

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Infections du tractus urinaire dans l'espèce féline

Une infection urinaire est définie comme la colonisation par un agent infectieux d'une partie du système urinaire physiologiquement stérile, ce qui exclut uniquement l'urètre distal. Un processus d'adhérence, de multiplication et de persistance d'un ou plusieurs agents infectieux s'installe dans le tractus urinaire (LABATO, 2008).

Cette infection se traduit par une inflammation d'un ou plusieurs sites de ce tractus urinaire et on distingue : **pyélonéphrite** (inflammation du parenchyme et du pelvis rénal), **urétérite** (inflammation de l'uretère), **cystite** (inflammation de la vessie) et **urétrite** (inflammation de l'urètre), l'un pouvant se généraliser à l'autre (OSBORNE & LEES, 1995).

Les infections du tractus urinaire (ITU) peuvent être chroniques ou aiguës, mais il est difficile d'en faire le distinguo et cette classification ne permet pas d'associer un pronostic ou un traitement différent. Ainsi la distinction entre **ITU simple** et **ITU compliquée** est préférée.

L'infection **simple** du tractus urinaire est une infection sans cause sous-jacente ou facteur prédisposant identifiable.

Inversement, en ce qui concerne les infections **compliquées**, l'infection du tractus urinaire est induite par une affection urinaire ou systémique qui lèse les défenses du tractus urinaire et favorise la colonisation de celui-ci. Il apparaît donc évident que cette affection causale doit être mise en évidence et éradiquée afin de traiter au mieux le patient infecté. En effet les infections compliquées du tractus urinaire ont tendance à persister ou être à l'origine de récurrences (OSBORNE & LEES, 1995). Cette classification permet donc de donner un pronostic et de proposer une démarche diagnostique et thérapeutique adaptée.

Dans le cas particulier d'infection du haut appareil urinaire, une classification suivant le type d'évolution peut être néanmoins intéressante à utiliser. Une pyélonéphrite sera donc définie en fonction de son caractère **chronique** (des mois à des années) ou **aigu** (des jours à des semaines).

1 Physiopathogénie des infections du tractus urinaire

Asscher, *et al.*, en 1966 ont montré que, chez l'homme, l'urine est un milieu de culture excellent pour la croissance bactérienne ; or l'urine vésicale reste un milieu stérile (ASSCHER *et al.*, 1966). Il doit donc exister des mécanismes de défenses efficaces pour lutter contre l'infection. Chez le chat, les ITU étant rares, ces mécanismes de défenses sont supposés particulièrement efficaces.

La pathogénie des infections du tractus urinaire est mal connue, mais on sait qu'elle dépend d'une rupture de l'équilibre entre les défenses de l'hôte et la virulence du pathogène (BARSANTI & JOHNSON, 2006; OSBORNE & LEES, 1995).

1.1 Origine des infections du tractus urinaire

Il existe physiologiquement au sein de l'urètre distal et le l'appareil génital une flore microbienne commensale. Cette flore comporte principalement des bactéries aérobies avec une espèce majoritaire : *Escherichia coli*. Cet agent infectieux est le plus souvent impliqué dans les ITU. De ce constat vient l'hypothèse du développement d'une ITU par contamination ascendante du tractus urinaire par les micro-organismes de la flore urogénitale (HOLST *et al.*, 2003). Dans un premier temps, il a pu être montré pour appuyer cette hypothèse qu'une colonisation de l'appareil génital, chez la femme et chez la chienne, précédait souvent une ITU (SENIOR, 1985). Dans un second temps, la démonstration du pouvoir pathogène opportuniste de la flore commensale a été réalisée : cette flore peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte sont défaillantes (LABATO, 2008; JIN & LIN, 2005; BARSANTI, 2009). Au niveau rénal, les bactéries ne peuvent pas atteindre la médulla à travers le cortex donc la voie hématogène est un mode de contamination très peu probable.

Ainsi l'infection du tractus urinaire est presque systématiquement causée par l'ascension de micro-organismes dans l'urètre jusqu'à la vessie voire dans l'uretère jusqu'au rein.

La contamination se fait donc essentiellement par extension depuis le bas appareil urinaire distal. Son origine peut être digestive (chez les femelles essentiellement), génitale (exclusivement chez les femelles pour des raisons anatomiques) ou encore dermique (lors de dermatite périvulvaire par exemple) (McGAVIN, 2007). C'est pourquoi le rectum, le périnée, l'urètre distal et l'appareil génital peuvent constituer des réservoirs d'agents infectieux (BARTGES, 2005).

Le mécanisme permettant l'ascension microbienne n'est pas clair à l'heure actuelle. Un consensus existe néanmoins sur l'importance du mouvement brownien dans cette contamination. Des pistes de recherche existent sur la capacité de certains uropathogènes à progresser sur la paroi urétrale ou à « nager à contre-sens » dans le courant mictionnel (BARTGES, 2005). Néanmoins certaines bactéries, comme *Escherichia coli* et *Proteus spp.* sont animées d'une motilité intrinsèque qui peut constituer un facteur de virulence.

Du fait de la rareté de la présence d'embolies septiques et l'efficacité des moyens de défenses chez l'hôte, la voie hématogène est empruntée de façon sporadique dans les infections du tractus urinaire. On sait néanmoins qu'il existe des cas de néphrite par embolie septique, que les pyélonéphrites bilatérales sont souvent dues à une contamination par voie hématogène et qu'une obstruction urinaire ou un traumatisme augmente le risque de contamination par voie hématogène par modification de la microcirculation rénale (BARTGES, 2005).

1.2 Les défenses du tractus urinaire

Chez le rat et le chien, l'inoculation de bactéries dans la vessie ne donne pas lieu à une infection et il y a élimination en 72 heures, sauf si l'urothélium est lésé (SENIOR, 1985; OSBORNE & LEES, 1995). Les défenses existantes chez l'hôte sont donc très efficaces.

