

# Item 28

## Infection urinaire et grossesse

- I. Pour comprendre
- II. Étiopathogénie
- III. Colonisation urinaire gravidique
- IV. Cystite aiguë gravidique
- V. Pyélonéphrite aiguë gravidique

### Situations de départ

- 44 Hyperthermie/fièvre.
- 96 Brûlure mictionnelle.
- 98 Contractions utérines chez une femme enceinte.
- 99 Douleur pelvienne.
- 103 Hématurie.
- 178 Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique.
- 186 Analyse de la bandelette urinaire.
- 186 Syndrome inflammatoire aigu ou chronique.
- 189 Analyse d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).
- 216 Anomalie des leucocytes.
- 223 Interprétation d'un hémogramme.

### Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Physiopathologie	Facteurs favorisant les infections urinaires gravidiques	Connaître les facteurs favorisant les infections urinaires en cours de grossesse
A	Physiopathologie	Germes incriminés dans les infections urinaires gravidiques	Connaître les germes impliqués dans les infections urinaires en cours de grossesse
A	Définition	Colonisation urinaire gravidique (définition)	Connaître la définition de la colonisation urinaire gravidique (et la distinguer de la cystite aiguë gravidique)
A	Prise en charge	Colonisation urinaire gravidique (principe du dépistage et traitement)	Connaître les principes du traitement de la colonisation urinaire gravidique
A	Contenu multimédia	Traitement recommandé pour une colonisation urinaire gravidique	Connaître les traitements recommandés dans la colonisation urinaire gravidique
A	Diagnostic clinique	Cystite aiguë gravidique (clinique)	Connaître les signes cliniques de la cystite aiguë gravidique
A	Diagnostic biologique	Cystite aiguë gravidique (diagnostic biologique)	Connaître les critères microbiologiques de la cystite aiguë gravidique
A	Prise en charge	Cystite aiguë gravidique (traitement)	Connaître le traitement de première intention de la cystite aiguë gravidique

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic clinique	Pyélonéphrite aiguë gravidique (clinique)	Connaître la clinique dans la pyélonéphrite aiguë gravidique
A	Diagnostic biologique	Pyélonéphrite aiguë gravidique (diagnostic biologique)	Connaître les critères microbiologiques dans la pyélonéphrite aiguë gravidique
B	Prise en charge	Pyélonéphrite aiguë gravidique (traitement)	Connaître le traitement de première intention de la pyélonéphrite aiguë gravidique
B	Examens complémentaires	Indication et non-indication des examens d'imagerie dans les infections urinaires au cours de la grossesse	

### Vignette clinique

Madame B., 32 ans, primigeste à 31 SA, se présente pour des douleurs lombaires associées à une grande fatigue depuis deux jours.

À l'examen clinique, l'utérus est souple et indolore, le col utérin est long et fermé avec une présentation céphalique sollicitant le col. Il n'y a pas d'écoulement anormal au niveau vaginal. Les fosses lombaires sont douloureuses à la percussion et la patiente cote sa douleur à 7/10 à l'échelle visuelle analogique. La pression artérielle est à 120/80 mmHg, le pouls à 90 bpm et la température à 38,6 °C. L'enregistrement tococardiographique montre de petites contractions toutes les trois minutes avec un rythme cardiaque fœtal de base à 150 bpm, normo-oscillé et réactif.

Vous décidez de prélever des hémocultures avec une recherche spécifique de *Listeria monocytogenes*, une numération-formule plaquettaire montrant un taux d'hémoglobine à 115 g/l, une hyperleucocytose à 16 G/l avec 70 % de polynucléaires neutrophiles, un compte plaquettaire à 160 G/l, une CRP à 125 mg/l. La bandelette urinaire révèle la présence d'hémoglobine à une croix, trois croix de leucocyturie et de nitriturie.

