron

Source : <https://fr.wikipedia.org/>

Les reins ont par conséquent pour principales fonctions de filtrer le sang et de le débarrasser des déchets métaboliques : cela aboutit à la formation d'urine. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue également un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

Parmi les nombreuses fonctions des reins :

- le maintien de l'homéostasie : ils régulent la composition chimique et hydro-électrique du sang à travers la réabsorption/sécrétion de l'eau et d'électrolytes tels que le sodium, le calcium, le potassium, le chlorure, le phosphate, ou encore les acides aminés et le glucose. Ils participent également au maintien de l'équilibre acido-basique (8).

- des fonctions endocrines :
 - o la synthèse d'érythropoïétine (EPO), qui agit au niveau de la moelle osseuse afin de stimuler l'érythropoïèse (production des globules rouges par la moelle osseuse)
 - o la sécrétion de rénine qui joue un rôle primordial dans la cascade enzymatique du système rénine angiotensine aldostérone : elle transforme l'angiotensinogène en angiotensine I, qui elle-même sera transformée par l'ECA en angiotensine II. La rénine entraîne une augmentation de la pression artérielle.
 - o La synthèse de vitamine D3 : hydroxylation en 1 du 25-hydroxycholécalférol devenant ainsi le 1,25 dihydroxycholécalférol, permettant l'absorption de calcium intestinal et la minéralisation osseuse (11).
- l'élimination des déchets : rôle épurateur des produits azotés, des protéines et leurs métabolites (urée, acide urique), des hormones, des médicaments et leurs métabolites, des substances toxiques (8).

1.1.2 Les uretères

Les **uretères** sont de longs conduits musculaires cylindriques mesurant de 25 à 30 centimètres de long, et présentent un diamètre variant de 3 à 6 millimètres. Au nombre de deux, ils font suite aux bassinets rénaux, et transportent l'urine en traversant une partie de la cavité pelvienne jusqu'à rejoindre la face postérieure de la vessie où elle sera stockée jusqu'à la miction (10). Des mouvements péristaltiques tout le long du trajet permettent à l'urine de progresser vers la vessie (12).

1.1.3 La vessie

Réservoir musculo-membraneux creux situé en arrière de la symphyse pubienne, la **vessie** reçoit l'urine terminale acheminée par l'uretère, et la conserve avant son évacuation. Elle est composée de 2 parties :

- le dôme vésical, ayant la capacité de se distendre afin de recueillir l'urine et de se contracter grâce au détrusor, muscle lisse qui va permettre la miction (15).
- le trigone vésical dans sa partie basale, d'aspect triangulaire, délimité par les deux orifices urétéraux et le col vésical. Son sommet inférieur s'inscrivant en avant du col vésical, constitue le sphincter interne, composé de muscles lisses, sous contrôle du système nerveux autonome (16).

La forme de la vessie dépend de son état de réplétion : vide, elle mesure 6 centimètres de longueur et 5 centimètres de largeur et est aplatie ; pleine, elle devient ovoïde et double ses dimensions. Sur sa paroi se trouvent des tensio-récepteurs stimulés quand la tension de la paroi se modifie. Plus la vessie se remplit et plus l'envie d'uriner se fait ressentir (17).

Sa capacité diffère d'un individu à l'autre, elle varie entre 350 et 700 millilitres d'urine.

1.1.4 L'urètre

L'**urètre** est le conduit musculo-membraneux terminal qui permet d'évacuer l'urine. Il s'étend du col vésical au méat externe urinaire. Il est plus court chez la femme (3 à 4 centimètres) que chez l'homme (environ 20 centimètres) (8), ce qui explique la colonisation des bactéries vers la vessie plus fréquente chez cette dernière. L'urètre féminin est soutenu par la paroi antérieure du vagin.

Au niveau de son tiers moyen, l'urètre est entouré par le sphincter externe, constitué de fibres musculaires striées squelettiques permettant le contrôle volontaire de la miction (16). Les deux sphincters sont normalement contractés quand la vessie est relâchée ce qui empêche le passage de l'urine dans l'urètre.

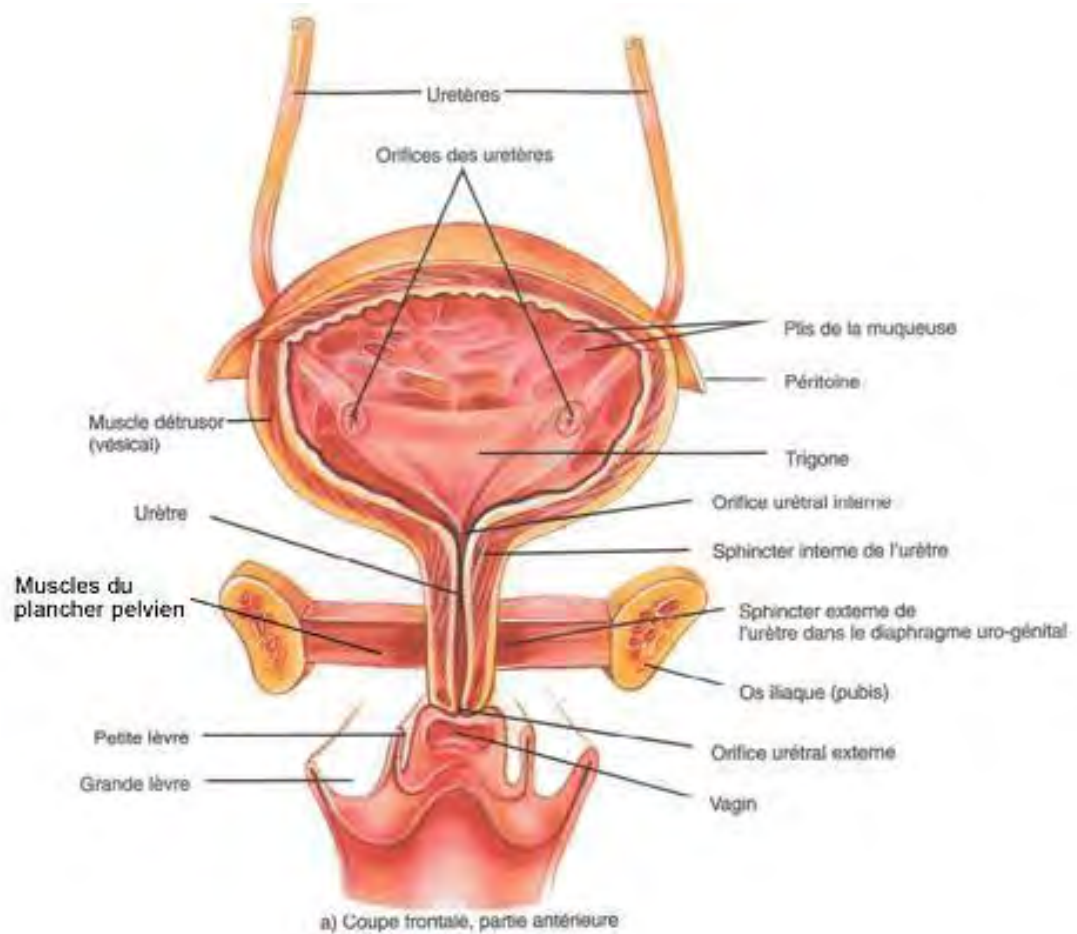


Figure 5 : Anatomie du bas appareil urinaire féminin

Source : <https://www.cloudschool.org/>

1.1.5 Physiologie de la miction

Un cycle mictionnel normal comporte 2 phases : la continence ou phase de remplissage, et la miction ou phase de vidange, dépendant du système nerveux végétatif. C'est une alternance de stockage/miction qui repose sur un équilibre entre les pressions vésicales et urétrales.

Pendant la continence, la vessie se remplit d'urine grâce au relâchement du détrusor permis par le système nerveux sympathique. De par son élasticité, elle se distend au fur et à mesure et les tensio-récepteurs et les fibres nerveuses présentes dans sa paroi relaient l'information sur son niveau de remplissage au système nerveux central. S'en suit un réflexe sympathique provoquant la libération de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses activant les

récepteurs bêta 3-adrénergiques du détrusor qui se relâche, et les récepteurs alpha 1-adrénergiques assurant la contraction musculaire lisse du col et de l'urètre (18). Cela permet de prendre conscience de l'envie d'uriner et de se retenir. On considère que le besoin d'uriner se ressent lorsque la vessie contient 100 à 300 millilitres d'urine (17). Grâce au système nerveux sympathique, le sphincter urétral reste fermé. De plus, le système nerveux somatique garde le sphincter externe contracté ce qui assure la continence.

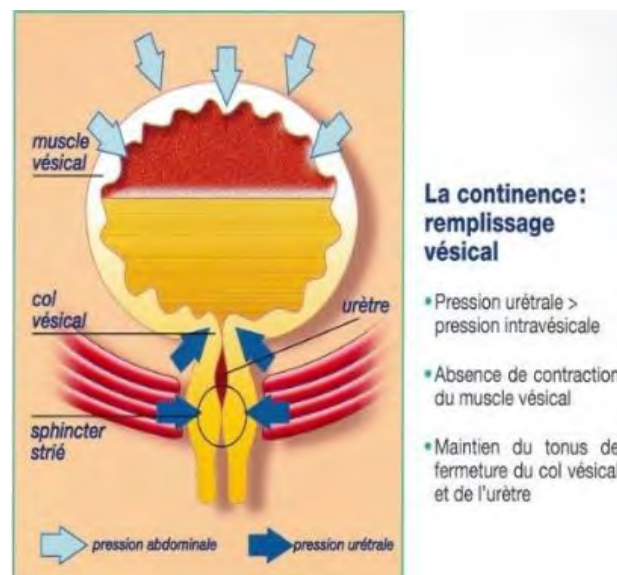


Figure 6 : Schéma de la phase de remplissage vésical

Source : <http://www.urobichat.fr/>

La miction est inhibée par le système nerveux central jusqu'au moment approprié : ce dernier va coordonner les afférences des voies urinaires afin de déclencher la miction. Ainsi, le sphincter externe se relâche sous le contrôle de la volonté et le sphincter urétral se relâche. Par ailleurs, le système nerveux parasympathique déclenche la contraction du détrusor via des fibres cholinergiques et l'ouverture du col vésical (18). Ce réflexe mictionnel a pour point de départ une stimulation des récepteurs de tension du détrusor : la miction résulte donc d'une coordination entre la contraction vésicale et la relaxation du sphincter urétral (16). La pression vésicale – du fait que la vessie soit pleine – est plus importante que la pression urétrale ce qui entraîne la vidange de la vessie (12). Après la phase de miction, le détrusor se relâche de nouveau et le sphincter urétral se contracte.

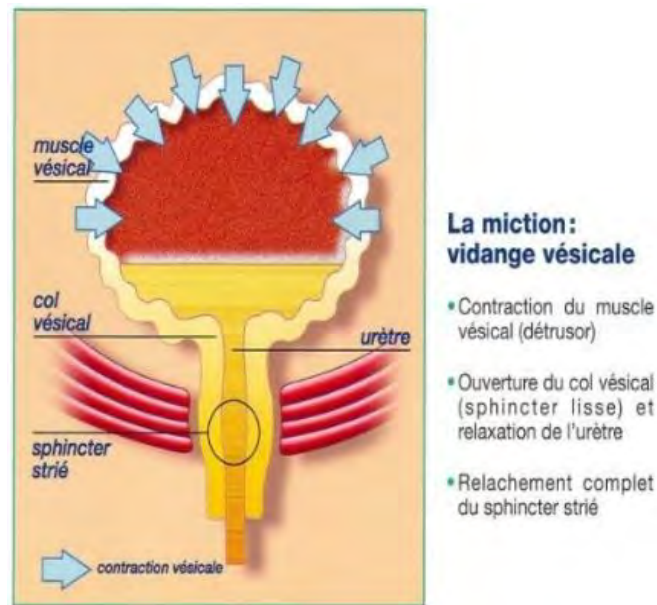


Figure 7 : Schéma de la phase de vidange vésicale

Source : <http://www.urobichat.fr/>

1.2 Physiopathologie de la cystite

L'arbre urinaire est physiologiquement stérile, seul l'urètre distal peut être contaminé par des microorganismes provenant de la flore périnéale, vaginale ou digestive. Lors d'une cystite, par un mécanisme de migration ascendante, les bactéries vont remonter le long de l'urètre et vont atteindre la vessie. Elles vont adhérer à la paroi vésicale ce qui provoque une inflammation de la vessie (4). L'urètre de l'homme étant plus long que celui des femmes, il permet de mieux les protéger de cette migration bactérienne vers la vessie. Également, la proximité de l'urètre des organes génitaux et digestifs chez la femme augmente la fréquence des infections urinaires (19).

A noter qu'une colonisation urinaire aussi appelée bactériurie asymptomatique correspond à une présence significative d'un ou plusieurs microorganismes dans les urines sans manifestations cliniques associées, quel que soit le niveau de leucocyturie (7). Les colonisations urinaires n'évoluent que rarement vers des infections urinaires, c'est pourquoi il n'y a pas d'indication à les traiter chez la femme jeune et en bon état général de santé (4).

1.2.1 Classification

Il existe 3 types de cystites qu'il est nécessaire de distinguer.

- La **cystite aiguë simple**, qui touche le sujet immunocompétent, non gravidique, sans terrain particulier ni anomalie de l'arbre urinaire, et sans antécédents d'infection urinaire dans les trois mois précédents. Bénigne et sans risque de complication, elle disparaît après la prise du traitement approprié.
- La **cystite à risque de complication**, chez le sujet présentant au moins un des facteurs de risque de complication suivants, redéfinis par la SPLIF en 2017 (20) :
 - o Grossesse
 - o Immunodépression grave
 - o Sexe masculin
 - o Sujet âgé : Patient de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité (critères de Fried¹)
 - o Insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 millilitres/minute)
 - o Toute anomalie fonctionnelle ou organique de l'appareil urinaire (lithiase, tumeur, reflux, résidu vésical, acte récent...)

Le diabète, qu'il soit de type I ou II, n'est pas un facteur de risque de complication.

- La **cystite récidivante**, qui est une cystite aiguë simple mais dont la survenue est d'au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs (4).

C'est sur cette dernière que nous approfondirons l'analyse : la cystite récidivante sans risque de complication, touchant une femme entre 15 et 75 ans (ou 65 ans si présence des critères de Fried) non gravidique. Toutefois, seules les cystites récidivantes sans facteur de risque de complications seront abordées ici.

¹ Critères de Fried : perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, fatigue/faiblesse, activité physique réduite

Parmi les IUR, il est important de savoir distinguer la **rechute** de la **réinfection**.

La **rechute** correspond à la réapparition de l'infection par le même germe, que l'on croyait guérie après un traitement adéquat, moins de deux semaines après l'arrêt du traitement.

La **réinfection**, quant à elle, est une nouvelle infection avec un germe identique ou différent, qui survient plus de deux semaines après l'arrêt du traitement. Les réinfections sont deux fois plus fréquentes que les rechutes (21).

1.2.2 Symptomatologie

La cystite est définie par la présence de signes fonctionnels urinaires témoignant de l'atteinte vésico-urétérale en l'absence de fièvre, frissons, et lombalgies. Tout tableau clinique similaire accompagné de fièvre supérieure à 38°C et/ou de douleurs lombaires doit orienter le diagnostic vers une pyélonéphrite, qui requiert une prise en charge médicale (5).

Divers symptômes peuvent se manifester lors d'un épisode de cystite, mais de façon générale, les SFU suivants altèrent rapidement le confort mictionnel :

- Les **brûlures** et les **douleurs mictionnelles**, qui peuvent se ressentir avant, pendant et après la miction.
- L'**impériosité**, dite également urgenturie, correspondant à un besoin urgent, soudain et irrépressible d'uriner.
- La **pollakiurie**, caractérisée par une envie fréquente d'uriner sans augmentation du volume mictionnel.
- L'hématurie macroscopique : on peut parfois observer du sang dans les urines dans environ 30% des cas, et cela ne constitue pas un signe de gravité de l'infection (4).

D'autres symptômes peuvent également être retrouvés dans le tableau clinique tels que la dysurie (difficulté à uriner), la pesanteur pelvienne (douleur sus-pubienne) (19) ou la pyurie (troubles des urines voire urines malodorantes) (2).

1.2.3 Micro-organismes responsables

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception de l'urètre distal qui est colonisé par une flore périnéale : on peut y retrouver des micro-organismes de la flore cutanée, digestive et génitale de la femme.

Les germes uropathogènes sont classés en plusieurs groupes en fonction de leur niveau de pathogénicité (Tableau 1) (22) :

<u>Groupe 1</u>	<u>Groupe 2</u>	<u>Groupe 3</u>	<u>Groupe 4</u>
Bactéries uropathogènes même avec une faible bactériurie (seuil de significativité $\geq 10^3$ UFC/millilitre)	Bactéries uropathogènes sur terrain prédisposant, impliquées dans les infections nosocomiales (seuil de significativité $\geq 10^3$ UFC/millilitre (homme) $\geq 10^4$ UFC/millilitre (femme))	Bactéries peu uropathogènes et peu impliquées en pathologie (seuil de significativité $\geq 10^5$ UFC/millilitre)	Bactéries de la flore urétrale ou génitale, à considérer comme contaminants
E.Coli	Entérobactéries autres que E.Coli (Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis)	Staphylocoques à coagulase négative autres que Staphylococcus saprophyticus	Bifidobacterium spp.
Staphylococcus saprophyticus	Pseudomonas aeruginosa	Streptococcus agalactiae	Gardnerella vaginalis
	Staphylococcus aureus	Oligella urethralis	Lactobacillus spp
	Enterocoques	Stenotrophomonas maltophilia	Streptocoques alpha-hémolytiques autres que Streptococcus pneumoniae
	Corynebacterium glucuronolyticum et urealyticum	Aerococcus urinae	Bacilles coryneformes autres que Corynebacterium glucuronolyticum et urealyticum
		Acinetobacter spp.	
		Pseudomonas spp. autre que Pseudomonas aeruginosa	

Tableau 1 : Classification des germes uropathogènes, Remic 2015 (22)

En termes d'agents étiologiques des cystites, les germes retrouvés sont assez divers, mais on retrouve en majorité les entérobactéries avec en tête de liste *Escherichia Coli*, à l'origine de 75 à 90% des infections urinaires communautaires non compliquées (1). D'autres entérobactéries peuvent être mises en cause comme *Klebsiella pneumoniae* (3 à 6%), *Enterococcus spp* (5 à 6%) et *Proteus Mirabilis* (3 à 5%) (23).

Staphylococcus saprophyticus, commensal de la peau et des voies génitales, est presque exclusivement responsable de cystites, surtout chez la femme jeune de 15 à 30 ans où cette bactérie est la plus souvent isolée (environ 5% des cas) (7). Dans cette catégorie d'âge, elle peut être responsable de 10% des cas de cystites (24).

Dans le cadre de la cystite récidivante, nous retrouvons les mêmes bactéries, mais pas en mêmes proportions : la proportion d'infections causées par *E. coli* diminue (65% des cas) et en parallèle, on observe l'apparition de souches bactériennes habituellement peu virulentes sur un appareil urinaire normal (4).

Il est à noter qu'en milieu hospitalier ou chez les patients ayant une anomalie des voies urinaires et/ou sondés, les agents étiologiques sont les mêmes mais dans une proportion différente que pour les infections communautaires. *E. coli* reste toujours en tête de liste mais n'est responsable que dans environ 40% des infections urinaires basses, les autres bactéries responsables sont dites opportunistes, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, des entérobactéries autres que *E.Coli* (7), *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*... Ces germes sont responsables de moins de 1% des infections urinaires communautaires et voient leurs proportions évoluer chez les patients hospitalisés (23).

Tableau 9 : Principaux microorganismes isolés dans les infections urinaires				
Espèces	IU communautaires		IU nosocomiales	
	Femmes de 15 à 65 ans	Tous patients		
	%	Données cumulées	Sans sonde (%)	Avec sonde** (%)
<i>Escherichia coli</i>	75-80	66-75	40	25
<i>Proteus spp</i>	4-5	4-6	7	7
<i>Klebsiella spp</i>	2-3	4-5	10	10
<i>Enterobacter spp</i>	1	1-2	2,5	5
<i>Citrobacter spp</i>	1-2	1-2	2,5	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5	0,5-3	4	10
<i>Acinetobacter spp</i>	0,1	0,2	< 1	1
<i>Enterococcus spp</i>	2-4	3-8	16	13
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2-4	2-3	2,5	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	0,5-1	3	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> *	1-4*	2	< 1	< 1
Autres <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	1	2	3	2
<i>Candida spp</i>	0,5	2	7	16

* *Staphylococcus saprophyticus* peut dépasser 10% des isolats chez les femmes de 15 à 20 ans

** Sondage urinaire de courte durée (< 30 jours) dans plus de 90% des cas.

Source REMIC 2010.

Figure 8 : Principaux micro-organismes isolés dans les infections urinaires

Source : REMIC 2010, <https://microbiologiemedicale.fr/>

1.2.3.1 Modes de pénétrations dans les voies urinaires

La cystite est due à la contamination d'une bactérie dans la vessie ainsi qu'à sa colonisation au sein de celle-ci, qui provoquera une réponse inflammatoire. Selon la voie de contamination, l'origine de la bactérie sera différente. Les voies de contamination pour les pathogènes sont de deux types :

- Par voie ascendante : c'est le principal mode de pénétration des pathogènes (97%).

La proximité des régions rectales et vaginales avec l'urètre favorise la colonisation périnéale des bactéries de la flore rectale, vaginale et cutanée. De là, elles colonisent l'urètre distal, remontent le long de l'urètre, et atteignent la vessie où elles vont pénétrer dans les cellules urothéliales et y proliférer (25). Les IUR pourraient s'expliquer par la persistance de ces bactéries au sein des cellules urothéliales.

Afin de lutter contre cette colonisation, le courant urinaire permet de ramener les bactéries au point de départ à chaque miction. C'est pourquoi il est souvent conseillé

de boire de l'eau en grande quantité dès les premiers symptômes d'IU, afin d'accentuer cet effet de chasse.

- Par voie descendante ou hémotogène : lors d'une bactériémie ou une septicémie, la bactérie provient d'un foyer infectieux distant, et va diffuser via le sang jusqu'au rein et ensuite la vessie. On ne retrouve pas les mêmes germes que dans la voie ascendante (Staphylocoques et levures type Candida (26)). C'est la voie la plus rare, et se produit lorsqu'il y a présence de lésions du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale (7).

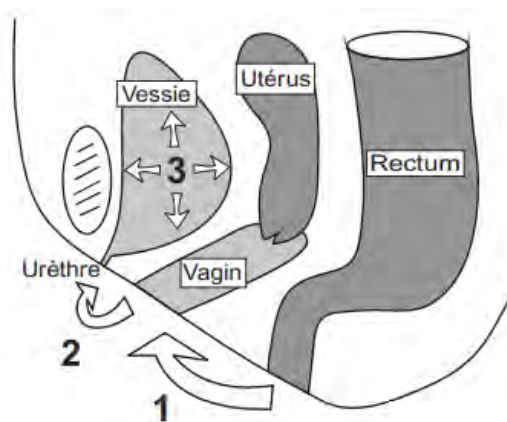


Figure 9 : Schéma de pénétration par voie ascendante des bactéries du rectum vers la vessie chez la femme

Source : Abord clinique en Urologie, CORTESSE Ariane et LE DUC Alain, 2006 (27)

1.2.3.2 Facteurs de pathogénicité bactériens : exemple d'*Escherichia Coli*

Escherichia Coli, ou colibacille, est un bacille à Gram négatif, mobile, aéro-anaérobie facultatif appartenant à la famille des Entérobactéries, possédant une nitrate réductase et une capsule. C'est un commensal de la flore digestive humaine et animale qui ne provoque pas de maladie à l'état physiologique. (28) Cependant, dans certaines circonstances, *E. coli* peut exprimer son potentiel pathogène, au niveau du tractus gastro-intestinal ou ailleurs : on classe

alors ces souches d'E. coli pathogène extra-intestinal (ExPEC). Parmi les ExPEC, les principaux agents pathogènes mis en cause dans les infections urinaires communautaires, notamment récidivantes, sont les UPEC (29) pour environ 80 à 90% des cas (30).

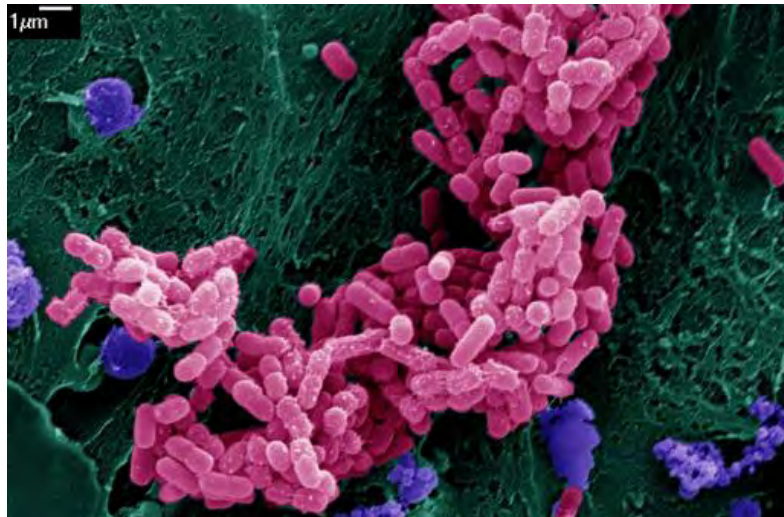


Figure 10 : Image d'une bactérie E. coli pathogène (rose) adhérant à la surface d'un organoïde colique humain cultivé dans une boîte de culture en laboratoire, observée au microscope électronique

Source : <https://blogs.bcm.edu>

Il existe 4 groupes phylogénétiques d'UPEC : A, B1, B2, D. Les souche B2 et D coderaient un nombre plus important de gènes de facteurs de virulence, et seraient donc associées à la persistance d'IUR (31).

E. coli uropathogène se différencie d'E. coli pathogène intestinal par son acquisition de gènes codant pour de nombreux facteurs de virulence qui facilitent la croissance bactérienne et permettent des interactions spécifiques dans les voies urinaires de l'hôte (32). Qu'ils soient structuraux (capsule polysaccharidique, LPS, pilis, adhésines, flagelle) ou sécrétés (toxines, sidérophores), ces facteurs de virulence sont tous impliqués à différentes échelles dans le processus de pathogénèse : adhésion à l'épithélium urinaire, croissance bactérienne, traversée de la barrière urinaire vers la circulation sanguine, résistance au système immunitaire, formation de biofilm... (33)

1.2.3.2.1 Les pili : responsable de l'adhésion à l'épithélium

L'habilité des UPEC à adhérer à la surface des cellules urothéliales représente un facteur déterminant de leur pathogénicité puisqu'il permet ensuite la colonisation des bactéries dans la vessie.

Les structures permettant l'adhésion à l'épithélium sont portées par des pili ou fimbriae. Ce sont de fins appendices protéiques ancrés à la membrane externe de la paroi bactérienne. Les souches UPEC codent généralement pour une grande variété de pili, assemblés par la voie chaperon-huissier, appelés pili CUP.

La partie terminale du pilus correspond à l'adhésine. C'est elle qui médie la spécificité de liaison entre elle et son récepteur. Il existe plusieurs pili portant chacun son adhésine spécifique, et *E. coli* a la capacité d'en exprimer plusieurs. Cependant, nous avons retenu dans cet ouvrage les pili P et les pili de type 1, les deux pili CUP majeurs ayant des rôles bien établis dans la pathogenèse des infections urinaires (34) : les pilis de type 1 dans la colonisation de la vessie et les pilis de type P dans l'invasion du parenchyme rénal (33).

- Pili de type 1 (ou pili Fim) : son adhésine FimH, codée par le gène *FimH*, se lie spécifiquement aux récepteurs mannosylés (N-glycanes mannosylés) retrouvés à la surface des cellules épithéliales de la vessie et du tractus gastro-intestinal notamment (33). Les pilis de type 1 sont hautement conservés et très communs parmi les UPEC. Présents dans plus de 85% des UPEC, ils sont considérés comme l'un des facteurs de virulence les plus importants impliqués dans l'apparition d'une infection urinaire (32).
- Pili de type P (ou Pap pili) : son adhésine PapG, codée par le gène *PapG*, se lie à un récepteur polysaccharidique, un résidu disaccharide D-Gal-D-Gal des glycosphingolipides membranaires des cellules urothéliales rénales. Ces fimbriae de type P sont impliqués dans 70 à 90% des pyélonéphrites et dans 30 à 50% des cystites (33).

Dans le cadre des cystites récidivantes, ce sont les pili de type 1 qui sont le plus souvent incriminés (35) et dans une moindre mesure, les pili de type P (33).

La liaison médiée par FimH avec les résidus mannosylés des cellules de la vessie est de faible affinité dans des conditions statiques, tandis que les forces de cisaillement induites par un flux urinaire rapide induisent une conformation de liaison à haute affinité, ce qui empêche l'expulsion bactérienne dans le flux d'urine. En l'absence de l'adhésine FimH, l'épithélium est généralement capable d'éliminer *E. coli* par le biais de la réponse immunitaire cellulaire (34).

Les pilis bactériens vont ainsi permettre aux bactéries *E. coli* d'adhérer à l'urothélium et résister au flux urinaire, de coloniser les cellules urothéliales et d'y être internalisées, échappant ainsi à la réponse immunitaire innée (36), où elles peuvent se multiplier et ainsi former des CBI de type biofilm. Ce biofilm leur permettra de persister au niveau de la vessie et de pouvoir résister plus facilement aux traitements antibiotiques et aux défenses immunitaires de l'hôte.

D'autres adhésines ont été identifiées chez UPEC mais sont moins connues et dont le rôle reste encore à déterminer. Parmi elles, l'adhésine UclD, portée par le pilus de type F17, retrouvée de façon importante à partir d'isolats d'infections urinaires provoquant une récurrence (34).

1.2.3.2.2 Les biofilms

Une fois l'étape de l'adhésion terminée, UPEC pénètre dans le cytosol des cellules paraplumiées superficielles qui tapissent la lumière de la vessie, s'y multiplient, et forment ainsi des CBI qui vont se comporter comme un biofilm.

Le biofilm a la particularité de présenter une matrice extracellulaire qui peut être composée de protéines, de polysaccharides et/ou d'ADN. La composition de la matrice du biofilm diffère entre les différentes espèces de bactéries ; des protéines (curli et fimbriae) et des polysaccharides se trouvent dans la matrice des biofilms formés par *E. coli*. Ces curli sont des appendices de surface bactériens sécrétés par UPEC et servent de base structurelle lors de l'élaboration du biofilm (37).

Les CBI contenues dans les cellules de la vessie, une fois maturées, vont sortir de la cellule et se disperser pour coloniser d'avantage de surface (38). En parallèle, les bactéries doivent faire face à la réponse immunitaire de l'hôte, qui va recruter notamment des PNN et des monocytes et enclencher la phagocytose. Cette réponse immunitaire expose l'épithélium sous-jacent à une exfoliation, laissant les cellules immatures qui le composent exposées et plus sensibles à l'infection (34). Les UPEC peuvent donc envahir ces cellules immatures, et de cette façon, se rendre moins accessibles et moins sensibles aux antibiotiques et au système immunitaire. Ces réservoirs de bactéries quiescentes vont pouvoir ré-infester la vessie plus tard : ces réservoirs bactériens présents dans le sous-épithélium peuvent donc expliquer le phénomène de cystites récidivantes et de résistances aux antibiotiques (30). La présence de CBI a d'ailleurs été démontrée dans de nombreux sédiments urinaires d'humains souffrant d'infections urinaires aiguës et récurrentes (38).

1.2.3.2.3 Le LPS

Présent chez toutes les parois bactériennes des bactéries à Gram négatif, le lipopolysaccharide (LPS) est une grosse molécule aux propriétés amphipathiques. Il est composé d'un lipide A, d'un polysaccharide appelé antigène O, et d'un noyau (30).

Les constituants structurels du LPS interviennent dans de multiples aspects du cycle de vie de l'UPEC, notamment la capacité de coloniser la vessie, de former des réservoirs bactériens et de susciter des réponses immunitaires innées et adaptatives (39).

Le LPS offre une résistance aux antibiotiques hydrophobes : en effet, une hypersensibilité aux molécules toxiques hydrophobes (telles que les sels biliaires et certains antibiotiques) se produit lorsque la quantité de LPS à la surface cellulaire est diminuée (40).

1.2.3.2.4 La capsule

La majorité des isolats UPEC produisent des capsules du groupe 2. Ces types capsulaires sont très hétérogènes, et les gènes impliqués dans leur biosynthèse ont été étudiés afin d'élucider leur rôle dans les cystites, et notamment récidivantes.

Le prototype K1 a un rôle établi pour échapper à la destruction des polynucléaires neutrophiles par inhibition de la phagocytose. Par ailleurs, il s'est avéré nécessaire pour le bon établissement et développement des CBI, facilitant leur agrégation, ce qui empêche l'infiltration des médiateurs inflammatoires de l'hôte et des facteurs de stress environnementaux (38).

La capsule K2 aurait également un rôle dans la pathogénèse d'infection urinaire : elle serait essentielle pour inhiber la destruction médiée par le complément.

La capsule K5, appartenant également à la famille du groupe II, s'est avérée empêcher l'association des neutrophiles avec une souche UPEC (37).

1.2.3.2.5 Les toxines

L'hémolysine alpha fait partie des toxines RTX qui forment des pores au niveau de la membrane cellulaire. Cela provoque une fuite ionique et l'éclatement de la cellule. Elle provoque d'une part la lyse des cellules rénales, et elle obtient d'autre part les nutriments libérés, nécessaires au bon développement des bactéries. Elle pourrait inhiber la production de cytokines et libérer des médiateurs inflammatoires et des enzymes qui sont cytotoxiques pour les cellules épithéliales rénales (35).

L'hémolysine alpha se trouve dans environ 50 % d'isolats cliniques d'IUR provenant de femmes âgées de 18 à 39 ans contre 37 % et 31 % d'isolats provenant de la première et de la deuxième infection urinaire respectivement (34).

Le **facteur nécrosant cytotoxique 1 (CNF-1)** favorise l'apoptose des cellules épithéliales de la vessie, améliorant l'accès des bactéries aux tissus sous-jacents (35). De plus, il inhibe les activités phagocytaires et chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles et aide l'UPEC à survivre en leur présence.

Le déploiement de ces toxines fournit à l'UPEC les moyens de provoquer la réponse inflammatoire, d'infliger des dommages tissulaires étendus, de faciliter l'expansion bactérienne et de désactiver les cellules immunitaires.

1.2.3.2.6 Les sidérophores

Le fer est un élément indispensable à la croissance et au bon fonctionnement des eucaryotes comme des procaryotes. La concentration en fer ferrique Fe^{3+} libre est extrêmement faible dans les milieux biologiques, le fer est principalement complexé à des protéines de transport plasmatiques telles que la transferrine ou des protéines de stockage intracellulaire comme la ferritine (41). Afin de pouvoir se développer, les bactéries pathogènes ont donc acquis de multiples stratégies pour se nourrir et puiser dans les ressources des cellules hôtes.

Celles-ci incluent l'expression de systèmes d'acquisition du fer à travers les sidérophores. Ce sont des chélateurs de fer de faible poids moléculaire, sécrétés par les bactéries capables de soustraire les ions Fe^{3+} aux transporteurs physiologiques. Ils forment avec ces ions ferriques un complexe, reconnu par un récepteur transmembranaire de la membrane externe bactérienne afin que le fer soit internalisé et libéré au niveau du cytosol (32).

L'entérobactine est le sidérophore synthétisé par presque toutes les souches d'E. Coli, et a une forte affinité pour le fer. L'organisme a donc développé NGAL appelée aussi lipocaline 2 (33), une protéine sécrétée par les polynucléaires neutrophiles et les cellules épithéliales au cours de l'inflammation afin de séquestrer spécifiquement l'entérobactine.

Par conséquent, les UPEC expriment préférentiellement trois sidérophores : l'aérobactine, la yersiniabactine et la salmochéline, à des niveaux plus élevés qu'E. Coli gastro-intestinal, ce qui suggère que l'optimisation de l'absorption du fer dans l'environnement de la vessie est importante pour la pathogenèse de l'UPEC (42).

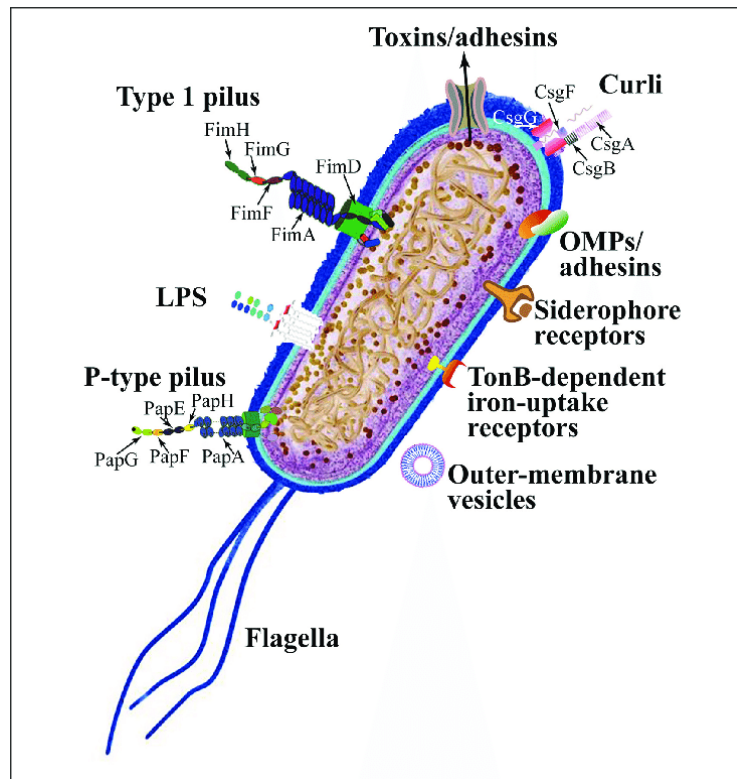


Figure 11 : Schéma des structures porteuses et mobiles de la bactérie Escherichia Coli

Source : <https://www.researchgate.net>

Après avoir détaillé les facteurs favorisant une infection urinaire par les micro-organismes pathogènes, il est nécessaire de prendre connaissance des facteurs présents chez l'hôte pouvant également fragiliser le terrain et favoriser l'apparition d'infection urinaire.

1.2.4 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque contribuent à la survenue des infections urinaires et des récives, indépendamment du pathogène et des moyens de défense de l'organisme. Ils peuvent être intrinsèques au patient, de par son anatomie, sa génétique, et peuvent être aussi liés à son hygiène de vie. Il est alors essentiel, notamment pour cette dernière catégorie de facteurs, de les identifier en cas de cystite récidivante pour pouvoir y remédier avant d'envisager une thérapeutique.

1.2.4.1 Facteurs intrinsèques

1.2.4.1.1 Les hormones

Le taux d'œstrogènes assure la bonne trophicité ainsi que l'équilibre de la flore vaginale. Cette flore composée en grande majorité de Lactobacilles produit de l'acide lactique via le métabolisme du glucose, maintenant ainsi un pH vaginal acide, qui inhibe la croissance des pathogènes.

À la ménopause, la baisse accrue d'œstrogènes entraîne une modification de cette flore avec une forte diminution de la population de Lactobacilles. Le pH s'en trouve augmenté (43), et ce déséquilibre est favorable à la prolifération de pathogènes au niveau de l'arbre urinaire (44).

Cette baisse d'imprégnation oestrogénique des tissus entraîne un amincissement de l'épithélium vaginal, une atrophie vulvo-vaginale (36), et une diminution de l'intégrité de la muqueuse urothéliale (45) ce qui facilite l'adhésion des bactéries pathogènes aux muqueuses vaginales et urétrales.

De plus, ce changement hormonal entraîne une diminution du tonus des muscles vaginaux, entraînant un relâchement des ligaments de la région pelvienne, provoquant entre autre, un prolapsus des organes génitaux internes et de la vessie dit cystocèle (36). Peuvent également s'accompagner d'autres phénomènes tels que l'incontinence urinaire et le résidu vésical post-mictionnel, qui constituent des facteurs de risque supplémentaires à la survenue d'IUR. En effet, toute pathologie entraînant une stase urinaire ou un dysfonctionnement mictionnel augmente le risque d'infection (24).

Également, tout antécédent d'IU durant la période de pré-ménopause est considéré comme un facteur prédisposant au développement d'une IUR (46).