L'immunité systémique a un rôle à jouer dans le contrôle de la voie de contamination hématogène, mais la contamination se fait presque systématiquement par voie ascendante et les défenses locales sont alors primordiales (OSBORNE & LEES, 1995).

1.2.1 La flore commensale

L'existence d'une flore microbienne commensale au niveau de l'appareil génital terminal et de l'urètre distal empêche la colonisation par un agent pathogène, soit par compétition pour les récepteurs membranaires ou les nutriments, soit par sécrétion de bactériocines induisant un dysfonctionnement métabolique chez l'éventuel agent pathogène.

Chez le chat femelle non stérilisée, cette flore est principalement composée de bactéries aérobies : *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp.* et *Streptococcus sp.* Ainsi la mise en culture d'un prélèvement urinaire réalisé par miction naturelle peut permettre d'isoler une colonie pure sans que cela doive être considéré comme pathologique (BARSANTI & JOHNSON, 2006; HOLST *et al.*, 2003).

Chez le chat mâle entier, des bactéries aérobies sont fréquemment isolées dans le prépuce, notamment des Pasteurelles, *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp.* et *Streptococcus sp.* Des anaérobies peuvent être également rencontrées : *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* et des streptocoques anaérobies. Les cultures pures sont rares chez le mâle (BARSANTI & JOHNSON, 2006; HOLST *et al.*, 2003).

Parmi la flore non pathogène, on trouve, en compétition avec les bactéries, des levures majoritairement représentées par *Candida albicans* (FULTON & WALKER, 1992; LULICH & OSBORNE, 1996; PRESSLER *et al.*, 2003; JIN & LIN, 2005).

1.2.2 La miction

La miction permet l'évacuation des constituants urinaires, ainsi cette vidange vésicale est un moyen de défense contre l'infection. En effet, elle empêche la concentration microbienne et elle limite par sa fréquence l'adhérence nécessaire à l'infection.

Si on injecte un inoculat bactérien par voie trans-abdominale dans la vessie de rats, la miction permet l'évacuation de 99,9% des bactéries injectées (OSBORNE & LEES, 1995). La miction est donc le mécanisme le plus efficace d'élimination microbienne.

1.2.3 Les mécanismes de défense anatomiques

Les microvillosités vaginales ou urétrales distales par opposition avec les plicatures urétrales proximales et vésicales permettent la colonisation bactérienne en créant une niche écologique et, en même temps, limitent cette colonisation en la confinant. En amont de la partie colonisée de l'urètre, il existe une zone de haute-pression qui empêche l'ascension des agents infectieux. Elle est très marquée chez le chat mâle (OSBORNE & LEES, 1995).

De plus, il existe un péristaltisme urétral qui pousse les microbes vers l'extérieur, et la protection de l'urètre est proportionnelle à sa longueur. Ce mécanisme de défense est également présent dans les uretères.

Enfin le sphincter urinaire induit un flux unidirectionnel vers l'extérieur et diminue le risque de contamination rétrograde (OSBORNE & LEES, 1995).

1.2.4 Les mécanismes de défense du rein

La médulla est souvent moins résistante aux infections que le cortex. Cela peut s'expliquer par la moindre disponibilité des facteurs de l'immunité du fait de l'hyperosmolarité de l'urine en ce site.

En raison de leur grande taille, les bactéries ne passent pas le filtre glomérulaire. La phagocytose se fait efficacement dans le cortex car le mésangium glomérulaire contient un système de protection par des macrophages et monocytes (OSBORNE & LEES, 1995; McGAVIN, 2007).

La membrane de filtration glomérulaire est la barrière la plus importante contre l'entrée d'agents infectieux par voie hématogène (McGAVIN, 2007).

1.2.5 L'immunité locale et systémique

Il y a présence d'IgA dans l'urine et dans les sécrétions cervico-vaginales qui réduisent l'apparition d'ITU. Elles sont produites par l'urothélium (OSBORNE & LEES, 1995).

Le rôle de l'immunité systémique n'est pas évident. La réponse immunitaire est reconnue lors d'infection rénale. Mais c'est l'inflammation qui protège significativement contre les ITU (OSBORNE & LEES, 1995). Lors de la stimulation des cellules urothéliales par les bactéries, ces cellules produisent des médiateurs de l'inflammation, ces médiateurs dirigent les cellules de l'inflammation sur le site d'infection créant l'inflammation locale. Ainsi la migration des neutrophiles jusqu'à l'espace urinaire, à l'origine de la pyurie, permet l'élimination des bactéries (BARSANTI & JOHNSON, 2006).

1.2.6 Les propriétés antimicrobiennes de l'urine

Ils existent différents composants urinaires qui sont inhibiteurs de la croissance bactérienne, mais deux sont déterminants et sont à la base des propriétés antimicrobiennes de l'urine : l'osmolarité élevée (densité > 1,050 chez le chat) et un pH acide (6,5 chez le chat) (LEES & OSBORNE, 1979; OSBORNE & LEES, 1995).

L'osmolarité est fonction des concentrations des différents solutés urinaires et particulièrement l'urée. L'urée a démontré un effet antibactérien lorsqu'elle est très concentrée. L'ajout de facteur de nutrition bactérienne, comme le glucose, dans l'urine augmente la vitesse de croissance mais diminue la croissance maximale bactérienne (LEES & OSBORNE, 1979)). Selon certains auteurs, chez le chat, la très forte concentration de l'urine est l'élément principal de défense dans la composition de l'urine (LEES & OSBORNE, 1979).

Une très faible variation de pH urinaire peut inhiber la croissance bactérienne ou même avoir un effet bactéricide, tant qu'elle s'éloigne du pH optimum de croissance qui est d'environ 6 à 7 pour les espèces classiquement impliquées. Un pH acide permet de concentrer davantage d'acides faibles et donc d'amplifier l'action antibactérienne propre des acides organiques présents dans l'urine (LEES & OSBORNE, 1979). Cependant un pH acide est optimal pour le développement fongique (SENIOR, 1985; OSBORNE *et al.*, 1994).