Vous faites le diagnostic de pyélonéphrite aiguë gravidique et vous envoyez un prélèvement urinaire pour un ECBU. Vous proposez une hospitalisation même en l'absence de signe de gravité pour commencer un traitement antibiotique IV ciblant prioritairement les bacilles à Gram négatif (en particulier *E. coli*) et pour stopper les contractions utérines. En l'absence d'allergie, vous instaurez un traitement par ceftriaxone (1 g par jour) auquel vous associez un traitement tocolytique IV (atosiban) et antalgique (paracétamol par voie orale).

Sans perception nette des contractions et sans modifications cervicales, une corticothérapie prénatale par bétaméthasone à visée fœtale n'est pas systématique, mais elle pourrait être entreprise sous couverture antibiotique si le risque d'accouchement prématuré était plus important ou en cas de persistance des contractions malgré la tocolyse.

Deux jours après son arrivée, la patiente ne présente plus de douleurs ni de contractions sur l'enregistrement tococardiographique. Elle est apyrétique. La CRP est à 62 mg/l. Une échographie rénale n'a pas révélé d'obstacle sur les voies urinaires ni atteinte parenchymateuse. L'ECBU a confirmé la présence de colibacilles sensibles à l'amoxicilline et les hémocultures sont négatives. Vous prescrivez un relais par voie orale d'amoxicilline 3 g par jour pendant 10 jours et autorisez un retour à domicile. Un ECBU de contrôle est demandé 48 heures après l'arrêt de l'amoxicilline et un ECBU par mois jusqu'à l'accouchement.

## I. Pour comprendre

- A L'infection du parenchyme rénal et des voies excrétrices, traduite par la présence de germes dans les urines, est l'infection la plus fréquente pendant la grossesse (10 % des femmes enceintes). Elle peut être à l'origine de complications materno-fœtales potentiellement graves.

Les formes latentes, asymptomatiques, correspondent à une colonisation pouvant conduire à une infection et justifient un dépistage systématique.

Le diagnostic des infections repose sur l'examen cytobactériologique des urines (ECBU), qui doit être pratiqué rigoureusement.

La prise en charge thérapeutique est urgente pour les formes graves et adaptée pour éviter les complications. Le traitement des infections urinaires est d'abord probabiliste et doit être adapté à l'antibiogramme. En cas de colonisation urinaire gravidique, on n'entreprend pas de traitement probabiliste.

## II. Étiopathogénie

### A. Facteurs favorisants

Ce sont :

- les facteurs mécaniques :
  - compression de la vessie par l'utérus gravide responsable d'une mauvaise vidange vésicale et d'un résidu post-mictionnel ;
  - compression et étirement des uretères qui peut favoriser un reflux vésico-urétéral notamment à droite du fait de la dextroposition utérine en cours de grossesse ;
- les facteurs hormonaux :
  - la progestérone inhibe le péristaltisme des voies urinaires et diminue le tonus sphinctérien urétérovésical, ce qui favorise le reflux et la stagnation des urines ;
  - les œstrogènes sont responsables d'une hyperhémie du trigone, favorisant l'adhérence des germes sur l'urothélium ;
- les facteurs chimiques :
  - alcalinisation des urines ;
  - glycosurie physiologique (par diminution du seuil rénal de réabsorption du glucose) ;
  - augmentation de la pullulation microbienne vulvopérinéale et brièveté de l'urètre féminin ;
- d'autres facteurs favorisants selon le terrain :
  - uropathie sous-jacente organique ;
  - diabète maternel ;
  - antécédent d'infections urinaires.

### B. Germes incriminés

Il peut s'agir :

- de bacilles à Gram négatif : *Escherichia coli* (75 %), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* ou *Enterobacter* ;
- de cocci à Gram positif, plus rarement en cause : entérocoque, streptocoque B, staphylocoque doré.

Chez la femme jeune (enceinte ou non), *E. coli* est résistant dans 25 à 45 % des cas à l'amoxicilline (avec ou sans acide clavulanique) et au sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®) et, dans environ 5 % des cas, aux céphalosporines de troisième génération et aux fluoroquinolones.