1.2.4.1.2 La génétique

Des antécédents familiaux d'IU (mère, sœur, fille) au premier degré ainsi qu'un passif d'IU durant l'enfance avant l'âge de 15 ans favoriseraient le risque de survenue d'IUR (43).

Une étude cas-témoins basée sur environ 1200 femmes âgées de 18 à 49 ans a confirmé la corrélation entre les antécédents familiaux au premier degré d'IU et le risque de survenue d'IUR. Chez les femmes avec un ou deux parents présentant des antécédents d'IU, le risque de cystite récidivante était plus important que chez les témoins (47).

Ces résultats suggèrent la possibilité que les facteurs héréditaires puissent être importants, sans exclure l'intervention de facteurs de risques environnementaux au sein des familles.

1.2.4.1.3 L'anatomie

Comme nous l'avons vu dans les rappels anatomiques, la femme a l'urètre plus court (3 à 4 cm en moyenne) que l'homme (8), ce qui raccourcit le trajet que la bactérie doit parcourir pour remonter de l'urètre distal à la vessie. De plus, la proximité entre l'anus et le méat urétral facilite la contamination de l'urètre distal par une flore digestive (44).

Selon les individus, ces caractéristiques anatomiques seront plus ou moins accentuées : la longueur et la courbure de l'urètre, la distance entre l'anus et l'ostium urétral...

Une étude cas témoins au sujet de l'incidence des différences anatomiques périnéales a été réalisée sur 213 femmes âgées de 18 à 30 ans, sans anomalies connues de l'arbre urinaire ($n_{\text{cas}} = 100$ et $n_{\text{témoins}} = 113$). Les cas présentaient des infections urinaires récidivantes. Il a été démontré une distance entre l'urètre et l'anus significativement plus courte chez les sujets cas ($< 4,5$ cm) comparé aux sujets témoins.

L'étude suggérerait que les caractéristiques anatomiques pelviennes peuvent prédisposer certaines femmes aux IUR (48).

1.2.4.1.4 Le groupe sanguin et l'état sécréteur

L'influence du groupe sanguin ABO et l'état sécréteur/non sécréteur de l'individu sur la survenue d'IU à *E. coli* a pu être déterminée par une étude sur des populations de femmes chiliennes. Les patients de groupe B avaient 50% de probabilité en plus de contracter une IU à *E. coli* que les femmes d'un autre groupe sanguin.

Une autre étude porta sur la distribution des groupes sanguins ABO et de l'état de sécrétion chez des femmes présentant une IUR ($n_{\text{cas}} = 319$; $n_{\text{témoins}} = 334$). Il a été démontré que les femmes à qui il manquait l'anticorps Anti B et la substance sécrétoire -c'est-à-dire des profils de groupe sanguin B et AB et qui sont non sécréteurs- avaient un risque significativement plus élevé d'IUR. Cette différence significative ne fut pas observée pour les sujets ne présentant qu'un seul de ces deux facteurs.

Il se pourrait qu'il existe une synergie entre l'absence d'anticorps Anti B et le statut non sécréteur, et que l'ensemble favoriserait le risque d'IUR (49).

L'état sécréteur est associé à certaines différences dans les concentrations d'immunoglobulines dans la mesure où les concentrations sériques d'IgG sériques sont plus faibles chez les non-sécréteurs d'antigènes du groupe sanguin que chez les sécréteurs. Cela suggérerait que les non-sécréteurs peuvent avoir une protection immunitaire moins efficace que les sécréteurs, et donc plus sensibles aux IUR (25).

De plus, les cellules épithéliales des non sécrétrices vont exprimer sélectivement deux globosides : le sialosyl galactosyl globoside (SGG) et le disialosyl galactosyl globoside (DSGG). Ces enchaînements de sucre une fois exprimés à la surface de la cellule épithéliale vont être un site d'adhésion parfait pour UPEC (50). L'adhérence d'UPEC aux cellules uroépithéliales des femmes non sécrétrices d'antigène de groupe sanguin serait donc nettement meilleure comparée à celle des femmes sécrétrices, et démontre une nouvelle fois que les profils non sécréteurs sont plus à risque de cystite récidivante.

1.2.4.2 Facteurs liés à l'hygiène de vie

1.2.4.2.1 Activité sexuelle et contraception

Parmi les nombreux facteurs favorisant l'IUR, la fréquence des rapports sexuels fait partie des plus importants (25).

Selon une étude menée sur un échantillon de 229 femmes venant de deux populations (modèle multivarié) qui présentaient des IUR, le facteur le plus fortement associé aux IUR était la fréquence des rapports sexuels au cours du mois précédant la date de l'épisode le plus récent de récurrence.

D'autres facteurs en lien avec les rapports sexuels ont été étudiés, notamment l'exposition aux spermicides. Le risque d'IUR est ainsi multiplié par deux chez les femmes ayant été exposées aux spermicides au cours de l'année précédente. En effet, l'utilisation de spermicides peut modifier l'équilibre de la flore vaginale qui, nous le verrons dans la partie suivante, est un facteur protecteur vis-à-vis des infections urinaires.

Cette étude a permis de conclure qu'à travers une exposition continue, ces facteurs de risque sont associés à un risque accru de récurrence de cystites (51).

De plus, les souches UPEC isolées de patients sexuellement actifs correspondent souvent aux isolats fécaux de leurs partenaires, ce qui indique que les infections urinaires peuvent être transmises sexuellement (32).

De plus, la transmission d'E. coli d'un partenaire à l'autre est plus fréquente lors d'un rapport sexuel sans contraception mécanique. Les uropathogènes potentiels colonisent la cavité vaginale et la zone périurétrale, puis remontent vers la vessie grâce au massage urétral causé par le rapport sexuel (52).

1.2.4.2.2 Transit intestinal

La constipation chronique a été retenue comme étant un facteur prédisposant à la survenue de récurrence. C'est ce que prouve une étude cas témoins menée en Chine, sur un échantillon de 193 femmes post-ménopausées qui présentaient des IUR, versus 193 femmes témoins post-ménopausées en bon état général de santé. Elles ont été questionnées à propos de leur mode de vie, habitudes alimentaires et notamment sur leur transit intestinal. La constipation était définie comme une défécation peu fréquente (moins de trois selles par semaine) et / ou la présence de passages fréquents (plus de deux fois par semaine) de selles dures et / ou un besoin de forcer et / ou une sensation d'évacuation incomplète. Le taux de constipation chronique des cas était significativement plus élevé que celui des témoins : environ 82,9% des cas présentaient une constipation chronique contre 46,63% des témoins (45).

En effet, la compression de la vessie par le rectum ou le côlon sigmoïde chargé de matières fécales peut provoquer une compression de la vessie, et ainsi engendrer plus tôt la sensation d'uriner. Le spasme chronique provoqué du plancher pelvien empêche une relaxation complète lors de la miction et favorise le résidu post-mictionnel, lui-même favorisant la survenue d'IUR (53).

C'est pourquoi il est pertinent de questionner la patiente à l'officine à propos d'une éventuelle constipation lorsqu'elle évoque des cystites récurrentes. En raison de la corrélation entre la constipation et les IUR, il est plus que judicieux de conseiller de régulariser le transit intestinal comme mesure prophylactique.

1.2.4.2.3 Habitudes vestimentaires

Lors d'épisodes de cystites, les femmes entendent très souvent qu'il ne faut pas porter de pantalons trop serrés afin d'éviter la macération qui augmente le risque de transfert entre les flores des systèmes urinaire, génital et anal. Le port de vêtements serrés, les textiles favorisant la transpiration et les irritations par frottements auraient un impact sur le développement d'E. coli (54).

Dans une étude assez ancienne réalisée aux Etats-Unis dans les années 1980, les chercheurs américains ont établi un lien entre certains comportements chez les femmes et l'apparition d'infections urinaires, dont le port de vêtements serrés. Sur les 225 femmes de l'étude, 181

étaient les témoins, 25 avaient une infection urinaire primaire et 18 une infection urinaire secondaire. Il a été démontré que porter des jeans serrés comparé aux jeans amples était fortement associé à un risque d'infection urinaire primaire. Cependant, cette association est plus modérée concernant le risque d'infection urinaire secondaire (55).

1.2.4.2.4 Hygiène intime et protection menstruelle

Dans l'étude citée précédemment, l'hygiène intime de ces femmes et l'usage de certaines protections menstruelles ont été analysés et corrélés avec la survenue d'infection urinaire primaire et/ou secondaire. L'usage de tampons était significativement associé à la survenue à un risque d'infection urinaire primaire comme secondaire. L'insertion ou le retrait de tampons peut propager des bactéries du vagin au méat urétral. De plus, le tampon inséré peut appuyer contre l'urètre, empêchant la vidange complète de la vessie. Il a également été observé une association entre l'usage de serviettes hygiéniques et la survenue d'une infection urinaire primaire : l'usage de serviettes hygiéniques parfumées y est d'ailleurs plus fortement associé.

Concernant l'hygiène intime, l'emploi de douche vaginale et/ou de produits agressifs de type savons parfumés déséquilibre fortement le pH vaginal et par extension, la flore vaginale (55). Un déséquilibre de la flore vaginale est corrélé à un développement d'infection urinaire. L'hygiène intime excessive et trop fréquente serait fortement associée à la survenue d'une infection urinaire secondaire (56).

1.2.4.2.5 Habitudes urinaires

Il a également été démontré par l'intermédiaire de plusieurs études, l'influence de certains comportements et habitudes urinaires dans la survenue de cystites récidivantes.

Le fait de retarder volontairement la miction, et de ne pas vider la vessie fréquemment sont des comportements qui peuvent provoquer l'accumulation de bactéries à l'intérieur des voies urinaires. La vidange régulière de la vessie permet d'éliminer les bactéries, c'est pourquoi

l'on conseille aux femmes atteintes de cystites de boire beaucoup d'eau afin d'uriner fréquemment (45).

Par ailleurs, selon l'étude réalisée sur un total de 682 femmes enceintes, il y avait une augmentation significative de l'incidence des infections urinaires chez les femmes enceintes qui se sont essuyées de l'arrière vers l'avant après une selle ou une miction (25,8% des IU chez les femmes qui s'essuyaient de l'arrière vers l'avant face à 18,5% des IU chez les femmes qui s'essuyaient de l'avant vers l'arrière) (57).

Par conséquent, il est important de sensibiliser la patiente au comptoir à propos de certains gestes d'hygiène. L'amélioration du comportement après l'utilisation des toilettes réduirait le risque de contaminer l'urètre avec *E. coli* de façon répétée.

1.2.4.2.6 L'hydratation

L'apport hydrique quotidien joue un rôle dans la survenue des récurrences de cystites. Un essai clinique randomisé a évalué l'hydratation dans la prévention de la cystite récurrente chez les femmes. Pendant 12 mois, il a été mené sur 140 femmes d'une moyenne d'âge de 35 ans souffrant de cystites récurrentes. Elles ont été assignées au hasard dans chacun des 2 groupes : le groupe « eau » (n = 70) où les femmes buvaient 1,5 litre d'eau en plus de leur apport hydrique quotidien, et le groupe témoin où les femmes buvaient moins d'1,5 litre d'eau par jour. Dans le groupe « eau », le nombre moyen de cystites au cours des 12 mois d'études était de 1,7 tandis qu'il était de 3,2 dans le groupe témoin, avec une différence de moyenne de 1,5.

Il a été montré que l'augmentation quotidienne de l'apport hydrique permettait de réduire d'environ 50% la fréquence des récurrences de cystites (58).

1.2.4.3 Iatrogénie

1.2.4.3.1 Sondage urinaire simple

Le sondage urinaire simple favorise l'entrée de germes dans les voies urinaires, et facilite notamment l'adhésion bactérienne sur la sonde. Dans une étude prospective, l'incidence des infections urinaires était de 15,6 % chez environ 1 500 patients cathétérisés pendant au moins 24 heures.

L'insertion d'un cathéter augmente la susceptibilité d'un patient aux infections urinaires, car il facilite l'accès des micro-organismes de la flore fécale et cutanée aux voies urinaires. Il favorise leur colonisation car il fournit une surface de fixation pour l'adhérence bactérienne. De plus, les sondes urinaires peuvent endommager la muqueuse uroépithéliale ce qui conduit à une exposition de nouveaux sites de liaison pour les adhésines bactériennes (2).

1.2.4.3.2 Médicaments

La cystite fait partie des effets indésirables de plusieurs classes médicamenteuses.

Nous ne développerons pas les médicaments provoquant une diminution des défenses immunitaires tels que thérapies ciblées, les immunosuppresseurs et les cytotoxiques (59). Bien qu'ils puissent favoriser la survenue d'une cystite, l'immunodépression est un facteur de risque de complication (au même titre que la grossesse) de la cystite et nous resterons centrés sur la cystite récidivante seulement.

Les médicaments provoquant une rétention urinaire (action anticholinergique) pourraient être à l'origine de cystite de façon répétée par phénomène de stase urinaire (60) :

- atropiniques (utilisés dans les incontinences urinaires : oxybutinine, solifénacine, trospium, fésotérodine...)
- anti-histaminiques H1
- antispasmodiques urinaires : mirabégron (agoniste des récepteurs bêta 3-adrénergiques)
- antidépresseurs imipraminiques

- neuroleptiques (olanzapine, clozapine, loxapine et les phénothiazines)
- certains antiparkinsoniens

Les médicaments provoquant une modification du pH urinaire pourraient également être impliqués dans le développement des bactéries (61).

Les traitements antibiotiques fragilisent et déséquilibrent la flore intestinale. Ils altèrent l'effet barrière (ou résistance à la colonisation), principalement assuré par les bactéries anaérobies du microbiote intestinal. La perte de cet effet conduit à l'augmentation des densités intestinales en bactéries normalement présentes à basses concentrations, et à une diminution des « bonnes » bactéries qui assurent cet effet barrière (62).

Une diversité bactérienne réduite entraîne des changements métaboliques, augmentant la susceptibilité intestinale à la colonisation et stimulant le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques (63). Ainsi, cette concentration plus élevée en bactéries résistantes aux antibiotiques conduit à un risque majoré de diffusion dans l'environnement, de translocation digestive ou d'IU à ces bactéries.

Le traitement antibiotique peut également perturber le microbiote vaginal protecteur (voir facteurs protection flore vaginale) en diminuant la colonisation par des espèces de *Lactobacillus* qui constituent un facteur de protection face aux IU. Paradoxalement, les antibiotiques utilisés pour traiter les infections urinaires, constituent également des facteurs de risque, probablement en raison de leur effet délétère sur les microbiotes intestinaux et vaginaux (34).

1.2.4.4 Pathologies

1.2.4.4.1 Diabète

Bien qu'il ait été démontré que la croissance de certaines bactéries peut être améliorée par la présence de glucose dans l'urine, plusieurs études ont démontré que la glycosurie ne semblerait pas être un facteur de risque de développement d'une infection urinaire symptomatique (36). Les patients diabétiques qui n'ont pas de complications neurologiques affectant la vidange de la vessie et qui n'ont pas subi de cathétérisme ne seraient pas plus à risque de développer une cystite.

Cependant, la glycosurie semble être un terrain favorisant à une prolifération bactérienne s'il existe une vessie neurogène avec un résidu post-mictionnel (56).

Toute altération rénale et donc de filtration glomérulaire pourrait prédisposer au risque de cystite (64). Il est donc nécessaire de préciser que les patientes ayant un diabète mal équilibré de façon chronique ont quant à elles, plus de risque de développer une cystite (65).

1.2.4.4.2 Obésité

L'association entre les IU et l'obésité a pu être mieux définie par le biais d'une étude de cohorte, réalisée entre 2002 et 2006 sur un total de 95 598 patients (hommes et femmes confondus) présentant une IU. Les femmes étaient 4,2 fois plus susceptibles de recevoir un diagnostic d'IU (19,3%) que les hommes (4,6%). Les obèses étaient significativement plus susceptibles de présenter une IU que les patients qui ne l'étaient pas. Les patients présentant un IMC > 30 présentent un risque significativement plus élevé d'infections urinaires, et leur incidence est corrélée avec des degrés croissants d'IMC (66).

1.2.5 Facteurs protecteurs

L'hôte dispose de plusieurs mécanismes de défense afin de lutter contre l'infection bactérienne.

1.2.5.1 L'urine

Le flux urinaire au niveau des uretères est unidirectionnel, empêche l'adhésion des bactéries aux parois et freine de façon mécanique leur ascension jusqu'à la vessie (64).

La miction permet une élimination régulière des bactéries présentes dans la vessie mais également de celles qui pourraient remonter le long de l'urètre. Conformément aux recommandations de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA), il est important de ne pas retenir les mictions, et d'avoir un apport hydrique quotidien suffisant pour augmenter la diurèse. Idéalement, il convient de favoriser une diurèse d'environ 2 litres par jour avec des mictions régulières et complètes (> 5/jour) (54).

L'urine possède plusieurs facteurs antibactériens qui diminuent efficacement la survie des micro-organismes dans les voies urinaires : l'urée, les substances organiques acides, sels, pH (< 5,5). La croissance bactérienne est inhibée par une urine avec un pH acide et une faible concentration en protéines et acides aminés (67).

1.2.5.2 La flore vaginale

Les flores périnéale, génitale et urinaire étant très proches, leur composition est souvent similaire. La flore vaginale, majoritairement composée de Lactobacilles (70%) (68), coordonne le microbiote urogénital. Ces lactobacilles empêchent l'adhésion des bactéries pathogènes aux épithéliums via la production d'acide lactique : il maintient le pH vaginal aux alentours de 4,5 qui est très défavorable pour la plupart des pathogènes. D'autres substances antibactériennes sont produites comme le peroxyde d'hydrogène, la bactériocine et des enzymes protéolytiques (69), qui suppriment la colonisation vaginale et l'ascension bactérienne ultérieure (34).

Ainsi, afin de lutter contre les récurrences de cystite, il semble pertinent de s'assurer de son intégrité, afin de maintenir un équilibre entre flore vaginale et flore urinaire (68). Cela constitue un des conseils à l'officine que le pharmacien peut prodiguer à la patiente face à un problème de cystite récurrente.

1.2.5.3 La réaction inflammatoire

La réponse inflammatoire est secondaire à l'infection : les muqueuses vésicale et urétérale vont présenter des réponses immunologiques non spécifiques. Elles sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 8 (IL-8), des médiateurs chimiques de l'inflammation, des récepteurs aux chimiokines (CXCR1, CXCR2) qui entraînent un recrutement des PNN et de cellules phagocytaires vers le foyer infectieux pour lutter contre les bactéries et favoriser leur élimination (34).

1.2.5.4 Les substances antimicrobiennes

Elles sont libérées par les cellules épithéliales ou par les cellules immunitaires :

- La lipocaline 2 : face à la sécrétion d'entérobactine (sidérophore bactérien), l'hôte se sert de la lipocaline 2, exprimée de manière constitutive et libérée par les neutrophiles activés, qui fonctionne comme un agent bactériostatique et qui séquestre spécifiquement l'entérobactine (32).
- La glycoprotéine Tamm Horsfall ou uromoduline est une glycoprotéine produite par les cellules tubulaires rénales et excrétée dans l'urine. Riche en résidus mannose, elle agit comme un leurre pour les pilis de type 1 mannose-sensibles (30) : elle va venir inhiber de façon compétitive la fixation d'E. Coli à la surface de la muqueuse vésicale. Elle facilite également l'action des cellules phagocytaires.
- Les défensines : alpha-défensines sécrétées par les PNN et bêta-défensines sécrétées par l'épithélium rénal local. Elles possèdent une activité antimicrobienne directe et

sont ainsi capables de tuer les bactéries envahissantes. De plus, elles peuvent améliorer la réponse immunitaire innée en favorisant la chimiotaxie des neutrophiles.

- La cathélicidine : c'est un peptide antimicrobien sécrété par les cellules vésicales et par les PNN infiltrants. Il a été observé que les souris déficientes en cathélicidine présentaient significativement plus d'E. coli attachés à l'épithélium lors d'une infection urinaire expérimentale, et présentaient plus de signes sévères (70).
- Les oligosachharines entrant dans la composition du mucus vésical possèdent des propriétés antibactériennes : elles diminuent l'adhésion bactérienne au niveau des cellules urothéliales et réagissent avec les pilis de type 1 grâce à leurs résidus mannosiques. Une couche de mucus (mucopolysaccharide) recouvre l'urothélium. Elles permettraient de limiter l'adhérence bactérienne aux cellules vésicales. Son intégrité est indispensable à sa fonction de défense contre E. coli.

1.2.6 Diagnostic de la cystite aiguë récidivante

Le diagnostic comporte à la fois une composante clinique et biologique. La clinique va permettre de définir le terrain de la patiente : déceler d'éventuels facteurs de risque de complication et/ou des facteurs de risque de récurrence, s'assurer que l'infection urinaire est basse et non haute, afin de pouvoir mettre en place le traitement le plus adapté.

Selon les recommandations de la HAS (2016), le diagnostic de la cystite aiguë récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois) se base sur l'examen cytot bactériologique des urines (ECBU), pour les premiers épisodes ainsi qu'en cas de mauvaises réponses thérapeutiques faisant suspecter une antibiorésistance (71).

1.2.6.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic peut être posé par la présence de symptômes caractéristiques (voir symptomatologie) tels que la brûlure mictionnelle, l'impériosité et la pollakiurie. Il faut par ailleurs s'assurer qu'il n'existe pas d'autres symptômes tels que la fièvre, des frissons et/ou des douleurs lombaires spontanées ou provoquées, afin d'éliminer le diagnostic de pyélonéphrite aiguë.

Le médecin va rechercher à travers l'interrogatoire la présence d'un ou de plusieurs éventuels facteurs qui favoriseraient la survenue de ces cystites récidivantes. L'interrogatoire doit également rechercher la présence de facteurs de risque de complication (Tableau 2) : les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'appareil urinaire étant considérées comme des facteurs de risque de complication de l'IU, elles doivent être explorées au moyen d'un examen pelvien avec recherche de prolapsus et d'un examen urétral afin de les écarter (4).

Anomalies anatomiques (cystocèle, fistule...)
Iatrogénie (chirurgie)
Dysfonction mictionnelle (reflux, résidu post-mictionnel, incontinence...)
Obstruction des voies urinaires (sténose urétérale, obstruction de la jonction pyélo-urétérale)
Urolithiase
Grossesse
Insuffisance rénale sévère
Immunodépression sévère

Tableau 2 : Facteurs permettant de reconnaître une cystite récidivante à risque de complication

Il n'est pas recommandé de faire d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée sans facteur de risque de complication et avec examen clinique normal (4).

Dans les autres situations, il est nécessaire d'effectuer un bilan (échographie des voies urinaires, mesure du résidu post-mictionnel, et selon le contexte une débitmétrie urinaire associée ou non à un bilan urodynamique, uroscanner ou à défaut une échographie, cystoscopie, cystographie par voie rétrograde et évaluation gynécologique (20)). Ces examens sont à discuter au cas par cas dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Si la patiente ne présente aucun facteur de risque de complication de la cystite, des examens biologiques des urines seront effectués. Selon la SPILF, l'AFU et l'EAU, la bandelette urinaire et l'ECBU sont les deux outils diagnostiques dans le cadre de la cystite récidivante (72).

1.2.6.2 Diagnostic biologique

1.2.6.2.1 La bandelette urinaire (BU)

La bandelette urinaire réactive permet de détecter simultanément la présence de leucocytes et de nitrites dans les urines.

C'est un dispositif médical que l'on peut trouver en officine sans ordonnance. Plusieurs spécialités sont actuellement sur le marché : Uritest[®] (SIEMENS), Multistix 8 SG[®] (SIEMENS), Exacto Uritop[®] (DECTRA PHARM), Combur 2 test LN[®] (ROCHE)...

La BU met en évidence l'activité de la leucocyte estérase, une enzyme présente à la fois dans les leucocytes intacts et lysés, témoignant de l'inflammation. Il se produit une coloration bleue après 60-120 secondes (73). Le seuil de détection de la leucocyturie est de 10⁴ UFC/millilitre (28).

De faux-positifs sont possibles en cas de contamination par la flore vaginale, d'infections urogénitales (Chlamydiae, Gonococcie, Trichomonose)

De faux-négatifs sont possibles en cas de forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie, de pH urinaire trop acide ou en cas d'infection récente (la réaction inflammatoire n'a pas encore eu lieu) (7).

La détection des nitrites est basée sur la transformation des nitrates alimentaires en nitrites via la nitrate réductase : cela produit une coloration rose sur la BU après 60 secondes. Cette enzyme est exprimée par les entérobactéries, mais ne l'est pas par les bactéries à Gram positif (entérocoques, staphylocoques) (24).

Le seuil de détection est de 10^5 UFC/millilitre. La sensibilité est moyenne (35 % à 85 %), car certaines bactéries ne produisent pas de nitrites (1). Les bactéries mettant quatre heures pour effectuer la transformation, il est important que les urines aient séjourné au moins 4 heures dans la vessie au risque d'avoir des faux négatifs si les mictions sont très rapprochées (7).

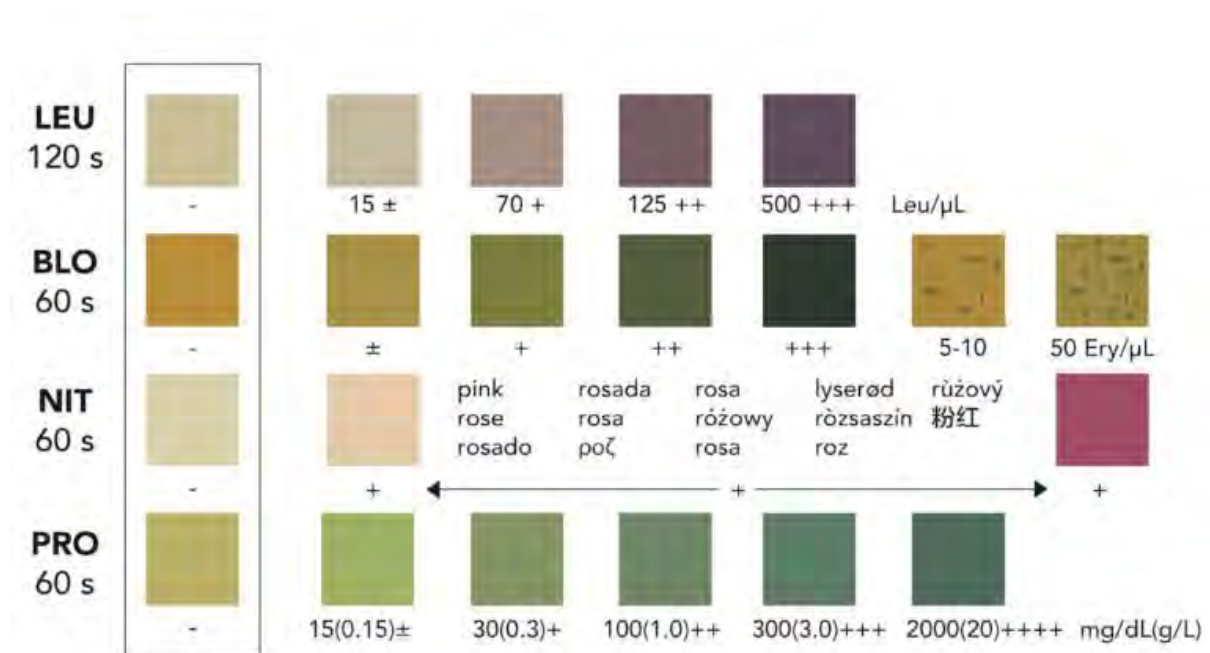


Figure 12 : Interprétation de la bandelette urinaire

Source : <https://www.exacto.fr/>

Le prélèvement d'urine doit être réalisé à partir du deuxième jet urinaire (on élimine environ 20 millilitres pour ne recueillir que les urines suivantes dans un flacon). Une toilette périnéale préalable n'est pas nécessaire. Sans toucher les zones réactives, la bandelette doit être trempée brièvement (environ 1 seconde) dans des urines fraîchement émises, dans un récipient propre et sec, mais non stérile. Lors du retrait de la bandelette, le côté latéral doit être essuyé sur le bord du récipient afin d'éliminer l'excès d'urine. La lecture doit se faire à température ambiante, 1 ou 2 minutes (selon les tests) après le trempage, en tenant la bande horizontalement (24). La comparaison des couleurs des zones réactives se fait grâce à

l'échelle colorimétrique figurant sur le tube des bandelettes. L'utilisation de la BU suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation (à l'abri de l'humidité, à une température ambiante inférieure à 30°C) (5). La performance du test dépend du respect strict du temps de lecture.

La combinaison des deux tests a une très bonne valeur prédictive négative (VPN > 95 %) : chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites élimine en pratique le diagnostic d'IU en l'absence d'immunodépression grave (5). Une BU négative doit faire rechercher un autre diagnostic.

Ainsi, ce test est accessible à toutes : de par sa rapidité d'exécution et sa forte valeur prédictive négative, la patiente soupçonnant le diagnostic d'IU peut rapidement le confirmer ou l'infirmer.

Dans le cadre de la cystite simple, la BU est le seul examen recommandé. Pour la cystite récidivante, elle est optionnelle, l'ECBU devant de toute façon être réalisé dans le cadre des premiers épisodes (1).

1.2.6.2.2 L'ECBU

Un ECBU est indispensable devant toute suspicion clinique d'IU à l'exception des cystites simples (1). Pour les premiers épisodes de récurrence, un ECBU est indiqué pour savoir s'il s'agit de cystites itératives à germes différents ou s'il s'agit d'une cystite à rechute (5). Des rechutes à la même souche bactérienne doivent faire rechercher une cystite à risque de complication (4).

Pour les épisodes suivants, l'ECBU ne sera plus nécessaire à chaque fois et une antibiothérapie probabiliste sera mise en place ; il sera effectué en cas de non-réponse au traitement.

1.2.6.2.2.1 Conditions de prélèvement et de transport

Il doit être réalisé avant toute antibiothérapie et si possible au moins 4 heures après la dernière miction (premières urines au réveil) pour permettre une stase suffisante dans la vessie, de façon à optimiser le comptage des bactéries.

Le prélèvement doit être précédé d'un lavage des mains à l'eau et au savon (ou friction avec une solution hydro-alcoolique), et d'une toilette périnéale à l'aide de savon doux suivi d'un rinçage, ou à l'aide de lingettes, en faisant attention à la gestuelle : toujours de l'avant vers l'arrière (24).

Le recueil se fait sur les urines de « milieu de jet » : on urine d'abord l'équivalent d'un demi-verre (20 millilitres) pour éliminer les microorganismes présents sur les muqueuses urogénitales (74), puis on recueille les 20 millilitres suivants dans un flacon stérile sans en toucher le bord supérieur afin d'éviter les contaminations urétrales et cutanées (7).

Les urines doivent ensuite être analysées rapidement, dans les deux heures suivant le prélèvement. Concernant la conservation, elles ne doivent jamais être conservées plus de 2 heures à température ambiante ou plus de 24 h à + 4°C (24). On peut utiliser un milieu additionné en acide borique pour optimiser le temps de conservation, qui autorise à les conserver 48 heures à température ambiante (75).

1.2.6.2.2.2 Examen direct : état frais + coloration de Gram

L'état frais dénombre les éléments figurés, notamment les leucocytes : manuellement ou de façon automatisée par cytométrie de flux (24).

L'urine contient moins de 10^3 leucocytes par millilitre à l'état physiologique. La leucocyturie traduit l'inflammation vésicale face à une infection du tractus urinaire : le seuil de positivité est de 10^4 /millilitre (7).

Elle n'est cependant pas spécifique de l'IU : une leucocyturie seule n'est pas caractéristique d'une IU. Isolée, elle peut traduire :

- une IU ayant fait l'objet d'un ECBU après initiation d'une antibiothérapie : on appelle cela une infection « décapitée »
- une tuberculose rénale
- une inflammation urogénitale (urétrite, vaginite)

Cependant, une bactériurie sans leucocyturie doit évoquer (74) :

- une contamination du prélèvement
- une colonisation urinaire
- une IU chez un patient immunodéprimé

La coloration de Gram permet d'orienter l'identification des bactéries et donc l'antibiothérapie. Elle permet par ailleurs de contrôler la qualité du prélèvement : le caractère poly-microbien ou la présence de cellules épithéliales en grande quantité signifient généralement la contamination du prélèvement par la flore péri-urétrale (24).

Leucocyturie ($\geq 10^4$ /millilitres)	Bactériurie (en UFC/millilitres)	Nombres d'espèces bactériennes	Interprétation
-	$\leq 10^4$	≥ 0	Pas d'infection urinaire
-	$\geq 10^5$	≤ 2	Contamination du prélèvement IU en contexte d'immunodépression ➔ Prélever un nouvel ECBU avant toute antibiothérapie
±	$\geq 10^5$	1	Si asymptomatique : colonisation urinaire ou contamination du prélèvement
+	$< 10^3$	≤ 2	Tuberculose rénale, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae Infection décapitée par antibiothérapie préalable Inflammation vésicale non infectieuse (calculs, tumeurs) ➔ Prélever un nouvel ECBU avant toute antibiothérapie
+	$\geq 10^5$	> 2	Probable contamination ➔ Prélever un nouvel ECBU avant toute antibiothérapie
+	Entre 10^3 et 10^5	≤ 2	Infection possible Seuil de significativité de 10^3 suffisant pour les bactéries de Groupe 1
+	$\geq 10^5$	≤ 2	Infection urinaire

Tableau 3 : Interprétations de l'ECBU (1), (7)

1.2.6.2.2.3 Identification de la bactérie par culture

La mise en culture se fait dans des milieux chromogènes permettant de différencier aisément les germes impliqués. Elle est toujours nécessaire pour préciser l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et effectuer un antibiogramme.

Au-delà de deux germes différents, l'analyse n'est pas poursuivie, car il s'agit d'une probable contamination : en effet, les infections polymicrobiennes d'origine communautaires sont rares (7).

Le caractère pathogène d'un microorganisme dépend du type de micro-organismes et de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires. Quatre groupes ont été définis (voir tableau 1), dont les seuils de bactériurie significative ont été simplifiés par la SPILF en 2017 en fonction de l'espèce bactérienne et du sexe du patient (24).

1.2.6.2.2.4 L'antibiogramme

Lorsqu'une IU est suspectée, le médecin peut demander au laboratoire d'analyses médicales de pratiquer un antibiogramme. Cet examen permet de sélectionner l'antibiotique le plus approprié pour traiter l'infection, en mettant en évidence la sensibilité ou la résistance de la bactérie testée à différents types d'antibiotiques. Il n'est réalisé que si les seuils significatifs sont atteints, aussi bien pour la bactériurie que pour la leucocyturie (7).

En pratique, l'antibiogramme n'est pas réalisé de façon systématique, car on connaît les antibiotiques les plus efficaces sur les bactéries responsables des cystites récidivantes : généralement, une antibiothérapie probabiliste est instaurée par le médecin.

La sensibilité pour chaque antibiotique est mesurée et est exprimée par 3 lettres que l'on retrouve généralement sur l'antibiogramme : « S », « R » et « L »

- « S » pour sensible à la posologie standard : la bactérie est atteinte par un traitement aux doses habituelles par voie générale.

- « R » pour résistant : la bactérie est résistante et probablement insensible même en cas de forte exposition au traitement par voie générale
- « L » pour sensible à forte posologie : la bactérie peut être atteinte par augmentation des doses par voie générale ou par forte exposition à l'antibiotique au niveau du site de l'infection (76).

Chaque antibiotique possède une concentration critique basse et une concentration critique haute : ce sont respectivement la concentration sanguine minimale moyenne en antibiotique et la concentration sanguine maximale moyenne en antibiotique pouvant être tolérée chez un patient. La résistance naturelle d'une bactérie est caractéristique de son espèce : elle se manifeste par une concentration minimale inhibitrice (CMI)² supérieure à la concentration critique haute de l'antibiotique.

Face à des traitements antibiotiques répétés, de plus pas toujours adaptés, nous faisons face à de nombreux phénomènes de résistance bactérienne.

² CMI = se définit comme la plus faible quantité d'antibiotique nécessaire et suffisante, in vitro, pour inhiber le développement d'une population bactérienne donnée.

2 La prise en charge thérapeutique des cystites récidivantes

2.1 L'antibiothérapie

2.1.1 La résistance bactérienne

La résistance bactérienne se définit comme la capacité de continuer à croître ou à survivre en présence de l'antibiotique (77). L'inactivité d'un antibiotique s'accroît par son usage abusif ou inapproprié (75).

Le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques ne cesse de progresser et est un problème majeur de santé publique au niveau mondial. Elle s'explique essentiellement par la surprescription des antibiotiques, par des prescriptions inadaptées (mauvaise posologie, antibiothérapie probabiliste, durée trop courte ou trop longue), par la prescription trop fréquente d'un même antibiotique et par une mauvaise observance du traitement. Dans le cas des cystites récidivantes, les traitements antibiotiques sont souvent réitérés à chaque épisode de cystite : la patiente se retrouve très rapidement dans un cercle vicieux où le traitement est le remède pour éliminer la bactérie, mais est à la fois un des facteurs de résistance bactérienne.

Les bactéries ont plusieurs moyens de résister aux antibiotiques : la diminution de la perméabilité membranaire bactérienne afin de réduire la pénétration de l'antibiotique, l'augmentation de l'efflux de l'antibiotique, l'inactivation enzymatique de l'antibiotique (bêta-lactamases, céphalosporinases...), la modification ou la substitution de la cible des antibiotiques (et donc modification de l'affinité de l'antibiotique pour sa cible) (28).

Il existe deux types de résistance :

- la résistance naturelle : la bactérie est naturellement résistante à l'antibiotique et cela est inscrit dans son génome. C'est une résistance de classe, constitutive et définit les caractères normaux de l'espèce bactérienne.
- la résistance acquise : la bactérie à l'origine sensible à l'antibiotique devient par la suite résistante à ce dernier par acquisition de résistances via des modifications génétiques ponctuelles ou via l'acquisition de nouveaux gènes exogènes (77).

Par ailleurs, le microbiote intestinal contient un pool de gènes de résistance aux antibiotiques : le résistome intestinal. On peut diviser ce résistome en deux parties : le résistome endogène ou « résident » composé par les bactéries du microbiote de l'hôte, et le résistome exogène ou variable, composé par des gènes de résistance apportés par des bactéries en transit dans le microbiote. Plusieurs milliers de gènes de résistance ont ainsi été décrits, principalement chez des bactéries facilement cultivables et/ou pathogènes (62).

Le principal facteur responsable de l'émergence de germes résistants dans le microbiote intestinal est la prise d'antibiotique. Elle agit de deux façons : d'une part, elle sélectionne les bactéries résistantes présentes à l'état basal dans la flore intestinale. En effet, le traitement antibiotique augmente rapidement le pool de gènes de résistance présents dans l'intestin, qui diminue lentement après l'arrêt du traitement (63).

D'autre part, elle permet l'acquisition de résistances aux antibiotiques via des mutations génétiques, notamment par transfert plasmidique. Le tractus digestif est un lieu de passage où les germes de l'environnement et les antibiotiques transitent, ce qui peut entraîner des échanges avec la flore commensale, pouvant être à l'origine de l'émergence de souches bactériennes résistantes (6).

2.1.1.1 Résistance aux bêta-lactamines : production de bêta-lactamase

L'un des principaux mécanismes de résistance aux bêtalactames est la production d'une enzyme : la BLSE rendant la bactérie multi-résistante. Celle-ci vient casser le cycle bêta lactame de l'antibiotique, qui sans lui, ne peut plus agir : elle hydrolyse l'ensemble des pénicillines et des céphalosporines (77) (sauf exceptions telles que les céphamycines et le moxalactam), et n'a pas d'action sur les carbapénèmes.

La résistance de *E. coli* aux C3G a beaucoup progressé, et est actuellement proche de 5%, avec cependant une grande variabilité selon le terrain et la présentation clinique. Les bêta-lactamines restant actives sur les souches de EBLSE sont le pivmécillinam (70-90 % de sensibilité), la pipéracilline-tazobactam (> 80 %), la témocilline (60-90 %), la céfoxitine (90 %) (20).

Antibiotique	Proportion de souches de E. coli résistantes (en %)
Amoxicilline	40%
Cotrimoxazole	20 – 25 %
Fluoroquinolones	10%
Amoxicilline + acide clavulanique	20 – 25 %
Pivmécillinam	10 - 20 %
Fosfomycine-trométamol	< 5 %
Nitrofurantoïne	< 5 %
C3G	~ 5 %

Tableau 4 : Prévalence de la résistance chez les isolats de Escherichia coli responsables d'infections urinaires (4), (6), (77)

2.1.1.2 Résistance aux autres classes d'antibiotiques

Les antibiotiques autres que les bêta-lactamines résistants à EBLSE sont la fosfomycine-trométamol (> 98 % de sensibilité), la nitrofurantoïne (> 90 %), les carbapénèmes (> 99 % chez E. coli) (20).