Par ailleurs, il existe dans la composition de l'urine d'autres moyens de défense contre l'infection que l'inhibition de croissance. Par exemple, la présence dans l'urine de mucoprotéines de Tamm-Horsfall permet l'élimination lors de la miction de bactéries par inhibition de l'adhésion du fimbriae à l'urothélium (OSBORNE *et al.*, 1994; OSBORNE & LEES, 1995). De la même manière des oligosaccharides peuvent détacher les bactéries fixées à l'urothélium.

1.2.7 La muqueuse : une barrière de défense

La présence d'une couche de glycosaminoglycanes et la couche d'eau qu'elle forme protègent l'urothélium vésical de l'adhésion bactérienne ou fongique (BARSANTI & JOHNSON, 2006; OSBORNE & LEES, 1995).

La muqueuse possède aussi des propriétés antimicrobiennes intrinsèques sous forme de production d'immunoglobulines et de composants antibactériens.

L'exfoliation cellulaire est enfin un aspect de cette mécanique de défense : les cellules épithéliales se détachent et sont éliminées dans le courant urinaire en réponse à l'infection.

1.3 La virulence des agents infectieux en cause

Les agents responsables d'ITU sont très souvent des agents infectieux présents au niveau de l'appareil urogénital distal (BARTGES, 2004). Il s'agit le plus souvent d'infection ascendante et on retrouve ainsi des éléments de la flore fécale (CHEW & DIBARTOLA, 2006).

1.3.1 Les agents bactériens responsables d'infection du tractus urinaire

Les ITU sont dans une très grande majorité des infections bactériennes.

1.3.1.1 Les bactéries isolées

1.3.1.1.1 Les bactéries isolées en culture pure

Dans la majorité des cas, les infections urinaires chez le chat sont causées par un agent bactérien unique (84,1% à 89% des cultures positives) (LITSTER, MOSS, HONNERY, REES & DJ TROTT, 2007; PASSMORE *et al.*, 2008).

Parmi les agents infectieux rencontrés, on retrouve essentiellement des bactéries aérobies et en parts égales des bacilles Gram – et des coques Gram + (BARSANTI *et al.*, 1994; LITSTER, MOSS, HONNERY, REES & DJ TROTT, 2007).

- Espèces et genres bactériens les plus fréquemment isolés

L'agent bactérien le plus fréquemment isolé est *Escherichia coli* (31,2% à 59% des bactéries identifiées en quantité significative) (LABATO, 2008; EGGERTSDOTTIR *et al.*, 2007; BAILIFF *et al.*, 2008; BAILIFF *et al.*, 2006; DAVIDSON *et al.*, 1992; BARSANTI, 2009; WOOLEY & BLUE, 1976; CHEW & DIBARTOLA, 2006; LITSTER, MOSS, HONNERY, REES & DJ TROTT, 2007; PASSMORE *et al.*, 2008).

A la seconde place, on isole des bactéries du genre *Enterococcus* (*Enterococcus faecalis* constitue 6% à 27% des bactéries identifiées en quantité significative), des bactéries du genre *Staphylococcus* (6% à 20% des bactéries identifiées en quantité significative), dont *Staphylococcus felis*, et des bactéries du genre *Streptococcus* (6% à 13% des bactéries identifiées en quantité significative), dont *Streptococcus canis* (6% des bactéries identifiées en quantité significative) (LABATO, 2008; EGGERTSDOTTIR *et al.*, 2007; BAILIFF *et al.*, 2008; BAILIFF *et al.*, 2006; DAVIDSON *et al.*, 1992; BARSANTI, 2009; WOOLEY & BLUE, 1976; CHEW & DIBARTOLA, 2006; LITSTER, MOSS, HONNERY, REES & DJ TROTT, 2007; PASSMORE *et al.*, 2008).

- Espèces et genres bactériens moins fréquemment isolés

Proteus spp. (4% à 12,5% des bactéries identifiées en quantité significative), *Klebsiella spp.*, *Pasteurella spp.* (25% des bactéries identifiées en quantité significative selon une seule étude datant des années 70) et *Pseudomonas spp.* sont aussi parmi les plus fréquemment isolées (LABATO, 2008; EGGERTSDOTTIR *et al.*, 2007; BAILIFF *et al.*, 2008; BAILIFF *et al.*, 2006; DAVIDSON *et al.*, 1992; BARSANTI, 2009; WOOLEY & BLUE, 1976; CHEW & DIBARTOLA, 2006; LITSTER, MOSS, HONNERY, REES & DJ TROTT, 2007; PASSMORE *et al.*, 2008). *Corynebacterium urealyticum* est une bactérie très virulente présente comme toutes les autres bactéries isolées dans la flore génitale normale du chat entraînant des signes cliniques importants et difficiles à traiter. Cette espèce est très rarement retrouvée lors d'infection du tractus urinaire (BAILIFF *et al.*, 2005). Si des bactéries peu virulentes telles que *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium spp.*, ou *Enterobacter spp.* sont isolées, il s'agit très souvent d'une ITU par complication (OSBORNE & LEES, 1995).

Mycoplasma spp. et *Ureaplasma spp.* ne sont pas des agents primaires d'infection et ne sont pas responsable d'affection du bas appareil urinaire félin (SENIOR & M. BROWN, 1996).

1.3.1.1.2 Les bactéries isolées en cas d'isolement de multiples colonies

En cas d'isolement de multiples colonies, on parle d'infection mixte, on peut dans certains cas isoler deux ou trois espèces en association. Les infections mixtes représentent 10% à 15% des infections du tractus urinaire chez le chat.