### III. Colonisation urinaire gravidique

Elle complique 2 à 10 % des grossesses et peut survenir dès le début de la grossesse. Elle peut évoluer vers une cystite aiguë et/ou une pyélonéphrite aiguë (PNA).

#### A. Définition

- **B** Présence d'une bactériurie asymptomatique.
- **Seuil de bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/ml (quelle que soit la bactérie).**

Il n'y a pas d'influence du taux de leucocytes pour le diagnostic de colonisation urinaire.

#### B. Recherche de facteurs de risques d'infection urinaire

Ce sont :

- une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle (malformation, troubles mictionnels) ;
- un diabète sucré (type 1, type 2 ou gestationnel) ;
- des antécédents de cystite aiguë récidivante ;
- une infection ou une colonisation urinaire.

428

#### C. Principe du dépistage

Il repose :

- chez toutes les femmes enceintes (sans risque spécifique d'infection urinaire) : sur une bandelette urinaire (BU), avec leucocytes et nitrites, tous les mois à partir du 4<sup>e</sup> mois et jusqu'à l'accouchement. En cas de positivité (leucocytes et/ou nitrites), il faut réaliser un ECBU ;
- chez toutes les femmes « à risque » : sur un ECBU dès la première consultation et tous les mois jusqu'à l'accouchement.

#### D. Traitement

Les principes sont les suivants :

- on n'entreprend pas de traitement probabiliste (contrairement aux infections qui sont symptomatiques) : il faut attendre le résultat de l'ECBU et de l'antibiogramme ;
- le traitement ne doit pas être court sauf pour la fosfomycine (effet rémanent) ;
- le risque de PNA gravidique justifie à lui seul le traitement des colonisations urinaires chez toutes les femmes enceintes.

Le traitement recommandé est indiqué dans le **tableau 25.1**.

**Tableau 25.1. A Traitement recommandé pour une colonisation urinaire gravidique.**

L'efficacité de ces traitements est similaire, avec un très faible risque d'effets indésirables notables. Les choix de priorités sont donc hiérarchisés sur la tolérance, notamment digestive, et sur le risque de résistance secondaire.

Ordre de choix	Molécule (DCI)	Posologie	Durée	CI et effets indésirables
1 <sup>re</sup> intention	Amoxicilline	1 g × 3 par jour	7 jours	
2 <sup>e</sup> intention	Pivmécillinam	400 mg × 2 par jour	7 jours	
3 <sup>e</sup> intention	Fosfomycine trométamol	3 g	Prise unique	
4 <sup>e</sup> intention	Triméthoprime	300 mg par jour	7 jours	À éviter avant 10 SA
5 <sup>e</sup> intention	Nitrofurantoïne	100 mg × 3 par jour	7 jours	– CI si insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 45 ml/min – Pas de traitement itératif
	Cotrimoxazole	1 cp. × 2 par jour	7 jours	À éviter avant 10 SA
	Amoxicilline + acide clavulanique	1 g × 3 par jour	7 jours	
	Céfixime	200 mg × 2 par jour	7 jours	
	Ciprofloxacine	500 mg × 2 par jour	7 jours	

CI : contre-indications.

Le suivi comporte :

- ECBU de contrôle 8 à 10 jours après la fin du traitement ;
- ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement ;
- en cas de streptocoque du groupe B (SGB) dans les urines : prévention per-partum identique à celles des patientes porteuses d'un SGB vaginal ;
- règles hygiénodietétiques : boissons abondantes (2 litres par jour), mictions fréquentes et après les rapports sexuels, bonne hygiène périnéale (essuyage d'avant en arrière après la miction).

En l'absence de traitement, deux risques sont redoutés : l'évolution vers une cystite voire une pyélonéphrite aiguë, et la survenue d'une menace d'accouchement prématuré.

## IV. Cystite aiguë gravidique

Elle est fréquente (1 à 2 % des grossesses) et peut se compliquer d'une PNA et d'une menace d'accouchement prématuré.