Les EBLSE sont très sensibles aux carbapénèmes, c'est pourquoi la prescription de cette classe d'antibiotiques doit être évitée au maximum afin qu'elle soit préservée, et de limiter l'émergence de résistances (4).

La résistance aux fluoroquinolones est devenue préoccupante, surtout chez les patients ayant déjà été exposés à cette classe antibiotique dans les 6 derniers mois. Il est préférable d'éviter de les prescrire (4), d'autant plus qu'elles ne figurent plus en 3^{ème} intention selon les recommandations de la SPILF (2018) pour cette raison.

L'amoxicilline, seule ou associée à l'acide clavulanique (Augmentin[®]), ainsi que le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole et triméthoprim) (Bactrim[®]) ne sont désormais plus recommandés en traitement probabiliste, du fait d'un taux de résistance élevé. Ils peuvent cependant être prescrits en fonction des données d'un antibiogramme (75).

2.1.2 Traitement curatif : antibiothérapie probabiliste

Le choix de l'antibiothérapie implique la prise en compte de 3 paramètres majeurs (20) :

- l'efficacité, impliquant que la souche en cause soit sensible à l'antibiotique donné et que la molécule diffuse dans le site infecté
- la tolérance, avec un niveau d'exigence adapté à l'histoire naturelle de la pathologie traitée
- l'impact écologique sur le microbiote intestinal, si possible le plus faible possible

Dans le contexte de certaines cystites récidivantes, l'antibiogramme est attendu afin d'appliquer le traitement avec le spectre d'action le plus étroit possible. Dans ce cas, le médecin prescrira l'antibiotique le plus pertinent parmi une liste non exhaustive d'antibiotiques (cotrimoxazole, amoxicilline/acide clavulanique, ciprofloxacine...)

Cependant, en pratique, l'antibiothérapie probabiliste est pratiquée. Le choix de l'antibiotique est donc capital : il inclut des critères pharmacocinétiques, un spectre d'action à large éventail afin de couvrir les bactéries les plus fréquemment incriminées (notamment E. coli), et des critères de sensibilité. Selon le contexte clinique, le traitement sera choisi en fonction du niveau de risque d'antibiorésistance (20) :

- Le taux d'antibiorésistance doit être inférieur ou égal à 20 % pour les cystites simples
- Pour les autres types de cystites (à risque de complication, récidivante, cystite gravidique), le taux d'antibiorésistance doit être inférieur ou égal à 10 %.

Idéalement, et afin d'éviter le développement du phénomène de résistances aux antibiotiques, il faudrait prescrire un antibiogramme à chaque épisode afin d'instaurer d'emblée un traitement dont le spectre d'action serait le plus étroit possible.

Le traitement des épisodes aigus de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple (Figure 13). Le traitement probabiliste est simplement guidé par une BU.

Après sélection et éducation de certaines patientes, l'auto-traitement peut être déclenché : après réalisation d'une BU qui s'avère positive, et avec une ordonnance remise à l'avance, la patiente gère elle-même son traitement antibiotique. Cette stratégie qui mérite néanmoins une réévaluation périodique (au moins 2 fois par an), permet à la patiente d'agir dès les premiers symptômes et d'instaurer un traitement rapidement limitant la durée de l'inconfort, de réduire l'exposition à l'antibiotique par rapport à une stratégie d'antibioprophylaxie prolongée, et finalement de mieux cadrer certaines pratiques d'automédication (20).

L'inconvénient de cette méthode est que certaines patientes pourraient être amenées à répéter les traitements antibiotiques au moindre symptôme sans forcément réaliser la BU (24).

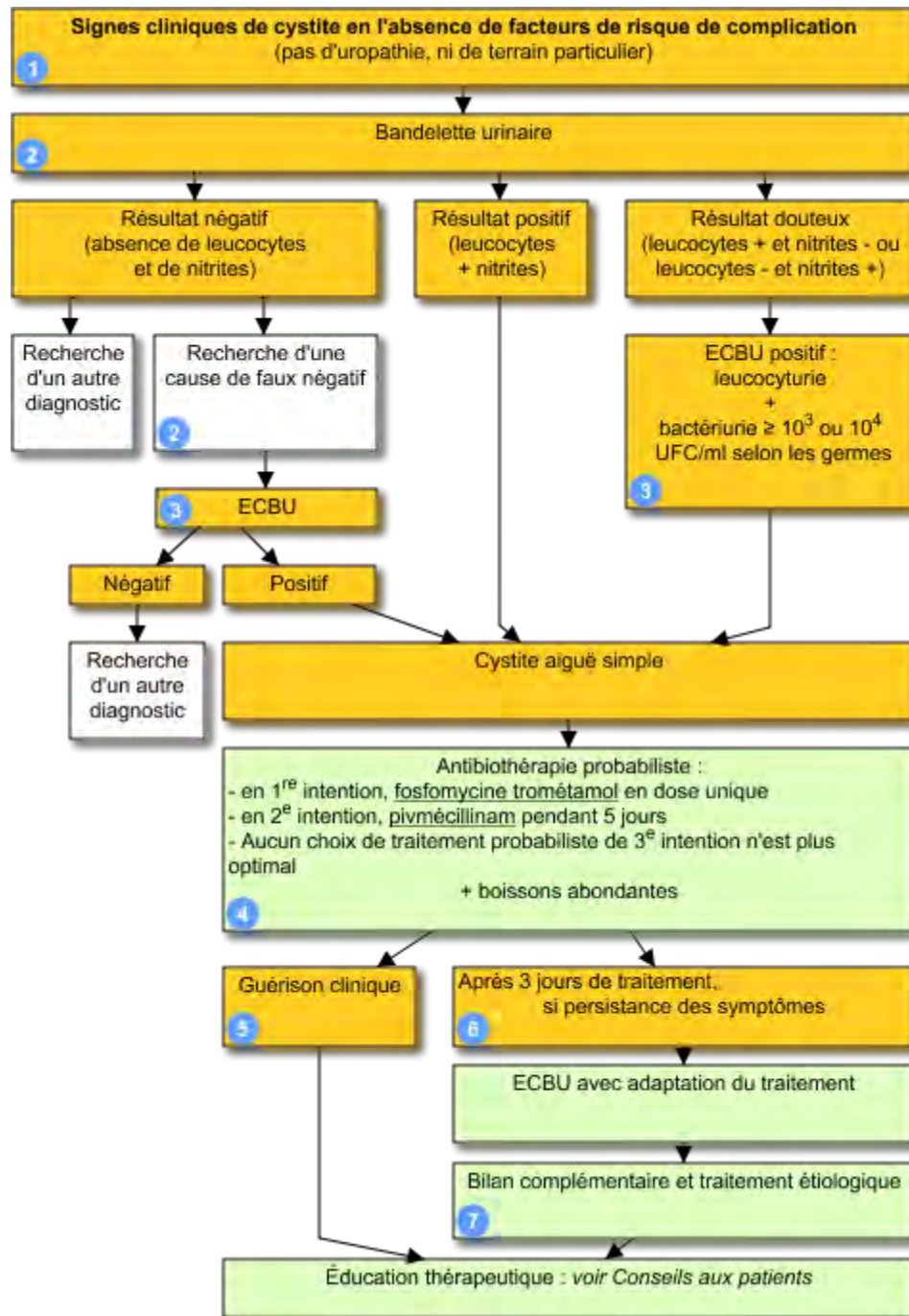


Figure 13 : Arbre décisionnel de la cystite simple

Source : <https://www.vidal.fr/>

2.1.2.1 1^{ère} intention : fosfomycine-trométamol (Uridoz[®], Monuril[®])

La fosfomycine-trométamol forme orale constitue le traitement monodose de choix de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans. Elle détient l'AMM dans le traitement des infections urinaires chez la femme adulte et adolescente incluant les cystites aiguës non compliquées et les infections urinaires de la femme enceinte (74). Elle inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par action sur la pyruvyl-transférase, enzyme nécessaire à la synthèse du peptidoglycane bactérien.

Son spectre d'action cible autant les bactéries Gram positif que Gram négatif : streptocoques, entérobactéries dont *E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella pneumoniae*, entérocoques (sauf *Listeria*), staphylocoques (78). Il n'existe que très peu de résistance acquise envers cet antibiotique, toutefois la fosfomycine-trométamol n'agit pas sur *Staphylococcus saprophyticus* (75).

La forme sel de trométamol est hautement soluble permettant son absorption orale rapide et une meilleure biodisponibilité. L'élimination est exclusivement urinaire sous forme inchangée par filtration glomérulaire (adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine). Elle atteint une concentration maximale urinaire dans les 2 à 4 heures qui suivent la prise (75), son taux d'élimination urinaire peut atteindre 85% de la dose administrée et peut persister à des taux actifs jusqu'à 48 heures (79). Elle est bien tolérée, le sachet mono-dose (3 grammes) facilite l'observance et les effets indésirables les plus fréquents sont essentiellement digestifs (diarrhées) (74).

La prise de la fosfomycine-trométamol doit se faire loin du repas (2 à 3 heures avant ou après le repas), à jeun ou au coucher, après vidange de la vessie (80).

L'évolution des résistances à la fosfomycine-trométamol devra être particulièrement suivie, l'accroissement du recours à cette molécule exposant davantage à l'apparition de résistance (81).

2.1.2.2 2^{ème} intention : pivmécillinam (Selexid[®])

La Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a réévalué le SMR du pivmécillinam le 3 avril 2013, qui a été qualifié d'important dans l'indication de la cystite aiguë simple. Depuis, la molécule est inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des infections urinaires communautaires uniquement en cas de cystite aiguë simple de la femme (81). Il occupe désormais la place de traitement de 2^{ème} intention.

Le pivmécillinam est apparenté à la famille des bêtalactamines, et fait partie du groupe des amidinopénicillines. Il détient l'AMM dans le traitement des infections urinaires aux germes sensibles chez la femme adulte (82). C'est un antibiotique urinaire strict, son spectre d'action est étroit et limité aux entérobactéries. Il est plutôt indiqué pour les IU engendrées par *E. coli*, il est inactif sur les bactéries à Gram positif (28).

C'est une pro-drogue rapidement hydrolysée en mécillinam à élimination urinaire, ce qui augmente la durée d'action de la molécule par voie orale (78). Le mécillinam est bactéricide, et va venir bloquer la synthèse de la paroi bactérienne (28).

En raison de l'émergence des taux de résistance des germes communautaires des cystites, et notamment d'*E. coli*, le pivmécillinam connaît un regain d'intérêt et a fait l'objet d'une réévaluation : différentes études ont conclu à un taux de sensibilité variant de 85 à 97 %, à rajouter au fait qu'il est actif sur des entérobactéries productrices de BLSE (74).

Il présente peu d'effets indésirables, les plus fréquents étant les diarrhées, les nausées et les candidoses (82).

Il est recommandé en 2^{ème} intention à la posologie de 400 milligrammes matin et soir pendant 5 jours. Les comprimés doivent être avalés en position assise ou debout, au milieu d'un repas, avec un grand verre d'eau afin d'éviter le risque d'ulcération œsophagienne. Il est important de ne pas s'allonger ou de ne pas se coucher pendant les 30 minutes qui suivent la prise des comprimés (82). De ce fait, ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie susceptible de retarder le transit ou la vidange œsophagienne (74).

2.1.2.3 3^{ème} intention

Depuis les nouvelles recommandations de la SPILF (2018), aucun choix de 3^{ème} intention probabiliste n'est optimal (20). Avant, le traitement de 3^{ème} intention comprenait la nitrofurantoïne à 100 milligrammes trois fois par jour pendant 5 jours, ou l'ofloxacine à 400 milligrammes en dose unique (7).

L'utilisation de la nitrofurantoïne n'est plus recommandée au vu du risque de toxicité grave majoré lors de prises répétées (20). La toxicité hépatique et pulmonaire lors de traitements prolongés, a conduit l'ANSM à réévaluer en 2011 les indications et conditions de prescription et d'utilisation de cet antibiotique (81).

Les fluoroquinolones ne sont plus recommandées dans cette situation compte-tenu du risque de résistance : il faut préserver cette classe antibiotique pour des infections plus sévères (20). De plus, les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites chez un patient ayant reçu un traitement par ces dernières dans les 6 mois précédents, quelle qu'en ait été l'indication : cela augmenterait le risque de résistance (4).

L'utilisation du triméthoprim n'est pas recommandée en traitement probabiliste compte tenu des incertitudes sur l'épidémiologie de la résistance à cet antibiotique (74).

2.1.3 Traitement prophylactique

2.1.3.1 Conseils hygiéno-diététiques

Face à une cystite récidivante, afin d'éviter que cela ne se reproduise et avant d'entamer un quelconque traitement médicamenteux prophylactique, le médecin va prodiguer plusieurs conseils hygiéno-diététiques. Ces conseils doivent toujours être rappelés à l'officine.

- Uriner après les rapports sexuels : lors du rapport sexuel, le massage urétral dû à la pénétration favorise la remontée des bactéries. Ce conseil est notamment valable pour les femmes se plaignant de cystite post-coïtale.

- Avoir une contraception ne favorisant pas les cystites : les spermicides déséquilibrent la flore vaginale, la patiente doit le savoir afin de pouvoir réévaluer, si elle le souhaite, sa contraception.
- Traiter une éventuelle constipation : nous l'avons vu précédemment, la constipation est un facteur favorisant la survenue des cystites, et les bactéries les plus souvent responsables proviennent de la flore digestive. Il faut donc toujours questionner la patiente à propos de l'existence d'une constipation occasionnelle ou chronique, auquel cas un traitement pourra être proposé sur le conseil du pharmacien. Un régime alimentaire plus riche en fibres et un apport hydrique conséquent (au minimum 1,5 litre d'eau par jour) seront les premiers conseils à prodiguer. Des compléments alimentaires à base de probiotiques et/ou de fibres pourront également être conseillés afin de rééquilibrer la flore intestinale. Néanmoins, si ces mesures s'avèrent inefficaces, un traitement à base de laxatifs osmotiques ou de lest peut être conseillé.
- Boire en grande quantité : afin d'éviter toute stagnation des urines dans la vessie, la patiente doit boire en quantité suffisante. Cela augmentera la fréquence de miction et évitera à la patiente de se retenir d'uriner. De plus, par effet de chasse, les bactéries seront évacuées et leur multiplication dans les voies urinaires sera freinée. Si la patiente avoue avoir du mal à boire, des tisanes à base de plantes diurétiques peuvent lui être conseillées. Les boissons irritantes comme l'alcool doivent être déconseillées.
- Avoir une bonne hygiène intime : après avoir uriné, la patiente doit bien faire attention à s'essuyer d'avant vers l'arrière et non l'inverse, puisque ce geste risquerait de contaminer la zone périnéale par des bactéries présentes dans la flore fécale. Il faut également lui rappeler que la toilette intime ne doit pas être excessive (une fois par jour suffit), avec un savon doux à pH neutre pour ne pas perturber la flore vaginale. Il est important de bannir les douches vaginales, les savons antiseptiques et les savons parfumés (75). Lors de la période menstruelle, il faut changer fréquemment les tampons et les serviettes hygiéniques.
- Éviter le port de vêtements serrés, privilégier les sous-vêtements en matière naturelle (coton).

- Application d'œstrogènes par voie locale chez la femme ménopausée (après avis gynécologique) : l'œstrogène par voie topique restaure la flore vaginale et la présence de lactobacilles et réduit considérablement le risque d'infection urinaire (44).
- Apport de canneberge : nous développerons cet aspect dans la troisième partie consacrée à la phytothérapie.
- Conseiller des probiotiques : par voie vaginale ou par voie orale. L'idéal est de conseiller les deux, pour agir à la fois sur la flore bactérienne intestinale et sur la flore bactérienne vaginale. Les probiotiques sous forme de cure peuvent être proposés à l'officine, d'une durée minimum de 1 mois, et pouvant s'étendre jusqu'à 3 mois afin de réensemencer la flore intestinale et vaginale.

2.1.3.2 Antibiotiques prophylactiques

Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, l'antibioprophylaxie ne peut pas être proposée dans tous les cas de figure de cystites récidivantes. Elle ne peut être discutée que sous certaines conditions, et au cas par cas :

- La patiente présente au moins un épisode de cystite par mois (71).
- Lorsque les cystites ont un retentissement important sur la vie quotidienne de la patiente.
- Lorsque le traitement réitéré à chaque épisode n'est plus accepté par la patiente.
- Lorsque les autres mesures (traitement prophylactique non antibiotique, antibiothérapie au coup par coup) ont échoué (accord professionnel) (4).

Ce seuil arbitraire correspond à la fréquence pour laquelle le traitement de chaque épisode entraîne une exposition aux antibiotiques presque équivalente à la prise de l'antibioprophylaxie au long cours (24).

Pour ces cas de figure, un schéma de prise d'antibiotiques prophylactiques en continu peut être envisagé.

2.1.3.2.1 Antibioprophylaxie continue

Si les autres mesures ont échoué, et si la patiente présente plus d'un épisode par mois, l'antibioprophylaxie continue est envisageable.

Dans le cas de cystites récidivantes moins fréquentes (moins d'une fois par mois), il est préférable de recommander le traitement de chaque épisode plutôt que l'antibioprophylaxie au long cours. Dans ce cas-là, une éducation thérapeutique de la patiente est mise en place afin qu'elle puisse gérer elle-même son traitement après réalisation d'une BU (24).

La patiente doit être bien informée que l'antibioprophylaxie, bien qu'efficace car elle diminue la fréquence de survenue des cystites, n'est que suspensive. Une fois le traitement arrêté, la patiente est exposée à des rechutes très fréquentes et à des risques de résistance bactérienne et de toxicité (17). Pour ces raisons, l'antibioprophylaxie au long cours est à éviter au maximum (20).

Un ECBU doit être effectué au plus tard deux semaines avant le début de l'antibioprophylaxie, et celui-ci doit être négatif. Plus tard, il est recommandé de ne pas réaliser d'ECBU en l'absence de symptômes sous antibioprophylaxie. Par contre, si la patiente présente des symptômes de cystite, un ECBU est recommandé pour guider le traitement antibiotique adapté. L'antibioprophylaxie doit être interrompue durant le traitement de la cystite, et sera reprise au décours de l'épisode (24).

Les antibiotiques recommandés à ce jour en prophylaxie des cystites récidivantes sont le triméthoprim-sulfaméthoxazole et la fosfomycine-trométamol (20).

Voici les schémas recommandés :

- 1^{ère} intention : 150 milligrammes de triméthoprim par jour OU cotrimoxazole 400/80 milligrammes au coucher
- 2^{ème} intention : 3 grammes de Fosfomycine-trométamol tous les 7 jours

La durée de l'antibioprophylaxie est d'au moins 6 mois, et ce schéma thérapeutique sera réévalué au moins deux fois par an.

Le triméthoprim (TMP) a une AMM chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires (74). C'est le traitement de première intention malgré le taux de résistance relativement élevé chez *E. coli*. En effet, dans cette stratégie de prophylaxie, l'objectif est de limiter l'adhésion bactérienne et les symptômes qui perturbent grandement le quotidien de la patiente (24).

Le TMP est un antifolinique, qui agit sur une enzyme en particulier : la dihydrofolate réductase (DHFR). Cette enzyme intervient dans la synthèse des bases azotées de l'ADN, en convertissant l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Le triméthoprim a une action sélective sur l'enzyme bactérienne, en raison d'une affinité plus grande que pour l'enzyme mammifère (28). Il est actif sur de nombreux aérobies à Gram positif et négatif : parmi les bactéries à Gram négatif, la plupart des entérobactéries sont sensibles (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp...). Il n'est cependant pas actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* spp (83).

Parce que leurs modes d'action sont complémentaires, les folates ont été associés aux sulfamides anti-infectieux. Ces derniers ciblent également la chaîne de production des bases de l'ADN, mais sont inhibiteurs compétitifs d'une autre enzyme : la dihydroptéroate synthétase (DHPS), qui agit en amont de la DHFR afin de former l'acide dihydrofolique (28).

Parmi eux, le sulfaméthoxazole est utilisé en association avec un anti-folinique. On le retrouve associé au TMP : le cotrimoxazole (Bactrim[®]) dont l'effet est bactéricide.

Le sulfaméthoxazole agit sur les bactéries à Gram positif, en particulier les streptocoques du groupe A et les staphylocoques. Les entérocoques sont plus ou moins résistants.

La sensibilité est très variable parmi les entérobactéries : *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, sont parfois sensibles. *Pseudomonas aeruginosa* est résistant (84). Son élimination est majoritairement rénale (28).

Les sulfamides anti-infectieux ont un fort potentiel allergisant, le traitement doit être arrêté immédiatement si une éruption cutanée apparaît en raison du risque de réactions allergiques.

L'équivalence entre TMP et cotrimoxazole a été démontrée pour un traitement long, le seul avantage du triméthoprim seul comparé au cotrimoxazole est sa moindre toxicité, l'essentiel

des effets indésirables de ce dernier étant dus à la composante sulfamidée (85). Il est responsable d'effets indésirables rares mais pouvant être graves (hématotoxicité, toxidermie, jusqu'au syndrome de Lyell), dont la patiente doit être informée. Également, d'autres effets indésirables plus fréquents ont été rapportés, notamment des troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées) et des réactions cutanées (84).

Les actions et le spectre d'activité du cotrimoxazole sont essentiellement celles de ses composants, le sulfaméthoxazole et le triméthoprim.

Une puissante synergie existe entre les composants du cotrimoxazole in vitro, avec une activité bactérienne augmentée jusqu'à environ 10 fois (84), avec une action fréquemment bactéricide, là où les composants individuellement sont généralement bactériostatiques.

En cas d'indisponibilité du TMP, le Bactrim[®] 400/80 mg (cotrimoxazole : sulfaméthoxazole/triméthoprim) peut être proposé.

Des études menées dans les années 1980 avaient permis de mettre en évidence l'efficacité du TMP à la posologie de 100 milligrammes par jour dans le cadre de la prise en charge prophylactique des cystites récidivantes (24). Depuis la commercialisation du Delprim[®] 300 mg (triméthoprim 300 milligrammes), comprimé sécable, le 29/03/2017 (83), les recommandations concernant l'antibioprophylaxie des cystites récidivantes ont changé (SPILF 2018). N'ayant sur le marché qu'une forme comprimé sécable à 300 milligrammes de principe actif, il est beaucoup plus facile en pratique d'administrer 150 milligrammes, soit un demi comprimé.

La fosfomycine-trométamol, malgré le faible nombre d'études, présente un profil favorable en termes de tolérance et d'efficacité dans le cadre de l'antibioprophylaxie (24).

Malgré des études ayant montré leur efficacité, les fluoroquinolones et les β -lactamines, molécules curatives précieuses, ne sont pas recommandées en antibioprophylaxie en raison du risque de pression de sélection de résistances acquises.

Compte tenu des données de pharmacovigilance, la nitrofurantoïne est contre-indiquée dans cette indication en raison du risque d'effets indésirables parfois graves corrélés à la durée

prolongée du traitement, notamment hépatiques (hépatite fulminante) et pulmonaires (fibrose pulmonaire) (20).

2.1.3.2.2 Antibioprophylaxie des cystites post-coïtales

Pour les patientes présentant des cystites ayant un lien de causalité évident avec les rapports sexuels, et dont les conseils hygiéno-diététiques ne suffisent pas ou plus, une antibioprophylaxie post-coïtale peut être instaurée (24). Elle s'est avérée être très efficace dans la gestion des récurrences des cystites non compliquées (25), autant qu'un traitement quotidien.

Dans le cadre de la cystite post-coïtale, il est indiqué de prendre 2 heures avant ou après le rapport sexuel, sans dépasser le rythme d'administration de la prophylaxie continue :

- 1^{ère} intention : 150 milligrammes de triméthoprim OU Cotrimoxazole 400/80 milligrammes en cas d'indisponibilité du TMP (administration une fois par jour au maximum)
- 2^{ème} intention : 3 grammes de Fosfomycine-trométamol (tous les 7 jours au maximum en raison de l'effet prolongé de la prise unique)

Dans le cas de cystites récurrentes moins fréquentes (moins d'une fois par mois), il est préférable de recommander le traitement de chaque épisode plutôt que l'antibioprophylaxie au long cours. Dans ce cas-là, une éducation thérapeutique de la patiente est mise en place afin qu'elle puisse gérer elle-même son traitement après réalisation d'une BU (24).

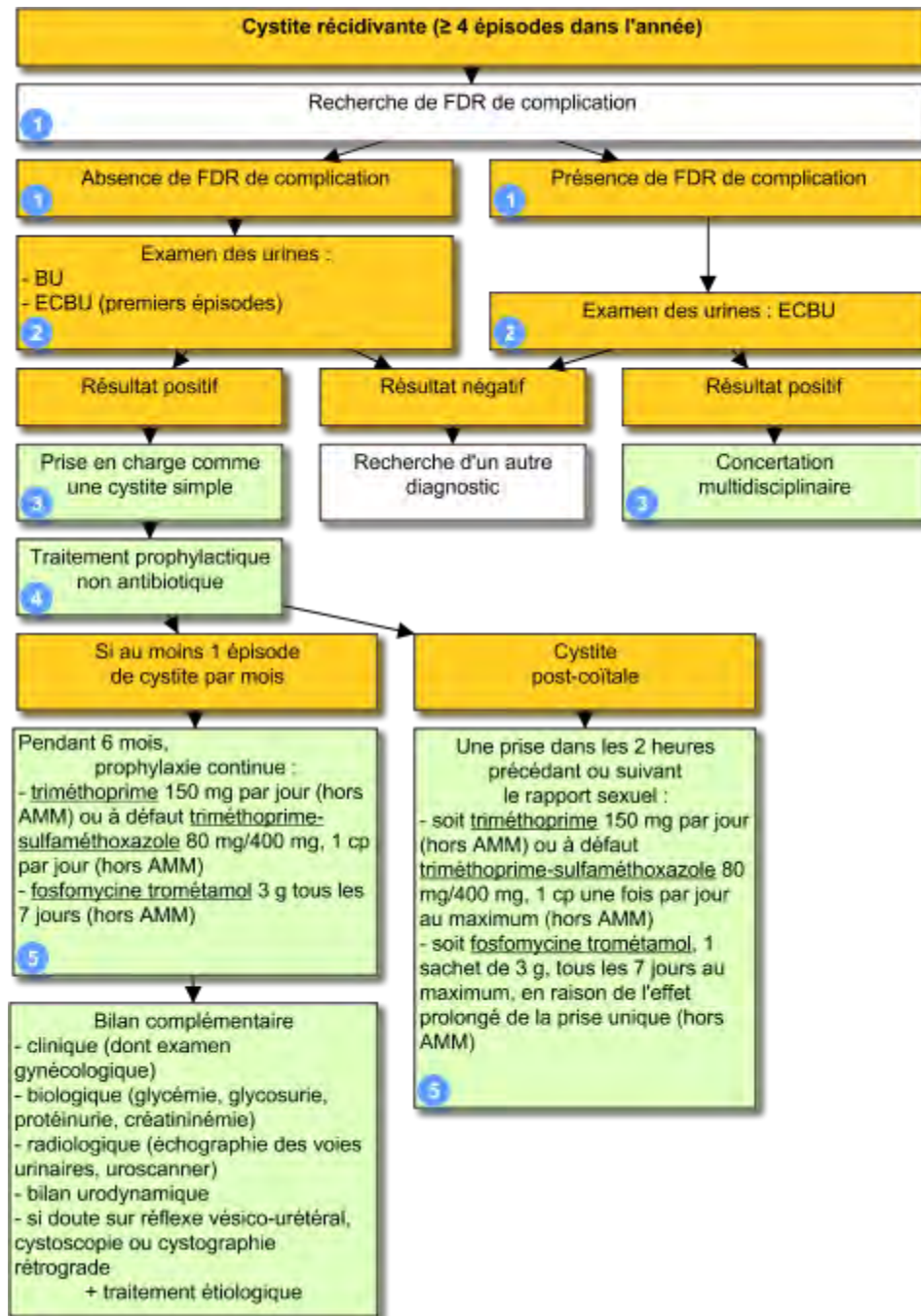


Figure 14 : Arbre décisionnel de la cystite récidivante

Source : <https://www.vidal.fr/>

3 Traitements alternatifs par les plantes

Les médecines alternatives ou complémentaires, également appelées médecines parallèles, sont définies par l'OMS comme suit : les termes « *médecine complémentaire* » ou « *médecine alternative* » font référence à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant. Dans certains pays, ils sont utilisés de manière interchangeable avec le terme « médecine traditionnelle » (OMS, 2013).

Elles sont en plein essor dans les pays développés depuis la fin du vingtième siècle. La France et l'Allemagne seraient les deux pays les plus consommateurs de médecines alternatives et complémentaires (86). À l'heure où l'écologie est une thématique de plus en plus préoccupante, nous observons un réel intérêt pour les plantes médicinales et leurs vertus thérapeutiques, plus « naturelles » que les thérapies conventionnelles.

Un bon nombre de plantes médicinales, d'huiles essentielles et de macérats de gemmothérapie sont présents à l'officine afin de proposer à la patiente qui le souhaite, des armes thérapeutiques autres que les antibiotiques afin de traiter ses cystites récidivantes. Le pharmacien d'officine a un rôle capital de conseil et d'accompagnement à un stade où la patiente souhaite avoir recours à des méthodes plus naturelles. On rappelle que les antibiotiques peuvent parfois poser problèmes à terme, entre phénomène de résistance bactérienne ou échec thérapeutique. Dans le cadre de cystite récidivante où la patiente ne s'inscrit pas dans un contexte d'auto-délivrance d'antibiotiques, il est fréquent de voir à l'officine des femmes demandant conseil à leur pharmacien notamment lorsqu'il s'agit de produits de phytothérapie, d'aromathérapie ou de gemmothérapie.

Les médecines alternatives vont souvent aider à prévenir les récurrences, mais elles peuvent aussi très bien être utilisées de façon adjuvante lorsque la cystite est déclarée.

3.1 La phytothérapie

3.1.1 Définitions et histoire

La phytothérapie, du grec « *phyton* » qui signifie végétal et « *therapeuo* » qui signifie soigner, est l'utilisation de plantes à des fins thérapeutiques.

La phytothérapie est une méthode thérapeutique faisant usage des plantes ou de parties de plantes, à titre préventif ou curatif.

Ces plantes peuvent être présentes sous plusieurs formes à l'officine.

Les hommes se sont toujours soignés avec les plantes depuis la nuit des temps. Le premier recueil consacré aux plantes est le papyrus égyptien Ebers, remontant à 1500 avant J.C, qui relate plusieurs centaines de plantes. Durant l'Antiquité, plusieurs médecins grecs contribuent à constituer un recueil de remèdes, comme Dioscoride, qui recense plus de 600 plantes dans son ouvrage « *De materia medica* » au 1^{er} siècle après J.C (74). Au Moyen-Âge, les monastères consignent les usages thérapeutiques des plantes médicinales : la religieuse Hildegarde de Bingen décrit plus de 300 plantes pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques (87). Durant ces siècles, les hommes ont expérimenté les propriétés des plantes médicinales et ont pu se construire des connaissances de façon empirique. C'est à partir du XVI^{ème} siècle que l'exportation des plantes médicinales élargit le répertoire des plantes utilisées en Europe : au XVIII^{ème}, 70% des plantes médicinales disponibles chez les apothicaires sont importées (74). Le XIX^{ème} siècle marque les progrès en chimie qui permettent l'extraction des principes actifs des plantes (quinine, morphine, ...) et la connaissance sur leur mode de fonctionnement (87) ; c'est ainsi que la phytothérapie commence à être mise de côté au profit de la médecine moderne, s'appuyant sur la chimie de synthèse. En 1941, la profession d'herboriste est supprimée, ce qui confie le rôle d'érudit aux pharmaciens, afin qu'ils conseillent au mieux les patients dans l'usage des plantes médicinales. Après une régression marquée de leur utilisation au milieu du XX^e siècle, les plantes médicinales connaissent un regain d'intérêt significatif depuis une trentaine d'années (88) : l'intérêt du grand public pour les médecines naturelles n'a cessé de croître et les professionnels de santé orientant petit à petit leur exercice vers les médecines alternatives, démontrent bien que les plantes médicinales ne sont pas derrière nous, et ont encore de belles années devant elles.

À ce jour, les personnes qui emploient ou veulent employer les plantes à des fins thérapeutiques ne sont pas toujours informées des effets potentiellement néfastes qu'elles peuvent engendrer dans certains cas (interactions avec un traitement déjà en place, surdosage). C'est au pharmacien de les accompagner en toute sécurité dans leur démarche, en prenant soin de bien connaître un traitement éventuel ou toute pathologie pouvant contre-indiquer l'usage de certaines plantes médicinales.

Les produits utilisés en phytothérapie (comme en aromathérapie) répondent à des réglementations spécifiques : il est essentiel que le pharmacien en connaisse les particularités afin de les délivrer de façon sécurisée.

3.1.2 Délivrance de plantes à l'officine et aspects réglementaires

3.1.2.1 Plantes médicinales et médicaments à base de plantes

3.1.2.1.1 Les plantes médicinales

Les plantes médicinales font partie intégrante de la Pharmacopée française (11^{ème} Edition) : ce sont des drogues végétales.

« Les drogues végétales sont essentiellement des plantes ou parties de plantes entières fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. » (Pharmacopée Européenne). Elles possèdent des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies et sont utilisées en thérapeutique, notamment en phytothérapie.

« Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code, la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée relève du monopole pharmaceutique sous réserve des dérogations établies par décret. » (Article L.4211-1 du Code de la Santé Publique)

Il y a deux listes inscrites dans la Pharmacopée : la liste A, qui répertorie les plantes médicinales utilisées traditionnellement en France ou dans les médecines traditionnelles

chinoise ou ayurvédique, et la liste B, qui répertorie les plantes médicinales dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu.

Depuis 2008, une liste de 148 plantes médicinales fixée par décret les a sorties du monopole pharmaceutique, et peuvent être librement vendues au public (décret n°2008-841 du 22 août 2008). Pour la plupart, il s'agit de plantes ayant un autre usage (alimentaire, aromatique ou condimentaire) (88).

3.1.2.1.2 Médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes, comme tout médicament, sont délivrés exclusivement à l'officine et sur les sites internet des officines de pharmacie déclarées (89).

« Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. »
(Art. L. 5121-1, 16° du Code de la Santé Publique)

Ils sont pourvus d'indications thérapeutiques mentionnées dans la notice ou dans toute autre information relative au médicament à base de plantes tel que le RCP de leur dossier d'AMM.

Parmi eux, la spécialité pharmaceutique se définit par *« tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. »*
(Article L5111-2 du Code de la Santé Publique)

Une spécialité pharmaceutique à base de plante(s) est donc un médicament dont la substance active est d'origine végétale c'est-à-dire fabriquée à partir d'une ou plusieurs plantes. La substance active peut être concentrée, sous la forme d'extrait par exemple, fabriquée à partir d'une partie de la plante (feuilles, racines, etc.) ou de la plante entière (89).

Sa mise sur le marché français dépend de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'un enregistrement par l'ANSM.

Afin de réglementer les médicaments de phytothérapie, l'Agence du médicament a publié en 1997, le cahier n°3 de l'Agence, définissant 196 plantes ainsi que leurs indications thérapeutiques traditionnelles et leurs formes d'utilisations (90).

3.1.2.1.2.1 Les médicaments traditionnels à base de plantes

Seule exception, les médicaments traditionnels à base de plantes ne requièrent pas d'un dossier d'AMM complet s'ils répondent à plusieurs critères, mais d'une procédure d'enregistrement simplifiée auprès des autorités compétentes (Directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) :

- Ils ont une tradition d'utilisation depuis au moins 30 ans dont au moins 15 ans dans un pays membre de la communauté européenne : un usage thérapeutique traditionnel devra être prouvé avec au moins 30 ans de recul et depuis au moins 15 ans dans un état membre.
- Ils ont une indication qui ne doit pas nécessiter de prescription médicale.
- Ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés.
- Il s'agit de préparations administrées par voie orale, externe et/ou par inhalation.
- L'innocuité du produit est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

La sécurité et l'efficacité sont documentées sur la bibliographie et les rapports d'experts établissant l'usage médical traditionnel du médicament (89).

3.1.2.1.2.2 Les médicaments dont l'usage est bien établi

Le comité HMPC élabore des monographies communautaires des plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes ainsi que pour les médicaments traditionnels à base de plantes, concernant leur utilisation et la sécurité d'emploi et constitue une liste communautaire exhaustive pour les pays européens des plantes médicinales, de leurs préparations et des conditions de leurs mélanges (90).

L'usage médical bien établi concerne les spécialités dont la ou les substances actives sont utilisées depuis au moins 10 ans au sein de la Communauté Européenne, présentant une efficacité reconnue, pour lesquelles les avis scientifiques permettent de garantir un niveau de sécurité acceptable (91). Les médicaments à base de plantes relevant de cette catégorie doivent obtenir une AMM allégée. Comme les médicaments traditionnels à base de plantes, ils sont dispensés d'essais cliniques, mais des données bibliographiques, un rapport d'expert, et des données toxicologiques sont nécessaires.

3.1.2.1.2.3 Les préparations magistrales et officinales

Les préparations sont des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients. On distingue deux types de préparations réalisées à partir de plantes médicinales, d'extraits ou d'huiles essentielles :

- **Les préparations magistrales** : réalisées pour un patient particulier selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible ou adaptée. Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou par une PUI d'un établissement de santé.
- **Les préparations officinales** : inscrites à la pharmacopée ou au formulaire national, elles sont préparées en pharmacie d'officine et destinées à être dispensées directement aux patients de cette pharmacie.

Cas particulier : les tisanes. Les pharmaciens d'officine peuvent réaliser des mélanges pour tisanes sous forme de préparations officinales, selon les conditions décrites dans la monographie du Formulaire national.

Toutes les préparations, magistrales et officinales sont réalisées et délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien dans le respect des bonnes pratiques de préparation (91).

3.1.2.2 Les compléments alimentaires

Certains compléments alimentaires sont composés de plantes et pourront être délivrés à l'officine. Le complément alimentaire n'a pas besoin d'AMM : seule une déclaration auprès de la DGCCRF est requise (90).

Les compléments alimentaires sont « *des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* » (Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires transposées en droit français par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006)

Les plantes et extraits de plantes peuvent entrer dans leur composition à condition de posséder des propriétés nutritionnelles ou physiologiques (88). Néanmoins, il ne peut être composé de plantes possédant des propriétés pharmacologiques : le CA ne doit donc pas revendiquer d'indication thérapeutique.

La liste positive des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires est mentionnée selon l'arrêté du 24 juin 2014, selon les dispositions prévues par l'article 7 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Ce sont celles dont l'usage est reconnu comme étant traditionnel en alimentation humaine et celles ayant fait

l'objet d'une décision d'autorisation en application de la procédure de reconnaissance mutuelle.

3.1.3 Formes galéniques employées

3.1.3.1 Extrait sec

Pour fabriquer un extrait sec, la plante est broyée puis mise à macérer dans un solvant (eau ou alcool). Ce mélange est ensuite filtré et concentré, pour obtenir un extrait liquide, et le solvant finit par être éliminé (souvent par évaporation) pour obtenir l'extrait sec (87).

3.1.3.2 Extrait mou

C'est le même principe que l'extrait sec, mis à part que l'évaporation du solvant est partielle (90).

3.1.3.3 Extrait fluide

L'extrait fluide est une préparation liquide issue d'une extraction aqueuse ou hydro-alcoolique. L'extrait fluide obtenu possède un rapport d'extraction de 1:1, c'est-à-dire qu'1 gramme d'extrait fluide correspond à 1 gramme de plante sèche (90).

La posologie est de 10 à 50 gouttes 2 ou 3 fois par jour dans un demi-verre d'eau avant les repas (87).

3.1.3.4 Teinture mère

La teinture est préparée par macération de la plante fraîche le plus souvent dans de l'alcool : le degré alcoolique final est autour de 60 - 65°. On a un rapport de concentration par rapport à la plante fraîche de 1/10.

La posologie est variable selon les plantes, en règle générale, elle est de 20 à 50 gouttes 2 ou 3 fois par jour dans un demi-verre d'eau (87).