Enterococcus faecalis est dans une première étude l'espèce la plus fréquemment rencontrée et l'association de celle-ci avec *Escherichia coli* est celle qui est la plus courante (LITSTER, MOSS, HONNERY, REES & DJ TROTT, 2007). Dans une seconde étude, *Escherichia coli* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée (77% des cas) chez le chat lorsque plus d'un uropathogène est isolé et elle est associée dans un tiers des cas à *Staphylococcus spp.* (DAVIDSON *et al.*, 1992). On en conclut que les principales espèces isolées lors d'ITU mixtes chez le chat sont les mêmes que celles impliquées dans les infections par un agent unique : *Enterococcus faecalis* et *Escherichia coli*, appartenant à la flore uro-génitale et fécale.

Escherichia coli est également l'agent infectieux le plus fréquemment rencontré lors d'infections récurrentes (CHEW & DIBARTOLA, 2006). *Escherichia coli* doit très certainement posséder des facteurs de virulence particuliers et exercer un rôle permissif sur le système urinaire, facilitant la colonisation par d'autres uropathogènes.

1.3.1.2 Les facteurs de virulence bactérienne

A travers des études rétrospectives portant sur les différents uropathogènes isolés chez l'homme, le chien ou le chat, on observe toujours les mêmes principaux uropathogènes isolés. Par la même la haute fréquence d'isolement de bactéries telles qu'*Escherichia coli* suggère que ces uropathogènes possèdent des facteurs de virulence propres spécifiquement dirigés contre le tractus urinaire (SENIOR, 1985).

1.3.1.2.1 Les facteurs de virulence propres à *Escherichia coli*

Escherichia coli est l'espèce bactérienne la plus étudiée, du fait de son implication dans de nombreuses infections et de la haute fréquence de son isolement en cas d'infection du tractus urinaire (BARSANTI & JOHNSON, 2006; OSBORNE & LEES, 1995). Sur des centaines de sérotypes d'*Escherichia coli* différents, seuls vingt sérotypes sont impliqués dans les ITU, il doit donc exister des facteurs de virulence spécifiques à ces sérotypes permettant d'infecter le tractus urinaire (BARTGES, 2005). Il est peu probable que la variation de virulence de certaines souches par rapport à d'autres viennent de leurs besoins de croissance différents, ces caractéristiques sont très semblables d'un uropathogène à l'autre (LEES & OSBORNE, 1979). Les sérotypes uropathogènes possèdent bien des propriétés spécifiques pour adhérer à l'urothélium et coloniser le tractus urinaire.

- Les facteurs d'adhérence à l'urothélium

L'adhérence entre *Escherichia coli* (et d'autres bactéries Gram -) et la paroi se fait, au niveau moléculaire, par une liaison entre le fimbriae bactérien (ou le fibrillae dans le cas de bactéries Gram +) et un récepteur urothélial. Effectivement, des sites de liaison pour le fimbriae de type-1 d'*Escherichia coli* ont été mis en évidence sur l'épithélium urinaire du chien (SENIOR *et al.*, 1992). Le fait qu'*Escherichia coli* soit l'espèce la plus fréquemment rencontrée lors d'ITU récurrente ou persistante laisse penser que le fimbriae bactérien peut évoluer et devenir plus spécifique (C. NORRIS *et al.*, 2000). La variabilité est donc un facteur important pour permettre et améliorer l'adhésion cellulaire (SENIOR *et al.*, 1992).

Chez *Escherichia coli*, un antigène membranaire pourrait avoir lui-aussi un rôle d'adhésion à l'urothélium canin. Ce mécanisme serait mannose dépendant et entrainerait une hémagglutination par le biais d'un antigène membranaire d'adhésion cellulaire.

Des adhésines liées à des corécepteurs pourraient également réaliser un pontage entre la bactérie et la cellule uroépithéliale. Le rôle de ces adhésines dans l'interaction hôte-bactérie est cependant remis en cause par quelques auteurs.

- La synthèse de β -lactamases et plasmide de résistance

Les β -lactamases sont des enzymes inhibant l'action des antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines. Ces enzymes sont synthétisées par des bactéries dont *Escherichia coli* et plus généralement les entérobactéries. La synthèse de cette enzyme est codée par un plasmide bactérien appelé plasmide de résistance ou plasmide R.

Les plasmides R transmettent la résistance aux antimicrobiens (SENIOR *et al.*, 1992; SENIOR & M. BROWN, 1996).

- Les antigènes de capsule

Chez *Escherichia coli*, les antigènes de capsule K sont capables d'inhiber la phagocytose et l'activation du complément. Ainsi ces antigènes de capsule permettent la persistance bactérienne par résistance aux facteurs de l'inflammation (SENIOR *et al.*, 1992).

1.3.1.2.2 Autres facteurs de virulence bactérienne

Par analogie certaines bactéries doivent posséder les mêmes facteurs de virulence que ceux mis en évidence et étudiés chez *Escherichia coli*, néanmoins certains mécanismes supplémentaires doivent être considérés.

- L'uréase et création d'un milieu de culture idéal

La synthèse par certaines bactéries d'uréase entraîne la formation d'un milieu idéal de croissance, cette enzyme peut être considérée comme un facteur de virulence (OSBORNE & LEES, 1995). L'uréase en hydrolysant l'urée en ammoniac crée des dommages sur l'épithélium urinaire soit directement, soit indirectement par formation de cristaux phospho-ammoniac-magnésiens (PAM) secondairement à l'alcalinisation de l'urine.

- Autres enzymes agissant sur le milieu de croissance

De la même manière que l'uréase, l'hémolysine, par augmentation de la quantité de fer disponible, permet une meilleure croissance bactérienne et crée des dégâts tissulaires. Elle est l'un des facteurs responsable d'une réaction inflammatoire importante et de l'apparition de symptômes (Y. SMITH, 2008).

L'aérobactine sécrétée par certaines bactéries facilite également la croissance bactérienne.