### A. Clinique

Le diagnostic sera évoqué :

- en présence de signes fonctionnels urinaires :
  - pollakiurie variable, moins significative pendant la grossesse ;
  - brûlure mictionnelle, surtout en fin de miction avec besoin impérieux ;
  - pesanteur pelvienne ;
  - urines troubles ;
  - hématurie possible ;
  - ± contractions utérines ;

- en l'absence de signes évocateurs de pyélonéphrite :
  - apyrexie ;
  - absence de frissons ;
  - absence de douleur lombaire spontanée (sauf en cas de contractions) ;
  - absence de douleur à la palpation des fosses lombaires ;
  - et bilan biologique maternel normal (numération-formule sanguine, CRP, fonction rénale).

## B. Diagnostic biologique

Il repose sur l'ECBU qui doit s'accompagner d'un antibiogramme mais une BU doit déjà être effectuée dans l'urgence.

- **B** Seuil de leucocyturie > 10<sup>4</sup>/ml.
- Et seuil de bactériurie :
  - ≥ 10<sup>4</sup> UFC/ml pour la plupart des bactéries sauf *E. coli* ;
  - ≥ 10<sup>3</sup> UFC/ml pour *E. coli* (et *Staphylococcus saprophyticus*).

## C. Traitement

Il repose sur les principes suivants :

- **traitement probabiliste** à commencer immédiatement (tableau 25.2), dès la BU, pour diminuer le risque de complications ;
- secondairement adapté aux résultats de l'antibiogramme (48 heures en moyenne) ;
- mesures hygiéno-diététiques (cf. III. Colonisation urinaire gravidique).

**Tableau 25.2. A** Traitement probabiliste recommandé à commencer immédiatement pour une cystite aiguë gravidique.

Ordre de choix	Molécule (DCI)	Posologie	Durée	CI et effets indésirables
1 <sup>re</sup> intention	Fosfomycine, trométamol	3 g	Prise unique	
2 <sup>e</sup> intention	Pivmécillinam	400 mg × 2 par jour	7 jours	

CI : contre-indications.

Le traitement de relais à 48 heures après réception de l'antibiogramme est identique à celui de la colonisation urinaire gravidique (sauf que l'on peut utiliser en deuxième intention fosfomycine et pivmécillinam : tableau 25.3).

**Tableau 25.3. A** Traitement recommandé pour une cystite aiguë gravidique après réception de l'antibiogramme.

L'efficacité de ces traitements est similaire, avec un très faible risque d'effets indésirables notables. Les choix de priorités sont donc hiérarchisés sur la tolérance, notamment digestive, et sur le risque de résistance secondaire.

Ordre de choix	Molécule (DCI)	Posologie	Durée	CI et effets indésirables
1 <sup>re</sup> intention	Amoxicilline	1 g × 3 par jour	7 jours	
2 <sup>e</sup> intention	Triméthoprime	300 mg par jour	7 jours	À éviter avant 10 SA

(Suite)

**Tableau 25.3. A Suite.**

Ordre de choix	Molécule (DCI)	Posologie	Durée	CI et effets indésirables
3 <sup>e</sup> intention	Nitrofurantoïne	100 mg × 3 par jour	7 jours	– CI si insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 45 ml/min – Pas de traitement itératif
4 <sup>e</sup> intention	Cotrimoxazole	1 cp. × 2 par jour	7 jours	À éviter avant 10 SA
	Amoxicilline + acide clavulanique	1 g × 3 par jour	7 jours	

CI : contre-indications.

Le suivi est identique à celui d'une colonisation urinaire gravidique (ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement puis ECBU mensuel) avec une attention particulière portée sur le risque de menace d'accouchement prématuré et de PNA.

## V. Pyélonéphrite aiguë gravidique

Elle traduit l'atteinte infectieuse du parenchyme rénal et complique 0,5 à 1 % des grossesses, constituant la première cause de fièvre chez la femme enceinte.