3.1.3.5 Tisane

La tisane est une forme galénique très utile dans le traitement de la cystite, puisqu'elle permet à la patiente de boire une certaine quantité d'eau. La biodisponibilité des principes actifs est bonne et sont immédiatement assimilables par l'organisme (87). Elle doit se consommer chaude, et de préférence non sucrée.

3.1.3.5.1 Infusion

L'infusion consiste à faire bouillir de l'eau que l'on verse sur la plante. On couvre pour éviter les pertes de principes actifs, et on laisse infuser entre 5 et 15 minutes (90).

3.1.3.5.2 Décoction

Différente de l'infusion, la décoction requiert que la plante soit mise dès le départ dans l'eau, que l'on porte à ébullition pendant 10 à 15 minutes. Hors du feu, on laisse macérer au minimum 20 minutes (90). La décoction concerne essentiellement les organes durs de la plante, tels que le bois, l'écorce, les racines, les fruits durs.

3.1.4 Exemples de plantes à propriétés antiseptiques

3.1.4.1 La bruyère commune

3.1.4.1.1 Botanique

De son nom latin *Calluna vulgaris* (L.) Hull, la bruyère commune, ou callune, est un sous-arbrisseau mesurant 30 centimètres à 1 mètre de hauteur, de la famille des Ericaceae.

Les feuilles sont de petites tailles, opposées et densément imbriquées sur quatre rangs. Les fleurs sont rose violacées, penchées en grappes simples (Figure 17). La période de floraison est entre juillet et octobre (92). Le fruit est une capsule sphérique de 2 mm remplie de graines (93). On la retrouve notamment en Europe et en Asie occidentale : en France, principalement dans les Landes et dans les terrains et bois siliceux.



Figure 15 : Photo des sommités fleuries de *Calluna vulgaris* (L.) Hull

Source : <https://jardinage.ooreka.fr/>



Figure 16 : Bruyère commune, *Calluna vulgaris* (L.) Hull

Source : <https://bonnes-a-croquer.blogspot.com/>

3.1.4.1.2 Drogue végétale

Ce sont les sommités fleuries³ qui vont être utilisées. Elles renferment principalement des tanins catéchiques ou proanthocyanidols ((+)-catéchine, (-)-épicatéchine procyanidine), des hétérosides phénoliques en faible quantité (arbutine), des flavonoïdes (quercétine, apigénine, kaempférol, hypéroside...) (93). L'arbutine va conférer une propriété antiseptique, renforcée par les flavonoïdes : les composés phénoliques ont plusieurs activités telles qu'antioxydant, anti-inflammatoire, et surtout anti-microbienne (94).

3.1.4.1.3 Principes actifs et propriétés pharmacologiques

3.1.4.1.3.1 *Arbutine ou arbutoside*

L'arbutine ou arbutoside est un glycoside d'hydroquinone, le β -D-glucopyranoside de l'hydroquinone. C'est un hétéroside présent dans de nombreux éricacées (canneberge et busserole notamment). Une fois hydrolysé dans l'intestin, l'arbutoside est déglucosylée (90) : ses métabolites sont le glucose et l'hydroquinone. L'hydroquinone est glucuronidée dans le foie en glucuronide d'hydroquinone puis transportée dans le rein où elle finit par être excrétée dans l'urine. C'est dans les urines que le glucuronide d'hydroquinone se décompose spontanément libérant l'hydroquinone qui agit comme agent antimicrobien (95) : on peut donc dire que l'arbutine est comme une pro-drogue.

Pendant longtemps, il était estimé que des urines alcalines favorisaient la décomposition du glucuronide d'hydroquinone (96). Cependant, une mise en culture d'hydroquinones conjuguées avec du colibacille a révélé que ce sont les colibacilles eux-mêmes qui absorbent les hydroquinones conjuguées (97). L'hydroquinone conjuguée est scindée en hydroquinone libre dans le milieu intracellulaire des bactéries, et peut agir en tuant les bactéries. L'alcalinisation des urines ne joue donc aucun rôle.

Cette molécule est retrouvée de façon majoritaire dans les extraits secs obtenus de *Calluna vulgaris* L.. Son métabolite l'hydroquinone libre, a montré des propriétés antiseptiques et un

³ Sommités fleuries : ensemble comprenant la fleur et quelques centimètres de tige.

effet bactériostatique in vitro, notamment vis-à-vis de bactéries telles que *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* et *Enterococcus faecalis* (98) (99).

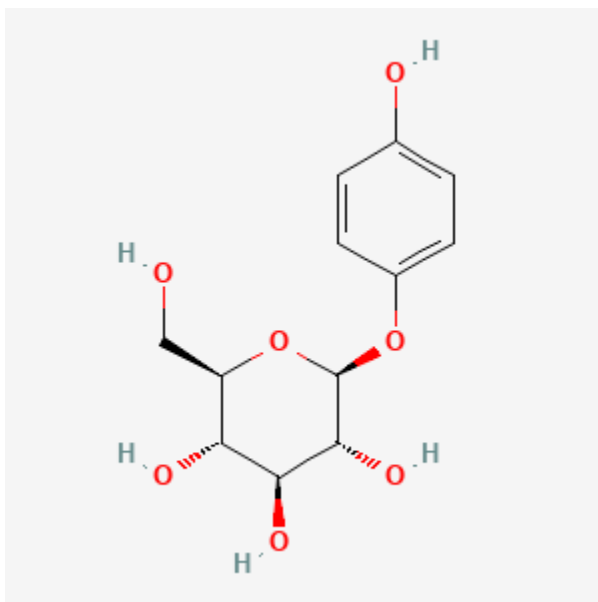


Figure 17 : Molécule d'arbutine ou arbutoside

Source : PubChem

Cette hydroquinone (comme énormément de quinones) est très toxique à forte dose (effet mutagène, cancérigène) (90). Dans la bruyère, elle n'est présente qu'en faible quantité mais nous verrons qu'elle l'est beaucoup plus dans la busserole, d'où la durée du traitement limitée.

3.1.4.1.3.2 Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les molécules responsables de la coloration des fleurs. Parfois, ils peuvent être retrouvés dans la cuticule foliaire et auront un rôle de filtre pour les rayonnements UV (94). Ils ont la même structure moléculaire de base en C₆C₃C₆ (Figure 18) : les variétés structurales vont se construire à partir d'elle.

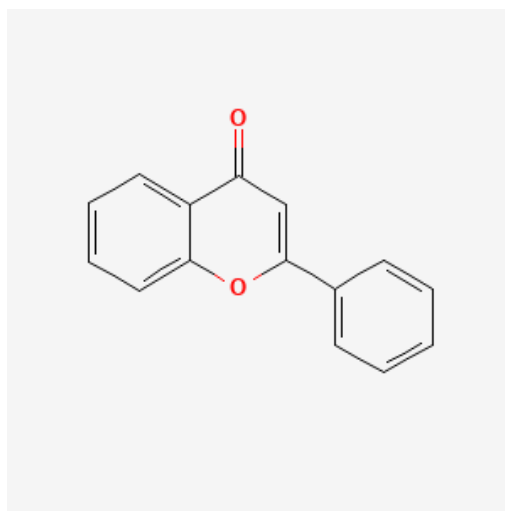


Figure 18 : Structure moléculaire de base des flavonoïdes : 2-phénylchromen-4-one

Source : PubChem

Ils ont des propriétés anti-oxydantes (ils empêchent la genèse des radicaux libres), anti-radicalaires (ils piègent les radicaux déjà formés grâce au noyau cathécol porté par les flavan-3-ols) et anti-inflammatoires en inhibant certaines enzymes responsables de l'inflammation (94).

3.1.4.1.3.3 Proanthocyanidines

Appelés également proanthocyanidols ou tanins catéchiques, ce sont des polymères de flavan-3-ol. Il en existe 2 types (94) :

- Les Proanthocyanidols de type A : on note deux liaisons interflavoniques, une de type C4-C8 ou C4-C6 et une de type éther C2-O-C7.
- Les Proanthocyanidols de type B : on note une seule liaison interflavanique (C4-C8 ou C4-C6)

Par additions successives, on peut obtenir des polymères pouvant compter plusieurs dizaines d'unités élémentaires.

Ils vont pouvoir former des complexes avec les adhésines bactériennes et inhiber l'adhérence des bactéries aux parois vésicales. Les proanthocyanidines ont montré des propriétés d'anti-adhérence envers les souches multirésistantes d'UPEC exprimant P-fimbriae (100).

Par ailleurs, les tanins ont également une action anti-inflammatoire comme les flavonoïdes, plus particulièrement ciblée sur les parois de la vessie (101). La bruyère a également des propriétés diurétiques.

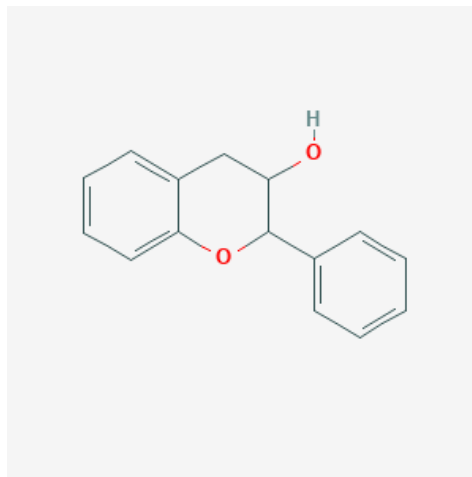


Figure 19 : Structure moléculaire de base des proanthocyanidols : le flavan-3-ol

Source : PubChem

3.1.4.1.4 Utilisations et posologies

Selon l'ANSM, *Calluna vulgaris* L. est traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale de l'eau et comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins (93).

La drogue sèche contient 2% d'arbutine (93). Donc pour 1 gramme de drogue sèche, nous avons 0,02 gramme d'arbutine soit 20 milligrammes. La dose d'arbutoside, ou de ses dérivés, est primordiale pour une activité vésicale : 100 à 210 milligrammes/jour sont traditionnellement employés deux à quatre fois par jour (96). Pour atteindre cette dose, il faut donc 10 grammes de drogue sèche (on obtient 200 milligrammes d'arbutine). Nous verrons que la busserole par exemple est beaucoup plus concentrée en arbutine, ce qui permet d'en consommer une quantité plus faible.

De ce fait, on l'associe généralement à la busserole dans le cadre des cystites, pour un bienfait optimal (101).

3.1.4.1.4.1 Tisanes

D'après la Pharmacopée Française (102), la bruyère commune peut être utilisée sous forme d'infusion.

Pour l'infusion de sommités fleuries, laisser infuser trois cuillerées à thé, ou 1,5 gramme dans 150 millilitres d'eau, à boire à la posologie de 3 tasses par jour.

En décoction, mettre 1,5 gramme de sommités fleuries dans 250 millilitres d'eau, et laisser infuser 20 minutes. Boire 3 tasses par jour (93).

3.1.4.1.4.2 Extrait concentré sec

Les laboratoires Pierre Fabre commercialisent leur bruyère commune sous forme d'extrait sec concentré. La posologie est d'une gélule matin et soir (soit 400 milligrammes d'extrait de bruyère par jour) à prendre avec un grand verre d'eau (103) (DER : 3-10 :1).

À cette dose, nous prenons finalement un équivalent de 1,2 à 4 grammes de drogue sèche à cette posologie, nettement en deçà de la dose calculée à 10 grammes de drogue sèche afin d'atteindre la quantité souhaitée d'arbutoside.



Figure 20 : Extrait sec concentré de bruyère, Naturactive® Laboratoire Pierre Fabre

Source : <https://www.medicament.com>

3.1.4.1.4.3 *Extrait fluide*

Sous forme d'extrait fluide, la posologie conseillée est de 5 à 10 millilitres par jour (93).

3.1.4.1.5 Effets indésirables

Des nausées et/ou vomissements peuvent survenir chez les personnes présentant une sensibilité de l'estomac, en raison de sa teneur élevée en tanins qui donne un goût amer et astringent à la tisane (104).

3.1.4.2 La bruyère cendrée

3.1.4.2.1 Botanique

Du nom latin *Erica cinerea* L. la bruyère cendrée est un sous-arbrisseau de 20 à 60 centimètres de hauteur de la famille des Ericaceae. Contrairement à *Calluna vulgaris* (L.) Hull, les feuilles sont en forme de petites aiguilles, elles sont verticillées par trois, et les fleurs sont rose-violacées formant des grappes composées (92).

On la trouve dans toute l'Europe Occidentale. En France, elle se développe notamment à l'Ouest et au Centre, et comme *Calluna vulgaris* (L.) Hull, dans les bois clairs et sur les coteaux siliceux secs (105). La période de récolte est identique à la bruyère commune.



Figure 21 : Sommités fleuries de bruyère cendrée

Source : <http://foretvirtuelle.com/>

3.1.4.2.2 Drogue végétale

Ce sont également les sommités fleuries qui sont utilisées une fois séchées, et qui renferment les principes actifs.

On retrouve quasiment les mêmes composants que dans la bruyère commune.

3.1.4.2.3 Principes actifs et propriétés pharmacologiques

Cf. p. 94-97

3.1.4.2.4 Utilisations et posologies

Selon le cahier n°3 de l'Agence du Médicament (1998), *Erica cinerea* L. est traditionnellement utilisée pour favoriser l'élimination rénale de l'eau, et comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins

3.1.4.2.4.1 Tisanes

D'après la Pharmacopée Française (102), la bruyère cendrée peut être utilisée sous forme d'infusion.

On l'utilisera à la même posologie que la bruyère commune, à savoir trois cuillerées à thé, ou 1,5 gramme dans 150 millilitres d'eau, à boire à la posologie de 3 tasses par jour.

3.1.4.2.4.2 Spécialités pharmaceutiques

Les laboratoires Arkopharma® commercialisent des gélules contenant 320 milligrammes de poudre de fleur de bruyère cendrée. La posologie est de 2 gélules le matin et 2 gélules le midi avec un grand verre d'eau, au moment des repas. La posologie peut être portée jusqu'à 5 gélules par jour si nécessaire. La durée du traitement est de 2 semaines.

L'usage de ce médicament est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (106).



Figure 22 : Gélules de poudre de fleurs de bruyère cendrée, Laboratoires Arkopharma

Source : <https://www.newpharma.fr/>

3.1.4.2.5 Effets indésirables

En raison de la présence de tanins, ce sont les mêmes que la bruyère commune, à savoir nausées et/ou vomissements chez les personnes fragiles de l'estomac.

3.1.4.3 La busserole

3.1.4.3.1 Botanique

La busserole, *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., appelée également raisin-d'ours commun, est un sous-arbrisseau de 15 à 30 centimètres de hauteur, de la famille des Ericaceae. Les feuilles sont persistantes, épaisses, obovées et oblongues. Les fleurs sont d'un blanc rosé en grelot. Les fruits sont des drupes rouges consommées par les ours (d'où son nom). La période de floraison s'étend d'avril à juillet (92). Originaires des régions montagneuses d'Amérique du Nord, elles sont connues dans une grande partie de l'Europe et de l'Asie septentrionale. En France, elles sont répandues essentiellement en montagne, dans le sud, ainsi que dans les Alpes du Sud (105).

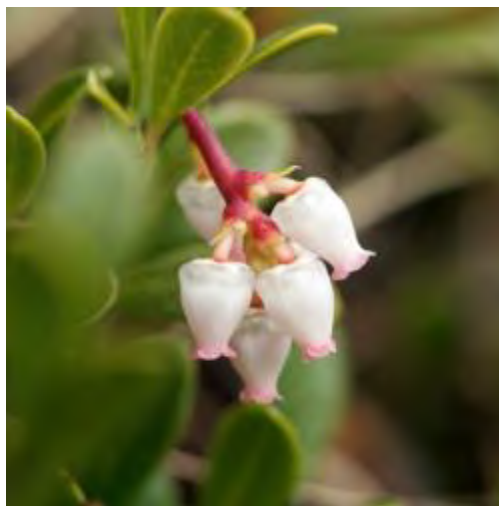


Figure 23 : Fleurs de *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.

Source : <https://www.semencesdupuy.com>



Figure 24 : Drupes d'*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.

Source : <https://www.gastronomiac.com>

3.1.4.3.2 Drogue végétale

Ce sont les feuilles qui renferment les principes actifs (107) : de nouveau, on retrouve l'arbutine mais cette fois-ci à une teneur bien plus élevée (5 à 16%) (96) qui est également le principe actif de la bruyère commune et cendrée (cf. drogue végétale « bruyère commune »). Elles renferment 15 à 20% de tanins dont l'acide gallique, des acides phénoliques et des flavonoïdes (108).

3.1.4.3.3 Principes actifs et propriétés pharmacologiques

Cf p. 94-95

L'acide gallique et son noyau pyrogallol contribue également à l'effet antibactérien de la busserole (105).

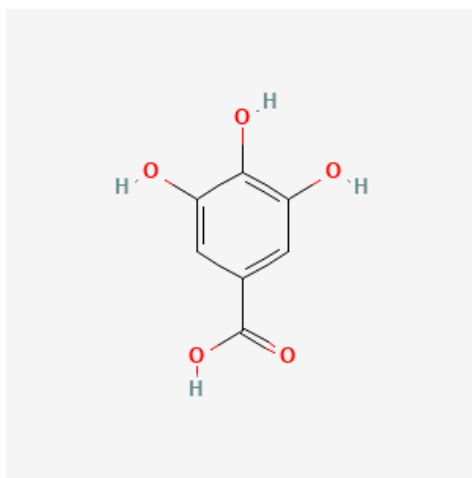


Figure 25 : Structure moléculaire de l'acide gallique

Source : PubChem

Une étude portant sur un échantillon de 57 femmes atteintes de cystites récidivantes a été réalisée afin d'étudier l'efficacité de la busserole contre les cystites. Ces femmes ont été scindées en deux groupes : un groupe placebo et un groupe prenant un extrait de busserole pendant 1 mois. L'étude a montré l'absence de récurrence durant l'année qui a suivi chez les femmes ayant pris de la busserole pendant un mois, contrairement à 23% de femmes du groupe placebo (95). Cependant, nous le détaillerons dans la partie « Précautions d'emploi », la busserole ne doit pas être administrée en préventif au long terme.

La busserole, grâce à ses tanins en quantité importante, a des vertus anti-inflammatoires et diurétiques, participant à l'augmentation du volume des urines (101).

3.1.4.3.4 Utilisations et posologies

Selon la monographie de l'EMA, la busserole est traditionnellement utilisée pour le traitement des symptômes d'infections des voies urinaires basses récurrentes bénignes telles qu'une sensation de brûlure pendant la miction et/ou des mictions fréquentes chez la femme, après exclusion d'affections graves par un médecin (107).

Selon le cahier n°3 de l'Agence du Médicament (1998), elle est traditionnellement utilisée pour favoriser l'élimination rénale d'eau et comme adjuvant des cures de diurèses dans les troubles urinaires bénins (109).

3.1.4.3.4.1 Tisanes

D'après la Pharmacopée française (102), les feuilles de busserole peuvent être utilisées sous forme d'infusion.

1,5 à 2,5 grammes de la substance végétale broyée dans 150 millilitres d'eau bouillante, 3 à 4 fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 8 grammes (107). Après avoir versé l'eau bouillante sur la drogue végétale, il faut laisser infuser environ 10 à 15 minutes avant de la boire.

Néanmoins, la décoction est plus efficace : l'ébullition assure une meilleure extraction des principes actifs. On met la plante dans une casserole, on rajoute de l'eau et on porte à ébullition pendant 15-30 minutes (90).

3.1.4.3.4.1.1 Gélules (poudre de feuilles)

La posologie recommandée selon la monographie de l'EMA est de 700 mg (2 gélules de 350 milligrammes) deux fois par jour (107) au moment des repas avec un grand verre d'eau (109). La dose maximale journalière est de 1,75 gramme (soit 5 gélules de 350 milligrammes). La durée du traitement ne doit pas dépasser 1 semaine.

Les laboratoires Arkopharma commercialisent des gélules de poudre de feuilles de busserole, dont chacune contient 350 milligrammes de poudre. Il est recommandé de ne pas faire plus de 5 cures par an. Cette spécialité est déconseillée aux femmes enceintes et en cas d'insuffisance rénale (90).



Figure 26 : Gélules de poudre de feuilles de busserole, Laboratoires Arkopharma

Source : <https://fr.arkopharma.com/>

3.1.4.3.4.2 *Extraits secs*

La dose en dérivés d'hydroquinone doit correspondre à 100-210 milligrammes, 2 à 4 fois par jour (107).

400 milligrammes d'extraits secs hydro-éthanoliques ou aqueux (hydroquinone : 20 à 29 %) soit environ deux gélules d'extrait concentré de busserole Naturactive ® (Laboratoires Pierre Fabre), deux à quatre fois par jour (2 gélules = 420 milligrammes d'extrait sec concentré de busserole, soit environ 84 à 121 milligrammes d'hydroquinone)

Il est recommandé de ne pas faire plus de 5 cures par an. Cette spécialité est déconseillée aux femmes enceintes et en cas d'insuffisance rénale (90).



Figure 27 : Extrait concentré de busserole, Naturactive®, Laboratoires Pierre Fabre

Source : <https://www.pharma-gdd.com>

3.1.4.3.4.3 Teinture mère

La teinture mère d'*Arctostaphylos uva ursi* (L.) Spreng. peut être utilisée à la posologie de 75 gouttes par jour pendant au moins 10 jours (110).

3.1.4.3.5 Précautions d'emploi et effets indésirables

Afin d'éviter une toxicité à l'hydroquinone, il est conseillé d'éviter un usage prolongé des eaux riches en bicarbonates pendant la prise de busserole.

Une coloration des urines en brun-vert peut être constatée sans signification clinique (due à l'hydroquinone principalement) (109).

D'éventuels troubles digestifs mineurs peuvent être rarement constatés.

La busserole est déconseillée pendant la grossesse et chez la femme allaitante.

La busserole n'est pas traditionnellement utilisée comme traitement préventif (malgré l'efficacité préventive démontrée selon certaines études). En effet, l'exposition à long terme à l'hydroquinone peut être cancérogène (95), d'où son utilisation limitée à 2 semaines.

3.1.4.4 La canneberge

3.1.4.4.1 Botanique

Mieux connue sous son nom anglais « cranberry », la canneberge, *Vaccinium macrocarpon* Aiton (96), appartient à la famille des Ericaceae. C'est un sous-arbrisseau à tiges rameuses, allant de 10 à 30 centimètres de hauteur. Ses feuilles sont très petites, de couleur vert foncé, persistantes et ovales, ses fleurs sont d'un rose vif et ses fruits sont des baies rouges de 8 à 10 millimètres acidulées (105). La période de floraison se situe au mois de juin et de juillet, tandis que les fruits apparaissent de juillet à septembre (92).

Les Amérindiens employaient la canneberge pour prévenir et traiter les infections des voies urinaires, ainsi que pour soigner divers troubles du système digestif, du foie, des reins et du sang (19). Largement cultivée en Amérique du Nord, on la retrouve en France, où elle pousse sur les sols acides et pauvres des tourbières et du littoral (111).



Figure 28 : Baies de canneberge, *Vaccinium macrocarpon* Aiton

Source : <https://www.je-jardine.com/fr/>

3.1.4.4.2 Drogue végétale

Les baies de canneberge constituent la drogue végétale. Elles renferment de l'arbutine, des acides organiques (acide citrique, acide quinique, acide benzoïque), des sucres (3,7%) (glucose, fructose, saccharose), mais également des anthocyanosides (3-O-galactosides et 3-O-arabinosides du cyanidol et du péonidol), des flavonoïdes (hétérosides flavonols : quercétine, myricétine et leurs dérivés) et des proanthocyanidines (PAC) dont des proanthocyanidines A2, des dimères (112).

3.1.4.4.3 Propriétés pharmacologiques

Les PAC ; plus présentes dans l'airelle américaine que canadienne ou européenne ; contenues dans la drogue végétale sont bactériostatiques. Les oligomères de proanthocyanidines (dont la majeure partie est de type A), s'opposent à l'adhérence de *E. coli* sur les parois des voies urinaires en interagissant avec les adhésines bactériennes (pili de type P) (110,113). Ainsi, la prise de polyanthocyanidines de la canneberge limite l'adhérence des *Escherichia coli* à l'épithélium urinaire et prévient ainsi une réinfection par ce germe (97). Les études les plus récentes ont démontré que l'effet d'anti-adhésion de la cranberry (*V. macrocarpon*) est valable sur l'ensemble des souches d'*E. coli* qu'elles soient sensibles ou résistantes aux antibiotiques (114).

Également, la canneberge est traditionnellement reconnue pour acidifier les urines, ce qui perturbe la prolifération bactérienne (112). En revanche, l'effet thérapeutique n'est pas lié à une acidification des urines comme on le soupçonnait par le passé (108).

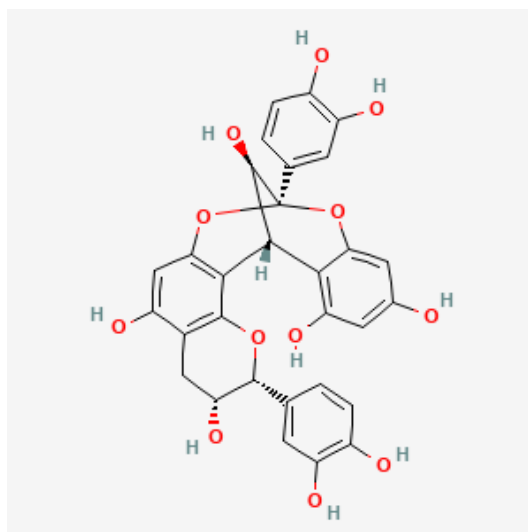


Figure 29 : Structure moléculaire de proanthocyanidine A2

Source : PubChem

Elle agit également en inhibant la synthèse des fimbriae et attaquerait également le biofilm bactérien (108).

Une étude clinique randomisée a été effectuée au Canada, menée en double insu, à groupes croisés, incluant 150 femmes sexuellement actives (111). Les effets du jus de canneberge (pris trois fois par jour), des comprimés renfermant un extrait des fruits séchés (même concentration totale que le jus) et d'un placebo ont été comparés pendant un an. Le jus et les comprimés étaient plus efficaces que le placebo pour prévenir les crises de cystite : le taux de récurrence des infections était de 32 % dans le groupe placebo contre 20 % dans les groupes ayant pris le jus ou les comprimés (108).

En 2012, un essai clinique multicentrique a évalué l'effet d'un produit à base de canneberge (plus du D-mannose et des feuilles de bouleau) comparé à la ciprofloxacine, pendant 3 jours, chez 158 femmes souffrant d'une cystite. Les deux traitements ont montré une efficacité clinique, sachant que le produit à base de canneberge a entraîné une amélioration plus rapide des symptômes (24 heures versus 48 heures pour la ciprofloxacine) (108).

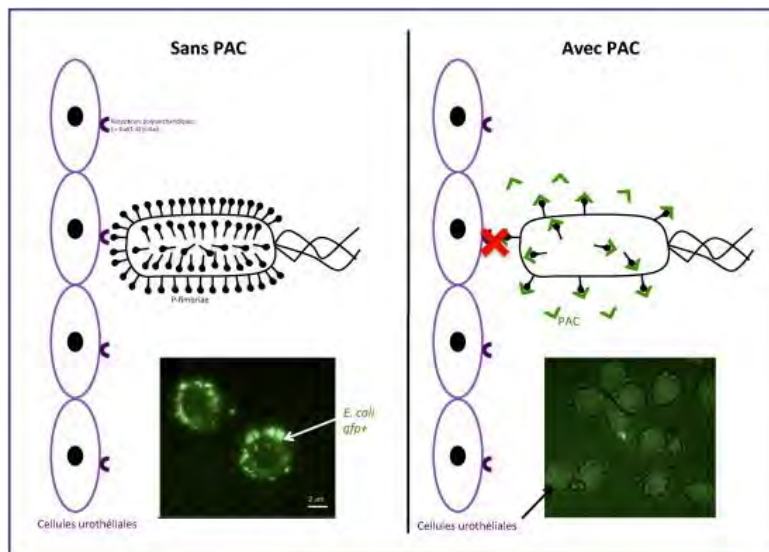


Figure 30 : Effet des PACs de la canneberge sur une bactérie type *E. coli*

Source : <https://www.urofrance.org>

Le mode d'action de la canneberge étant bactériostatique et non bactéricide, les phénomènes de résistance bactérienne ne se développent pas ce qui constitue un véritable atout pour la canneberge (108). Ce phénomène permet de faciliter l'expulsion des bactéries, qui plus est, s'il est couplé avec un apport hydrique suffisant. L'administration de la cranberry pourrait potentiellement réduire l'utilisation des antibiotiques dans la prévention des récurrences d'infections urinaires (114).

Bon nombre d'études ont été réalisées et furent parfois contradictoires, sachant que la confirmation par des essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés est parfois difficile notamment due à l'absence de certains paramètres méthodologiques limitant ainsi l'interprétation des résultats. Cependant, la canneberge est la seule plante à agir en prévention des cystites récurrentes (la busserole ne pouvant pas être utilisée sur le long terme).

3.1.4.4.4 Utilisations et posologies

D'après la monographie de l'EMA, la canneberge est traditionnellement utilisée pour soulager les symptômes d'infection des voies urinaires basses récurrentes bénignes, ainsi qu'en prévention des cystites récurrentes non-complicées chez la femme (115).

La seule allégation santé reconnue acceptable par l'AFSSA validant la tradition est :

« Contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries E. coli sur les parois des voies urinaires » ; c'est-à-dire une action préventive des infections urinaires à Escherichia coli (71). La dose admise comme support de l'allégation est de 36 milligrammes par jour de proanthocyanidines (PAC-A) ou l'équivalent de jus de fruit ou de poudre concentrée de canneberge (Avis de l'AFSSA du 6 avril 2004) (112).

Quelle que soit la forme, il est généralement conseillé de prendre le produit de canneberge juste avant les repas ou deux heures après. Il est aussi important de boire beaucoup d'eau, particulièrement après la prise de capsules ou de comprimés composés de jus déshydraté. En effet, la canneberge serait impliquée dans une augmentation du risque lithiasique. Cela est probablement lié à la grande quantité d'oxalate que comporte cette baie. La concentration urinaire d'oxalate après ingestion de canneberge ne semble pourtant pas être augmentée, en revanche, c'est le cas pour l'excrétion d'acide urique (111).

3.1.4.4.1 Jus de cranberry

Actuellement, la forme en jus a été la mieux étudiée, d'ailleurs ce sont les boissons du type « cocktail » de canneberge qui renferme 26 à 33 % de jus de canneberge (le reste étant constitué d'eau, de sucre ou de fructose) qui ont été le plus souvent employées au cours des études cliniques (19).

La dose habituelle de jus de canneberge dans les situations aiguës est de 250 à 500 millilitres deux à trois fois par jour, ou de 300 à 600 millilitres par jour en prévention (90). Le jus non sucré est préférable pour éviter les effets indésirables d'un simple apport de sucre (95).

D'après la monographie de l'EMA (115), la posologie pour soulager les symptômes de cystite est de 50 à 80 millilitres de jus de canneberge 2 à 4 fois par jour, tandis que la posologie en prévention des récives et de 15 à 80 millilitres de jus de canneberge deux fois par jour.

3.1.4.4.2 Poudre de baies de canneberge

Les laboratoires Arkopharma commercialisent la poudre de baies de canneberge sous le nom « Cranberryne » : chaque gélule contient 300 milligrammes de canneberge. La posologie est de 1 gélule matin et soir au moment du repas, à avaler avec un grand verre d'eau. Il est également conseillé de boire au minimum 1,5 litre d'eau, et de prolonger le traitement au moins 10 jours (116).



Figure 31 : Gélules de poudre de baies de Cranberry, « Cranberryne® », Laboratoires Arkopharma

Source : <https://fr.arkopharma.com>

3.1.4.4.3 Extrait de canneberge

Les laboratoires Pierre Fabre proposent Urisanol, un extrait de cranberry sous forme de gélules, contenant chacune 36 milligrammes de proanthocyanidines, et 100 milligrammes d'extrait de canneberge. La posologie est de 1 gélule le matin à prendre avec un grand verre d'eau, pendant 1 mois.



Figure 32 : Extrait de cranberry, Urisanol, Naturactive®, Laboratoires Pierre Fabre

Source : <https://www.easyparapharmacie.com>

3.1.4.4.4 Tisanes

L'infusion ou la décoction des fruits de canneberge peuvent être utilisées, à la posologie d'une cuillère à café par tasse, en buvant 3 tasses par jour (105).

3.1.4.5 Effets indésirables et précautions d'emploi

Il n'existe aucune contre-indication recommandée ni aucun effet indésirable recensé.

Cependant, concernant les personnes diabétiques, elles devraient privilégier les comprimés d'extrait de canneberge ou le jus pur, car les cocktails de canneberge renferment du sucre ou du fructose (111).

Également, le jus de canneberge potentialiserait l'effet de certains anticoagulants comme la warfarine. Une augmentation de l'INR peut induire un risque hémorragique ayant été signalé en association avec la warfarine (Coumadine®) (68). Par précaution, il ne faut pas l'indiquer aux personnes sous traitement anticoagulant par warfarine.

On retrouve néanmoins quelques effets indésirables, notamment à de fortes doses : nausées, reflux gastro-œsophagiens, effets laxatifs légers, risque accru de calculs en cas d'absorption sur le long terme (sous forme de gélules ou capsules).

Il est donc recommandé de boire beaucoup d'eau pendant la prise de canneberge (111).

3.1.4.6 Le genévrier

3.1.4.6.1 Botanique

Juniperus communis L. ou genévrier est un arbrisseau de 1 à 6 mètres de hauteur appartenant à la famille des Cupressaceae. Ses feuilles sont verticillées par trois et étalées, disposées sur 6 rangs (92). Les fleurs sont dioïques : les fleurs mâles et femelles sont portées par des pieds différents. Les fleurs à étamines sont jaunâtres, se répandant en avril-mai, et celles à pistil sont vertes et toutes petites. Les fruits sont noirs-bleuâtres et se forment à l'automne de l'année suivante. La récolte se fait à l'automne de leur troisième année, en octobre-novembre. En France, il est commun dans tous les territoires, dans les landes, les clairières, et présent jusqu'en haute montagne (105)



Figure 33 : Baies de genévrier commun, *Juniperus communis* L.

Source : <https://www.gerbeaud.com>

3.1.4.6.2 Drogue végétale

Du genévrier, on emploie les baies, les sommités et extrémités des rameaux, le bois et les cendres. Toutes ces parties de la plante se montrent toniques, diurétiques, stimulantes, dépuratives pour ne citer que ces actions (105).

D'après la Pharmacopée Européenne, la drogue végétale correspond à l'huile essentielle obtenue à partir de cônes de baies mûres (117). Ce sont les baies qui sont les plus utilisées, le suc des baies possédant des propriétés antiseptiques.

Les baies contiennent une huile essentielle, dont la teneur varie de 0,4 à 2% : elle est composée d'hydrocarbures monoterpéniques tels que le β -pinène (5%), l' α -pinène (51,4%), le sabinène (5,8%), le myrcène (8,3%) et le limonène (5,1%) principalement (105,118).

Elles sont également composées de tanins catéchiques, de flavonoïdes (quercétol, flavones, apigénine, rutine) de diterpènes, des proanthocyanidines, d'oligosaccharides, d'acide glycolique, d'acide malique, d'acide formique, de pectines, de terpènes, et de sucres fermentescibles (105).

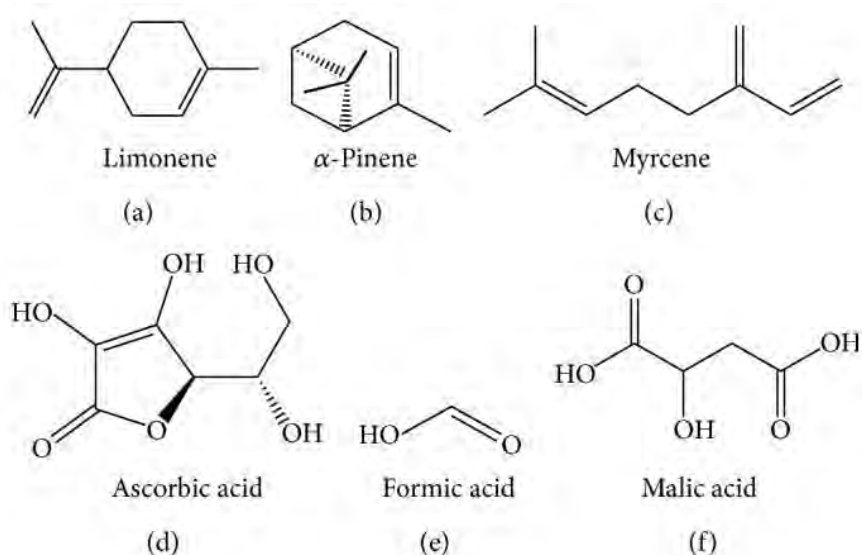


Figure 34 : Structures chimiques de quelques composants du genévrier commun

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897106/>

3.1.4.6.3 Propriétés pharmacologiques

Le genévrier possède de nombreuses propriétés : il stimule notamment la sécrétion urinaire de par son huile essentielle et de par les sels alcalins et les acides organiques que les baies contiennent (105).

Les terpénoïdes antimicrobiens faisant partie de l'huile essentielle ont des propriétés antiseptiques : lors d'une étude, l'efficacité de l'huile essentielle de *Juniperus communis* L. a été mesurée par la méthode des disques vis-à-vis d'*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Elle était active contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* sauf *Pseudomonas aeruginosa* qui est résistant à *Juniperus communis* L. (118).

Il est également antioxydant, analgésique, anti-inflammatoire, hépato-protecteur, dépuratif, hypocholestérolémiant, anti-rhumatismal... (105)

Les baies de genévrier ont montré une inhibition des prostaglandines médiatrices de l'inflammation (118) que l'on peut approprier aux flavonoïdes et aux tanins.

L'huile essentielle de genévrier a fait l'objet d'une étude afin d'évaluer son activité antimicrobienne, qui a été testée contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa*. Selon la méthode des disques et du diamètre d'inhibition, l'huile essentielle de genévrier s'est révélée être antibactérienne à différentes concentrations (10%, 20%, 50% et 100%) face à ces 3 souches, *Pseudomonas aeruginosa* étant la seule bactérie qui fut inhibée seulement par l'huile essentielle pure (118).

3.1.4.6.4 Utilisations et posologies

D'après la monographie de l'EMA, le genévrier est traditionnellement utilisé pour augmenter la diurèse pour obtenir un rinçage des voies urinaires en tant qu'adjuvant dans les plaintes mineures des voies urinaires (117).

D'après le cahier n°3 de l'Agence du Médicament (1998), le genévrier est traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit, pour favoriser l'élimination rénale de l'eau et comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins.

3.1.4.6.4.1 Tisanes

D'après la Pharmacopée Française, on peut utiliser les cônes murs de genévrier sous forme d'infusion ou de décoction :

- en infusion : 10 à 30 grammes par litre d'eau, à la posologie de 3 à 4 tasses par jour.
- en décoction de sommités et feuilles : 40 grammes par litre d'eau, à boire en 3 ou 4 jours (105).

3.1.4.6.4.2 Huile essentielle

C'est sous cette forme qu'on trouvera le plus souvent le genévrier. Elle peut être utilisée en diffusion, par voie orale, cutanée et en massage (bas du ventre).

3.1.4.6.5 Effets indésirables et précautions d'emploi

À forte dose, le genévrier peut conférer une odeur de violette à l'urine.

Le genévrier ne doit être utilisé qu'à partir de 18 ans (117). Il est contre-indiqué en cas de pyélonéphrite ou de d'atteinte rénale sévère : le genévrier est dit néphrotoxique à très haute dose depuis des décennies, cela a été confirmé, mais à des doses extraordinairement élevées chez le rongeur (95).

3.1.5 Exemples de plantes aux propriétés diurétiques

3.1.5.1 L'hibiscus

3.1.5.1.1 Botanique

Hibiscus sabdariffa L., roselle ou oseille de Guinée est une plante herbacée de la famille des Malvaceae. Elle mesure environ 2 mètres de hauteur, ses feuilles sont grandes, alternées, dentées et vertes avec des veines rougeâtres (119). Ses fleurs s'ouvrent en corolle et les pétales de couleur jaune rosée sont pourpres en leur cœur. Quand la fleur tombe, elle dévoile

un calice rouge pourpre à 5 grandes sépales (92). Le fruit est une capsule située dans le calice, contenant des petites graines. Elle pousse très bien en région tropicale -car elle a besoin de chaleur et de soleil- notamment en Afrique de l'Ouest, en Inde, en Indonésie (119).