- Capsule inhibant la réaction inflammatoire

De façon similaire à *Escherichia coli* qui possède des antigènes de capsule K, *Pseudomonas ssp.* possède une capsule muco-polysaccharidique qui empêche la fixation des anticorps.

1.3.2 Agents infectieux non bactériens

Ces agents sont présents de façon exceptionnelle.

1.3.2.1 Agents fongiques

Moins de 1% de toutes les infections urinaires sont des infections fongiques, mais leur incidence augmente d'année en année et il est possible que cette augmentation soit due au vieillissement de la population et à une plus grande présence des facteurs prédisposant (JIN & LIN, 2005). 25 à 83% des infections fongiques sont des coinfections (JIN & LIN, 2005; PRESSLER *et al.*, 2003).

Les agents fongiques sont rarement impliqués dans les infections systémiques et d'autant moins dans celles du tractus urinaire, cette rareté peut être partiellement modérée par le fait que ces agents ne sont pas souvent considérés comme des uropathogènes.

De plus, les ITU fongiques sont quasi-systématiquement asymptomatiques. Ainsi la prévalence des ITU fongiques est peut-être plus haute que celle communément admise.

Des candidoses et des aspergilloses vésicales ont pu être observées (JIN & LIN, 2005; FULTON & WALKER, 1992). Dans la famille des *Cryptococcaceae*, *Trichosporonosis* et *Cryptococcus* peuvent être responsables d'ITU (JIN & LIN, 2005; DOSTER *et al.*, 1987; GIEG *et al.*, 2006). Et enfin, des cas d'infection à *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Rhodotorula* et *Protheca* sont décrits. *Candida spp.* est le plus fréquemment rencontré, c'est surtout *Candida Albicans* qui est responsable d'ITU.

Les mycoses urinaires ne se développent que lors de forte déficience des défenses de l'hôte ou lors d'infection bactérienne concomitante. Elles peuvent aussi être la conséquence d'une dissémination fongique systémique.

1.3.2.2 Agents viraux

Du fait de la grande prévalence des ABAU idiopathiques chez le chat régressant spontanément, on peut s'interroger sur l'implication d'une pathologie virale dans cette affection. Chez l'homme certains virus font partie de l'étiologie de cystite hémorragique (OSBORNE *et al.*, 1994). Quelques virus ont été mis en évidence et reliés à une cystite, sans que leur implication soit prouvée dans la symptomatologie de l'ABAUF : herpesvirus (Feline Cell-Associated Herpesvirus, FeCAHV), calicivirus félin (FCV), virus formant des syncytiums (FeSFV) (JM KRUGER & OSBORNE, 1990; KALKSTEIN *et al.*, 1999b; OSBORNE *et al.*, 1984; OSBORNE *et al.*, 1994). L'herpes-virus bovin de type 4 (BHV-4) a été mis en évidence indirectement par sérologie et directement par PCR et pourrait être impliqué dans les affections du bas appareil urinaire chez le chat (JM KRUGER *et al.*, 2000; JM KRUGER & OSBORNE, 1990). Des essais d'induction d'ITU par le BHV-4 ont été réalisés montrant que le virus peut persister dans le tractus urinaire chez le chat, mais il n'est pas associé à une morbidité même en cas d'immunosuppression (JM KRUGER, OSBORNE, GOYAL, O'BRIEN *et al.*, 1990; JM KRUGER, OSBORNE, GOYAL, POMEROY *et al.*, 1990).

Les infections virales représenteraient 0,4% des ITU (LEKCHAROENSUK *et al.*, 2001). Les infections du tractus urinaire dues à un agent viral sont très rares, mais ces agents sont peu ou mal recherchés. D'autres études sont nécessaires afin de prouver l'existence de relations de causes à effets entre virus et ITU (JM KRUGER & OSBORNE, 1990; KALKSTEIN *et al.*, 1999b).

1.4 Facteurs prédisposants

Chez le chat les ITU sont rares. Elles ne se développent que si les défenses du tractus urinaire sont compromises par une autre maladie et/ou un éventuel traitement (LEES, 1996). Une analyse des études réalisées dans les années 70-80 montre que les infections urinaires chez le chat sont rarement incriminées en tant que cause primaire ou initiant une pathologie urinaire (LEES, 1984). Certains auteurs pensent même que l'infection n'est jamais primaire et non-complicquée (GUNN-MOORE, 2002).

1.4.1 Facteurs interférant avec la miction

L'un des principaux mécanismes de défense du tractus urinaire contre les agents infectieux est l'élimination des uropathogènes lors de la miction. S'il y a dysfonctionnement lors de la miction, alors les défenses de l'hôte sont diminuées et une infection du tractus urinaire peut se développer. Ainsi lors d'anomalie de la miction, il y a augmentation de la sensibilité aux infections du tractus urinaire (ITU).

1.4.1.1 Obstruction mécanique au flux urinaire

Les tumeurs extra ou intra-luminales, les hernies dans lesquelles la vessie est engagée, les calculs, les bouchons urétraux et les spasmes urétraux sont des causes d'obstructions et par conséquent de facilitation des ITU (OSBORNE & LEES, 1995).

1.4.1.2 Vidange incomplète de la vessie : déficit neurologique

Les causes possibles sont : les fractures ou luxations vertébrales, les hernies discales, les néoplasies et anomalies médullaires et enfin une dyssynergie vésico-sphinctérienne (OSBORNE & LEES, 1995). Chez l'homme les dysfonctionnements neurologiques et un grand volume résiduel sont des facteurs prédisposant aux ITU (BAKKE & VOLLSET, 1993).

1.4.2 Défauts anatomiques

Les défauts anatomiques augmentent le risque de développement d'une ITU en modifiant la capacité mictionnelle comme vu précédemment, mais aussi en altérant les propriétés défensives de l'urothélium et de l'urètre. Ils peuvent permettre la migration des bactéries du bas vers le haut appareil urinaire. Le reflux vésico-urétéral notamment provient d'un mauvais abouchement des uretères sur la vessie et facilite l'ascension bactérienne jusqu'aux reins (OSBORNE & LEES, 1995).