### A. Clinique

La symptomatologie commence brutalement, le plus souvent bruyante, associant :

- fièvre ± frissons ;
- signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures urinaires) ;
- douleur lombaire unilatérale, le plus souvent à droite, avec une douleur provoquée à la palpation de la fosse lombaire et sur le trajet urétéral.

Il existe néanmoins des formes cliniques différentes :

- à début progressif sur quelques jours ;
- dont les signes sont peu intenses : simple fébricule, endolorissement lombaire modéré, vagues brûlures mictionnelles ;
- avec fièvre est isolée, souvent intermittente ;
- avec hématurie fébrile ;
- d'aspects pseudo-appendiculaire, pseudo-cholécystique, pseudo-colitique, surtout lorsqu'existent des signes digestifs d'accompagnement ;
- nécessitant de rechercher des signes de gravité (PNA obstructive, sepsis grave, choc septique) dans tous les cas.

### B. Diagnostic biologique

C'est le même que pour la cystite aiguë gravidique (cf. IV).

Le bilan doit comporter :

- NFS, plaquettes, CRP, fonction rénale, glycémie, qui montre une hyperleucocytose (taux  $\geq 15\,000$  globules blancs/mm<sup>3</sup>) et une augmentation de la CRP ;
- ionogramme sanguin avec créatininémie ;

- trois hémocultures en cas de température > 38 °C ou de frissons, avec recherche de *Listeria monocytogenes* si la BU n'est que faiblement positive ;
- **B** échographie rénale et des voies urinaires avec doppler des jets urétéraux pour éliminer un obstacle sur les voies excrétrices urinaires ou un abcès rénal en cas d'hyperalgie ou de tableau septique important. Un scanner peut être envisagé de manière exceptionnelle en cas de complication.

## C. Traitement

Il repose sur les principes suivants :

- hospitalisation initiale ;
- traitement probabiliste à instaurer en urgence (tableau 25.4), dès la BU ou l'ECBU (culture), secondairement adapté aux résultats de l'antibiogramme (48 heures en moyenne, cf. infra). En présence de signes de gravité : sepsis grave, choc septique, indication de drainage (chirurgical ou radio-interventionnel) ou de levée d'obstacle (risque d'aggravation du sepsis en peropératoire), le traitement probabiliste est différent (tableau 25.5) ;
- surveillance obstétricale :
  - enregistrement tococardiographique fœtal à partir de 26 SA ;
  - évaluation du col utérin ;
  - élimination d'une rupture prématurée des membranes en cas de doute clinique ou biologique ;
- traitement tocolytique et corticothérapie anténatale éventuels en cas de risque d'accouchement prématuré ;
- autres mesures :
  - paracétamol 1 g toutes les 6 heures à visée antalgique et antipyrétique en cas de mauvaise tolérance uniquement ;
  - hydratation maternelle : 2 litres par 24 heures en l'absence d'obstacle ;
  - prévention des complications thromboemboliques : bas de contention ;
  - règles hygiénodietétiques ;
  - ECBU de contrôle systématique.

432

**Tableau 25.4. **B** Traitement probabiliste recommandé à commencer en urgence pour une PNA gravidique en absence de signes de gravité.**

Ordre de choix	Molécule (DCI)	Posologie	Commentaires
1 <sup>re</sup> intention	C3G IV : – Céfotaxime – Ceftriaxone	– 1 à 2 g/8 heures – 1 g/24 heures	– Efficace sur la plupart des entérobactéries communautaires – Excellente tolérance
Si allergie aux C3G	Aztréonam	1 g/12 heures	Uniquement en milieu hospitalier
	Ciprofloxacine	500 mg × 2 par jour	À éviter si traitement par quinolones datant de moins de 6 mois



**Tableau 25.5. B** Traitement probabiliste recommandé à commencer en urgence pour une PNA gravidique en présence de signes de gravité.