En Inde et en Afrique, les infusions de feuilles ou de calices sont traditionnellement utilisées pour leurs propriétés diurétiques, hypotensives, et stimulantes du péristaltisme intestinal (119).



Figure 35 : Calices d'*Hibiscus sabdariffa* L.

Source : <https://lavierebelle.org/>

3.1.5.1.2 Drogue végétale

La drogue végétale correspond, selon la Pharmacopée Française, aux calices et calicules secs, pouvant être fragmentés.

Elle est composée principalement d'acides organiques (acide citrique (12-20%), acide d'hibiscus (13-24%), acide malique (2-9%), acide ascorbique), d'anthocyanosides (1,7 à 2,5%, principalement delphinidine-3-sambubioside et cyanidine-3-sambubioside (120)) responsables de la couleur rouge de l'infusion, de polysaccharides, des mucilages et des flavonoïdes (polyphénol comme l'acide protocatéchique, flavonols et flavanols, dont le flavonol gossypétine) (119).

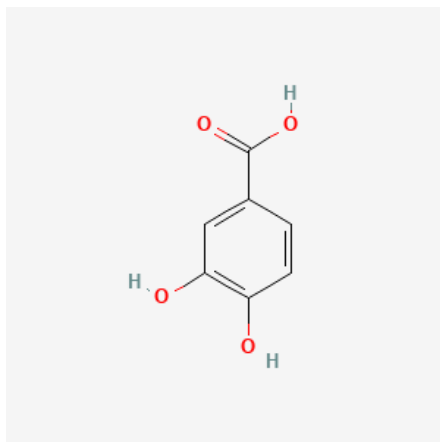


Figure 36 : Molécule de gossypétine

Source : PubChem

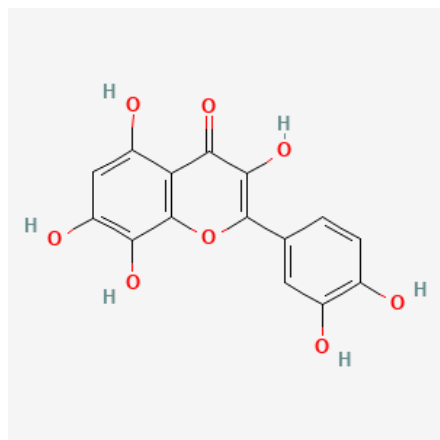


Figure 37 : Molécule d'acide protocatéchique

Source : PubChem

3.1.5.1.3 Propriétés pharmacologiques

L'hibiscus est connue traditionnellement pour sa capacité à favoriser l'élimination rénale de l'eau : c'est donc un très bon diurétique (121).

Une étude a démontré que l'extrait aqueux de calices d'hibiscus et l'acide protocatéchique ont inhibé la croissance de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Klebsiella pneumoniae*, et de *Pseudomonas aeruginosa*.

L'extrait aqueux-méthanolique de calices d'hibiscus a également montré un effet inhibiteur in vitro contre plusieurs souches bactériennes, telles que *S. aureus*, *E. coli* et *K. pneumoniae*.

Les polyphénols et les anthocyanosides sont particulièrement liés à l'activité anti-oxydante de l'hibiscus. Cette activité est également à la base de nombreuses autres activités dont celles hépatoprotectrices, hypotensives et néphroprotectrices (119). Par ailleurs, les anthocyanosides sembleraient avoir une activité anti-inflammatoire en abaissant les niveaux de médiateurs inflammatoires dont iNOS, NO, IL-6, MCP1 et TNF- α induits par le LPS bactérien (122).

L'activité antimicrobienne de l'hibiscus est attribuée aux flavonoïdes, car ils ont la capacité de former un complexe avec les parois cellulaires bactériennes : le mécanisme d'action suggéré implique des modifications au niveau de la membrane ce qui la rendrait plus perméable et entraînerait la fuite cellulaires des ions (120).

Une étude met en évidence que l'hibiscus contient des proanthocyanidines qui transforment l'entité structurale des P-fimbriae des cellules bactériennes inhibant ainsi leur adhésion à l'uroépithélium et la formation de biofilm in vitro.

Des recherches supplémentaires sont recommandées pour établir que les résultats in vitro sont réalisables in vivo (120).

3.1.5.1.4 Utilisations et posologies

D'après le cahier n°3 de l'Agence du Médicament (1998), l'hibiscus est traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles et pour faciliter la prise de poids.

D'après la Pharmacopée Française (102), le calice et le calicule sont utilisés en infusion.

Les études citées précédemment ont évalué la dose efficace à laquelle l'extrait d'hibiscus avait un effet pharmacologique :

- Pour un effet antibactérien, il faut au minimum 50 milligrammes/kilogramme d'extrait aqueux.

- Pour un effet diurétique, il faut 3 grammes par jour de calices d'hibiscus en infusion, ou 40 milligrammes/kilogrammes.

Néanmoins, il reste difficile d'évaluer la dose recommandée compte tenu de l'hétérogénéité des études ainsi que des différentes méthodes d'extraction employées dans ces dernières.

3.1.5.1.5 Effets indésirables et précautions d'emploi

Les études effectuées à ce jour n'ont révélé aucun effet indésirable rapporté suite à la consommation orale de préparations d'hibiscus.

3.1.5.2 L'orthosiphon

3.1.5.2.1 Botanique

De son nom latin *Orthosiphon stamineus* Benth., également appelée « thé de java », l'orthosiphon fait partie de la famille des Lamiaceae. Originaire d'Asie du sud-est, elle est importée principalement d'Indonésie où elle y est cultivée. Les feuilles sont opposées, les fleurs sont blanches à bleutées et s'ornent de longues étamines qui lui valent le nom de « moustaches de chat » (101).

Les feuilles sont récoltées pendant la courte saison de floraison.

Ses feuilles sont utilisées selon la tradition locale pour soulager les affections des reins et de la vessie (121). C'est depuis le siècle dernier que l'Occident s'intéresse réellement à cette plante exotique, et découvre ses propriétés drainantes.



Figure 38 : Fleurs d'*Orthosiphon stamineus* Benth.

Source : <https://www.istockphoto.com/fr>

3.1.5.2.2 Drogue végétale

Ce sont les feuilles ainsi que les extrémités des tiges, sous formes séchées, selon la Pharmacopée Française, qui renferment les principes actifs. Elles renferment notamment de l'huile essentielle (plus d'une soixantaine de composés, des diterpènes, des triterpènes, une grande quantité de flavones lipophiles, de polyphénols (plus d'une vingtaine de composés phénoliques, notamment des dérivés de l'acide caféique et des glycosides de flavonol), de glycosides, des tanins et des sels de potassium (123).

3.1.5.2.3 Propriétés pharmacologiques

Les feuilles d'orthosiphon présente d'excellentes activités pharmacologiques telles qu'anti-oxydante, antibactérienne, hépatoprotectrice, hypoglycémiant, anti-inflammatoire (101).

Utilisée pour ses propriétés diurétiques, avec un mécanisme d'action mal connu, son activité serait influencée par une modification du transport de potassium conduisant à sa rétention dans la lumière des tubules rénaux et participant alors à la diurèse.

Il bloquerait les facteurs d'adhésion bactérienne et modifierait aussi l'expression de gènes bactériens via une synergie entre les tanins et les flavonoïdes le composant (68).

Selon une étude *in vitro* (123), l'activité antibactérienne d'un extrait méthanolique d'orthosiphon a été testé notamment contre *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. L'orthosiphon présenterait d'excellentes propriétés antimicrobiennes, notamment du fait de sa richesse en polyphénols. Son éventuel rôle d'antibactérien nécessite un intérêt et des recherches plus approfondies afin d'évaluer sa place dans la prise en charge des cystites, notamment récidivantes.

3.1.5.2.4 Utilisations et posologies

Selon le cahier de l'agence de médicament n°3, l'orthosiphon est traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, comme adjuvant des régimes amaigrissants et pour favoriser l'élimination rénale de l'eau

D'après la monographie de l'EMA, l'orthosiphon est traditionnellement utilisée comme adjuvant dans les plaintes mineures des voies urinaires, pour augmenter la quantité d'urine afin d'obtenir le rinçage des voies urinaires (124).

3.1.5.2.4.1 Tisanes

D'après la Pharmacopée Française, les feuilles et extrémités de tiges d'orthosiphon peuvent être utilisées en infusion (102).

On laisse infuser 6 à 12 grammes de feuilles sèches dans ½ litre d'eau pendant 15 minutes, à boire plusieurs fois dans la journée (124).

3.1.5.2.4.2 Extrait fluide

La posologie recommandée est de 2 grammes, une à deux fois par jour (124)

3.1.5.2.4.3 Spécialités pharmaceutiques

Les laboratoires Arkopharma proposent un médicament traditionnel à base de poudre de feuilles d'orthosiphon sous forme gélules : chaque gélule contient 325 milligrammes de poudre de feuilles d'orthosiphon.

Il est réservé à l'adulte de plus de 18 ans (en l'absence de données suffisantes chez l'enfant et l'adolescent).

La posologie recommandée est de 2 gélules le matin et 2 gélules le soir à prendre au moment des repas. La posologie peut être portée à 5 gélules par jour si nécessaire. De plus, il est nécessaire d'avoir un apport suffisant de liquide pendant toute la durée du traitement, afin d'augmenter la quantité des urines. La durée de traitement ne doit pas dépasser 2 semaines dans le cadre d'une utilisation comme traitement adjuvant des troubles urinaires (125).



Figure 39 : Médicament traditionnel à base de poudre de feuilles d'orthosiphon, Laboratoires Arkopharma

Source : <https://www.pharmaciepolygone.com>

3.1.5.2.5 Effets indésirables et précautions d'emploi

Sa consommation est déconseillée aux patientes atteintes de troubles cardiaques et rénaux ainsi qu'à celles souffrant de coliques néphrétiques en période de crise, sous peine d'intensifier leurs douleurs par augmentation de la pression rénale (68).

3.1.5.3 La piloselle

3.1.5.3.1 Botanique

De son nom latin *Hieracium pilosella* L., la piloselle ou « oreille de souris » est une petite plante vivace à poils laineux de la famille des Asteraceae. Elle est répandue partout en Europe, et ne se plaît que sur les sols arides et ensoleillés. En France, elle est surtout présente dans le sud, notamment en Corse (121). Les feuilles sont oblongues et lancéolées, garnies de poils longs et raides. Les fleurs sont jaunes en capitule solitaire : la période de floraison s'étend de mai à septembre (92). Les fruits sont des akènes finement côtelés.



Figure 40 : Fleur d'*Hieracium pilosella* L., ou piloselle

Source : <https://www.lepage-vivaces.com>

3.1.5.3.2 Drogue végétale

C'est la plante entière séchée récoltée à la floraison qui est utilisée. Elle recèle un grand nombre de molécules actives, en particulier des flavonoïdes, sous forme de génines libres ou d'hétérosides tels que des hétérosides de l'apigénine et de la lutéoline (lutéoline-7- β -monoglucoside ou lutéoloside) (126). Elle renferme également des coumarines dont l'ombelliférone (glucosyl-7-ombelliférone) (121), des acides phénols (acide caféique et chlorogénique), des triterpènes et des sesquiterpènes ainsi que des tanins (68).

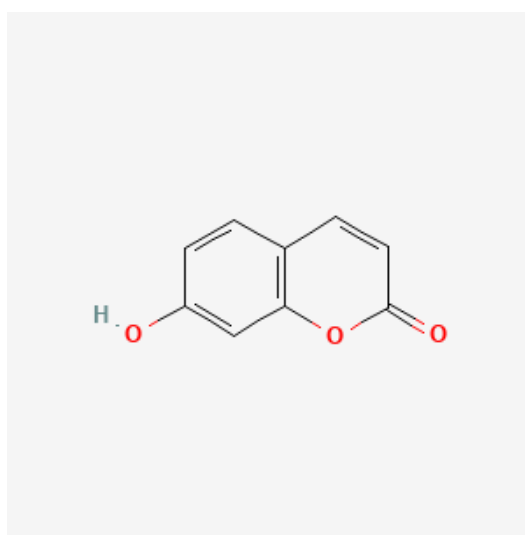


Figure 41 : Structure moléculaire de l'ombelliférone

Source : PubChem

3.1.5.3.3 Propriétés pharmacologiques

Les flavonoïdes augmentent l'excrétion hydrique et celle de l'urée, mais aussi des sels minéraux retenus dans les tissus (101). Par son action sur les fonctions d'élimination urinaire, la plante est traditionnellement indiquée pour un drainage de l'organisme (121).

La piloselle aurait une activité antibiotique qui serait liée à la présence de l'ombelliférone. L'extrait aqueux de piloselle exerce une activité antibactérienne vis-à-vis de *E. coli*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus lactis*. Elle perturberait le système enzymatique

bactérien et inhiberait la croissance bactérienne (126). Par ailleurs, l'ombelliférone augmente la sécrétion biliaire.

Une étude expérimentale sur les rats a été effectuée en 1991 permettant d'évaluer le pouvoir diurétique de l'orthosiphon et de la piloselle (entre autres) sous forme d'extraits (commercialisés). La dose de 50 milligrammes/kilogramme de piloselle fut inefficace, par contre elle le fut à une dose de 200 milligrammes/kilogramme. Concernant l'orthosiphon, la dose de 50 milligrammes/kilogramme a montré une action rapide sur la diurèse. Cette étude a pu démontrer le pouvoir diurétique de ces plantes chez le rat (127).

3.1.5.3.4 Utilisations et posologies

D'après la monographie de l'EMA, la piloselle est traditionnellement utilisée comme adjuvant dans les plaintes mineures des voies urinaires, pour augmenter la quantité d'urine afin d'obtenir le rinçage des voies urinaires (128).

Sous forme de poudre, l'EMA recommande une dose journalière de 1300 milligrammes (128).

Selon le cahier n°3 de l'Agence du Médicament, la piloselle est traditionnellement utilisée pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, et pour favoriser l'élimination rénale de l'eau.

3.1.5.3.4.1 Tisanes

D'après la Pharmacopée Française, la plante entière de piloselle peut être utilisée en infusion (102).

Il faut laisser infuser 20 grammes de plante entière séchée dans 1 litre d'eau pendant 15 minutes, et en boire 250 à 500 millilitres (126).

3.1.5.3.4.2 Extrait fluide

La posologie est de 2 à 4 grammes par jour, soit 50 à 100 gouttes par jour (126).

3.1.5.3.4.3 Teinture mère

La posologie est de 30 gouttes, deux fois par jour (126).

3.1.5.3.5 Effets indésirables et précautions d'emploi

Il n'y a pas d'effets indésirables reconnus ou relatés à ce jour.

La piloselle n'est pas recommandée aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, ainsi qu'aux femmes enceintes et allaitantes (128).

3.1.5.4 Le sureau noir

3.1.5.4.1 Botanique

Sambucus nigra L. appelé communément sureau noir, est un arbuste de 2 à 6 mètres de haut appartenant à la famille des Adoxaceae. On le retrouve dans toute la France, dans les bois, les haies, ainsi qu'en Europe, en Asie occidentale et centrale, et en Afrique du Nord. Il porte de nombreux rameaux opposés, avec des feuilles composées de 5 ou 6 folioles ovales et dentées (92). L'inflorescence se présente en corymbes terminaux (on le reconnaît facilement grâce à elle), et ses fleurs de couleur blanc crème s'épanouissent en juin-juillet. Elles donnent finalement naissance à des baies de 5 à 6 millimètres, d'abord rouge puis noires violacées, à suc rouge. L'écorce de sureau se récolte avant la floraison ou bien en automne (105).

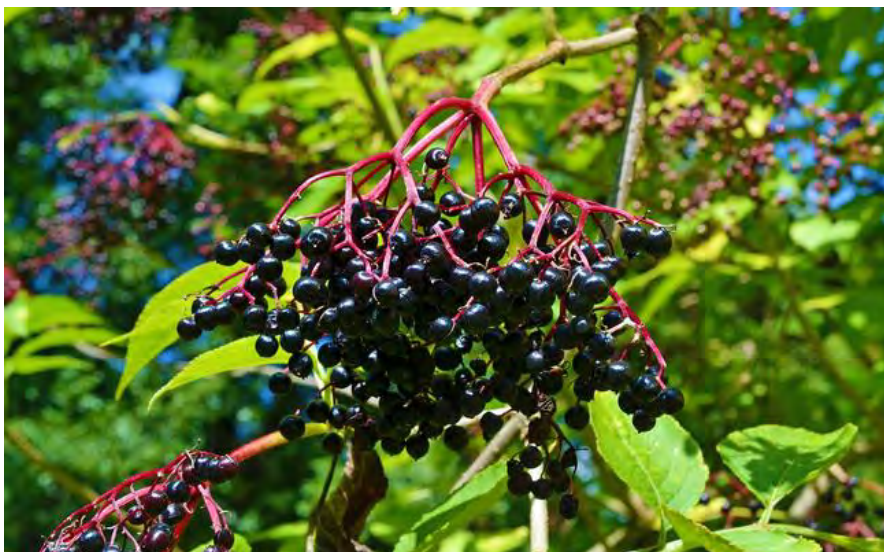


Figure 42 : Baies de *Sambucus nigra* L. ou sureau noir

Source : <https://jardinage.lemonde.fr>

3.1.5.4.2 Drogue végétale

On emploie notamment la fleur séchée, mais le fruit et l'écorce sont également récoltés.

Elle contient des 0,7 à 3,5 % de flavonoïdes (flavonols et leurs hétérosides : isoquercitroside, rutoside, hypéroside), 0,03 à 0,14 % d'huile essentielle (acides gras libres et monoterpènes), environ 5 % de dérivés de l'acide hydroxycinnamique (acide chlorogénique, acide caféique), des triterpènes, des acides triterpéniques (acide ursolique), des stérols, des tanins, des mucilages (105,129).

Selon la Pharmacopée européenne, la fleur séchée contient un minimum de 0,80 % de flavonoïdes exprimés en isoquercétine calculés par rapport à la plante desséchée (129).

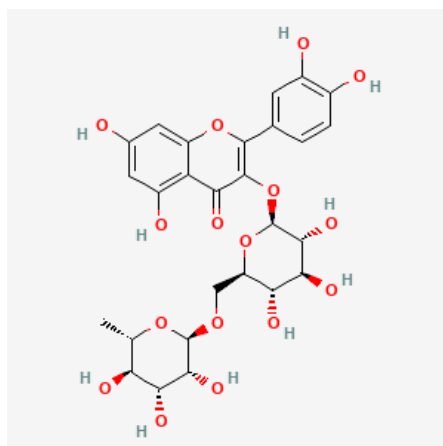


Figure 43 : Molécule de rutoside

Source : PubChem

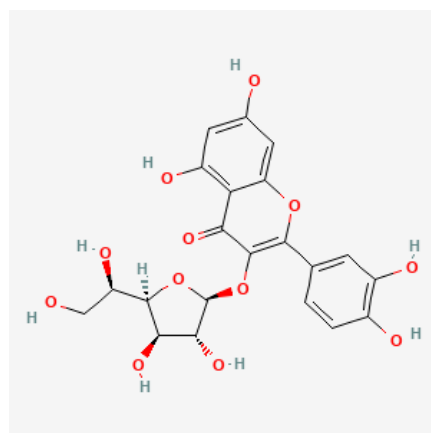


Figure 44 : Molécule d'isoquercitrin

Source : PubChem

3.1.5.4.3 Propriétés pharmacologiques

Le sureau noir a des effets diurétiques et laxatifs.

Il a également un effet anti-inflammatoire modéré si l'on se base sur des études expérimentales chez le rat.

Il a également d'intéressantes propriétés antioxydantes. Les fruits auraient les mêmes propriétés (129).

3.1.5.4.4 Utilisations et posologies

Selon le cahier n°3 de l'Agence du Médicament (1998), le sureau noir est traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, comme adjuvant des régimes amaigrissants, et pour favoriser l'élimination rénale de l'eau.

3.1.5.4.4.1 Tisanes

Les fleurs de sureau noir peuvent être utilisées en infusion, à la posologie de 2 à 5 grammes, trois fois par jour.

3.1.5.4.4.2 Extrait fluide

La posologie est de 3 à 5 millilitres, trois fois par jour.

3.1.5.4.5 Effets indésirables et précautions d'emploi

L'écorce de sureau ne doit pas s'employer s'il existe une irritation des organes digestifs, mais à l'heure actuelle, aucune toxicité n'a été révélée concernant les fleurs.

Les fleurs sont contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante. Les baies consommées crues peuvent provoquer des troubles digestifs (105).

3.1.6 Autres plantes pouvant avoir une action

3.1.6.1 Le thé vert

3.1.6.1.1 Botanique

De son nom latin *Camellia sinensis* L., le théier est un petit arbuste à feuilles persistantes et alternes de la famille des Theaceae. À l'origine, c'est un arbre vivant dans les forêts pluvieuses de l'Inde et de Chine. Il est désormais cultivé dans toute l'Asie.

Les feuilles sont brillantes, vert foncé, et assez épaisses. Les fleurs sont blanches, composées de 5 à 8 pétales et 5 sépales. La récolte s'effectue à la main et plusieurs fois dans l'année, en espaçant les cueillettes de 4 à 14 jours. On prélève ainsi les bourgeons (jeune pousse enroulée sur elle-même) ainsi que les deux premières feuilles des rameaux (101).



Figure 45 : *Camellia sinensis* L., ou théier

Source : <https://jardin-secrets.com>

3.1.6.1.2 Drogue végétale

La drogue végétale correspond aux feuilles de thé vert séchées. Elles renferment des flavonoïdes, les catéchines, qui sont des polyphénols : les plus importantes dans le thé vert sont (–)-épicatéchine (EC), (–)-épicatéchine-3-gallate (ECG), (–)-épigallocatechine (EGC) et (–)-épigallocatechine-3-gallate (EGCg)) (130). Également, on y trouve des tanins galliques, des méthylxanthines (théobromine, théophylline, caféine), des acides phénols (acide chlorogénique et caféique)

3.1.6.1.3 Propriétés pharmacologiques

Il a été démontré que l'EGC et l'EGCg sont les deux composés polyphénoliques les plus importants, mais seul l'EGC est excrété dans l'urine. L'EGCg et une partie de l'EGC sont excrétés dans la bile (131).

Le thé vert est connu pour favoriser l'élimination rénale de l'eau. Stimulant, il n'a pas d'effet excitant grâce à la présence des tanins. D'après des recherches récentes, les flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la glycation, et font du thé un puissant anti-oxydant (101). Il a été démontré que l'extrait de thé vert a un effet inhibiteur sur la croissance de souches d'E. coli isolées des infections urinaires, notamment du à sa teneur en EGC (130).

Plusieurs études à travers des expérimentations in vitro ont pu constater plusieurs effets des catéchines sur les bactéries, notamment E. coli (131) :

- Les catéchines endommagent les membranes bactériennes et altèrent la fonction membranaire.
- l'action bactéricide de la catéchine est due au peroxyde d'hydrogène qu'elle génère et que l'intensité de l'action semble dépendre de la sensibilité de la bactérie à l'oxygène réactif et de la capacité de la bactérie à adsorber la catéchine.
- une concentration de 500 microgrammes de polyphénols du thé pouvait inhiber la croissance d'E. coli et que des concentrations 5000 microgrammes/millilitres étaient considérées comme bactéricides. Le mécanisme de ces effets était que les polyphénols du thé régulent à la baisse la production de protéines notamment impliquées dans le métabolisme énergétique et des phospholipides. Les polyphénols du thé ont eu un effet bactéricide dose-dépendant sur E. coli : des changements dans les acides gras saturés et insaturés ont été observés dans la membrane cellulaire des cultures d'E. coli traitées avec les polyphénols du thé.
- des extraits aqueux et éthanoliques testés sur 6 bactéries différentes (Streptococcus, Staphylococcus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, E. coli, Bacillus) ont tous montré une activité microbienne contre ces isolats, cependant l'extrait méthanolique a montré une activité antibactérienne maximale.

De plus, des études expérimentales ont été faites sur des rats atteints de prostatite bactérienne chronique afin d'étudier l'éventuelle synergie d'action entre les antibiotiques et les catéchine face à *E. coli*. Les résultats montrent que la ciprofloxacine combinée avec un concentré de catéchines a un effet synergique et peut être efficace dans le traitement de la prostatite bactérienne chronique (131).

Une étude cas-témoins a été réalisée en Chine (45) afin de répertorier les éventuels facteurs de risques comportementaux et alimentaires pouvant intervenir dans la récurrence des cystites. Il est intéressant de noter que parmi le groupe témoin (femmes en bonne santé), beaucoup de jeunes femmes (57 parmi 193) disaient boire régulièrement du thé vert (plus de 3 tasses par jour). Parmi le groupe des femmes atteintes d'IUR, seulement 7 parmi 193 en consommaient dans cette quantité. Cela soulève la question d'un éventuel effet préventif du thé vert sur les cystites récurrentes, qui nécessiterait d'être approfondi.

Tous les résultats actuels proviennent de données d'études *in vitro* : les effets du thé vert sont prometteurs, mais les données humaines font actuellement défaut. Par conséquent, il est essentiel de disposer d'études *in vivo* sur les effets antibactériens du thé vert et d'évaluer, à l'avenir, l'efficacité de ses catéchines dans le traitement des infections urinaires. Les essais cliniques humains doivent également évaluer l'effet synergique entre le thé vert et les antibiotiques utilisés dans les infections urinaires.

3.1.6.1.4 Utilisations et posologies

D'après la monographie de l'EMA, il est traditionnellement utilisé pour soulager les états de fatigue et les sensations de faiblesse. Dans cette indication, les feuilles de thé vert sont utilisées en infusion ou sous forme de poudre.

D'après le cahier n°3 de l'Agence du Médicament (1998), le thé vert est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères, dans les asthénies fonctionnelles, comme adjuvant des régimes alimentaires et enfin, pour favoriser l'élimination rénale de l'eau.

3.1.7 Exemples d'associations de plantes retrouvées à l'officine

3.1.7.1 Sous forme de gélules ou comprimés

3.1.7.1.1 CYS-CONTROL® (Arkopharma)



Figure 46 : Cys-Control Fort®, Laboratoires Arkopharma

Source : <https://www.arkopharma.com>

CYS-CONTROL Fort® est un complément alimentaire à base de plantes et de D-mannose. La boîte contient 14 sachets dont la composition est détaillée dans le Tableau 5. Il est réservé à l'adulte de plus de 18 ans et convient aux femmes enceintes et allaitantes (116).

	Pour 1 sachet	Pour 2 sachets
D-mannose	1000 milligrammes	2000 milligrammes
Extrait de baies de canneberge	131 milligrammes	262 milligrammes
Incluant PACs	18 milligrammes	36 milligrammes
Extrait de sommités fleuries de bruyère	125 milligrammes	250 milligrammes

Tableau 5 : Principes actifs du CYS-CONTROL[®] (Arkopharma) (113)

3.1.7.1.1.1 Action du D-mannose

Les adhésines FimH des pili de type 1 se lient à des récepteurs mannosylés permettant l'adhérence bactérienne aux parois vésicales. Le D-mannose a une structure similaire aux récepteurs de type mannose, et agit comme un inhibiteur compétitif : en présence de D-mannose libre dans l'urine, les pili de type 1 de *E. coli* se fixent principalement au D-mannose libre au lieu des récepteurs de type mannose présents à la surface des voies urinaires. Les pili de type 1 se retrouvent bloqués par ces molécules de D-mannose libres et ne peuvent pas former un biofilm. Le complexe ainsi formé est alors éliminé lors de la miction. Associé aux PACs qui agissent sur les pili de type P, et à la bruyère pour ses propriétés diurétiques, il en résulte une vraie synergie d'action.

Le D-mannose a été étudié dans le cadre de la prophylaxie des cystites récidivantes chez les femmes (113). Les résultats de l'essai clinique suggèrent que le D-mannose est plus efficace dans la prévention des cystites récidivantes qu'une antibioprophylaxie (Kranjec et al. 2014).

Une autre étude clinique a été menée, cette fois-ci randomisée, multicentrique, en double aveugle, afin d'évaluer l'efficacité du D-mannose associé aux PACs versus PACs seuls chez des femmes présentant des IUR (132). 150 femmes présentant des IUR ont été incluses et ont été réparties en deux groupes : un groupe (G1) recevant 2 grammes de D-mannose, 140 milligrammes de PACs-A et 7,98 milligrammes d'acide ursolique, une fois par jour, et un groupe (G2) recevant 240 milligrammes de PACs uniquement. Elles ont été suivies 2 ans. Des données valides ont été obtenues auprès de 93 patientes (âge médian : 47 ans).

33 patientes ont eu une IU pendant la période de suivi de 6 mois. Dans le groupe G1, une IU a été observée à six mois dans 23,8% des cas, alors que dans le groupe G2, elle était de 45,1% ($p < 0,05$). Le temps « sans maladie » a été de 78,81 jours dans le groupe G2 et de 94,7 jours dans le groupe G1. Une faible incidence d'événements indésirables a été observée, la diarrhée étant l'effet indésirable le plus fréquent dans les deux groupes.

La prise orale chaque jour de D-mannose combinée aux PACs et à l'acide ursolique est significativement plus efficace que la prise orale chaque jour de PACs seuls, dans la prévention des IUR chez la femme.

3.1.7.1.1.2 Études cliniques réalisées avec CYS-CONTROL Fort®

Les laboratoires Arkopharma ont réalisé une étude in-vitro afin d'analyser l'effet de l'association D-mannose + canneberge contenus dans CYS-CONTROL Fort® sur l'adhésion de *E. coli* aux cellules vésicales. Sur les 3 combinaisons de doses testées (dose fixe de PACs-A à 36 milligrammes, mais dose de D-mannose variable), celle qui fut la plus efficace en causant le moins de phénomènes d'adhérence bactérienne est la dose de 2 grammes de D-mannose + 36 milligrammes de PACs-A (~ 20% d'adhésion bactérienne versus ~ 30% avec 500 milligrammes de D-mannose) (113).

D'autre part, une étude observationnelle ouverte a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la combinaison de D-mannose (2 grammes/jour) et extrait de fruit de canneberge (apportant 36 milligrammes de PACs/jour).

81 femmes âgées de 25 à 65 ans souffrant régulièrement d'inconfort urinaire ont été incluses dans l'étude. Les volontaires ont été incluses si elles présentaient au moins deux symptômes parmi dysurie, mictions fréquentes, sensation de brûlure en urinant, picotements durant la miction, démangeaisons pendant la miction ou sensation de lourdeur dans le bassin.

Il a été demandé aux volontaires de ne pas prendre d'autres traitements pendant l'essai (en particulier ceux indiqués dans l'inconfort urinaire).

L'efficacité a été évaluée 2 jours après, puis 5 jours après la prise : un soulagement de l'inconfort urinaire a été observé après le deuxième jour de supplémentation. Après 5 jours,

les volontaires ont rapporté que le produit est satisfaisant (89 % des cas), qu'il est efficace (91% des cas), bien toléré (90 % des cas) (113).

3.1.7.1.1.3 Posologie

La posologie recommandée est d'un sachet matin et soir, à diluer dans un verre d'eau (113).

3.1.7.1.1.4 Effets indésirables et précautions d'emploi

À la dose de 2 grammes de D-mannose par jour, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. La survenue d'effets indésirables tels que des troubles digestifs (diarrhée) est faible mais possible.

Quelques rapports de cas d'INR élevé et de saignements importants chez des patients sous warfarine ayant pris de la canneberge, une précaution d'emploi est indiquée pour les patients sous traitement anticoagulant.

Également, pour les patients souffrant de lithiase rénale, la consommation à long terme de canneberge n'est pas recommandée.

3.1.7.1.1.5 Conclusion

Compte tenu des études in vitro et cliniques, ce complément alimentaire paraît être une bonne solution en cas de cystites aiguës au vu du conditionnement (14 sachets avec une posologie à 2 sachets par jour). Cependant, le conditionnement ne se prête pas vraiment à un traitement en continu sur plusieurs semaines voire plusieurs mois dans le cas d'un traitement de fond des cystites récidivantes (comme le fait l'antibioprophylaxie). Les études cliniques étant encourageantes concernant le D-mannose et son association avec la canneberge, une forme adaptée avec un conditionnement plus conséquent serait à privilégier pour les patients souffrant d'IUR.

3.1.7.1.2 GynDelta® (Laboratoire CDD)

3.1.7.1.2.1 GynDelta®

C'est un complément alimentaire à base de canneberge. Il existe en conditionnement de 30 ou de 90 gélules, selon si l'on souhaite faire une cure d'un mois ou de 3 mois.

1 gélule de GynDelta® contient 400 milligrammes de poudre concentrée d'extrait de cranberry dont 36 milligrammes de PACs. La posologie recommandée est d'une gélule par jour, de préférence à la fin du repas du soir, à avaler avec un grand verre d'eau.

GynDelta® est contre-indiqué en cas d'allergies aux fruits rouges. Une précaution d'emploi est notable concernant les patientes sous anticoagulants.

Ce complément alimentaire s'adresse aux femmes sujettes aux cystites récurrentes et souhaitant établir un traitement de fond (sous forme de cure, à renouveler si besoin), avec une dose quotidienne de canneberge.

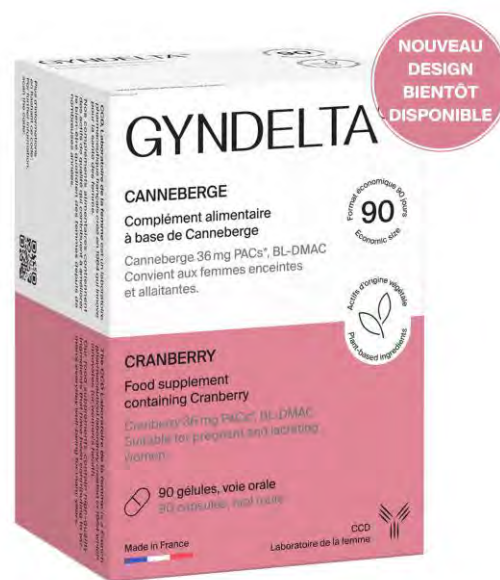


Figure 47 : GynDelta®, Laboratoire CDD

Source : <https://laboratoire-cdd.fr>

3.1.7.1.2.2 GynDelta® PC

Le Laboratoire CDD commercialise un complément alimentaire favorisant le confort urinaire après les rapports sexuels. Cela s'adresse notamment aux femmes qui sont sujettes aux cystites récidivantes en lien avec l'acte sexuel. Rappelons que pour certaines de ces femmes, la seule solution possible n'est autre que l'antibioprophylaxie post-coïtale.



Figure 48 : GynDelta® PC, Laboratoire CDD

Source : <https://laboratoire-ccd.fr/p/gyndelta-pc/>

La boîte contient 6 sticks de poudre pour solution buvable. GynDelta® PC est réservé à l'adulte, est déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes et en cas d'allergie aux constituants (notamment cannelle, giroflier, fruits rouges, baume du Pérou).

Voici la liste totale des ingrédients (133) :

D-mannose, poudre concentrée d'extrait total de canneberge (*Vaccinium macrocarpon* Aiton, baies), extrait d'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus* Benth, feuilles), arôme : arôme naturel fruit rouge (6,2%), acidifiant : acide citrique anhydre, lubrifiant : phosphate tricalcique, édulcorant : sucralose, , arômes : huile essentielle de girofle (0,1%, *Syzygium aromaticum*

(L.) Merr, boutons floraux); huile essentielle de cannelle de Ceylan (0,1%, *Cinnamomum zeylanicum* Blume, écorces) ; huile essentielle de thym à thymol (0,1%, *Thymus vulgaris* L. CT thymol, sommités fleuries).

La posologie est de 2 sticks par jour, à prendre avant ou après les rapports sexuels.

Pour 2 sticks, nous comptons 800 milligrammes d'extrait de feuilles d'Orthosiphon, 72 milligrammes de PACs provenant d'un extrait total de baies de canneberge, et 4 grammes de D-mannose (134). Le stick contient également des huiles essentielles antibactériennes que nous verrons dans la partie suivante.

Cette forme paraît être une bonne alternative à l'antibioprophylaxie pour les femmes sujettes aux cystites récidivantes survenant souvent voire systématiquement après un rapport sexuel.

3.1.7.1.3 Uricare® (Laboratoires NHCO)



Figure 49 : Uricare®, Laboratoires NHCO

Source : <https://nhco-nutrition.com>

Les laboratoires NHCO ont développé une formule, Uricare[®], un complément alimentaire à prendre sous forme de cure renouvelable.

Uricare[®] contient 3 ingrédients brevetés : la L-méthionine, un extrait breveté de fleurs d'*Hibiscus sabdariffa*, et un extrait breveté de résine de *Boswellia serrata*.

3.1.7.1.3.1 Etudes cliniques

Une étude clinique randomisée a été réalisée en 2018 (122) afin d'évaluer l'efficacité d'une combinaison de L-méthionine, d'*Hibiscus sabdariffa* et de *Boswellia serrata* dans le traitement des épisodes aigus d'infections urinaires non compliquées chez les femmes affectées par des IUR.

Des femmes adultes atteintes d'une IU non compliquée ont été incluses et ont été séparées en deux groupes : 46 patientes (groupe A) ont reçu l'association phytothérapeutique à la posologie d'un comprimé matin et soir pendant 7 jours, et 47 patientes (groupe B) ont reçu une antibiothérapie de courte durée selon les recommandations des lignes directrices internationales. Au début de l'étude, chaque femme a été reçue par un urologue évaluant sa qualité de vie par le biais d'un questionnaire (obtention d'un score), et en effectuant une culture d'urine du milieu de jet.

- Au premier suivi (30 jours), les deux groupes ont montré une amélioration statistiquement significative des scores de qualité de vie par rapport à l'évaluation de base.
- Au deuxième suivi, une différence statistiquement significative dans la qualité de vie était rapportée entre les deux groupes. Dans le groupe A, 73,9% (34/46) des patients ont présenté une deuxième culture d'urine stérile à mi-jet, tandis que les 26% restants (12/46) ont montré une transition d'une IU symptomatique à une bactériurie asymptomatique et un changement de micro-organisme (de *E coli* à *Enterococcus faecalis*). Aucun échec thérapeutique n'a été enregistré dans le groupe A tandis que 2 patientes du groupe B ont présenté une IU symptomatique avec démonstration microbiologique d'*Escherichia coli*.

Un essai clinique randomisée en double aveugle, dose dépendant, a été également effectuée afin d'évaluer l'impact d'un produit standardisé à base de canneberge complète (Proanthocyanidins Standardized Whole Cranberry Powder, PS-WCP) vis-à-vis des IUR (135).

Les PS-WCP ont été administrés pendant 90 jours à 60 femmes présentant des IUR et une culture positive avec des symptômes légers d'IU : un premier groupe recevant la dose de 500 milligrammes par jour, et à un deuxième groupe recevant 1000 milligrammes par jour. Le troisième groupe a servi de témoin et n'a rien reçu.

À la fin de la période de traitement de 90 jours, le changement de la présence d'E. coli dans le groupe témoin non traité n'était pas significatif, alors qu'il y avait une réduction significative chez les sujets positifs pour E. coli dans les deux les groupes de traitement à dose élevée et à faible dose, par rapport à l'évaluation de base. Un soulagement symptomatique a également été signalé dans les groupes de traitement à faible et à forte dose, alors qu'aucun n'a été signalé par les sujets du groupe témoin non traité. En conclusion, le PS-WCP a été efficace pour réduire en toute sécurité le nombre de sujets positifs pour E. coli aux doses de 500 milligrammes et de 1000 milligrammes et pour améliorer les symptômes d'infection urinaire chez ces sujets. Par conséquent, une dose quotidienne de 500 milligrammes ou 1000 milligrammes de PS-WCP peut être considérée comme un complément à l'antibiothérapie prophylactique contre les infections urinaires récurrentes.

L'usage de la phytothérapie pourrait donc représenter une bonne alternative afin de réduire l'usage des antibiotiques, limiter le phénomène d'antibiorésistance et diminuer la survenue de cystites récidivantes.

3.1.7.1.3.2 Composition et activité

La L-méthionine est un donneur de soufre nécessaire à la biosynthèse de cystéine, un acide aminé sulfuré. Un pH physiologique est obtenu par l'action de la L-méthionine qui crée des conditions défavorables à la colonisation bactérienne puisqu'un grand nombre de bactéries à Gram négatif sont capables d'alcaliniser l'urine par dégradation enzymatique de l'urée.