1.4.2.1 Anomalies anatomiques du tractus uro-génital

Les chiennes avec des anomalies vulvaires, dermatite périvulvaire ou sténose vaginale ont plus de risque de faire une ITU (BARTGES, 2004). Chez le chien, la vessie pelvienne est rapportée comme facteur prédisposant. Visualisée radiographiquement, la vessie pelvienne est une vessie dont le col se situe caudalement au pecten du pubis. Le lien entre ITU et vessie pelvienne n'est pas certain : il semble que l'un peut entraîner l'autre chez le chien (ADAMS & DIBARTOLA, 1983).

Lors de sténose vestibulo-vaginale, l'urine est piégée à l'abouchement de l'urètre créant une situation idéale pour le développement d'infection. Chez la chienne pour laquelle cette pathologie est décrite, il n'y a pas de statistique étayant cette hypothèse (CRAWFORD & ADAMS, 2002). Cependant, chez la chienne les défauts anatomiques entraînant une stagnation de l'urine comme l'atrésie vulvaire, la vessie pelvienne ou un diverticule de l'ouraque doivent être retenus comme facteurs prédisposant et le traitement de ces affections diminue le risque d'ITU et leur récurrence (OSBORNE *et al.*, 1984; CRAWFORD & ADAMS, 2002).

Chez le chat ces défauts de l'anatomie du tractus uro-génital ne sont pas décrits comme des facteurs prédisposant aux ITU, ces défauts sont même très peu répertoriés dans la littérature en tant que tel dans notre espèce d'intérêt. Cependant par analogie, il est raisonnable de penser qu'ils constituent chez le chat des causes favorisant les infections du tractus urinaire.

1.4.2.2 L'uréthrostomie : défaut anatomique iatrogène

En cas d'uréthrostomie périnéale, la technique chirurgicale consiste à aboucher la lumière de l'urètre pelvien, plus large, à la peau en région périnéale par suture épithélio-épithéliale. Le but est de préserver la fonction sphinctérienne en préservant la partie striée de l'urètre. Il résulte de cette opération chirurgicale la modification du méat urinaire et le sacrifice d'une partie de la muqueuse urétrale. Il est ainsi prévisible que l'altération de ces deux mécanismes de défense augmente le risque d'infection par voie ascendante du tractus urinaire.

Chez le chat uréthrostomisé, la diminution de longueur, la perte des mécanismes de défense de la muqueuse pénienne, le déficit de contractilité du muscle strié et le déficit la pression intraluminaire notamment la diminution de pression dans l'urètre post-prostatique sont responsables d'une augmentation majeure du risque d'ITU avec une prévalence qui passe de moins de 1% chez le chat sain à 25% à 30% chez le chat uréthrostomisé (OSBORNE *et al.*, 1996). 23 % des chats ayant subi cette intervention chirurgicale présentent une cystite bactérienne asymptomatique, ce qui est significativement plus important que pour ceux n'ayant pas subi d'intervention.

Cependant quelques précautions doivent être prises face à l'analyse de ces chiffres. Les chats subissant une uréthrostomie sont généralement atteints d'une ABAU obstructive pour laquelle le traitement médical est insatisfaisant, par conséquent en préopératoire l'animal peut être porteur d'ITU du fait d'un sondage urétral à demeure notamment : cela représente 40% des cas selon une étude de 1978 (C. SMITH & SCHILLER, 1978). De plus l'acte chirurgical peut induire l'installation d'ITU : selon cette même étude dans 26% des cas, mais ces chiffres doivent être revus à la baisse de nos jours. Il est important de ne pas sonder l'animal en postopératoire comme cela était décrit dans d'ancienne technique chirurgicale, car ce sondage induit des infections et des sténoses urétrales (50% des cas) (C. SMITH *et al.*, 1981; C. SMITH & SCHILLER, 1978). Par là même, une étude plus récente montre que sur un chat sain l'uréthrostomie correctement réalisée n'est pas un facteur prédisposant aux ITU, le risque d'apparition est augmenté sur les chats déjà prédisposés par une atteinte urinaire sous-jacente (GRIFFIN & GREGORY, 1992).

Ainsi l'uréthrostomie est bien un facteur prédisposant mais la proportion de chat uréthrostomisés ayant une ITU reste incertaine : au plus un quart des chats ayant subi l'intervention sera atteint d'infection urinaire. Du fait du caractère asymptomatique de la bactériurie, il faut réaliser des contrôles réguliers des chats uréthrostomisés.

1.4.3 Modifications de l'urothélium : néoplasie

L'agencement de l'épithélium urinaire ou urothélium constitue une barrière de protection contre l'infection, c'est pourquoi il est important d'étudier les facteurs entraînant la désorganisation de ce moyen de défense. Les urocultures sont positives dans plus de la moitié des cas de néoplasie vésicale (SCHWARZ *et al.*, 1985). Dans une étude 6 chats atteints de carcinome des cellules transitionnelles sur 8 avaient une ITU (H. WILSON *et al.*, 2007). Le carcinome des cellules transitionnelles, tumeur vésicale la plus fréquemment identifiée, en modifiant la structure de la muqueuse vésicale et en empêchant la miction complète provoque une baisse des défenses du tractus urinaire. La présence de cette tumeur expose donc l'individu atteint au développement d'une infection secondaire.

1.4.4 Cas particulier du sondage urinaire

Le sondage urinaire est un acte traumatique, il peut donc créer des lésions de l'urothélium et comme vu précédemment induire des ITU. Le sondage urinaire peut également provoquer des infections urinaires soit par introduction de germes dans un environnement stérile au moment du sondage, soit par migration des germes le long de la surface du cathéter utilisé. Il est pratiqué soit dans un but diagnostique, soit dans un but thérapeutique. Chez le chat, le sondage à demeure est utilisé dans les cas d'obstruction urétrale ou en cas de déficit neurologique.

