


Pourquoi l'urine est-elle normalement stérile?

Reto Krapf

Que l'urine soit normalement stérile est un fait remarquable au vu de la colonisation de l'urètre par des bactéries. Plusieurs facteurs y contribuent: la clairance mécanique par le jet urinaire, la désquamation des cellules urothéliales colonisées, les protéines agrégeant les bactéries (par ex. mucoprotéine de Tamm-Horsfall) et naturellement l'immunité congénitale («innate») assurée par les macrophages et les leucocytes, sans oublier – en cas d'infection – les mécanismes d'adaptation immunitaire (lymphocytes effecteurs et anticorps).

On a observé, en expérimentation animale, qu'après inoculation de la vessie, un pourcentage certes faible de bactéries mais tout de même significatif pour une future infection, reste adhérent à l'urothélium, et cela malgré l'élimination par le jet urinaire, mais que ces bactéries semblent pouvoir être détruites en quelques minutes par les cellules urothéliales. D'où l'hypothèse, née il y a bientôt 40 ans déjà, que l'urothélium était capable de synthétiser et de sécréter des substances bactéricides [1, 2].

L'existence de telles substances a été démontrée ces dernières années. Il s'agit de deux groupes de peptides, à savoir les *défensines* et les *cathélicidines* (tab. 1 ). Ces peptides peuvent être sécrétés non seulement par les macrophages, les lymphocytes et les neutrophiles circulants, mais aussi – et c'est là toute leur particularité – par les cellules épithéliales des tractus gastro-intestinal, respiratoire et même urinaire.

Ce groupe de peptides joue un rôle important dans l'immunité muqueuse. Il a pu être démontré que les défensines remplissent une fonction anti-infectieuse capitale au niveau des tractus respiratoire et urogénital. Chromek et al. [3] se sont intéressés de près à l'autre groupe de ces peptides bactéricides, à savoir les cathélicidines. Ils ont pu prouver, dans une série d'expériences, que les cellules urothéliales expriment effectivement des cathélicidines, et qu'une contamination bactérienne provoque une sécrétion rapide de ces peptides en l'espace de

quelques minutes. Les cathélicidines peuvent tuer les *Escherichia coli* uropathogènes de manière aussi efficace qu'expéditive. Ainsi, l'observation que les souches d'*Escherichia coli* provoquant des infections urinaires invasives (pyélonéphrite) sont relativement résistantes aux cathélicidines est pathogénétiquement intéressante. Les cathélicidines sont donc exprimées par l'urothélium dont les cellules peuvent rapidement augmenter leur production de cathélicidine en cas de contamination/infection, et donc détruire les bactéries localement. Cela correspond, si l'on veut, à la première phase épithéliale de la production de cathélicidine. Ce n'est qu'ensuite, si les défenses épithéliales ne suffisent pas, que commence la seconde phase, durant laquelle la cathélicidine provient des macrophages/leucocytes interstitiels.

Les produits antimicrobiens de l'urothélium, défensines et cathélicidines, ont donc une importance capitale pour la stérilité de l'urine. De ces résultats découlent toute une série de questions:

- Dans quelle mesure y a-t-il une production insuffisante de défensine/cathélicidine chez les patients ayant des infections urinaires à répétition?
- Ces molécules peuvent-elles être synthétisées et administrées pour la prévention et le traitement des infections urinaires?

Fait intéressant, la production de cathélicidines est contrôlée par la vitamine D. Je l'ai déjà signalé dans un précédent éditorial [4]. Il y a donc une interaction entre la vitamine D et l'immunité primaire assurée par les cathélicidines contre les infections bactériennes de la peau et des muqueuses. Cette constatation entraîne à son tour des questions intéressantes sur ses conséquences cliniques. Il serait notamment intéressant de mettre en corrélation la tendance aux infections des personnes âgées avec leur absorption de vitamine D, ou d'étudier si un apport de vitamine D (éventuellement par des analogues non calcémiques de dernière génération) stimule la production de ces peptides microbicides par les cellules cutanées et muqueuses, et pourrait ainsi améliorer la protection contre les infections urogénitales, respiratoires et gastro-intestinales.

Tableau 1. Défensines et cathélicidines: caractéristiques de ces peptides épithéliaux bactéricides.

Défensines
Produites dans les macrophages, lymphocytes et cellules épithéliales des muqueuses
Sécrétion constitutive et induite (substances bactériennes exogènes)
Eléments de l'immunité congénitale («innate»)
Stimulent la réponse immune (stimulation de l'immunité adaptative)
Gènes multiples des défensines (bêta-défensine 1 dans le tractus urogénital)
Cathélicidines
Produites dans les macrophages, neutrophiles circulants et cellules épithéliales des muqueuses
Sécrétion constitutive et induite (substances bactériennes exogènes)
Un seul gène, deux produits peptidiques après scission extracellulaire: LL-37 et cathéline

Références

- 1 Norden CW, Green GM, Kass EH. Antibacterial mechanisms of the urinary bladder. *J Clin Invest.* 1968;47:2689–700.
- 2 Ding M. Nephrology beyond JASN. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3267–72.
- 3 Chromek M, Slamova Z, Bergamn P, Kovacs L, Podracka L, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med.* 2006;12:636–40.
- 4 Krapf R. Voilà pourquoi les sanatoriums étaient (probablement) efficaces dans le traitement de la tuberculose. *Forum Med Suisse.* 2006;6(27-28):641.