L'extrait sec d'*Hibiscus sabdariffa* est un phytocomplexe contenant des sambubiosides, qui semblent avoir une activité anti-inflammatoire (cf. fiche hibiscus). De plus, plusieurs études préliminaires ont démontré qu'*Hibiscus sabdariffa* est capable de prévenir les IUR dues à son activité inhibitrice contre *Escherichia coli*.

L'extrait concentré de poudre de cranberry agit sur l'adhérence bactérienne, déjà citée précédemment.

Boswellia serrata, également appelé encens indien, est un grand arbre indien dont l'exsudat résineux est traditionnellement utilisé selon la Pharmacopée indienne, en cas de rhumatismes, d'inflammation intestinale ou bronchique et en cas de troubles cutanés. L'extrait de résine de *Boswellia serrata* semble inhiber la synthèse de certains médiateurs de l'inflammation, en particulier par la 5-lipoxygénase.

Uricare® contient également de l'ortie blanche afin de faciliter l'élimination urinaire, et de la vitamine C pour maintenir le système immunitaire.

Pour 3 gélules, la composition moyenne est de :

- 800 milligrammes de L-méthionine
- 200 milligrammes d'extrait de résine de *Boswellia serrata*
- 200 milligrammes d'extrait de fleurs d'*Hibiscus sabdariffa*
- 500 milligrammes de Pacran®
- 100 milligrammes d'ortie blanche
- 80 milligrammes de vitamine C

La liste des ingrédients est disponible sur le site internet des laboratoires NHCO (136) :

Ingrédients : L-Méthionine, poudre de fruit de cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) Pacran®, extrait de fleurs d'hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*), extrait de gomme résine d'encens (*Boswellia serrata*), poudre de parties aériennes d'ortie blanche (*Lamium album*), vitamine C (acide ascorbique), anti-agglomérant : stéarate de magnésium végétal. Gélule : hydroxypropylméthylcellulose, colorant : complexes cuivriques de chlorophyllines.

3.1.7.1.3.3 Posologie et précautions d'emploi

Uricare[®] est utilisé en programme de 4 à 6 semaines selon la posologie. Le conditionnement est de 84 gélules ce qui permet de prendre le complément alimentaire pendant 4 semaines à la posologie de 3 gélules par jour, ou pendant 6 semaines à la posologie de 2 gélules par jour.

La cure peut être renouvelée si besoin.

Il s'agit là d'une cure de fond, de terrain, pouvant convenir afin de prévenir la survenue de cystites récidivantes comme en témoigne l'étude clinique réalisée.

Uricare[®] est réservé à l'adulte, et déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante, sauf avis médical contraire.

Ce complément alimentaire contient de la cranberry, donc il existe une précaution d'emploi concernant les patientes sujettes aux lithiases urinaires ainsi qu'aux patientes sous traitement anticoagulant.

3.2 L'aromathérapie

3.2.1 Histoire et définition de l'aromathérapie

L'aromathérapie, du grec « *aroma* » qui signifie odeur, et « *therapia* » qui signifie soin, désigne l'utilisation d'essences, d'huiles essentielles (HE) ou d'hydrolats obtenus à partir de plantes aromatiques (137).

Les plantes aromatiques sont des plantes médicinales ou non à parfum. Elles sont non seulement utilisées en thérapeutique, mais également en cosmétique et en parfumerie. Elles contiennent des composés odorants qui leur confèrent des propriétés particulières.

40 000 ans avant J-C, les Aborigènes australiens utilisaient les plantes aromatiques via la fumigation et les cataplasmes (138). Reconnues et utilisées depuis des millénaires pour leurs propriétés thérapeutiques, notamment en Asie et au Moyen-Orient, elles finissent par tomber dans l'oubli à l'époque du Moyen-Âge. Ce n'est qu'au début des années 1930 que l'on parle pour la première fois d'aromathérapie : c'est René-Maurice Gatefossé, un chercheur lyonnais qui décida d'étudier les huiles essentielles et leurs propriétés, au détour d'un soin rapide par ces dernières suite à un accident (137). Depuis 1970 et jusqu'à aujourd'hui, des médecins, chercheurs et pharmaciens continuent de promouvoir la richesse des huiles essentielles ainsi que leurs vertus.

De par sa structure complexe, une huile essentielle n'a jamais qu'une seule propriété thérapeutique : on lui en attribue plusieurs, si bien qu'il existe de multitudes de possibilités et de synergie d'action en les associant entre elles (139).

L'aromathérapie se caractérise par sa casquette de « médecine de terrain », ce qui nous intéresse fortement dans le cadre de la cystite récidivante, puisqu'il ne s'agit pas là d'attendre l'épisode de cystite et à le guérir, mais plutôt d'agir en préventif afin d'éviter toute gêne pour la patiente et ainsi améliorer sa qualité de vie.

L'utilisation à bon escient des HE peut faire des merveilles même dans des cas où d'autres thérapeutiques ont échoué. Néanmoins, cela nécessite une précaution d'emploi et un respect des posologies, au risque de voir apparaître des effets indésirables, parfois graves.

Également, l'aromathérapie ne se veut pas être une médecine substitutive à la médecine allopathique, mais bien une médecine complémentaire, ou alternative selon les situations.

3.2.2 Fabrication des huiles essentielles

L'huile essentielle résulte de la distillation d'une plante aromatique, d'une fleur, d'une semence, d'un bois, d'un fruit ou d'une baie. Elle est composée de molécules chimiques telles que les terpènes, les phénols ou encore les esters.

L'huile essentielle est la fraction odorante extraite de la plante aromatique par différents procédés (distillation à la vapeur d'eau, hydrodistillation...). C'est un liquide volatil, soluble dans les huiles végétales et l'alcool, mais pas dans l'eau (137).

L'essence est extraite par expression mécanique et non pas par distillation. Elles sont contenues dans des poches à essence situées dans les zestes frais : c'est le cas pour les agrumes.

L'hydrolat correspond à la vapeur d'eau condensée obtenue après distillation à la vapeur d'eau des plantes aromatiques. Sa composition est différente de l'huile essentielle, on y retrouve par ailleurs un faible pourcentage d'huile essentielle (0,2 à 2%). Il est soluble dans l'eau, et est très intéressant du fait de sa faible concentration en composés odorants, notamment pour les jeunes enfants (137).

3.2.2.1 La distillation à la vapeur d'eau sous basse pression

La majorité des huiles essentielles sont obtenues par distillation par entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression (0,10 bar) : le procédé consiste à faire traverser par de la vapeur d'eau une cuve remplie de plantes aromatiques, de fleurs, de semences, de bois, ... À la sortie de la cuve de distillation, la vapeur d'eau enrichie d'huile essentielle se condense (figure) : l'eau et l'huile essentielle sont recueillies dans un essencier, la différence de densité entre les deux liquides permettant la séparation et le recueil de l'huile essentielle (138).

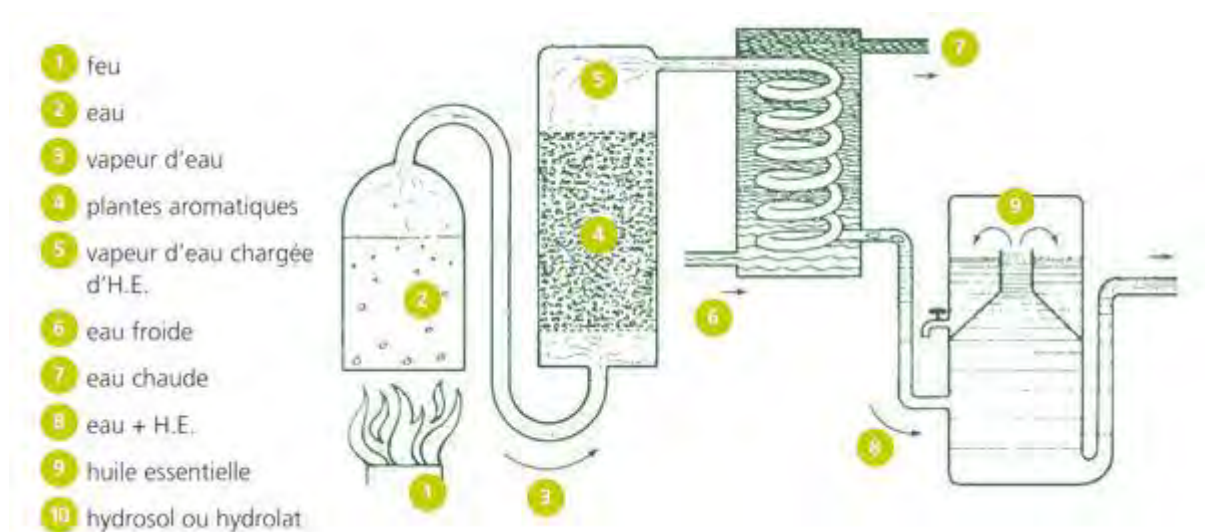


Figure 50 : Schéma légendé du procédé d'extraction des huiles essentielles par distillation à la vapeur d'eau sous basse pression

Source : <https://www.aromabio.fr>

3.2.2.2 L'expression à froid

Pour les agrumes, il faut utiliser un autre procédé, cette fois-ci mécanique et en présence d'eau à température ambiante (90), qui consiste à briser mécaniquement les poches à essence des zestes frais d'agrumes : le produit obtenu est l'essence et non l'huile essentielle, car aucune modification chimique liée à des solvants ou à la vapeur d'eau n'a eu lieu (138).

3.2.3 Huiles essentielles chémotypées

La notion de chémotype définit une sorte de « race chimique » : un caractère enzymatique particulier chez des plantes de même espèce commande la synthèse d'un composé chimique plutôt qu'un autre (90). En effet, selon son environnement, une même espèce de plante peut donner des huiles essentielles différentes, avec une composition chimique différente et qui n'auront donc pas les mêmes propriétés. Il permet d'indiquer le composant majeur responsable de l'effet le plus significatif (121), et de différencier les huiles essentielles extraites de la même espèce de plante. (139). Le chémotype permet donc une classification de

l'huile essentielle, et repose sur des techniques d'analyse chimique telles que la chromatographie en phase gazeuse.

3.2.4 Modes d'administration

3.2.4.1 Voie orale

La prise orale est généralement utilisée chez l'adulte, elle est conseillée pour le confort digestif et comme assainissant général.

L'HE ne doit jamais être mise en bouche pure. Il faudra les diluer dans une cuillère à café d'huile végétale, et pour certaines, il sera possible de déposer les gouttes d'HE sur un sucre ou sur de la mie de pain (121).

Elle est contre-indiquée en cas de gastrite, d'ulcère gastroduodéal, de reflux gastro-œsophagien. Il faut également prendre certaines précautions s'il existe des traitements déjà en place. La prise d'un médicament devra être éloignée de 3 heures de la prise de l'HE (121). En pratique, la posologie pour un adulte est de 1 à 2 gouttes d'HE, 3 à 4 fois par jour (138).

3.2.4.2 Voie cutanée

La voie cutanée permet de soigner de nombreux troubles, étant donné que l'HE traverse facilement les couches de la peau afin de rejoindre la circulation sanguine. Son action peut donc être locale, mais elle peut également s'étendre à d'autres organes (137). C'est la voie à privilégier, car elle ne présente pas de toxicité majeure si l'HE est bien tolérée sur la peau. Cependant, certaines HE sont plus irritantes et doivent être diluées dans une huile végétale (Figure 51) (137).

En pratique, les HE sont le plus souvent appliquées en dilution, de façon à les appliquer en massage, à proximité de la zone concernée, sur un centre nerveux ou sur une zone vascularisée (121).

Pour un adulte, il est conseillé 3 à 4 gouttes d'HE, 3 à 4 fois par jour.

Il faudra faire attention à ne pas appliquer les huiles photo-sensibilisantes avant une exposition aux UV (risque de brûlure cutanée, ou brunissement irréversible de la peau) (138).

Mélanges aromatiques	5 ml	10 ml	15 ml	30 ml	50 ml	Se conformer aux recommandations annexes.
BASE VÉGÉTALE¹ HUILE(S) ESSENTIELLE(S)²	1 gtt / QSP 5 ml	2 gtt / QSP 10 ml	3 gtt / QSP 15 ml	7 gtt / QSP 30 ml	12 gtt / QSP 50 ml	1 %
	3 gtt / QSP 5 ml	7 gtt / QSP 10 ml	11 gtt / QSP 15 ml	22 gtt / QSP 30 ml	37 gtt / QSP 50 ml	3 %
	6 gtt / QSP 5 ml	12 gtt / QSP 10 ml	18 gtt / QSP 15 ml	37 gtt / QSP 30 ml	62 gtt / QSP 50 ml	5 %
	8 gtt / QSP 5 ml	17 gtt / QSP 10 ml	26 gtt / QSP 15 ml	52 gtt / QSP 30 ml	87 gtt / QSP 50 ml	7 %
	12 gtt / QSP 5 ml	25 gtt / QSP 10 ml	37 gtt / QSP 15 ml	75 gtt / QSP 30 ml	125 gtt / QSP 50 ml	10 %
	18 gtt / QSP 5 ml	37 gtt / QSP 10 ml	56 gtt / QSP 15 ml	112 gtt / QSP 30 ml	187 gtt / QSP 50 ml	15 %
	25 gtt / QSP 5 ml	50 gtt / QSP 10 ml	75 gtt / QSP 15 ml	150 gtt / QSP 30 ml	250 gtt / QSP 50 ml	20 %
	62 gtt / QSP 5 ml	125 gtt / QSP 10 ml	187 gtt / QSP 15 ml	375 gtt / QSP 30 ml	625 gtt / QSP 50 ml	50 %
						Pourcentages de dilution

Figure 51 : Tableau d'aide à la dilution des HE

Source : <http://www.arom-age.info>

3.2.4.3 Par diffusion

Certaines HE s'utilisent dans un diffuseur électrique par nébulisation à froid, afin d'être dispersées dans l'atmosphère. La diffusion convient aux HE à visée assainissante ou relaxante (121). Cette technique ne sera pas vraiment utilisée dans le cadre de la prise en charge des cystites, c'est pourquoi cette partie ne sera pas détaillée.

3.2.4.4 Inhalation

Les HE pénètrent facilement par les capillaires sanguins de la muqueuse nasale, et ce mode d'administration sera particulièrement utilisé pour le bien-être respiratoire et la relaxation. Là encore, nous ne détaillerons pas cette partie, car l'inhalation n'est pas utilisée dans la prise en charge des cystites.

3.2.5 Contre-indications et précautions d'emploi

3.2.5.1 Contre-indications

Par précaution, les 3 premiers mois de grossesse interdisent l'emploi des huiles essentielles : seul le médecin peut en prendre la responsabilité (139)

3.2.5.2 Précautions d'emploi

Avant toute chose, il est préférable de demander conseil à un médecin spécialisé en aromathérapie ou un pharmacien en cas de doute. Certaines huiles essentielles sont réservées à l'adulte. Quelle que soit la voie d'absorption, il ne faut pas prendre plus de 2 ou 3 HE en même temps (121).

Quelques règles sont à retenir quant à l'usage des huiles essentielles (90,138) :

- Toujours se laver les mains après un massage ou une application cutanée.
- Respecter les posologies, et ne pas dépasser 10 à 12 gouttes d'HE au total par jour pour un adulte
- Effectuer un test d'allergie avant toute application : 1 goutte d'huile essentielle dans le pli du coude, attendre 20 minutes pour vérifier qu'aucune réaction allergique ne se manifeste.
- Attention aux enfants : certaines HE sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans
- Ne pas utiliser d'HE à cétone en cas d'épilepsie
- Ne pas utiliser la voie orale pour les personnes souffrant d'un ulcère gastroduodéal : préférer la voie cutanée
- Ne pas utiliser en continu
- Ne pas appliquer dans les yeux
- En cas d'absorption accidentelle ou de réaction cutanée, ingérer ou appliquer une huile grasse pour diluer l'huile essentielle et s'adresser à un centre antipoison.
- Ne jamais injecter d'huiles essentielles par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Ne pas laisser les flacons à portée des enfants.

- Cas de la femme enceinte : aucune HE durant le premier trimestre de grossesse, puis n'utiliser que les HE autorisées pour elle (jamais d'application cutanée sur le ventre)
- Cas de la femme allaitante : n'utiliser que les HE autorisées

3.2.6 Les huiles essentielles pouvant être utilisées en cas de cystite

3.2.6.1 Tea tree ou *Melaleuca alternifolia*

3.2.6.1.1 Botanique

L'arbre à thé ou Mélaleuque à feuilles alternées, de son nom latin *Melaleuca alternifolia*, appartient à la famille des Myrtaceae et est originaire d'Australie et d'Afrique du Sud (138). Cet arbuste peut mesurer jusqu'à 10 mètres de hauteur, et a la particularité d'avoir l'écorce foncée sur le tronc et les branches anciennes, alors qu'elle est blanche sur les jeunes rameaux (140). Ses feuilles de couleur vert clair sont persistantes, lancéolées et très étroites, ponctuées de glandes à essence très visibles. Les fleurs sont en épis blancs, très aromatiques. La période de récolte est en août (141).



Figure 52 : *Melaleuca alternifolia*, ou tea tree

Source : <https://www.olelantanaseeds.com.au>

3.2.6.1.2 Composition biochimique

On distille les rameaux ainsi que les jeunes feuilles. L'odeur est résineuse, camphrée, herbacée et très prononcée. L'huile essentielle est incolore ou légèrement teintée en jaune pâle (141).

La composition biochimique est variable en fonction de la période de cueillette et de l'origine géographique, mais on retrouve en majorité 40 à 50 % de monoterpènes (γ -terpinène, limonène, pinènes), 40 à 50 % de monoterpénols (terpinène-4-ol), des sesquiterpènes et des oxydes (1,8 cinéole) (140,141).

De façon générale, les phénols sont les composés majeurs responsables de l'antisepsie.

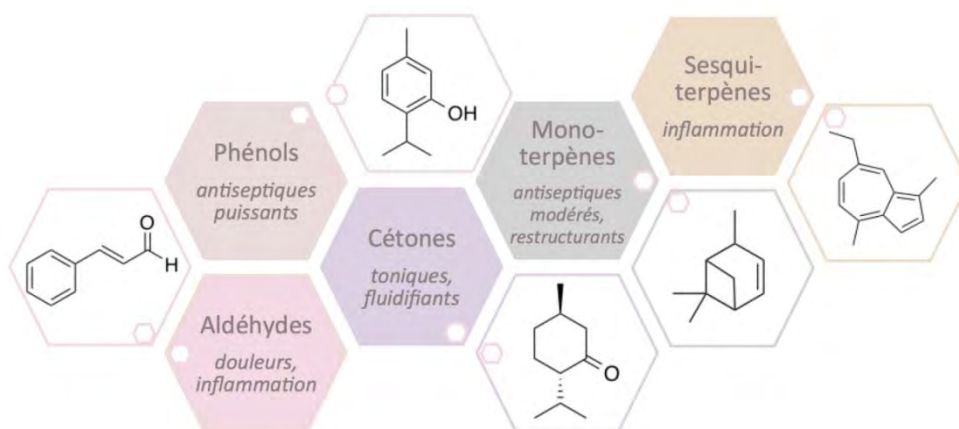


Figure 53 : Schéma général regroupant les principaux composants des HE et leurs propriétés

Source : <http://laboratoire-shigeta.com>

3.2.6.1.3 Propriétés principales et indications

3.2.6.1.3.1 Propriétés

L'huile essentielle de tea tree est réputée pour ses propriétés anti-infectieuses majeures : elle est antibactérienne à large spectre et agit aussi bien sur les bactéries à Gram positive qu'à Gram négative, dont les staphylocoques, E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, les entérocoques (141). Elle est également antivirale, immunostimulante, antifongique, antiparasitaire et antiseptique (140). Par ailleurs, elle a la propriété d'être protectrice cutanée lors des séances de radiothérapie (139).

3.2.6.1.3.2 Indications et posologies

Elle est indiquée dans toutes sortes d'infections (139–141) :

- Buccales : aphtes, abcès dentaire, gingivite, stomatite, candidose
- ORL : sinusite, rhinite, bronchite, otite, laryngite, pharyngite, rhino-pharyngite
- Gastro-intestinales : gastro-entérites virales, bactériennes ou parasitaires
- Dermatologiques : mycoses, plaies, furoncles, acné, gale, herpès, zona
- Urinaires et gynécologiques : cystite, mycose vaginale, vaginite à trichomonas

Elle est également indiquée en prévention des brûlures cutanées par radiothérapie.

Elle est principalement administrée par voie orale, cutanée et en diffusion.

Par voie orale, la posologie est de 2 gouttes 3 fois par jour, dans du miel, dans de l'huile végétale ou sur un sucre, pendant 7 jours.

Par voie cutanée, 3 gouttes d'HE de tea tree en massage localisé notamment au niveau du bas ventre, 3 fois par jour, pendant 5 à 6 jours (139).

3.2.6.1.4 Contre-indications et précautions d'emploi

Il n'existe pas de contre-indications majeures.

Elle est déconseillée dans les 3 premiers mois de grossesse (139).

3.2.6.2 La sarriette des montagnes

3.2.6.2.1 Botanique

La sarriette des montagnes, ou sarriette vivace, de son nom latin *Satureja montana* L., est une plante vivace se développant en touffe de 15 à 40 centimètres de hauteur, appartenant à la famille des Lamiaceae. On la retrouve notamment au niveau du pourtour méditerranéen, en Provence, ainsi qu'en Espagne et au Proche-Orient, car elle aime les sols secs et arides. Ses tiges sont courtes et très feuillées, arborant des petites feuilles étroites, pointues et brillantes. Les fleurs sont blanches à rosées en longues grappes, et apparaissent de juillet à septembre (92).



Figure 54 : Fleurs de *Satureja montana* L., ou sarriette des montagnes

Source : <https://pam-alpines.fr>

3.2.6.2.2 Composition biochimique

Les organes distillés sont les sommités fleuries. L'huile essentielle est de couleur jaune, avec une odeur épicée, plutôt piquante.

Elle est principalement composée de phénols (carvacrol (52 %), thymol, eugénol), de terpènes (40%) (α -pinène, β -pinène, terpinènes, phellandrène), de sesquiterpènes (5%) (β -caryophyllène, β -bisabolène), des éthers, des oxydes, des terpénols, des esters... (137,141)

3.2.6.2.3 Propriétés principales et indications

3.2.6.2.3.1 Propriétés principales

L'HE de sarriette des montagnes a des propriétés anti-infectieuses intestinales et génito-urinaires : elle est bactéricide à large spectre. Elle est également antivirale, antiparasitaire,

antifongique, immunostimulante, anti-inflammatoire, antalgique (voie cutanée) et tonique (140,141).

3.2.6.2.3.2 Indications et posologies

Elle est indiquée dans les infections intestinales (entérites, amibiases, dysenteries), génito-urinaire (cystites, urétrites, prostatites) et pulmonaires (bronchites). Elle est également employée en cas de fatigue nerveuse et physique, ainsi qu'en cas d'arthrite et de rhumatisme (140).

Elle est utilisée par voie orale et par voie cutanée majoritairement. Par voie cutanée il faudra toujours la diluer de 1 à 5% maximum dans une huile végétale (141). Elle peut être exceptionnellement utilisée en diffusion, mais jamais seule.

Pour le confort urinaire, l'HE de sarriette des montagnes est à associer à parts égales à l'HE de tea tree : 40 gouttes de chaque dans un flacon de 30 millilitres à remplir d'huile végétale de macadamia. À appliquer sur le bas-ventre 2 à 3 fois par jour (121).

En cas de cystite, verser 1 goutte d'HE de sarriette des montagnes, et 1 goutte d'HE de citronnier dans une demie cuillère à café d'huile végétale, matin midi et soir pendant 5 jours (137).

3.2.6.2.4 Contre-indications et précautions d'emploi

L'HE de sarriette est réservée à l'adulte. Elle est contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique, et chez les patients présentant une gastrite ou un ulcère gastroduodéal.

Elle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.

L'inhalation est contre-indiquée, la diffusion est déconseillée (121).

Cette HE est dermocaustique à l'état pur : il y a un risque d'irritation des muqueuses et de la peau. Elle doit donc être diluée en vue d'un usage par voie cutanée. Elle ne doit pas être

utilisée de façon prolongée par voie orale en raison d'un risque hépato-toxicité (121,140). Afin de limiter son impact sur le foie, il est conseillé de l'utiliser en mélange avec de l'HE de citronnier (hépatoprotectrice), puis de pratiquer ensuite un drainage du foie.

3.2.6.3 La cannelle de Ceylan

3.2.6.3.1 Botanique

De son nom latin *Cinnanomum zeylanicum* ou *Cinnamomum verum*, le cannelier de Ceylan fait partie de la famille des Lauraceae. Cet arbre de 15 à 20 mètres de haut originaire du Sri Lanka pousse dans les forêts tropicales d'Indonésie, d'Inde et de Madagascar. Ces grandes feuilles sont longues et robustes à nervure rouge vif puis vert foncé. À la saison des pluies, on prélève l'écorce des jeunes pousses qui s'enroule elle-même en tuyaux, appelés cannes en séchant (137).



Figure 55 : *Cinnamomum verum* ou cannelier de Ceylan

Source : <https://www.carib-beans-plants.com>

3.2.6.3.2 Composition biochimique

On extrait l'huile essentielle des feuilles et de l'écorce. Suivant l'organe distillé, on obtient une HE de chémotype différent.

L'HE d'écorce est de couleur jaune clair à brun rouge, avec une odeur puissante, chaude, sucrée ; elle est riche en aldéhydes aromatiques (65 à 75 %) (cinnamaldéhyde) et contient environ 5 à 10 % d'eugénol et 1 à 2 % de linalol.

L'HE des feuilles est de couleur jaune clair, avec une odeur poivrée, voisine du girofle ; elle est riche en eugénol (80 %), et contient 3 % d'aldéhydes (140).

Dans les deux HE, on retrouve également des monoterpènes, des sesquiterpènes et des éthers (141).

L'HE d'écorce de cannelle de Ceylan est similaire à l'HE de cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*), qui s'utilise avec les mêmes précautions d'emploi.

3.2.6.3.3 Propriétés et indications

3.2.6.3.3.1 Propriétés

L'HE d'écorce de cannelle de Ceylan est la plus puissante HE antibactérienne : elle tue 98% des bactéries et virus. Elle est bactéricide à large spectre d'action (staphylocoque, streptocoque, E. coli, bactéries à Gram positive), antivirale, antiparasitaire, antifongique (*Candida albicans*). C'est également un très bon antiseptique intestinal, un antidiarrhéique par excellence (139,140).

Elle est également immunostimulante, spasmolytique et tonique.

L'HE de feuille de cannelle de Ceylan a les mêmes propriétés.

3.2.6.3.3.2 *Indications et posologies*

L'HE d'écorce de cannelle de Ceylan est indiquée dans les affections intestinales (diarrhées infectieuses, ballonnements, flatulences, gastro-entérites), dans les affections urinaires (cystite, urétrite, vaginite), ainsi qu'en cas de fatigue physique.

L'HE de feuille de cannelle de Ceylan est indiquée également dans les affections urinaires type cystite, mais également dans les affections dentaires et respiratoires (bronchite, rhinopharyngite), de par sa forte teneur en eugénol (140)

Elles s'utilisent par voie orale, toujours diluées, et exceptionnellement en diffusion et par voie cutanée (ne doit jamais être diffusée seule) (137). En effet, elle est très dermocaustique et potentiellement allergisante : elle doit être diluée à 5 % maximum, au risque de provoquer des brûlures de la peau.

En cas de cystite, il est conseillé de prendre 1 goutte d'HE de Cannelle de Ceylan + 1 goutte d'HE de citronnier à avaler dans ½ cuillère à café d'huile végétale, 3 fois par jour pendant 7 jours (140).

3.2.6.3.4 *Contre-indications et précautions d'emploi*

Ces deux HE sont réservées à l'adulte, et sont contre-indiquées à la femme enceinte et allaitante, ainsi qu'aux personnes asthmatiques ou épileptiques. Par voie orale, il ne faut pas dépasser 3 gouttes d'HE de cannelle de Ceylan par jour. Elles ne doivent jamais être appliquées pures par voie cutanée. La durée du traitement doit être comprise entre 5 et 7 jours (139,141).

3.2.6.4 Origan d’Espagne

3.2.6.4.1 Botanique

De son nom latin *Corydothymus capitatus*, l’origan d’Espagne appartient à la famille des Lamiaceae. Comme son nom l’indique, il est originaire d’Espagne.

L’HE d’Origan d’Espagne est présentée comme un hybride entre l’origan compact et la sarriette des montagnes. À noter que l’utilisation de l’huile essentielle d’Origan compact (*Origanum compactum* Bentham) est aussi très pertinente dans le cadre de cystite simple ou récidivante.



Figure 56 : Fleurs de *Corydothymus capitatus* ou origan d'Espagne

Source : <https://herboristerieplaisirsante.com>

3.2.6.4.2 Composition biochimique

Les organes distillés sont les sommités fleuries.

Elle contient 90 % de phénols (carvacrol (70%), thymol (20%)), 8 % de monoterpènes (paracymène, γ -terpinène, myrcène), 3 % de sesquiterpènes (β -caryophyllène), et 5 % de monoterpénols (linalol) (140).

Elle détient le pourcentage de carvacrol le plus élevé, ce qui en fait l'HE la plus active de toutes les HE d'origan (137).

3.2.6.4.3 Propriétés et indications

3.2.6.4.3.1 *Propriétés*

C'est une HE anti-infectieuse majeure à large spectre due au carvacrol : elle est bactéricide, permettant de lutter contre les infections à bactéries résistantes, antifongique, antiparasitaire et antivirale.

Elle est spasmolytique, antioxydante, tonique et stimulante générale (137).

Elle est très intéressante dans le cadre de la cystite, car elle aura un effet bactériostatique puissant notamment vis-à-vis de *E. coli* (140).

3.2.6.4.3.2 *Indications et posologies*

Elle est indiquée dans les infections urinaires (cystite), respiratoires (bronchite, angine, grippe, sinusite), intestinales (entérite, colite, gastro-entérite), ainsi que cutanées (abcès, mycose). On l'utilise également dans certaines parasitoses telles que la gale ou la teigne. En cas de fatigue, nerveuse ou physique, elle peut également être utilisée.

Par voie cutanée, elle sera diluée de 1 à 5 % en raison de sa dermocausticité (137).

En cas de cystite, 2 gouttes matin et soir dans une demie cuillère à café d'huile végétale pendant 7 jours (140).

3.2.6.4.4 Contre-indications et précautions d'emploi

Elle est réservée à l'adulte, et ne convient pas à l'automédication. Elle ne doit pas être utilisée sur du long terme.

L'usage sur les muqueuses est contre-indiqué.

Par voie orale, la durée du traitement doit être comprise entre 5 et 7 jours (137) en raison d'un risque de toxicité hépatique.

Elle est contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique, et est déconseillée chez la patiente présentant des troubles gastriques (reflux gastro-œsophagien, ulcère gastroduodénal) (140).

3.2.6.5 Thym à thymol

3.2.6.5.1 Botanique

Thymus vulgaris L., famille des Lamiaceae. C'est un sous-arbrisseau pouvant atteindre 30 centimètres de hauteur, qui pousse à l'état sauvage sur les sols pierreux, au niveau des collines et hauts plateaux calcaires. On le retrouve au niveau du pourtour méditerranéen, ainsi qu'en Espagne, Italie, en Turquie... Ses tiges sont ligneuses en touffes, et ses petites feuilles lancéolées sont grisâtres. Les fleurs sont blanches à rosées groupées en inflorescence dense, et apparaissent de mai à juillet (139,141).

Thymus vulgaris L., suivant son origine, peut produire plusieurs HE différentes par leur profil chimique et leur utilisation. Ici, nous parlons du chémotype thymol, qui est l'HE la plus commune parmi toutes les HE de *Thymus vulgaris* L.



Figure 57 : Fleurs de *Thymus vulgaris* L. ou thym

Source : <https://www.creapharma.ch>

3.2.6.5.2 Composition biochimique

On extrait l'huile essentielle des sommités fleuries.

L'huile essentielle de thym à thymol contient des phénols (45 % de thymol, et en moindre quantité du carvacrol), 38 % de terpènes (paracymène, pinène, γ -terpinène, myrcène), des alcools (linalol, terpinéol), des oxydes (1-8 cinéole), et des sesquiterpènes (141).

3.2.6.5.3 Propriétés et indications

3.2.6.5.3.1 Propriétés

Elle est reconnue pour ses propriétés anti-infectieuses majeures, elle est bactéricide à large spectre (elle agit notamment sur *E. coli* et les streptocoques), antivirale, antifongique, antiparasitaire. Elle est également connue pour ses propriétés mucolytiques et expectorantes.

Elle est par ailleurs anti-inflammatoire, immunostimulante, et très analgésique (141).

3.2.6.5.3.2 *Indications et posologies*

Elle est indiquée dans toutes les maladies infectieuses, qu'elles soient respiratoires (infections ORL type sinusite, angine, rhinopharyngite, bronchite), urinaires (cystites), gynécologique, intestinales (gastro-entérite, diarrhées), bucco-dentaires ou cutanées (pied d'athlète).

Utilisée exceptionnellement par voie cutanée si très diluée à 1 à 5 % maximum dans une huile végétale, et à appliquer sur une superficie minime.

Par voie orale, du fait de la teneur en thymol, elle doit être associée à une HE hépatoprotectrice comme l'HE de citronnier, ou l'HE de romarin ABV (140). En général, la posologie est d'1 goutte de chacune de ces HE, 3 fois par jour pendant 5 à 7 jours.

3.2.6.5.4 *Contre-indications et précautions d'emploi*

Elle est dermocaustique, donc la voie cutanée sera utilisée avec grande précaution et l'HE ne doit jamais être utilisée pure par cette voie. Elle est contre-indiquée aux femmes enceintes, allaitantes et aux patients insuffisants hépatiques. Elle est réservée aux adultes et aux adolescents en traitement de courte durée (maximum 1 semaine). L'usage par inhalation est contre-indiqué (139,140).

3.2.7 Mélange d'huiles essentielles utilisées en prévention des cystites récidivantes

Il est tout à fait possible de combiner plusieurs HE, afin de créer une synergie d'action. Afin de lutter contre les cystites récidivantes, il est possible d'effectuer plusieurs mélanges :

Gouttes buvables (flacon de 5 millilitres) (140)

- | | |
|-----------------------|------------------|
| - HE romarin ABV | 1,25 millilitres |
| - HE tea tree | 1 millilitres |
| - HE Origan | 0,75 millilitres |
| - HE Géranium rosat | 0,75 millilitres |
| - HE sauge officinale | 0,5 millilitres |
| - HE Oranger feuilles | 0,5 millilitres |
| - HE menthe poivrée | 0,25 millilitres |

La posologie de ce mélange est de 2 gouttes, 2 fois par jour pendant 21 jours consécutifs, avec une fenêtre thérapeutique d'une semaine.

En cas de cystite installée, on peut appliquer un mélange d'HE par voie cutanée (140) :

Lotion cutanée (flacon de 30 millilitres)

- | | |
|-------------------|----------------|
| - HE bois de rose | 5 millilitres |
| - HE Palmarosa | 5 millilitres |
| - HE Tea Tree | 5 millilitres |
| - HV Macadamia | 15 millilitres |

L'huile végétale de macadamia est très fluide et extrêmement pénétrante (141), c'est pour cette raison qu'elle apparaît dans ce mélange, mais il est tout à fait possible de la substituer par de l'huile végétale d'amande douce, de noisette, de noyau d'abricot ou encore de tournesol.

La posologie de ce mélange est de 5 gouttes en massage cutanée au niveau abdominal, 2 fois par jour pendant une quinzaine de jours (140).

Voici une liste non exhaustive d'HE testées sur les bactéries suivantes (97) :

- sur *Escherichia coli* agissent *Origanum vulgare*, *Origanum compactum*, *Origanum majorana*, *Thymus vulgaris*, *Thymus satureioides*, *Thymus vulgaris* CT linalol, *Pimpinella anisum*, *Melaleuca alternifolia*, *Melaleuca cajuputi*, *Ocimum basilicum*
- sur *Pseudomonas aeruginosa* agissent *Cinnamomum verum*, *Origanum compactum* (bactéricide), *Origanum vulgare*, *Leptospermum*
- sur *Proteus mirabilis* agissent *Thymus vulgaris*, *Pimpinella anisum*, *Pelargonium x asperum*, *Melaleuca alternifolia*.

À ces huiles essentielles peuvent être rajoutées des plantes, notamment les sommités fleuries de bruyère en infusion. On peut également proposer de l'échinacée, qui est un excellent immunostimulant, à raison d'1 gramme de drogue séchée (racines) dans 150 millilitres d'eau, trois fois par jour (97).

3.3 La gemmothérapie

3.3.1 Histoire et définition de la gemmothérapie

La gemmothérapie, branche de la phytothérapie, est la thérapie par les bourgeons, les tissus embryonnaires (jeunes pousses, radicelles, écorce interne de racines ou de tiges) des arbres et des arbustes. Au Moyen-Âge, à l'ère des alchimistes, les bourgeons attisent la curiosité, notamment celle de Sainte Hildegarde qui proposait déjà une petite liste de bourgeons à visée thérapeutique (142), bien que les moyens de préparation ne soient pas stables. Il a fallu attendre le XXème siècle pour qu'un médecin homéopathe belge, le Dr. Pol Henry la développe. Dans les années 1970, il appela sa méthode la « phytembryothérapie » en faisant l'analogie entre le bourgeon, la première ébauche d'un organe et l'embryon, et la qualifia de plus complète que la phytothérapie, car non seulement les tissus embryonnaires régulent les fonctions organiques, mais aident la cellule à se régénérer (143). Finalement, nous devons le terme de « gemmothérapie » à un ami du Dr. Pol Henry, le Dr. Max Tétau, médecin homéopathe français qui l'appela ainsi dans les années 1980 et contribua à la faire évoluer grâce à ses expérimentations cliniques.

Néanmoins, la gemmothérapie est encore une médecine méconnue, en raison notamment du peu de publications scientifiques.

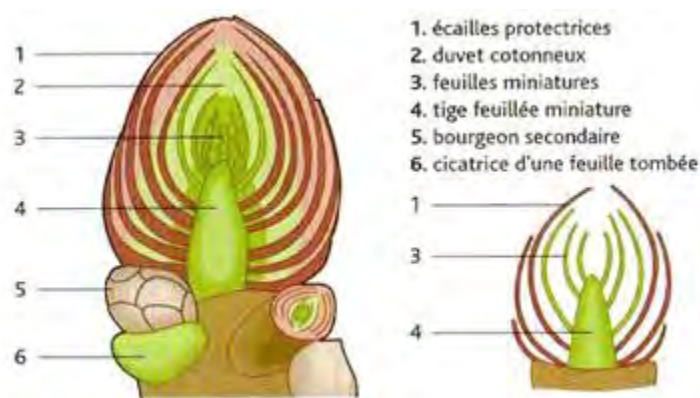


Figure 58 : Schéma d'une coupe longitudinale d'un bourgeon

Source : <https://naturo-essentiel.com/zoom-sur-la-gemmotherapie/>

Les tissus embryonnaires sont riches en facteurs de croissance végétaux et en hormones végétales dont l'équilibre permet le bon développement de la plante : les gibbérellines et auxines. Les gibbérellines sont synthétisées surtout dans les parties terminales des jeunes pousses, les jeunes feuilles et les pétioles. Elles stimulent la prolifération cellulaire au niveau des méristèmes intercalaires⁴ et l'élongation cellulaire au niveau des entre-nœuds⁵ (144). De plus, c'est dans le bourgeon que l'on retrouve le méristème, l'ensemble des cellules indifférenciées et pluripotentes qui vont par la suite se différencier. Le bourgeon renferme donc toutes les informations génétiques et énergétiques de la plante : de manière générale, la gemmothérapie est considérée comme une « phytothérapie cellulaire énergétique globale » (142).

Il est utilisé des bourgeons frais récoltés à la période hiver/printemps, tout juste avant leur éclosion au moment où leur force de croissance est maximale (145), puis ils sont stabilisés dans un mélange de solvants, en général un mélange eau/glycérine/alcool ou glycérine/alcool (146).

3.3.2 Les différentes formes galéniques et leurs statuts réglementaires

La gemmothérapie repose sur le processus de macération : les tissus embryonnaires sont mélangés à un solvant, qui va extraire les principes actifs végétaux. Ce mélange sera ensuite filtré et pressé afin de ne récupérer que la phase liquide (143).