1.4.4.1 Sondage urétral

Le sondage urinaire ou un examen endoscopique crée des voies d'entrées pour les agents infectieux d'une part, mais peut aussi favoriser leur développement en lésant les tissus. La durée de ces procédures a elle aussi une influence sur l'apparition d'ITU (LEES, 1996). Le sondage à demeure augmente nettement le risque d'apparition de cystite bactérienne, peut aggraver une cystite préexistante et induit une infection persistant plus longtemps (C. SMITH *et al.*, 1981). Le cathétérisme prédispose aussi aux infections récurrentes (LULICH & OSBORNE, 2004).

Néanmoins chez le chien, il est montré que si le sondage urinaire est réalisé dans des conditions de stérilité et maintenu en place en circuit fermé, il y a peu de risque d'apparition d'infection pour un sondage en place depuis 3 jours ou moins de 3 jours (SMARICK *et al.*, 2004). Chez les carnivores, un sondage de moins de trois jours entraîne peu d'ITU, mais après 4 jours la moitié des animaux sondés développe une ITU (BARSANTI *et al.*, 1985). Ainsi lors de sondage pour prélèvement, il n'y a pas d'induction d'ITU tant que l'asepsie est respectée (LEES *et al.*, 1984).

L'épithélium urétral est irrité par le sondage qui crée une inflammation, l'épithélium revient à son état normal seulement 6 semaines après retrait de la sonde (C. SMITH & SCHILLER, 1978). Ainsi la prédisposition aux infections est de longue durée.

Par ailleurs les femelles sont plus sensibles que les mâles et le sondage induit plus facilement une infection chez ces dernières (BIERTUEMPFEL *et al.*, 1981).

1.4.4.2 Sonde de cystostomie à demeure

Les infections urinaires sont très fréquentes lors de sondage urinaire par cystostomie chez le chien et le chat (BECK *et al.*, 2007; WILLIAMS & WHITE, 1991). Ce sondage consiste en la création d'une brèche dans la vessie et la paroi abdominale et à les mettre en communication par le biais d'une sonde. Il est indiqué dans le cadre d'une ABAUF préexistante avec défaut de vidange vésicale, par conséquent le terrain est généralement favorable aux ITU avant l'intervention. L'acte chirurgical étant réalisé dans des conditions d'asepsie et un système de collecte stérile est ajouté, l'apparition d'ITU est donc surtout reliée à la formation d'un biofilm sur la sonde ou par l'existence d'un volume résiduel d'urine dans la vessie important. En général, la guérison est facilement obtenue et l'infection ne persiste pas.

Le sondage par cystostomie chez l'homme induit deux fois moins d'infection qu'un sondage urétrale à demeure, chez l'animal le sondage par cystostomie est assez bien toléré. Il est préférable d'utiliser une sonde de moins de 4 cm de long et possédant une valve anti-retour (STIFFLER *et al.*, 2003).

1.4.5 Modifications de la composition de l'urine

La baisse du pouvoir antibactérien de l'urine a un effet permissif sur les infections du tractus urinaire.

1.4.5.1 La glycosurie

Observée lors de diabète sucré principalement, la présence de glucose dans les urines ou glycosurie constitue un milieu favorable à la multiplication bactérienne. En effet le glucose constitue d'une part un nutriment essentiel à la croissance bactérienne et entraîne d'autre part la diminution du chimiotactisme neutrophilique.

13% des chats diabétiques développent une ITU avec des signes cliniques associés pour moins de la moitié d'entre eux. De même chez le chien, en cas de diabète sucré les chiens font plus d'ITU (42%) et les signes cliniques sont présents dans moins de 5% des cas (FORRESTER *et al.*, 1999). Cela peut être expliqué par la glycosurie, promotrice de croissance bactérienne et inhibitrice des défenses immunitaires.

Cependant l'étude de Forrester montre qu'il n'y a pas d'association entre glycosurie et augmentation de l'incidence d'ITU chez le chien (FORRESTER *et al.*, 1999). Dans le même sens, si in vitro on montre que la croissance d'*Escherichia coli* est amplifiée dans de l'urine glucosée, la glycosurie n'est pourtant pas identifiée comme la cause prédisposant les diabétiques aux ITU (BAILIFF *et al.*, 2006). Néanmoins chez l'homme une corrélation positive a pu être objectivée chez les diabétiques entre la glycosurie et un risque augmenté d'ITU (HESS *et al.*, 2000).

En conclusion, le diabète constitue bel et bien un facteur de risque d'infection du tractus urinaire chez le chat mais le mécanisme responsable de l'augmentation du risque d'infection reste incertain, notamment l'implication de la glycosurie.

1.4.5.2 La polyurie

On sait que la concentration importante de l'urine chez le chat est un facteur protecteur contre les infections du tractus urinaire, c'est pourquoi la polyurie en faisant chuter cette concentration est jugée comme facteur prédisposant aux ITU. La polyurie appartient au tableau clinique de nombreuses pathologies, chez le chat nous retiendrons essentiellement l'insuffisance rénale chronique (IRC), le diabète sucré et l'hyperthyroïdie.

Chez le chat, 17% des insuffisants rénaux chroniques, 13% des diabétiques, 22% des hyperthyroïdiens présentent une bactériurie significative alors que seul 5% des chats présentés pour affection du bas appareil urinaire sont atteints d'ITU. De plus, la fluidothérapie, augmentant la diurèse, est rapportée comme facteur de risque d'ITU (BARSANTI *et al.*, 1994).

Pourtant deux études récentes chez le chat et le chien montrent que la baisse de densité urinaire n'est pas significativement corrélée à la positivité de l'uroculture, il doit donc exister d'autres causes faisant que ces maladies prédisposent aux ITU (BAILIFF *et al.*, 2008; FORRESTER *et al.*, 1999).

Pour conclure, chez le chat il n'est pas certain que la polyurie seule soit un facteur prédisposant aux ITU.

1.4.6 Altération des défenses immunitaires

En cas de diabète sucré, d'excès de glucocorticoïdes, de FIV (Virus de l'Immunodéficience Féline), la baisse des défenses immunitaires peut permettre le développement d'une ITU (BARTGES, 2004).

1.4.6.1 L'insuffisance rénale chronique : IRC

Chez l'homme, les toxines urémiques ont un effet délétère sur les défenses entraînant une augmentation de l'incidence des infections, de la morbidité et de la mortalité (DAVIDSON *et al.*, 1992). Cependant en cas d'IRC chez le chat, il est montré que l'urémie et la créatinémie n'ont pas d'influence significative (FREITAG *et al.*, 2006). Il n'y a donc pas d'analogie entre l'homme et le chat ici.

1.4.6.2 Le diabète sucré

Comme vu précédemment la sensibilité des diabétiques à la colonisation bactérienne peut être causée autrement que par la glycosurie par la diminution de l'activité bactéricide des neutrophiles, des anomalies de l'immunité cellulaire, et la hausse des capacités d'adhésion des cellules épithéliales vésicales. Chez l'homme, on pense qu'un dysfonctionnement leucocytaire est une des explications de la grande incidence des ITU chez les diabétiques. Chez l'homme le diabète accroît également le risque de pyélonéphrite (MAYER-ROENNE *et al.*, 2007). Chez le chien il a été démontré que lors de diabète sucré non contrôlé il se produit une baisse d'adhérence des neutrophiles responsable d'une plus grande susceptibilité aux infections (HESS *et al.*, 2000). Le diabète sucré augmente la sensibilité aux ITU fongiques chez le chat (LULICH & OSBORNE, 1996). Or ces infections nécessitent une plus forte inhibition des défenses de l'hôte que les infections bactériennes d'où l'idée que la glycosurie seule ne peut expliquer la forte incidence des ITU chez le chat.

1.4.6.3 L'hyperthyroïdie

Les chats hyperthyroïdiens sont plus sujets aux ITU, mais le mécanisme induisant cette prédisposition n'est pas clair. La baisse de densité urinaire en cas de polyurie ne semble pas induire d'infection. L'insuffisance rénale masquée par l'augmentation de filtration glomérulaire pourrait être un facteur entrant en jeu dans la pathogénèse des ITU. Une diminution des défenses immunitaires pourrait être incriminée. Chez l'homme et le rat, des études ont été menées dans le but de vérifier cette hypothèse ; cependant il n'a été mis en évidence ni d'association entre l'hyperthyroxinémie et un déficit immunitaire, ni d'association entre l'hyperthyroxinémie et l'augmentation du taux d'infections (HESS *et al.*, 2000).

1.4.6.4 L'immunodéficience viro-induite

Chez l'homme, un désordre immunitaire peut entraîner une modification de la paroi vésicale et des propriétés antimicrobiennes de l'urine (KALKSTEIN *et al.*, 1999b). Ici encore, une déficience des défenses de l'hôte entraîne une prédisposition aux ITU. Chez le chat il convient donc de s'intéresser aux rétrovirus fortement présents dans cette espèce et d'observer leur éventuelle implication dans les infections du tractus urinaire.

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) a été étudié dans cet objectif. Cependant il n'a pas été démontré d'association entre infection du tractus urinaire et séropositivité au FIV (BARSANTI *et al.*, 1996).

1.4.7 Médicaments induisant des infections du tractus urinaire

1.4.7.1 L'hypercortisolisme

Les corticoïdes, anti-inflammatoires stéroïdiens, diminuent les défenses de l'hôte par leur action immunosuppressive. Il est admis que le syndrome de Cushing ou hypercorticisme est souvent compliqué d'ITU. Chez le chien, l'administration de corticoïdes à long-terme est prouvée comme étant un facteur prédisposant aux ITU quelque soit le protocole (18% à 39% des cas) (IHRKE *et al.*, 1985; TORRES *et al.*, 2005). De plus la bactériurie est presque systématiquement asymptomatique du fait de l'absence d'inflammation (TORRES *et al.*, 2005).

Les corticoïdes pourraient également avoir une influence sur les propriétés antimicrobiennes de l'urine en se concentrant dans celle-ci : c'est la cortisolurie. Chez le chat, l'hyperthyroïdie est associée à une augmentation du ratio cortisol urinaire sur créatinine urinaire et ce haut taux de corticoïdes dans l'urine augmenterait le risque d'ITU (DELANGE *et al.*, 2004).

1.4.7.2 La chimiothérapie

Si la corticothérapie constitue un facteur prédisposant aux ITU, il est évident qu'une immunosuppression aussi puissante que celle infligée lors de chimiothérapie soit un facteur prédisposant aux ITU bactériennes comme fongiques (LULICH & OSBORNE, 1996).

1.4.7.3 L'antibiothérapie

L'antibiothérapie n'est pas sélective, elle modifie donc la flore commensale et protectrice du tractus urinaire. La destruction de ce moyen de défense augmente le risque de colonisation de l'appareil urinaire.

Chez l'homme, il est montré que les patients traités par des anti-infectieux présentent moins d'épisodes de bactériurie mais plus d'infections cliniques que ceux sans traitement (BAKKE & VOLLSET, 1993). Dans le même sens chez les chats atteints d'ITU, il est prouvé que dans 50% des cas ces chats avaient déjà subi un premier épisode d'ABAUF avec le plus souvent mise en place d'une antibiothérapie (GERBER *et al.*, 2005).

L'antibiothérapie prédispose également à la colonisation fongique du fait de la baisse du pouvoir compétitif bactérien (LULICH & OSBORNE, 1996).