Ordre de choix	Molécule (DCI)	Posologie	Commentaires
1 <sup>re</sup> intention	C3G IV : – Céfotaxime – Ceftriaxone + amikacine	– 1 à 2 g/8 heures – 1 g/24 heures + 15 mg/kg/24 heures	L'amikacine est rapidement bactéricide, très efficace sur les entérobactéries en particuliers sur les EBLSE (90 %), synergie avec les C3G Durée de l'amikacine : 3 jours
Si allergie aux C3G	Aztréonam + amikacine	2 g/8 heures + 15 mg/kg/24 heures	
Si risque d'EBLSE	Imipénem + amikacine	500 mg/6 heures + 15 mg/kg/24 heures	– Antécédents ECBU positif à EBLSE < 6 mois ou – Choc septique et $\geq 1$ FDR* d'EBLSE

C3G : céphalosporine de troisième génération ; EBLSE : entérobactérie à bêtalactamase de spectre étendu.

\* Traitement par acide clavulanique, C2G, C3G ou quinolones < 6 mois ; hospitalisation < 3 mois ; voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE.

La réévaluation de l'antibiothérapie à 48 heures après réception de l'antibiogramme est indispensable, afin de ne pas prolonger inutilement une antibiothérapie à large spectre si des alternatives à spectre plus étroit sont possibles. Le relais per os est envisagé au cas par cas en fonction de l'évolution clinique et biologique. En l'absence d'amélioration (douleurs, hyperthermie persistante) en dépit d'une antibiothérapie adaptée, il faudra envisager le drainage d'un obstacle, notamment en cas d'infection à *Proteus mirabilis* (rechercher une lithiase phospho-amoniaco-magnésienne). Les antibiotiques recommandés sont :

- en première intention, en cas de souche sensible (le mieux toléré) : amoxicilline ;
- en deuxième intention (équivalents si efficaces) : amoxicilline-acide clavulanique ou céfixime ou ciprofloxacine ou sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter les 2 premiers mois).

La durée totale de traitement est de 10 à 14 jours.

Un ECBU par mois est recommandé jusqu'à l'accouchement.

### Points clés

- **A** Les infections urinaires sont fréquentes : 10 % des femmes enceintes.
- Il peut s'agir de colonisations urinaires asymptomatiques, de cystites ou de pyélonéphrites.
- Le principal risque est celui d'accouchement prématuré (20 %), surtout en cas de PNA.
- Les principaux germes sont des germes : Gram négatif, *Escherichia coli* et, plus rarement, *Proteus mirabilis* (rechercher une lithiase phospho-amoniaco-magnésienne).
- **B** Le traitement de la pyélonéphrite comporte une antibiothérapie par voie IV, puis après 48 heures d'apyrexie durable, un relais per os pendant 2 à 4 semaines.
- En l'absence d'amélioration (douleurs, hyperthermie persistante) en dépit d'une antibiothérapie adaptée, il faut envisager le drainage d'un obstacle.
- Un épisode d'infections urinaires pendant la grossesse impose un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

### Réflexes transversalité

- Item 24 – Principales complications de la grossesse.
- Item 40 – Algies pelviennes chez la femme.
- Item 161 – Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte.
- Item 265 – Lithiase urinaire.

### *Pour en savoir plus*

---

EAU. Guidelines on urological infections, 2015.

[uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf)

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society of Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103–e20.

<https://academic.oup.com/cid/article-pdf/52/5/e103/34128706/ciq257.pdf>

HAS. Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite. Fiche Mémo, novembre 2016.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3283377/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite-fiche-memo](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283377/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite-fiche-memo)

SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point, 2015.

[www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf)

SPILF. Infections urinaires au cours de la grossesse. Recommandations de bonne pratique, mai 2014, mise à jour décembre 2015.

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf>

SPILF. Infections urinaires. Recommandations 2017. *Med Mal Infect* 2018;48(5):327–58.

<https://www.normantibio.fr/media-files/16700/rbp-iu-mmi-2018.48.327.58.pdf>