Il existe plusieurs présentations concernant les macérats utilisés en gemmothérapie (146) :

- Le macérat glyciné dilué au 1 DH (1^{ère} décimale Hahnemannienne)
- Le macérat mère, qui est un macérat glyciné concentré
- Le macérat aqueux

⁴ Méristème intercalaire : zone de croissance composée de cellules végétales non différenciées présente à chaque entre-nœud

⁵ Entre-nœud : espace sans feuille de la tige entre deux lieux de fixation des feuilles (appelés nœuds)

3.3.2.1 Le macérat glycérimé dilué au 1 DH

Le macérat glycérimé dilué au 1 DH est la seule forme médicinale de gemmothérapie décrite par la Pharmacopée Française (147) au chapitre « Préparations homéopathiques » : c'est donc un médicament homéopathique, plus précisément une préparation homéopathique, vendue sans ordonnance, mais disponible seulement en pharmacie.

Le médicament homéopathique est défini par la réglementation en vigueur comme « *tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre État membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes actifs* » (article L.5121-1 11° du Code de la Santé Publique).

Une préparation homéopathique est obtenue à partir de substances, de produits ou de préparations appelés souches selon un procédé de fabrication homéopathique. Une préparation homéopathique est généralement désignée par le nom latin de la souche suivi de l'indication du degré de dilution et/ou de déconcentration, le cas échéant (Pharmacopée européenne, monographies préparations homéopathiques n° 1038).

Le macérat glycérimé est une préparation liquide résultant de l'action dissolvante d'un mélange à masses égales d'alcool et de glycérol sur des matières premières d'origines végétales (bourgeons, jeunes pousses ou plus rarement racines, semences ou écorces) (147).

Pour préparer ce macérat glycérimé dilué au 1 DH, on réalise un macérat mère au 1/20^{ème} (1 gramme de bourgeons pour 19 grammes du mélange de solvant) d'un équivalent poids sec de bourgeons, avec un mélange alcool/glycérol. On le laisse macérer 3 semaines, puis après décantation, pressage et filtration, on obtient un macérat mère concentré, qui est dilué au 1/10^{ème} dans un mélange eau/alcool/glycérine (147).

S'en suit l'étape de dynamisation manuelle qui consiste à frapper 100 fois le flacon ou à l'agiter dans le sens des aiguilles d'une montre, après la filtration (143) et avant le

conditionnement qui va permettre d'amplifier l'efficacité du produit et une meilleure assimilation (148).

1 DH correspond à une dilution au dixième, soit 1 goutte de teinture mère (TM) additionnée à 9 gouttes de solvant. 2 DH correspond à une dilution au centième, soit 2 dilutions successives au dixième et ainsi de suite.

3.3.2.2 Le macérat mère glyciné

Ce n'est autre que la forme concentrée du macérat dilué au 1 DH. Elle n'est pas décrite par la Pharmacopée Française et n'est pas un médicament homéopathique ; c'est une préparation à base de plantes sous forme pré-dosée, ayant le statut européen de complément alimentaire (149).

Le procédé de fabrication est similaire à quelques détails près : les bourgeons frais sont macérés dans un mélange à parts égales eau/alcool/glycérol, toujours réalisé au 1/20, pendant 3 semaines, et l'étape de la dilution au 1/10^{ème} est occultée (143).

La forme est plus concentrée : 10 fois plus que le macérat glyciné dilué au 1DH. De ce fait le macérat mère est le plus utilisé aujourd'hui, car il se rapproche le plus des apports du bourgeon à l'état frais, le volume de stockage est plus faible, la posologie est diminuée comparée au macérat dilué au 1 DH, et surtout, la quantité d'alcool ingérée est 10 fois moins importante (150).

3.3.2.3 Le macérat aqueux

Plus récemment, d'autres macérations firent leur apparition, notamment à base d'eau et non d'alcool, pour élargir leur utilisation notamment aux femmes enceintes, aux femmes allaitantes, aux enfants, ou aux personnes qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas consommer d'alcool.

Les bourgeons macèrent dans un mélange à parts égales eau/alcool/glycérol comme pour le macérat mère, puis après 3 semaines de macération, pressage et filtration, l'alcool est évaporé à basse température (148). S'en suit l'étape de dynamisation comme citée précédemment.

Le laboratoire Herbiolys commercialise depuis plus de 2 ans une gamme de gemmothérapie sans alcool certifiée bio.



Figure 59 : Photo du macérat glycéринé sans alcool « Airelle rouge », Laboratoire Herbiolys

Source : <https://www.herbiolys.fr/>

3.3.3 Posologie et sécurité d'utilisation

3.3.3.1 Posologie

Les extraits sont conditionnés en flacon-gouttes. Chez l'adulte, les gouttes peuvent être prises pures directement sous la langue ou diluées dans de l'eau (en cas d'estomac sensible, mieux vaut les diluer)

Les gouttes sont à prendre à jeun, 30 minutes avant un repas ou 2 heures après (143).

Pour un adulte :

- Macérât glycérimé dilué au 1 DH : 50 à 100 gouttes, 1 à 3 fois par jour. Généralement, on considère 1 goutte/kg/jour pour tout le monde (adulte et enfant) (144).
- Macérât mère glycérimé : 5 à 10 gouttes, 1 à 3 fois par jour. On commence par 5 gouttes 1 fois par jour, et on augmentera progressivement jusqu'à s'arrêter à la dose qui semble efficace, et ne plus la changer jusqu'à la fin du traitement (143).

Toutefois, la posologie est déterminée par chaque laboratoire donc cela peut différer selon les spécialités. Par exemple, le laboratoire Herbiolys conseille 9 gouttes matin et soir pour le macérât aqueux afin que cela corresponde à la même quantité de bourgeons ingérés qu'avec 15 gouttes matin et soir de macérât mère glycérimé (148).

En effet, la gemmothérapie travaille le terrain. Comme pour les probiotiques, il est donc recommandé de faire des cures, au minimum de 3 semaines, à renouveler si nécessaire après une semaine de fenêtre thérapeutique (148).

- Cure ponctuelle (curative) : 3 semaines voire 1 mois.
- Cure de fond (plus régénérant pour l'organe et pour rééquilibrer un terrain ou un système (ici un état inflammatoire et infectieux)) : 3 mois. Le rythme se base sur 3 semaines de prises et 1 semaine de pause en alternance, pendant 3 mois (143).

On peut aller plus loin, si les cures ponctuelles ou de fond sont insuffisantes (à savoir une réapparition des symptômes suivant l'arrêt de la cure), en effectuant un travail à long terme : 10 jours/mois, ou 3 semaines/trimestre, ou 3 jours/semaines, à définir en fonction de ce qui paraît être le plus adapté et pratique pour le patient (143).

Dans le cadre de la prise en charge des cystites récidivantes, la cure de fond et la cure à long terme paraissent les plus adaptées, afin de réguler et régénérer la fonction urinaire.

Il est tout à fait possible d'utiliser plusieurs bourgeons simultanément 2 à 3 bourgeons maximum en prise simultanée dans un même verre, ou séparée à différents moments de la journée. Dans ce cas, on va limiter le nombre de prises par extraits, 1 extrait = 1 prise, en conservant le même nombre de gouttes à chaque prise (5 à 10 gouttes) (143).

3.3.3.2 Précautions d'emploi et contre-indications

Étant donné les faibles concentrations de principes actifs et les faibles volumes ingérés, la gemmothérapie ne présente pas d'effets secondaires de type intoxications graves.

Néanmoins, on peut noter des réactions diverses suite à la prise des extraits telle que des allergies, une hypersensibilité du patient, allergie rare au produit, inversion des effets attendus... Des réactions ponctuelles et toujours très sporadiques peuvent se produire (avance de règles, migraine, etc.) qui reflètent plutôt des réactions physiologiques excessives qu'une intoxication réelle au produit (150).

Cependant, une vigilance est nécessaire dans certaines situations (143) :

- Prise de médicaments ayant une action similaire à celle du macérat avec risque de cumulation des effets.
- Action hormonale de certains bourgeons (airelle, chêne, sequioa, bouleau) : il ne faut pas les utiliser lorsqu'il y a des antécédents de cancer hormonaux.
- La femme enceinte et allaitante : les quatre extraits cités ci-dessus sont contre-indiqués ainsi que ceux ayant une action fluidifiante sur le sang.
- Les patientes souffrant d'un cancer : il faudra impérativement un avis médical avant toute utilisation. La gemmothérapie régénère et stimule les cellules, il vaut donc mieux éviter les extraits qui ont une action sur l'organe ou la fonction atteinte.
- Les personnes sensibles notamment sur la sphère hépatique et digestive, sont conseillées de débiter à la plus basse posologie, à savoir 5 gouttes par jour, et d'augmenter progressivement chaque semaine jusqu'à la dose efficace.

Dans tous les cas de figure, il faudra impérativement demander conseil à son médecin ou son pharmacien avant de débiter une cure de gemmothérapie, afin qu'il(s) prenne(nt) soin d'étudier tout paramètre pouvant interférer avec la prise des extraits de gemmothérapie.

(Cependant, on veillera à ne pas conseiller les extraits « classiques » contenant de l'alcool à la femme enceinte, il faudra la diriger vers les extraits aqueux, sans dépasser 5 gouttes par jour d'extrait concentré.)

3.3.4 Exemples de bourgeons utilisés dans le traitement des cystites

3.3.4.1 Le bouleau

3.3.4.1.1 Botanique

Le bouleau pubescent, de son nom latin *Betula pubescens* Ehrh., est un arbre à l'écorce blanche sale, et aux bourgeons un peu poilus. Il appartient à la famille des Betulaceae. Ses feuilles sont ovales et irrégulièrement dentées, et porte non pas des fleurs mais des chatons qui est une inflorescence souple et pendante.

On le retrouve généralement dans les bois humides, un peu partout en France, à la différence du bouleau verruqueux qui lui aime les sols secs (92).



Figure 60 : Photo d'un bouleau pubescent, *Betula pubescens* Ehrh.

Source : <https://fr.wikipedia.org>

3.3.4.1.2 Propriétés

Le bouleau est connu pour ses propriétés drainantes et détoxifiantes de l'organisme. Il agit en sur les émonctoires (148) (foie reins, poumons, intestins, peau), notamment le rein qui peut évacuer efficacement les déchets métaboliques. C'est un dépuratif profond, un diurétique, un régénérateur de l'immunité (il diminue les inflammations et les infections) et du terrain acide (142,143).

Un terrain acide a des conséquences multiples pour l'organisme : agression des tissus, inflammation, baisse de l'immunité, déminéralisation (pour neutraliser les acides). Le bouleau agit comme le "gros nettoyeur", il permet un nouveau départ pour l'organisme. C'est un remède de terrain, qui permet après drainage, d'y voir plus clair sur une situation physique dégradée (142).

3.3.4.1.3 Précautions d'emploi

Il est contre-indiqué chez les personnes allergiques aux dérivés salicylés (143), et est déconseillé aux personnes sous traitement anticoagulant.

3.3.4.1.4 Macérat glycéринé de bouleau pubescent

À titre d'exemple, voici un macérat glycéринé concentré de bourgeons de *Betula pubescens*, élaboré par le laboratoire Herbalgem.



Figure 61 : Macérat glycéринé de *Betula pubescens* Ehrh., Laboratoire HerbalGem

Source : <https://biolonreco.ca/fr/>

Il est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans, à la posologie de 5 à 15 gouttes par jour, en dehors des repas, pures ou diluées dans de l'eau. Le macérat de bouleau est parfait en premier nettoyage, avant de mettre en place une cure de fond avec des bourgeons plus « actifs » sur la sphère urinaire.

Le macérat de bouleau pubescent est à prendre une fois la phase de cystite aiguë terminée. Il sera à prendre sur le long cours, à raison de 10 gouttes par jour.

3.3.4.2 L'aulne glutineux

3.3.4.2.1 Botanique

De son latin *Alnus glutinosa* L., l'aulne glutineux appartient à la famille des Betulaceae. C'est un arbre assez élevé, dont les bourgeons sont renflés et obtus. Les feuilles sont glutineuses, pétiolées et échancrées. L'aulne glutineux produit des chatons, et les fruits sont en forme de cônes ovoïdes. On le retrouve dans les bois humides dans toute la France et la Corse, et également en Europe et Asie tempérée (92).



Figure 62 : Bourgeons d'*Alnus glutinosa* L., ou aulne glutineux

Source : <https://www.jardins-du-monde.be/fr/>

3.3.4.2.2 Propriétés

On utilise les bourgeons. L'aulne glutineux va calmer le « feu » de l'organisme, il est à prendre dès les premiers signes cliniques de la cystite (142). Il va agir comme draineur et permettre de diminuer l'inflammation au niveau des muqueuses de la sphère urinaire : de ce fait, il va pouvoir calmer les douleurs et les gênes de la cystite. Également, il a un pouvoir

anti-infectieux au niveau du rein et de la vessie, et un effet bactériostatique intéressant notamment lors de cystites récidivantes (143)

3.3.4.2.3 Précautions d'emploi

Il est stimulant de l'angiogénèse, il ne doit donc pas être utilisé chez les patientes atteintes de cancer. Il peut également y avoir des interactions avec un traitement fluidifiant du sang, il sera donc important d'avoir un avis médical avant de débiter un traitement avec l'aulne glutineux (142).

3.3.4.2.4 Macérat glycéринé d'aulne glutineux



Figure 63 : Macérat gly  rin  d'aulne glutineux, Laboratoire Herbiolys

Source : <https://www.herbiolys.fr>

La posologie pour le macérat gly  rin  d'aulne glutineux du laboratoire Herbiolys est de 15 gouttes matin et soir, avant ou après les repas,   diluer dans de l'eau. Une cure de 25 jours est conseillée.

3.3.4.3 Le genévrier

3.3.4.3.1 Botanique

Cf p.115

3.3.4.3.2 Propriétés

C'est un draineur hépatorénal puissant, il permet d'activer de manière intense l'élimination des toxines des reins et de la vessie. C'est le plus puissant tonifiant du rein en gemmothérapie (142). Il est plutôt indiqué en cas de cystite aiguë, notamment du fait de son activité inhibitrice sur la croissance d'E. coli (143).

Il est également diurétique, anti-inflammatoire et anti-infectieux.

3.3.4.3.3 Précautions d'emploi

Il faudra l'utiliser à doses croissantes afin d'éviter une détoxification trop forte. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Un avis médical sera nécessaire pour les patients atteints de lithiases ou de troubles rénaux graves (142).

3.3.4.3.4 Macérat glycéринé de genévrier



Figure 64 : Macérat glycéринé de *Juniperus communis* L., ou genévrier

Source : <https://www.elixanatur.com/>

La posologie recommandée pour le macérât glycéринé de genévrier du laboratoire Equi-Nutri est de 5 à 10 gouttes par jour, en dehors des repas, en cure de 25 jours (142).

Il peut ne pas être toléré en raison de son travail complet et puissant de détoxification. Ainsi, le bouleau pubescent pourra être conseillé en alternative si le genévrier n'est pas supporté, notamment chez les personnes fragiles (143).

3.3.4.4 La bruyère

3.3.4.4.1 Botanique

Cf p.92-93

3.3.4.4.2 Propriétés

Comme nous l'avons vu précédemment, la bruyère va avoir une action diurétique et drainante. Elle va également calmer l'inflammation de l'arbre urinaire, tout en ayant un effet anti-infectieux.

Les jeunes pousses de Bruyère vont venir amplifier l'action des sommités fleuries de bruyère. Elles lui confèrent une action de régénération des défenses immunitaires et un effet préventif en cas de cystites récidivantes.

Elles agissent également très bien sur les infections gynécologiques à répétition (146).

Associées au bouleau, les jeunes pousses de bruyère favorisent le drainage et l'élimination des toxines.

3.3.4.4.3 Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale, un avis médical est nécessaire (143)

3.3.4.4.4 Macérat glycériné de bruyère

À titre d'exemple, les laboratoires Biogemm proposent ce macérat mère glycériné de jeunes pousses de bruyère. La posologie est de 15 gouttes par jour. En cas de cure de fond pour traiter le terrain des cystites récidivantes, on peut porter la cure à une durée de 2 mois, avec une pause d'une semaine toutes les 3 semaines.



Figure 65 : Macérat glycéринé de *Calluna vulgaris* (L.) des Laboratoires Biogemm

Source : <https://www.biogemm.fr/>

3.3.4.5 L'airelle rouge

3.3.4.5.1 Botanique

De son nom latin *Vaccinium vitis idaea*, l'airelle rouge, appelée aussi Vigne du Mont-Ida, est un sous-arbrisseau de la famille des Ericaceae, qui pousse sur des terrains relativement pauvres et acides, en zones montagneuses jusqu'à 3000 mètres d'altitude. Ses feuilles persistantes et alternées, arrondies dont le bord est enroulé semblent être identiques à celle de la busserole, ce qui peut prêter à confusion. Ses fleurs sont blanches à rosées, groupées en grappes penchées, et fleurissent entre mai et août. Le fruit est une petite baie rouge acide (105).



Figure 66 : Baies de *Vaccinium vitis idaea*, ou airelle rouge

Source : <https://www.pressesante.com>

3.3.4.5.2 Propriétés

En gemmothérapie, ce sont les jeunes pousses qui sont utilisées (142). L'airelle rouge est considérée comme l'anti-sénescence féminine, due à son action œstrogène-like. Elle est d'ailleurs souvent conseillée pour les bouffées de chaleur au moment de la ménopause. Elle aide l'organisme à combattre les troubles d'ordre digestif et urinaire (148).

Au niveau de la sphère urinaire, elle va être anti-infectieuse, anti-inflammatoire, drainante, et permettra de régénérer les muqueuses (143). L'airelle rouge n'est pas toujours suffisante en cas de cystite aiguë, mais ces jeunes pousses peuvent aider à restaurer l'équilibre immunitaire de la vessie dans le cas de cystites récidivantes, en effectuant un travail de fond (146).

Elle va redynamiser le rein et la vessie et va les régénérer sur le long terme. Elle est donc idéale en cure de fond, lorsque les tissus ont été endommagés notamment lors d'IUR. Elle peut également être utilisée en phase aiguë (143).

3.3.4.5.3 Précautions d'emploi

L'airelle rouge a une action hormonale oestrogène-like, par conséquent, il faudra veiller à interroger la patiente sur une éventuelle grossesse ou allaitement. Il ne faut pas l'utiliser s'il existe un antécédent de cancers hormonaux (142).

3.3.4.5.4 Macérat glycériné de bourgeons d'airelle rouge



Figure 67 : Macérat glycériné de *Vaccinium vitis idaea*, Laboratoire Herbiolys

Source : <https://www.herbiolys.fr>

La posologie conseillée pour un adulte est de 10 à 15 gouttes matin et soir, diluées dans de l'eau, en dehors des repas (148)

Ce macérat d'airelle rouge pourra être associé à un macérat de bruyère pour combiner leurs propriétés antiseptiques urinaires, à raison de 10 gouttes de chaque (un le matin et un le soir) (87)

On peut également associer l'aulne, l'airelle et la bruyère ensemble, en cure active pendant la durée de l'infection, en complément d'huiles essentielles (ou d'antibiotiques), puis de continuer la cure de gemmothérapie une semaine après (143). On utilisera la posologie de 4 gouttes de chaque dans un peu d'huile végétale, en friction sur le bas-ventre. Ce mélange peut aussi bien être utilisé de façon préventive en cas de cystites récidivantes, avec 3 applications par semaine, mais également lorsque la cystite est déclarée (4 à 6 applications par jour) (143).

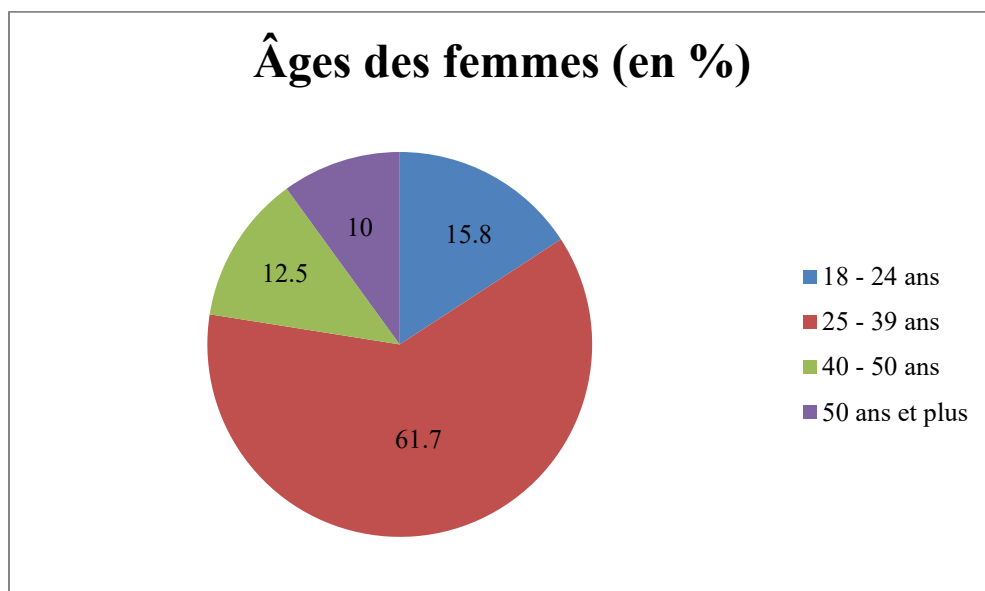
En effet, la gemmothérapie ne va pas forcément traiter seule une pathologie aiguë, mais elle se révélera très efficace pour un travail de fond ou pour accompagner une thérapeutique déjà en place.

Questionnaire

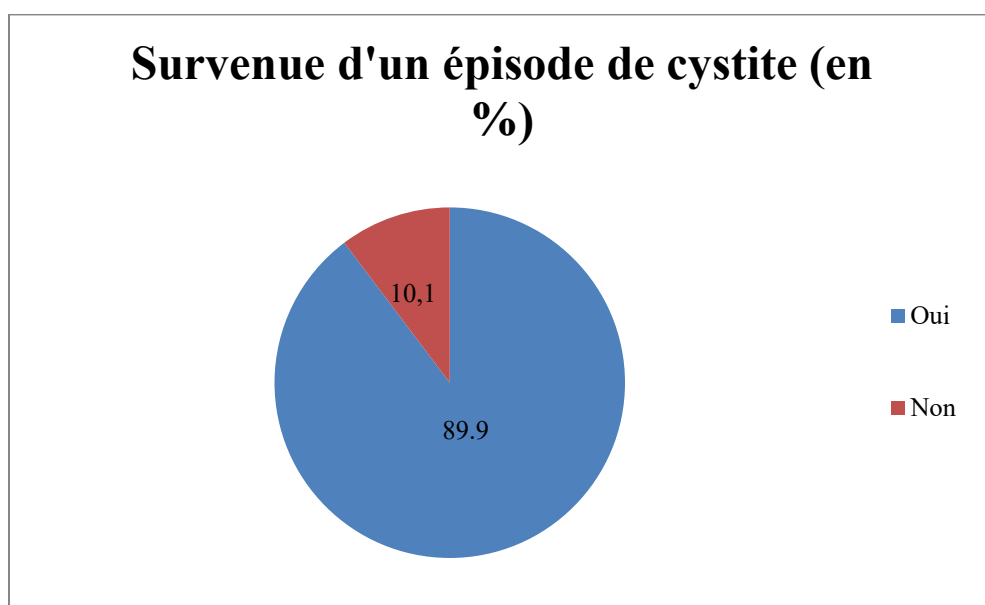
Dans le cadre de ce travail, un questionnaire numérique via Google Form a été réalisé afin d'évaluer les stratégies thérapeutiques des femmes sujettes aux cystites.

893 réponses ont été collectées au total, dont on peut lire ci-dessous la synthèse obtenue :

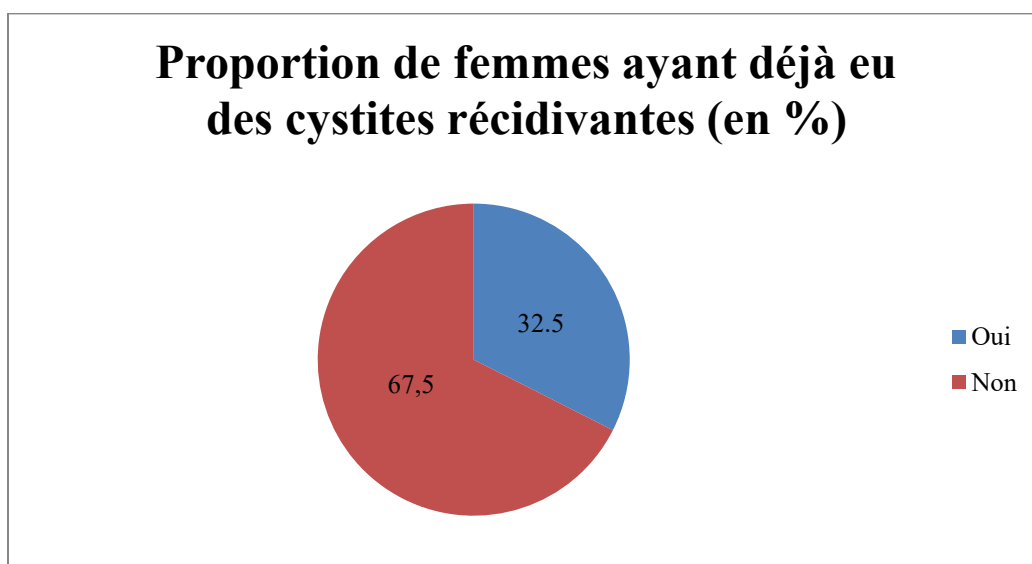
Question 1 : Quel âge avez-vous?



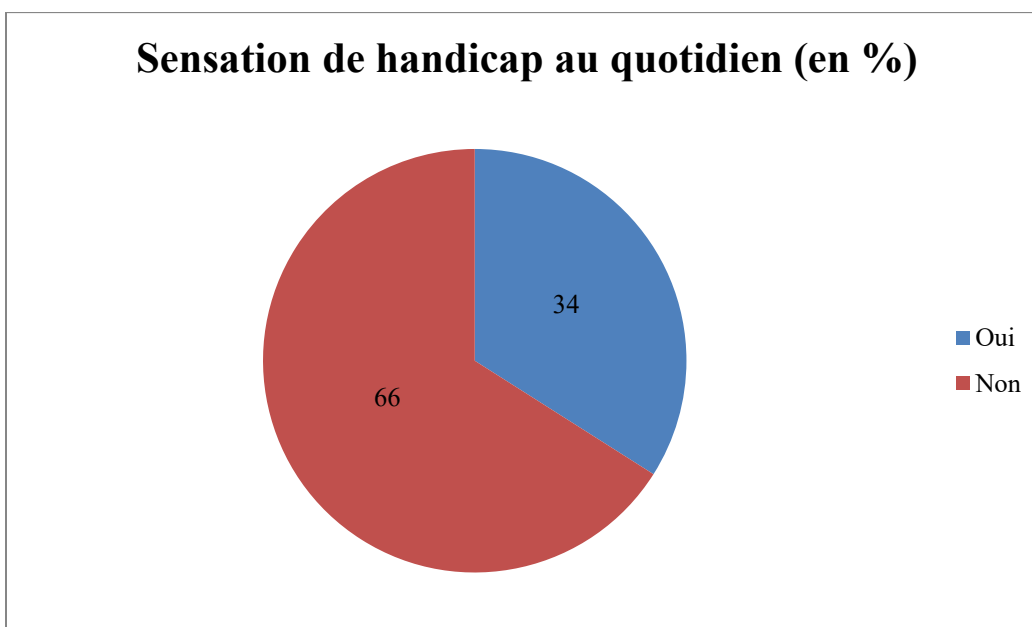
Question 2 : Avez-vous déjà eu une cystite ?



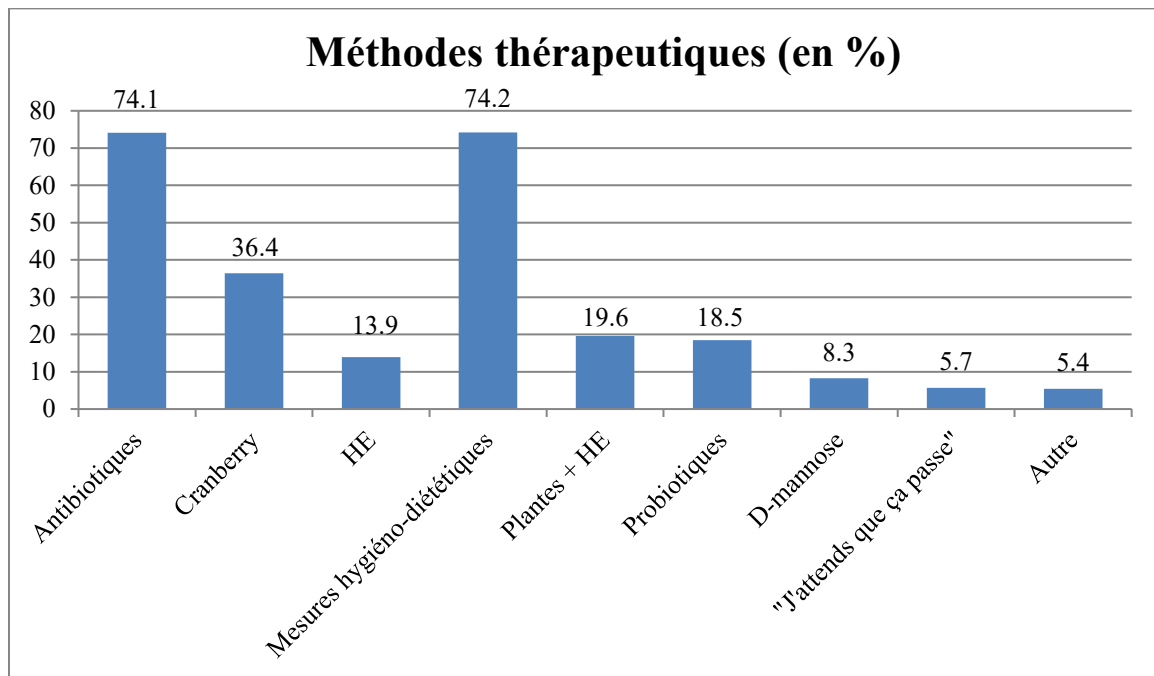
Question 3 : Avez-vous déjà eu des cystites récidivantes (+ de 4 épisodes par an) ?



Question 4 : La cystite est-elle une pathologie qui handicape votre quotidien ?



Question 5 : Comment traitez-vous votre cystite de façon générale ?

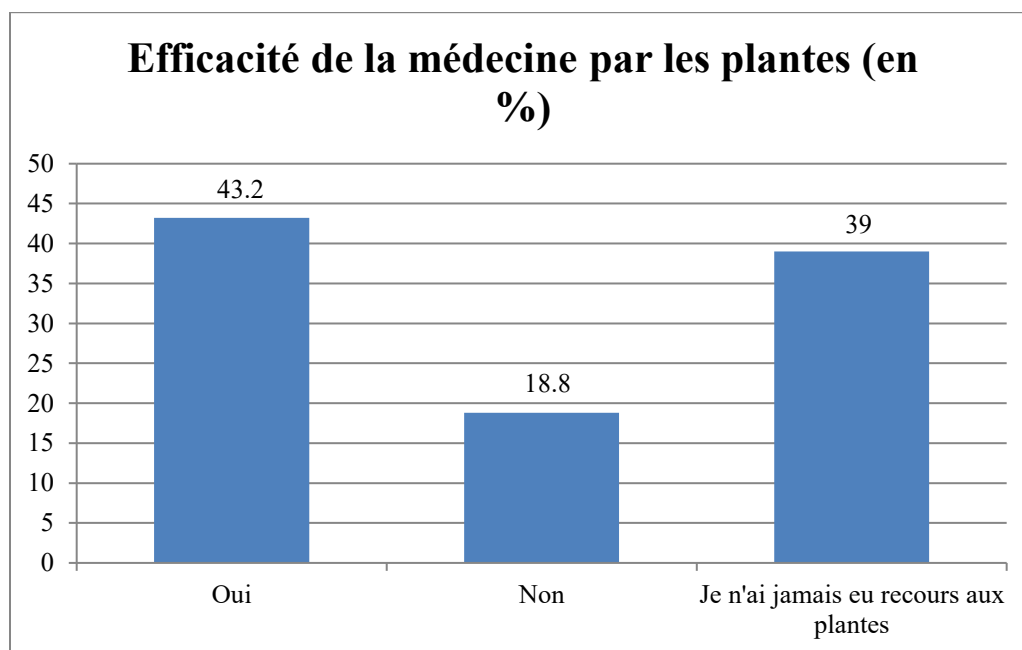


Question 6 : Si vous avez répondu "Autre" à la question précédente, quels ont été les traitements auxquels vous avez eu recours ?

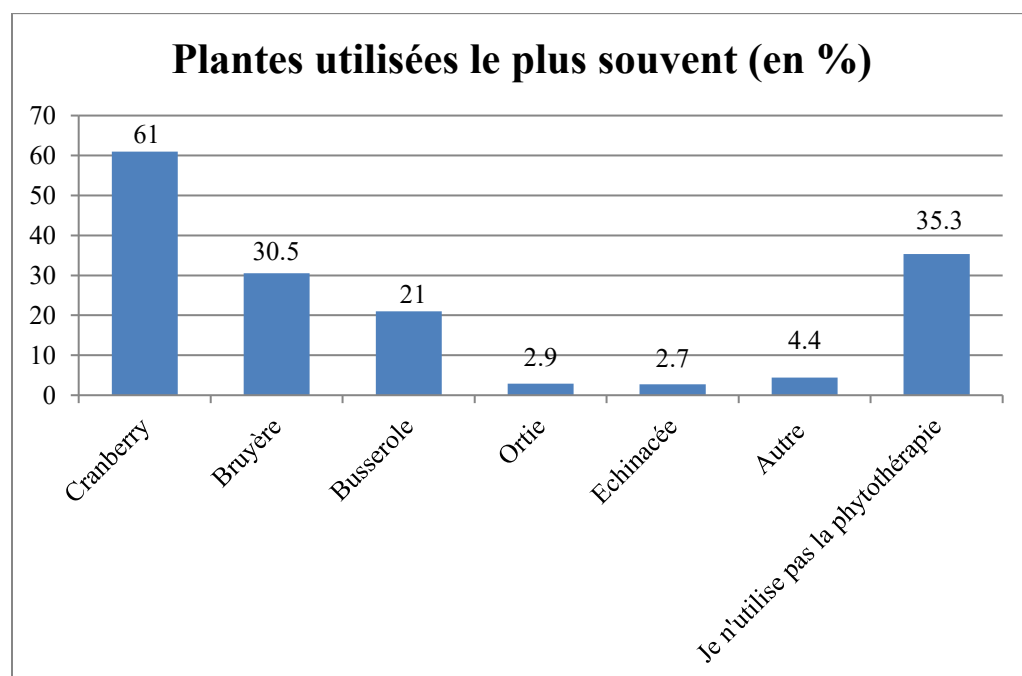
Voici les réponses écrites qui ont été données :

- Homéopathie
- Eau de coco
- Traitements basifiants
- Ostéopathie
- N-acétyl-cystéine
- Tisane de chiendent
- Relaxation/méditation
- Elargissement de l'urètre (opération chirurgicale)
- Amélioration de l'alimentation pour un impact sur la flore digestive
- Hydratation + jus de citron
- Vitamine C

Question 7 : Concernant le recours à la médecine par les plantes dans le cadre d'une cystite (phyto/aroma/gemmothérapie), avez-vous trouvé cette dernière efficace ?



Question 8 : Quelles sont les plantes que vous utilisez le plus souvent pour traiter votre cystite?

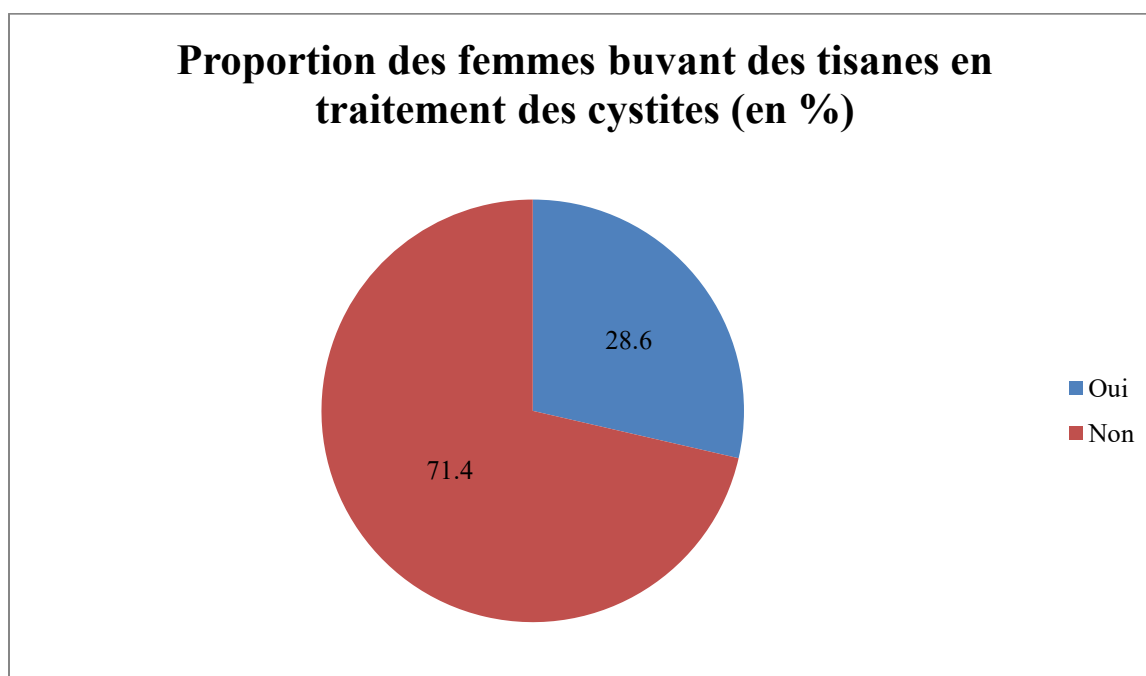


Question 9 : Si vous avez répondu "Autre" à la question précédente, quelles sont les plantes auxquelles vous avez recours?

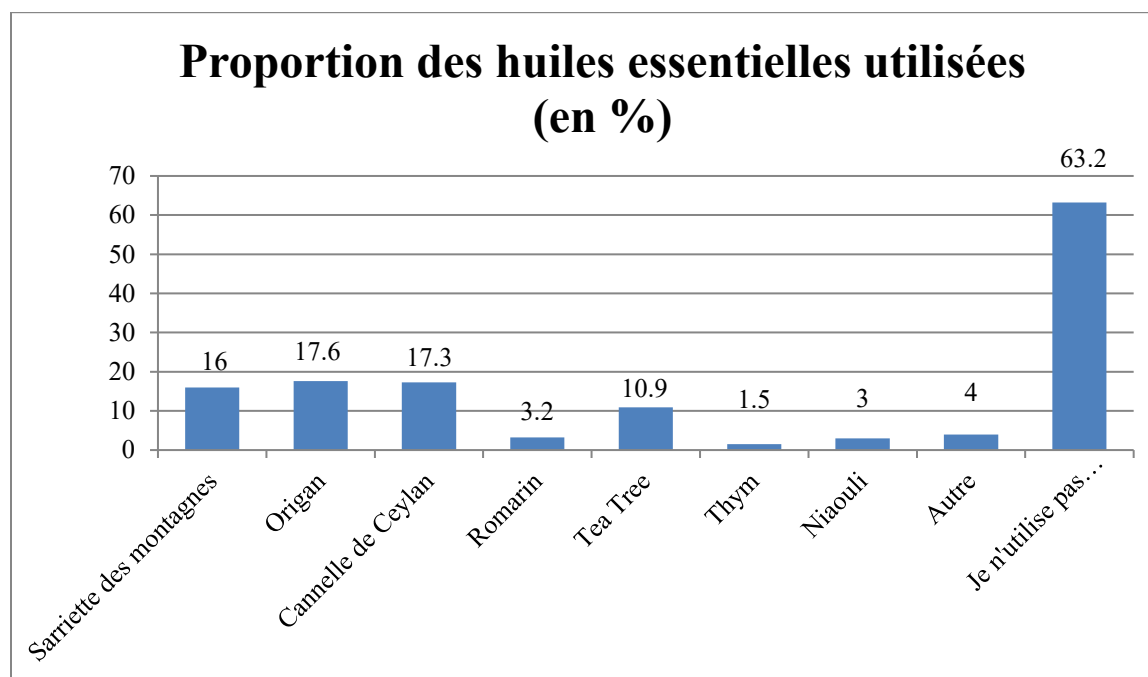
Voici la liste des réponses :

- Aubier de tilleul
- Lithothamne
- Citron
- Cumin
- Genévrier
- Hélichryse
- Thym (en infusion)
- Cannelle (en infusion)
- Mauve et bleuet
- Myrtille
- Origan
- Écorce de bouleau
- Queues de cerise

Question 10 : Buvez-vous des tisanes pour aider à traiter votre cystite?



Question 11 : Quelles sont les huiles essentielles que vous utilisez le plus souvent pour traiter votre cystite?

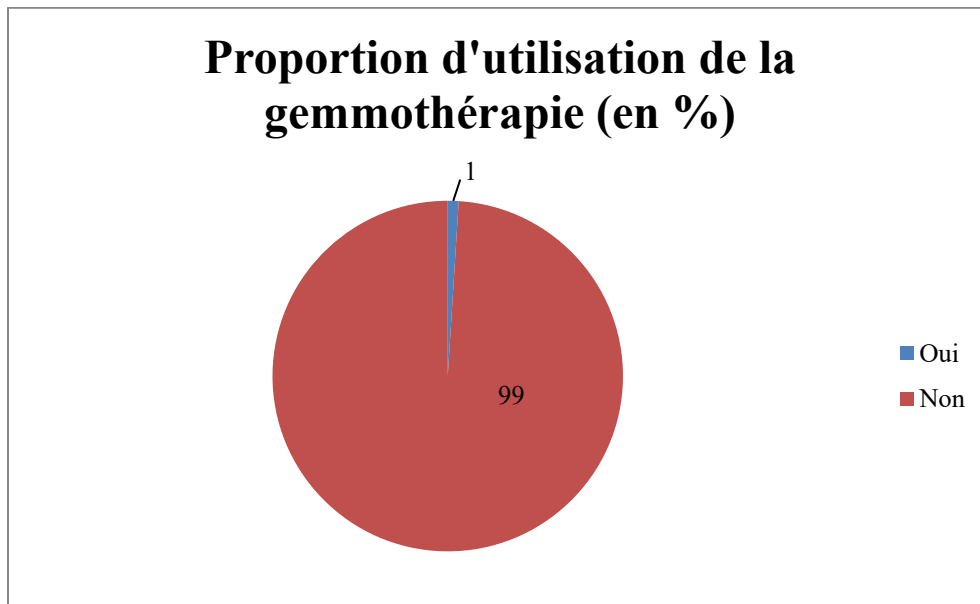


Question 12 : Si vous avez répondu "Autre" à la question précédente, quelles sont les huiles essentielles auxquelles vous avez recours?

Voici la liste des réponses :

- Basilic tropical
- Citron (protecteur hépatique)
- Lavande fine
- Menthe poivrée
- Marjolaine
- Palmarosa
- Mélange d'huiles essentielles
- Sauge
- Genévrier

Question 13 : Avez-vous déjà eu recours à la gemmothérapie (thérapie par les bourgeons et les jeunes pousses d'arbres) dans le cadre d'un traitement d'une cystite?



Question 14 : Si vous avez répondu "Oui" à la question précédente, quels bourgeons (ou quelles spécialités) avez-vous utilisé?

Voici la liste des bourgeons utilisés :

- Cassis
- Framboisier

Question 15 : Préférez-vous les compléments alimentaires (contenant des plantes et/ou des huiles essentielles) prêts à l'emploi ? Si non, pourquoi?

76 % de « Oui », avec comme arguments principaux :

- plus simples d'emploi
- plus pratiques
- évitent les erreurs
- meilleure observance
- plus ergonomiques
- plus intéressants financièrement

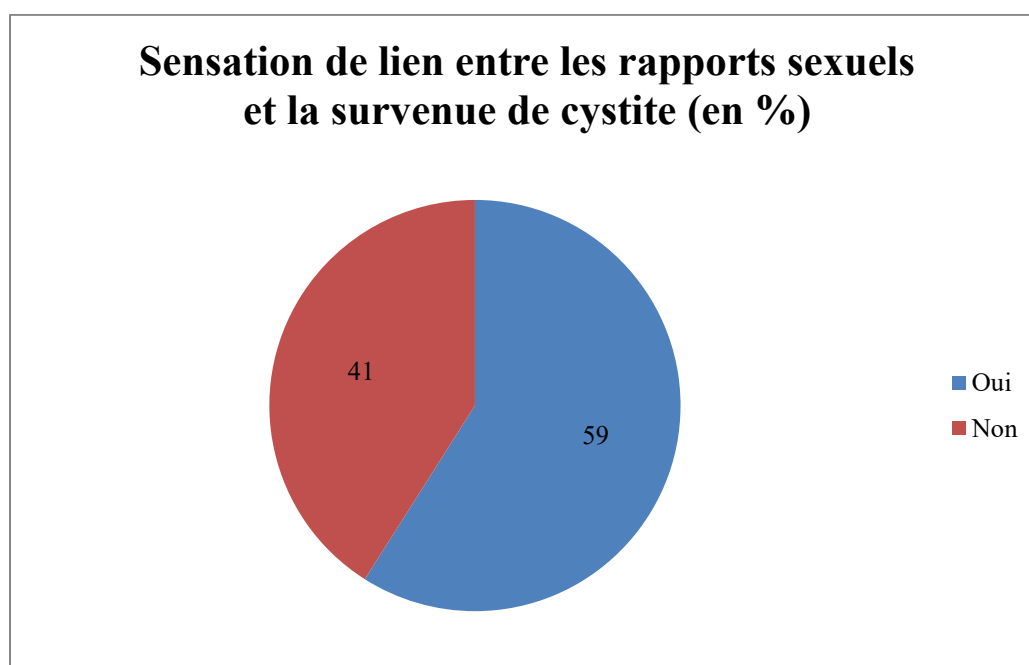
24 % de « Non » avec comme arguments principaux :

- asthmatique
- manque d'efficacité
- plus transformés que les HE seules
- trop chers

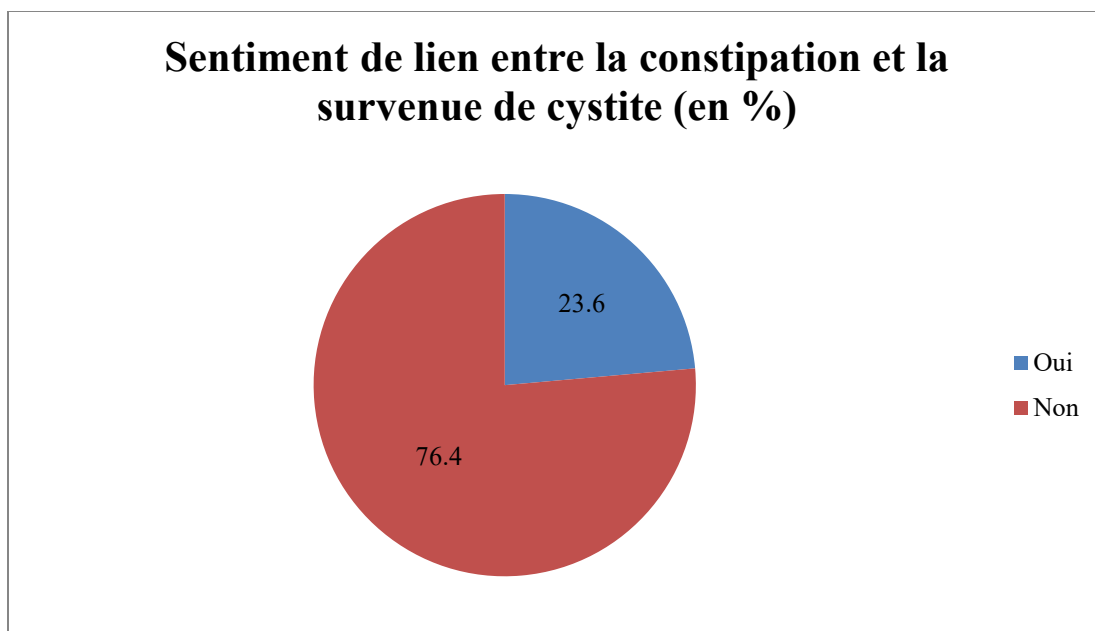
Question 16 : Quelle(s) marque(s) de complément(s) alimentaire(s) vous a pleinement satisfaite?

La plupart ont cité Arkopharma (Cys-control), Pileje, Pranarom, Naturactive, NHCO, Nutergia, Phytosun aroms.

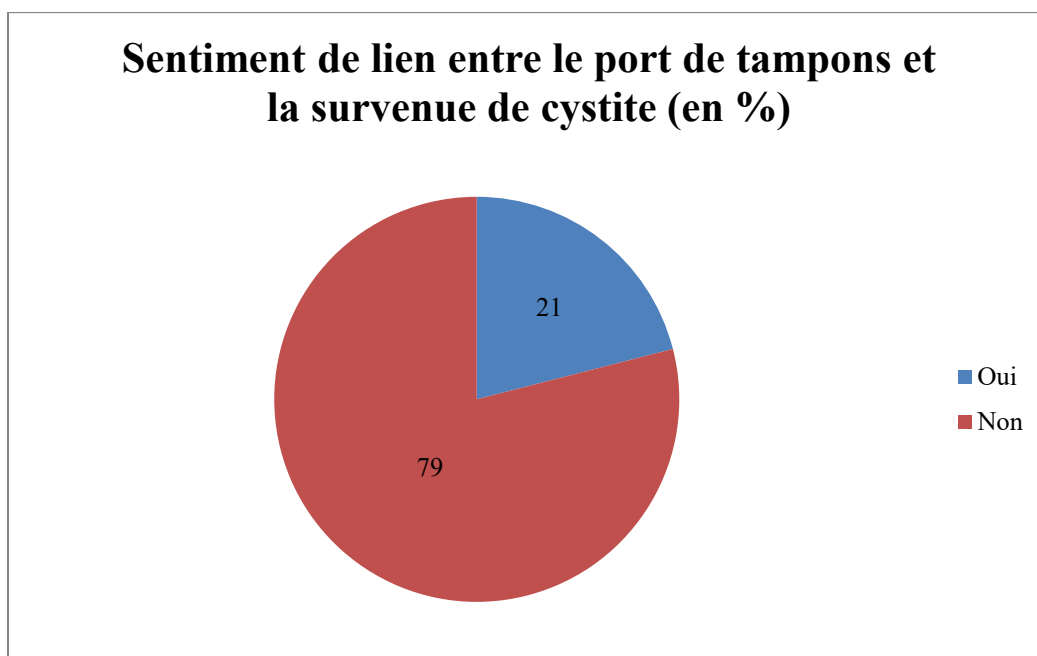
Question 17 : Si vous êtes sujette aux cystites récidivantes, avez-vous remarqué un lien de cause à effet entre les rapports sexuels et la survenue de la cystite?



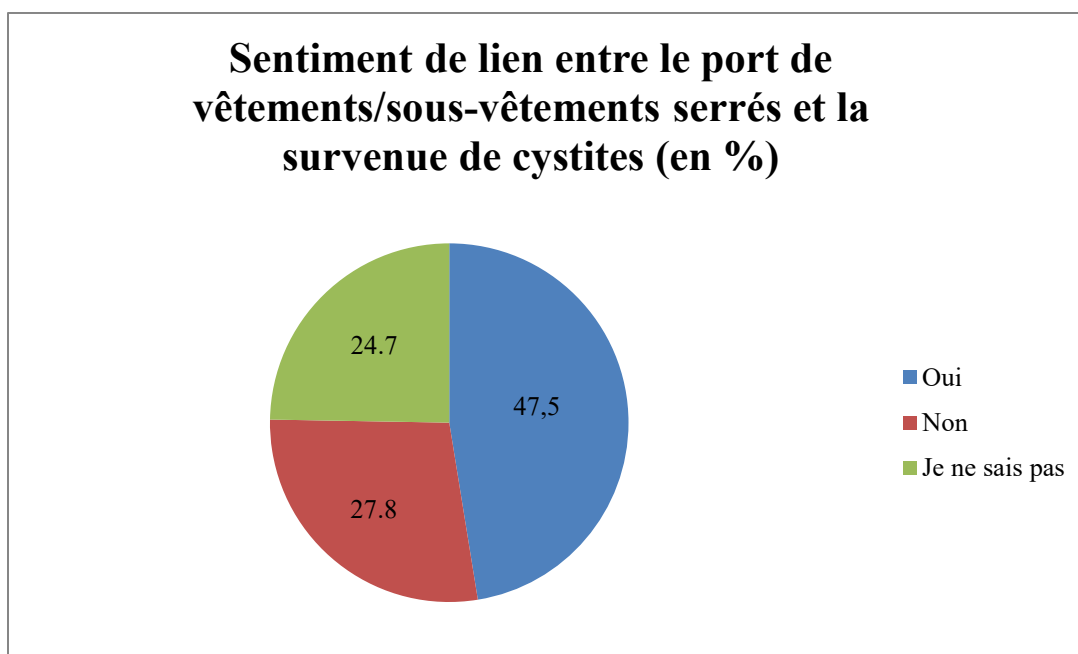
Question 18 : Avez-vous déjà remarqué un lien de cause à effet entre une constipation et une cystite?



Question 19 : Avez-vous remarqué un lien de cause à effet entre l'usage de tampons et l'apparition de cystite?



Question 20 : Est-ce que le port de vêtements/sous-vêtements serrés et/ou en textile synthétique favorise pour vous la survenue d'une cystite?



Conclusion

Nous avons vu le tableau clinique de la cystite, le mécanisme de l'infection, ainsi que les facteurs prédisposants chez la femme pouvant contribuer à une colonisation plus fréquente des bactéries. La cystite récidivante peut rapidement nuire au quotidien de la patiente, et la prise répétée d'antibiotiques à chaque épisode peut effectivement être efficace sur le moment, mais n'empêche pas la récurrence quelque temps après. C'est à cet instant que l'antibioprophylaxie peut s'envisager, si la patiente répond à certains critères, où une prise d'antibiotiques régulière permet d'éviter les infections tant que le traitement est mis en place.

Les antibiotiques sont certes des molécules efficaces, mais se heurtent manifestement depuis plusieurs années à certains obstacles, notamment les résistances bactériennes.

Le recours aux médecines naturelles dans le cadre des cystites récidivantes permet à la patiente qui en souffre d'avoir de nouvelles armes thérapeutiques. La résistance bactérienne devenant de plus en plus un problème de santé publique, il paraît pertinent de creuser de façon plus approfondie ces thérapeutiques dont les ressources sont multiples et dont la maîtrise est encore partielle pour certaines.

Le manque d'études cliniques concernant les plantes, notamment celles dont l'usage est traditionnel, est à déplorer et empêche l'entrée de la phytothérapie dans une prise en charge thérapeutique courante de la patiente. Cependant, les vertus anti-infectieuses de plusieurs plantes, notamment la canneberge, ne sont plus à prouver, dans le cadre d'un traitement sous forme de cure, répétées plusieurs fois dans l'année.

La place des huiles essentielles et plus récemment de la gemmothérapie est de plus en plus grande, mais se développe doucement. La synergie de toutes ces médecines alternatives est un aspect plus qu'intéressant, non pas pour les substituer à tout prix à l'antibiothérapie, mais pour les combiner ensemble. L'antibiotique supprime le germe, mais dans le cadre des cystites récidivantes, si le terrain et les facteurs favorisants ne sont pas traités, il y a de fortes chances qu'il y ait récurrence. Ainsi, lorsqu'elles sont bien utilisées, ces thérapeutiques peuvent être tout à fait complémentaires à un traitement antibiotique, voire à titre préventif, complètement indépendantes.

Bibliographie

1. Leroy H, Tattevin P, "Infections urinaires", EMC - Traité de médecine AKOS, avril 2012, vol. 7, no. 2, p. 1-6.
2. Geerlings SE, "Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections", 2021.
3. McLellan LK, Hunstad DA, "Urinary Tract Infection : Pathogenesis and Outlook", Trends in molecular medicine, novembre 2016, vol. 22, no. 11, p. 946-957.
4. Pilly E, Épaillard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), "ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN", 2019.
5. Les référentiels des Collèges : Urologie, Elsevier Masson, éd. 4, 2018.
6. Savoye-Rossignol L, "Epidémiologie des infections urinaires communautaires", Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités.
7. Courseau R, Ourghanlian C, Sismeiro D, Louis M, "Infectiologie Interpharma", 2016, VG éditions, éd. 2.
8. Dr Douin V, "Physiologie rénale", 2016.
9. Djafer Khodja A, Kliel H, 'Contribution à l'étude bactériologique des infections urinaires au niveau du laboratoire d'analyses médicales", 2019
10. Henry N, Sèbe P, "Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure", EMC - Néphrologie, janvier 2006, vol. 1, no. 1, p. 1-10.
11. Lacour B, "Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales", Revue Francophone des Laboratoires, avril 2013, vol. 2013, no. 451, p. 25-37.
12. Montfort N, "Infections urinaires récidivantes : problématique de l'utilisation répétée d'antibiotiques et alternatives par phytothérapie, homéopathie et aromathérapie", Faculté de Pharmacie de Marseille, 2019.
13. Tortora GJ, Derrickson BH, "Principles of Anatomy and Physiology", 2016, éd. 15, John Wiley & Sons Inc.
14. Marieb EN, Hoehn K, "Anatomie et physiologie humaine", 2019, éd. 11, Pearson.
15. Pinot J, "Les cystites récidivantes: actualisation des recommandations et intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans leur prophylaxie", Université de Rouen, 2016.

16. Parratte B, Bonniaud V, Tatu L, Lepage D, Vuillier F, "Chapitre B - Bases anatomo-fonctionnelles du bas appareil urinaire", *Progrès en Urologie*, mai 2007, vol. 17, no. 3, p. 331-335.
17. Frullani Y, "Système urinaire et incontinence", *Actualités Pharmaceutiques*, 1 février 2014, vol. 53, no. 533, p. 18-20.
18. Blanc B, Siproudhis L, "Pelvi-périnéologie", 2005, Springer.
19. Bitton A, "La cystite chez la femme : un fléau toujours d'actualité"
20. 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 et Maladies Infectieuses*, août 2018, vol. 48, no. 5, p. 327-358.
21. Betschart C, Albrich W, Brandner S, Faltin D, Kuhn A, Surbek D, et al, "Infections des voies urinaires aiguës et récidivantes", 2006.
22. REMIC, "Référentiel en microbiologie médicale", 2015, SFM, éd. 5.
23. Foxman B, "The epidemiology of urinary tract infection", *Nature Reviews Urology*, déc 2010, vol. 7, no. 12, p. 653-660.
24. SPILF, "Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte", 2015.
25. Hooton TM, "Recurrent urinary tract infection in women", *International Journal of Antimicrobial Agents*, avril 2001, vol. 17, no. 4, p. 259-268.
26. Bertel S, "Cystites simples : quels traitements et quels conseils à l'officine ?", Université de Nantes, 2018.
27. Cortesse A, Le Duc A, "Abord clinique en urologie", *Abord Clinique*, Springer, 2016.
28. Verhaeghe P, Boutet E, Pasquier C, Chatelut E, Roussin A, Chapuy Regaud S, et al, "Maladies infectieuses et hygiène (physiologie, physiopathologie, sémiologie, biologie clinique, médicaments et stratégies thérapeutiques)", 2017.
29. Greene SE, Hibbing ME, Janetka J, Chen SL, Hultgren SJ, "Human Urine Decreases Function and Expression of Type 1 Pili in Uropathogenic *Escherichia coli*", *mBio*, 30 juin 2015, vol. 6, no. 4.
30. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME, "UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections : Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies", *Frontiers in Microbiology*, 15 août 2017, vol. 8.
31. Ejrnæs K, Stegger M, Reisner A, Ferry S, Monsen T, Holm SE, et al, "Characteristics of *Escherichia coli* causing persistence or relapse of urinary tract infections: Phylogenetic

groups, virulence factors and biofilm formation", *Virulence*, novembre 2011, vol. 2, no. 6, p. 528-537.

32. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA, "Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia coli*", *Experimental and molecular pathology*, août 2008, vol. 85, no. 1, p. 11-19.

33. Bidet P, Bonarcorsi S, Bingen E, "Facteurs de pathogénicité et physiopathologie des *Escherichia coli* extra-intestinaux", *Archives de Pédiatrie*, novembre 2012, vol. 19, p. 80-92.

34. Klein RD, Hultgren SJ, "Urinary tract infections : microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies", *Nature Reviews Microbiology*, avril 2020, vol. 18, no. 4, p. 211-226.

35. Bunduki GK, Heinz E, Phiri VS, Noah P, Feasey N, Musaya J, "Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from urinary tract infections : a systematic review and meta-analysis", *BMC Infectious Diseases*, 4 août 2021, vol. 21.

36. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G, "Urinary tract infections in women: etiology and treatment options", *International Journal of General Medicine*, 19 avril 2011, vol. 4, p. 333-343.

37. Subashchandrabose S, Mobley HLT, "Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*", *Microbiology spectrum*, août 2015, vol. 3, no. 4.

38. Anderson GG, Goller CC, Justice S, Hultgren SJ, Seed PC, "Polysaccharide Capsule and Sialic Acid-Mediated Regulation Promote Biofilm-Like Intracellular Bacterial Communities during Cystitis", *Infection and Immunity*, mars 2010, vol. 78, no. 3, p. 963-975.

39. Aguiniga LM, Yaggie RE, Schaeffer AJ, Klumpp DJ, "Lipopolysaccharide Domains Modulate Urovirulence", *Infection and Immunity*, 17 octobre 2016, vol. 84, no. 11, p. 3131-3140.

40. Zhang G, Meredith TC, Kahne D, "On the Essentiality of Lipopolysaccharide to Gram-Negative Bacteria", *Current opinion in microbiology*, décembre 2013, vol. 16, no. 6, p. 779-785.

41. Séronie Vivien S, "Métabolisme du fer et exploration", 2015.

42. Henderson JP, Crowley JR, Pinkner JS, Walker JN, Tsukayama P, Stamm WE, et al, "Quantitative Metabolomics Reveals an Epigenetic Blueprint for Iron Acquisition in Uropathogenic *Escherichia coli*", *PLoS Pathogens*, 20 février 2009, vol. 5, no. 2.

43. Epp A, Laroche A, "No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection", *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, octobre 2017, vol. 39, no. 10, p. 422-431.
44. Guglietta A, "Recurrent urinary tract infections in women : risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis", *Future Microbiology*, mars 2017, vol. 12, no. 3, p. 239-246.
45. Zhu M, Wang S, Zhu Y, Wang Z, Zhao M, Chen D, et al, "Behavioral and dietary risk factors of recurrent urinary tract infection in Chinese postmenopausal women : a case-control study", *The Journal of International Medical Research*, 16 décembre 2019, vol. 48, no. 3.
46. Haddad JM, Ubertazzi E, Cabrera OS, Medina M, Garcia J, Rodriguez-Colorado S, et al, "Latin American consensus on uncomplicated recurrent urinary tract infection", *International Urogynecology Journal*, janvier 2020, vol. 31, no. 1, p. 35-44.
47. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao L-P, et al, "Family History and Risk of Recurrent Cystitis and Pyelonephritis in Women", *The Journal of Urology*, août 2010, vol. 184, no. 2, p. 564-569.
48. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al., "Perineal Anatomy and Urine-Voiding Characteristics of Young Women with and without Recurrent Urinary Tract Infections", *Clinical Infectious Diseases*, 1 décembre 1999, vol. 29, no. 6, p. 1600-1601.
49. Kinane DF, Blackwell CC, Brett RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA, "ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women", *BMJ*, 3 juillet 1982, vol. 285, no. 6334, p. 7-9.
50. Stapleton AE, Stroud MR, Hakomori SI, Stamm WE, "The Globoseries Glycosphingolipid Sialosyl Galactosyl Globoside Is Found in Urinary Tract Tissues and Is a Preferred Binding Receptor In Vitro for Uropathogenic Escherichia coli Expressing pap-Encoded Adhesins", *Infection and Immunity*, août 1998, vol. 66, no. 8, p. 3856-3861.
51. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE, "Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women", *The Journal of Infectious Diseases*, 1 octobre 2000, vol. 182, no. 4, p. 1177-1182.
52. Foxman B, Brown P, "Epidemiology of urinary tract infections : Transmission and risk factors, incidence, and costs", *Infectious Disease Clinics of North America*, juin 2003, vol. 17, no. 2, p. 227-241.
53. Halachmi S, Farhat WA, "The impact of constipation on the urinary tract system", *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, janvier 2008, vol. 20, no. 1.

54. Julien A, "Cystites récidivantes : des moyens de prévention non médicamenteux", *Progrès en Urologie*, novembre 2017, vol. 27, no. 14, p. 823-830.
55. Foxman B, Frerichs RR, "Epidemiology of urinary tract infection : II. Diet, clothing, and urination habits", *American Journal of Public Health*, novembre 1985, vol. 75, no. 11, p. 1314-1317.
56. El Aziz S, Haraj N, Hassoune S, Obbiba A, Chadli A, El Mdaghri N, et al, "Prévalence et facteurs associés à l'infection urinaire chez la femme diabétique au Centre hospitalo-universitaire de Casablanca, Maroc. *Médecine des Maladies Métaboliques*, avril 2014, vol. 8, no. 2, p. 204-210.
57. Sunil Persad, Sean Watermeyer, Anthony Griffiths, Bina Cherian, Janet Evans, "Association between urinary tract infection and postmicturition wiping habit", *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 2006.
58. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, et al., "Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections : A Randomized Clinical Trial", *JAMA Internal Medicine*, novembre 2018, vol. 178, no. 11.
59. SIDER [Internet], disponible sur: <http://sideeffects.embl.de/>
60. Prescrire, "Interactions médicamenteuses 2017", 2017, vol. 37, no. 401.
61. Pasquali N, "Les troubles urinaires et vésicaux induits par les médicaments", Faculté de Pharmacie, Grenoble, 2009.
62. Ruppé E, "Sept questions autour du microbiote intestinal et de la résistance aux antibiotiques", *Journal des Anti-infectieux*, mars 2015, vol. 17, no. 1, p. 7-11.
63. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H, "Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota", *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 24 novembre 2020, volume 10.
64. Sobel JD, "Pathogenesis of urinary tract infection", *Infectious Disease Clinics of North America*, septembre 1997, vol. 11, no.3, p. 531-549.
65. Affes L, Mnif F, Cheikhrouhou N, Hadjkacem F, Charfi N, Abid M, "Infections urinaires et diabète : à propos de 100 cas", *Annales d'Endocrinologie*, septembre 2016, vol. 77, no. 4, p. 509-510.
66. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR, "The Impact of Obesity on Urinary Tract Infection Risk", *Urology*, février 2012, vol. 79, no. 2, p. 266-269.

67. Measley RE, Levison ME, "Host Defense Mechanisms in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection", Medical Clinics of North America, mars 1991, vol. 75, no. 2, p. 275-286.
68. Mach F, Marchandin H, Bichon F, "Traitement et prévention des infections urinaires", Actualités Pharmaceutiques, septembre 2020, vol. 59, no. 598, p. 48-52.
69. Bruyère F, Boiteux J-P, Sotto A, Karsenty G, Bastide C, Guy L, et al, "Les traitements anti-infectieux non médicamenteux en urologie", Progrès en Urologie, novembre 2013, vol. 23, no. 15, p. 1357-1364.
70. Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD, "Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection", European Journal of Clinical Investigation, 2008, vol. 38, no. s2, p. 29-38.
71. HAS, Fiche Mémo - Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme - HAS Santé, Novembre 2016.
72. Bruyère F, Goux L, Bey E, Cariou G, Cattoir V, Saint F, et al, "Infections urinaires de l'adulte : comparaison des recommandations françaises et européennes", par le Comité d'infectiologie de l'Association française d'urologie (CIAFU). Progrès en Urologie, juin 2020, vol. 30, no. 8-9, p. 472-481.
73. Latini Keller V, Junod Perron N, Graf J-D, Stoermann Chopard C, "Analyse d'urines : l'ABC du praticien", Revue Médicale Suisse, 23 septembre 2009, disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-218/analyse-d-urines-l-abc-du-praticien>
74. VIDAL, disponible sur : <https://www.vidal.fr>
75. Dalibon P, "Cystites : une prise en charge adaptée pour prévenir la pharmacorésistance", Actualités Pharmaceutiques, janvier 2015, vol. 54, no. 542, p. 16-22.
76. CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie, recommandations 2021, 2021.
77. Diallo Aa, "Escherichia coli pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale : Prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire", Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2013.
78. Verhaeghe P. "Médicaments anti-infectieux", 2017.
79. Bergogne-Bérézin E. "Antibiothérapie des infections urinaires basses : bases cliniques, microbiologiques et pharmacologiques", Antibiotiques, février 2006, vol. 8, no. 1, p. 51-62.

80. Notice patient - FOSFOMYCINE BIOGARAN 3 g, granulés pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet], disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66806921&typedoc=N>
81. HAS, Commission de la Transparence avis du 3 avril 2013, SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé, 2013.
82. Résumé des caractéristiques du produit, SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé, Base de données publique des médicaments [Internet], disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60670489&typedoc=R>
83. Fiche info, DELPRIM 300 mg, comprimé sécable, Base de données publique des médicaments [Internet], disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extraire.php?specid=66142235>
84. Martindale W, Sweetman SC, "The complete drug reference", ed. 36, Pharmaceuticale Press, PhP, 2009.
85. SPILF, "INFECTIONS URINAIRES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE Actualisation: place du triméthoprim et de la témocilline" [Internet], 2015, disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-trimethoprim-temocilline-2015.pdf>
86. André F, Bally J-N, "Ces patients qui se tournent vers l'aromathérapie", avril 2019, vol. 15, no. 4, p. 157-162.
87. Liagre J. "Phytothérapie : le livre de référence pour se soigner au naturel", Tredaniel la Maisnie, 1^{er} juillet 2021.
88. Ordre National des Pharmaciens, "Le pharmacien et les plantes ; les cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens", 2014.
89. ANSM, "Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles" [Internet], disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
90. Fabre N, Marti G, Cours de Plantes médicinales. 2016.
91. ANSM, "Comment un médicament à base de plantes est-il autorisé ?" Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Comment-un-medicament-a-base-de-plantes-est-il-autorise/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Comment-un-medicament-a-base-de-plantes-est-il-autorise/(offset)/1)
92. Site internet « Tela botanica » [Internet]. Tela Botanica, disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>

93. Ghedira K, Goetz P, "Bruyère commune: *Calluna vulgaris* (L.) Hull. ou *Calluna vulgaris* Salisb. (Ericaceae)", *Phytothérapie*, février 2013, vol. 11, no. 1, p. 52-55.
94. Fabre N, *Cours de Pharmacognosie*, 2016.
95. Yarnell E, "Botanical medicines for the urinary tract", *World J Urol*, novembre 2002, vol. 20, no. 5, p. 285-293.
96. Derbré S, "Phytothérapie et troubles urogénitaux, sélectionner des produits efficaces et sûrs", *Actualités Pharmaceutiques*, septembre 2019, vol. 58, no. 588, p. 38-42.
97. Goetz P, "Phytoaromathérapie de l'infection urinaire", *Phytothérapie*, décembre 2017, vol. 15, no. 6, p. 320-323.
98. Starchenko G, Hrytsyk A, Raal A, Koshovyi O, "Phytochemical Profile and Pharmacological Activities of Water and Hydroethanolic Dry Extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. Herb", *Plants*, 15 juin 2020, vol. , no. 6, p. 751.
99. 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", *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2014, vol. 14, no. 4, p. 234-248.
100. Rauf A, Imran M, Abu-Izneid T, Iqbal-Ul-Haq, Patel S, Pan X, et al, "Proanthocyanidins: A comprehensive review", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, vol. 116.
101. *Précis de phytothérapie*, Éd. Alpen, 2010.
102. ANSM, *Tisanes - Pharmacopée Française*.
103. Naturactive - Laboratoires Pierre Fabre [Internet], disponible sur: <https://www.naturactive.fr/>
104. Memoire Online - Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle [Internet], disponible sur: https://www.memoireonline.com/03/12/5518/m_Atlas-des-risques-de-la-phytotherapie-traditionnelle-tude-de-57-plantes-recommandees-par-les-he12.html
105. Fournier P-V, *Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France*, Éd. Omnibus 2010.
106. ANSM, Résumé des Caractéristiques Produit - Arkogélules Bruyère cendrée [Internet], 2021, disponible sur : <http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?speci d=66136143&typedoc=R&ref=R0367231.htm>
107. European Medicines Agency H. European Union herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium, 28 mars 2017.
108. Rombi M, Robert D, *Dictionnaire des Plantes Médicinales*, Éd. Alpen, 2015.

109. ANSM, Résumé des Caractéristiques du Produit, Arkogélules busserole [Internet]. 1997, disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130120.htm>
110. Goetz P, Ghedira K, "Infections en gynécologie et urologie", Phytothérapie anti-infectieuse, 2012, p. 113-46.
111. Bruyère F, "Utilisation de la canneberge dans les infections urinaires récidivantes", Médecine et Maladies Infectieuses, 2006, vol. 36, no. 7, p. 358-363.
112. Arnal B, Bureau L, Jeune RI, "La canneberge d'Amérique, propriétés et indications", Phytothérapie, 2008, vol. 6, no. 2, p. 129-132.
113. Laboratoires Arkopharma, Fiche technique - Cys control Fort, 2020.
114. Lavigne J-P, Bourg G, Botto H, Sotto A, "Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires : étude et revue de la littérature", Pathologie Biologie, 2007, vol. 55, no. 8-9, p. 460-464.
115. European Medicines Agency HPMC, European Union herbal monograph on *Vaccinium macrocarpon* Aiton, fructus, 5 mai 2021.
116. Arkopharma France, Compléments alimentaires naturels, disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/>
117. Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., aetheroleum, 15 mars 2010.
118. Bais S, Gill NS, Rana N, Shandil S, "A Phytopharmacological Review on a Medicinal Plant : *Juniperus communis*.", International Scholarly Research Notices, 2014.
119. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M, "Hibiscus sabdariffa L. - A phytochemical and pharmacological review", 2014.
120. Riaz G, Chopra R, "A review on phytochemistry and therapeutic uses of Hibiscus sabdariffa L." Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, vol. 102, p. 575-586.
121. Laboratoires Pierre Fabre, *Bien-être & santé - Tout savoir sur les plantes et les huiles essentielles*.
122. 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", Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 2018, vol. 90, no. 2.

123. Ashraf K, Sultan S, Adam A, "Orthosiphon stamineus Benth. is an Outstanding Food Medicine: Review of Phytochemical and Pharmacological Activities", *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2018, vol. 10, no. 3, p. 109-118.
124. Community herbal monograph on *Orthosiphon stamineus* Benth., folium.
125. Notice patient - ARKOGELULES ORTHOSIPHON, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet], disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61224956&typedoc=N>
126. Goetz P, Ghedira K, "Hieracium pilosella L. (Asteraeae), Piloselle", *Phytothérapie*, 2012, p. 333-339.
127. Beaux D, "Etude pharmacologique des propriétés diurétiques d'extraits d'orthosiphon, de piloselle, de sureau noir, de fenouil doux et de busserole chez le rat", 2018
128. European Union herbal monograph on *Hieracium pilosella* L., herba cum radice.
129. Ghedira K, Goetz P, Lejeune R, "Sambucus nigra L. (Caprifoliaceae ou Adoxaceae ou Sambucaceae) : sureau", *Phytothérapie*, 2011, vol. 9, no. 4, p. 244-248.
130. Reygaert W, Jusufi I, "Green tea as an effective antimicrobial for urinary tract infections caused by *Escherichia coli*", *Frontiers in Microbiology*, 2013, vol. 4, p. 162.
131. Noormandi A, Dabaghzadeh F, "Effects of green tea on *Escherichia coli* as a uropathogen", *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2014, vol. 5, no. 1, p. 15-20.
132. Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gómez-Rodríguez A, Vírveda-Chamorro M, Luján-Galán M, et al, "Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections", *Archivos Espanoles De Urologia*, 2018, vol. 71, no. 2, p. 169-177.
133. Site Internet Laboratoire CDD, disponible sur: <https://laboratoire-ccd.fr/>
134. Laboratoires CDD, Fiche technique - Gyndelta PC.
135. Sengupta K, V. Alluri K, Golakoti T, V. Gottumukkala G, Raavi J, Kotchrlakota L, et al, "A Randomized, Double Blind, Controlled, Dose Dependent Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Proanthocyanidin Standardized Whole Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) Powder on Infections of the Urinary Tract", *Curr Bioact Compd*, 2011, vol. 7, no. 1, p. 39-46.
136. NHCO Site officiel et Eshop, Uricare, confort urinaire [Internet], disponible sur: <https://nhco-nutrition.com/produit/uricare/>
137. Millet F, *Le grand guide des huiles essentielles*, Éd. Marabout, 2015.

138. *Aromathérapie tout simplement*, Éd. Amyris, 2019.
139. Baudoux D, Breda ML, *Huiles essentielles chémotypées*, Éd. Amyris, 2019.
140. Zahalka J-P, *Dictionnaire complet d'aromathérapie*, Éd. Dauphin, 2020.
141. Festy D, Dufour A, *Ma bible des huiles essentielles anti-infectieuses*, Éd. Leduc, 2021.
142. Laboratoire Equi-Nutri, "Compendium Gemmothérapie", Fédération Européenne de la Phytothérapie (FEP).
143. Pineau L, *Le grand livre de la gemmothérapie*, Éd. Leduc, 2019.
144. Goetz P, "Quelques éléments pratiques de gemmothérapie", *Phytothérapie*, 2006, vol. 4, no. 2, p. 83-86.
145. Andrianne P, *Traité de gemmothérapie: la thérapeutique par les bourgeons*, Éd. Amyris, 2011.
146. Scimeca D, *Le dictionnaire de la gemmothérapie*, Éd. Medisite/Alpen, 2021.
147. ANSM, Pharmacopée française, Préparations homéopathiques, 11^{ème} éd, 2020.
148. Laboratoires Herbiolys, "Votre bien être au coeur des plantes", *Nature & Progrès*.
149. Anne-Claire V, "Un point sur la gemmothérapie en 2012", 2015.
150. Andrianne P, "La gemmothérapie: passé, présent et avenir", *Phytothérapie*, 2008, vol. 6, no. 1, p. 29-32.

TITLE : Recurrent cystitis in women: limitations of antibiotic therapy and alternatives in phytotherapy, aromatherapy and gemmotherapy.

ABSTRACT :

Recurrent cystitis are common in women and can quickly disturb their daily lives. In addition to the pathogenic factors of the bacteria responsible, many factors, linked with lifestyle or the individual, can increase the recurrence of cystitis. Preventive and therapeutic strategies can be put in place, particularly through antibiotic therapy. Given the progression of bacterial resistance to antibiotics, it's necessary to develop other treatment methods, especially prevention methods. Plants, the origin of medicine in the world, have been gradually supplanted by synthetic chemistry. Nevertheless, complementary medicines are arousing great interest to prevent and treat recurrent cystitis in women, through phytotherapy, aromatherapy and gemmotherapy.

AUTEUR : CONVERT Alexandra

TITRE : La cystite récidivante chez la femme : limites de l'antibiothérapie et alternatives en phytothérapie, aromathérapie et gemmothérapie

DIRECTEUR DE THESE : MARTI Guillaume

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, le 10 Décembre 2021

RÉSUMÉ : Les cystites récidivantes sont fréquentes chez la femme et peuvent rapidement altérer son quotidien. Outre les facteurs de pathogénicité des bactéries responsables, de nombreux facteurs, liés à l'hygiène de vie ou intrinsèques, peuvent favoriser la récurrence des cystites. Des stratégies préventives et thérapeutiques peuvent être mises en place, notamment par le biais de l'antibiothérapie. Compte tenu de la progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques, il est nécessaire de développer d'autres voies de traitements mais surtout de prévention. Les plantes, à l'origine du médicament dans le monde, ont été supplantées peu à peu par la chimie de synthèse. Néanmoins, des médecines complémentaires suscitent un vif intérêt pour prévenir et traiter la cystite récidivante chez la femme, par le biais de la phytothérapie, l'aromathérapie et la gemmothérapie.

TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page

MOTS-CLÉS : cystite, infection urinaire, cystite récidivante, antibiothérapie, antibiorésistance, phytothérapie, aromathérapie, gemmothérapie.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Sciences Pharmaceutiques

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul Sabatier Toulouse III
35 Chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE