



**HAL**  
open science

# Les cystites récidivantes : actualisation des recommandations et intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans leur prophylaxie

Justine Pinot

► **To cite this version:**

Justine Pinot. Les cystites récidivantes : actualisation des recommandations et intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans leur prophylaxie. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01318953

**HAL Id: dumas-01318953**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01318953v1>

Submitted on 20 May 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# THÈSE

pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 26/02/2016

par

**Justine PINOT**

Née le 13/11/1989 à Mont-Saint-Aignan



**Les cystites récidivantes :  
actualisation des recommandations et  
intérêt des compléments alimentaires à base  
de canneberge dans leur prophylaxie.**

Président du jury : Monsieur le Docteur Gilles GARGALA

Membres du jury : Madame le Docteur Christine THARASSE  
Madame le Docteur Marie Laure GROULT  
Madame le Docteur Annie LEFEVRE - SCelles

## Remerciements

---

*Je tiens à exprimer tout d'abord mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.*

*Un grand merci à Madame Christine THARASSE, Maitre de conférence de l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen, d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagnée dans mon projet pour le mener à terme. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir si bien entourée et soutenue notamment dans les moments de doute. Votre écoute, votre gentillesse ainsi que votre grande disponibilité pour des relectures attentives et des conseils éclairés m'ont été très précieuses.*

*Merci à Monsieur Gilles GARGALA, Docteur en médecine et Maitre de conférence de l'UFR de médecine-pharmacie de Rouen, de me faire l'honneur de présider la soutenance de ma thèse et d'avoir accepté d'examiner mon travail.*

*Merci à Madame Marie-Laure GROULT, Maitre de conférence à l'UFR de médecine-pharmacie d'avoir accepté d'évaluer mon mémoire et de faire partie de mon jury de thèse.*

*Merci à Madame Annie LEFEVRE-SCELLES, docteur en pharmacie de me faire l'honneur et le grand plaisir d'être présente aujourd'hui. Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour l'expérience et les connaissances que vous m'avez transmises et le temps que vous avez consacré à ma formation.*

*Votre vision et votre amour du métier ainsi que vos riches qualités humaines sont un exemple pour moi et me serviront tout au long de l'exercice de ma profession.*

*A mes parents,*

*Merci de m'avoir laissé le libre choix de mes études, de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mon parcours,*

*Merci pour tout ce que vous avez su m'apporter et me donner,*

*Merci pour votre présence, votre confiance et votre amour sans cesse renouvelés.*

*A mes sœurs et mes charmants beaux-frères,*

*Merci pour votre soutien, vos encouragements et toutes les attentions chaleureuses dont vous avez su m'entourer.*

*A ma famille et plus particulièrement Christine, ma marraine qui m'a insufflé le désir de devenir pharmacien et qui m'a confortée dans cette voie.*

*A Camille et Anne- Laure,*

*Pour les précieux conseils et le réconfort que j'ai su trouver auprès de vous.*

*A mes amis de pharmacie et d'ailleurs,*

*Pour tous les bons moments partagés ensemble et pour tous ceux à venir.*

*A Simon et à nos projets,*

*Pour son soutien, sa patience ainsi que sa présence discrète à mes côtés tout au long de ce travail. Merci pour tout.*

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES –PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale



Mr Pierre **VERA**

CB Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN**

HB Service Santé Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK**

HCN Gynécologie obstétrique

Mr Olivier **VITTECOQ**

HB Rhumatologie

Mr Jacques **WEBER**

HCN Physiologie

## MAITRESDECONFERENCEDESUNIVERSITES-PRATICIENSHOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel <b>MARION-LETELLIER</b>	UFR	Physiologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine <b>RONDANINO</b>	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

## PROFESSEURAGREGEOUCERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b>	Statistiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine **DAHOT**

Bactériologie

### **ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES AMI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine Générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE AMI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRESDECONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)



**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

## Table des matières

---

<b>Table des illustrations</b>	<b>23</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>27</b>
<b>Introduction</b>	<b>29</b>
<b>1<sup>ère</sup> PARTIE : Généralités relatives aux cystites</b>	<b>31</b>
<b>1. Rappels anatomiques et physiologiques</b>	<b>32</b>
1.1 Le rein	33
1.2 Les voies urinaires :	35
<b>2. Définitions et tableau clinique de la cystite</b>	<b>37</b>
<b>3. Classification des cystites</b>	<b>38</b>
3.1 Cystite aiguë simple	38
3.2 Cystite à risque de complication	38
3.3 Cystite récidivante	39
<b>4. Epidémiologie</b>	<b>40</b>
<b>5. Physiopathologie</b>	<b>41</b>
5.1 Uropathogènes	41
5.2 Modes de pénétration	42
5.2.1 La pénétration par voie ascendante	42
5.2.2 La pénétration hématogène	43
5.2.3 La pénétration iatrogène ou nosocomiale	43
5.3 Mécanismes de défense de l'organisme	44
5.3.1 Composition de l'urine et flore commensale	44
5.3.2 Miction et vidange vésicale	45
5.3.3 Couche de mucopolysaccharides	45
5.3.4 La protéine Tamm-Horsfall ou uromucoïde	45
5.3.5 Anticorps Ig A	46
5.3.6 Réaction inflammatoire	46
5.3.7 Réaction immunitaire	47

<b>5.4</b>	<b>Pouvoir pathogène</b>	<b>47</b>
5.4.1	Adhérence bactérienne	47
5.4.2	Constitution d'un biofilm	49
5.4.3	Mécanismes d'acquisition du fer	49
5.4.4	Facteurs antigéniques	50
5.4.5	Autres facteurs présumés	51
<b>6.</b>	<b>Profil de résistance d'<i>E. coli</i> aux antibiotiques</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Outils diagnostiques des cystites</b>	<b>56</b>
<b>7.1</b>	<b>Bandelette urinaire</b>	<b>56</b>
7.1.1	Conditions de prélèvement	57
7.1.2	Examens réalisés	58
7.1.3	Interprétation	59
7.1.4	Intérêts	59
7.1.5	Limites	59
<b>7.2</b>	<b>ECBU</b>	<b>60</b>
7.2.1	Conditions de prélèvement	61
7.2.2	Conditions de transport et de conservation	61
7.2.3	Examen direct	62
7.2.4	Culture de l'urine et interprétation des résultats	63
<b>7.3</b>	<b>Diagnostic différentiel de la cystite aiguë</b>	<b>64</b>
<b>7.4</b>	<b>Conduite diagnostique à tenir</b>	<b>65</b>
7.4.1	Suspicion de cystite aiguë simple	65
7.4.2	Suspicion de cystite à risque de complication	66
7.4.3	Cystite récidivante	66
<b>8.</b>	<b>Prise en charge thérapeutique des cystites</b>	<b>67</b>
<b>8.1</b>	<b>Antibiothérapie</b>	<b>67</b>
<b>8.2</b>	<b>Objectifs et critères de choix des antibiotiques</b>	<b>67</b>
<b>8.3</b>	<b>Antibiotiques proposés</b>	<b>68</b>
8.3.1	Fosfomycine-trométamol	68
8.3.2	Béta -lactamines et apparentés	69
8.3.3	Fluoroquinolones	70
8.3.4	Nitrofurantoïne	71
8.3.5	Triméthoprim (TMP) et Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)	73
<b>8.4</b>	<b>Nouveaux schémas thérapeutiques</b>	<b>73</b>

8.5	Suivi et surveillance	76
<b>2<sup>ème</sup> PARTIE : Cas particulier des cystites récidivantes</b>		<b>78</b>
<b>1.</b>	<b>Facteurs de risque</b>	<b>79</b>
1.1	<b>Facteurs intrinsèques</b>	<b>79</b>
1.1.1	Facteurs anatomiques	79
1.1.2	Facteurs génétiques	80
1.1.3	Facteurs hormonaux	80
1.2	<b>Facteurs comportementaux</b>	<b>81</b>
1.2.1	Activité sexuelle	81
1.2.2	Contraception	82
1.2.3	Apport hydrique et miction	82
1.2.4	Hygiène	83
1.2.5	Habitudes vestimentaires	83
1.2.6	Troubles du transit	84
1.2.7	Stress	84
1.2.8	Déficit en vitamine D	85
1.2.9	Obésité	85
1.3	<b>Facteurs iatrogènes</b>	<b>85</b>
1.3.1	Sondage urinaire	85
1.3.2	Médicaments	86
1.4	<b>Facteurs pathologiques</b>	<b>86</b>
<b>2.</b>	<b>Hypothèses de prédisposition</b>	<b>88</b>
2.1	<b>Hypothèses physiologiques</b>	<b>88</b>
2.1.1	Constitution de biofilms intracellulaires	88
2.1.2	Réceptivité des cellules épithéliales accrues	89
2.1.3	Activité antibactérienne de l'épithélium	90
2.2	<b>Hypothèses immunologiques</b>	<b>90</b>
2.2.1	Modification de l'immunité vaginale	90
2.2.2	Défaut de conversion des LT	90
2.2.3	Polymorphisme du TLR	91
2.2.4	Variabilité du récepteur de l'IL8	91
2.3	<b>Hypothèses génétiques</b>	<b>91</b>
2.3.1	Facteur héréditaire	91
2.3.2	Phénotype non sécréteur et groupe sanguin B	92

2.3.3	Incidence des IU avec l'âge	92
<b>3.</b>	<b>Diagnostic clinique et examens complémentaires</b>	<b>93</b>
<b>4.</b>	<b>Prise en charge des cystites récidivantes</b>	<b>96</b>
<b>4.1</b>	<b>Traitement prophylactique non-antibiotique</b>	<b>96</b>
4.1.1	Mesures hygiéno-diététiques	96
4.1.2	Phytothérapie	97
4.1.3	Compléments alimentaires	98
4.1.3.1	Les probiotiques	98
4.1.3.2	L'acide ascorbique	99
4.1.3.3	Les sels de méthénamine	100
4.1.4	Cas des femmes ménopausées : les oestrogènes	100
4.1.5	Alternatives en cours d'études	102
4.1.5.1	Vaccination	102
4.1.5.2	Inhibiteurs de l'adhésion	104
4.1.5.3	D – mannose	104
4.1.5.4	Acide hyaluronique et sulfate de chondroïtine	105
4.1.5.5	Héparine	106
4.1.5.6	Acupuncture	106
4.1.5.7	La crénothérapie	107
<b>4.2</b>	<b>Traitement antibiotique curatif initié par la patiente</b>	<b>108</b>
4.2.1	Principe	108
4.2.2	Conditions de recours à cette stratégie	108
4.2.3	Schéma thérapeutique	109
4.2.4	Avantages	109
4.2.5	Inconvénients	110
4.2.6	Suivi médical	110
<b>4.3</b>	<b>Traitement antibiotique prophylactique : continu ou discontinu</b>	<b>110</b>
4.3.1	Prophylaxie au long cours ou continue	113
4.3.2	Prophylaxie post-coïtale ou discontinu	116
<b>4.4</b>	<b>Perspectives thérapeutiques à l'étude</b>	<b>119</b>

### **3<sup>ème</sup> PARTIE : La canneberge : étude comparative et critique des compléments alimentaires disponibles sur le marché 120**

<b>1.</b>	<b>Généralités sur la canneberge</b>	<b>121</b>
1.1	Histoire	121
1.2	Description botanique	125
1.3	Culture et production	127

<b>1.4</b>	<b>Composition chimique</b>	<b>131</b>
1.4.1	Partie de la plante utilisée	135
<b>1.5</b>	<b>Activité pharmacologique</b>	<b>135</b>
1.5.1	Action préventive sur les infections urinaires	135
1.5.2	Action antibactérienne au niveau de la plaque dentaire	138
1.5.3	Action sur le système cardiovasculaire	139
1.5.4	Action préventive des ulcères gastriques	139
1.5.5	Action anti-oxydante	139
1.5.6	Action anti-cancer	139
<b>1.6</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>140</b>
<b>1.7</b>	<b>Contre-indications et précautions d'emploi</b>	<b>140</b>
<b>1.8</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b>	<b>142</b>
<b>2.</b>	<b>Les compléments alimentaires à base de canneberge</b>	<b>142</b>
<b>2.1</b>	<b>Les compléments alimentaires</b>	<b>142</b>
2.1.1	Définition	143
2.1.2	Réglementation et allégations	143
<b>2.2</b>	<b>Recommandations des autorités sanitaires sur les compléments alimentaires à base de canneberge</b>	<b>144</b>
2.2.1	Etat des lieux jusqu'en 2011	145
2.2.2	Cadre réglementaire actuel	145
<b>2.3</b>	<b>Critères d'exigence concernant les compléments alimentaires à base de canneberge</b>	<b>148</b>
2.3.1	Exigence sur la plante	148
2.3.2	Exigence sur le principe actif	148
2.3.3	Forme pharmaceutique	150
2.3.4	Dosage optimal	150
2.3.5	Méthode de dosage des proanthocyanidines	154
2.3.6	Durée de la cure de canneberge	157
<b>2.4</b>	<b>Caractéristiques des principaux compléments alimentaires et des dispositifs médicaux disponibles en pharmacie</b>	<b>157</b>
<b>3.</b>	<b>Etude comparative et critique</b>	<b>161</b>
<b>3.1</b>	<b>Statut réglementaire : cas des dispositifs médicaux</b>	<b>161</b>
<b>3.2</b>	<b>Posologie et dosage en PAC</b>	<b>162</b>
<b>3.3</b>	<b>Méthode de dosage</b>	<b>164</b>
<b>3.4</b>	<b>Cas particulier du complément alimentaire Urell ®</b>	<b>166</b>

<b>3.5</b>	<b>Intérêt des composants naturels associés à la canneberge dans les compléments alimentaires</b>	<b>167</b>
3.5.1	Les plantes	167
3.5.2	La propolis	170
3.5.3	Les Vitamines : C et D	171
3.5.4	Oligoéléments essentiels : Se, Cu, Zn, Cr, Mo	172
3.5.5	Lactobacilles	173
<b>3.6</b>	<b>Durée de la cure</b>	<b>174</b>
<b>3.7</b>	<b>Les formules dites « flash »</b>	<b>175</b>
3.7.1	Composition modifiée	176
3.7.2	Action curative de la canneberge	177
<b>3.8</b>	<b>Discussion</b>	<b>178</b>
<b>3.9</b>	<b>Limites de l'étude</b>	<b>179</b>
	<b>Conclusion</b>	<b>181</b>
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>184</b>

## Table des illustrations

---

### **Table des images :**

**Image 1 :** *E. coli* au microscope électronique à balayage après agrandissement (gauche) et au microscope optique après coloration de Gram (droite)

**Image 2:** Bandelette urinaire

**Image 3:** Interprétation de la bandelette urinaire

**Image 4 :** Culture d' *E.coli* en boîte de Petri

**Image 5 :** Fémibion Flore Intime (Merck) et Gynophilus capsule vaginale (Probionov)

**Image 6 :** Anneau vaginal Estring ®

**Image 7 :** Vaccin oral Uro-Vaxom ®

**Image 8 :** Ialuril ®

**Image 9 :** Préparation du Pemmican « gâteau de survie » par les indiens

**Image 10 :** Portrait d'un indien et de ses peintures de guerre

**Image 11 :** Premiers colons arrivant sur le continent américain

**Image 12 :** Fleur de canneberge



**Image 13** : Planche botanique de *Vaccinium macrocarpon*

**Image 14** : Baie de canneberge fraîche

**Image 15** : Répartition des cultures de canneberge en Amérique du Nord

**Image 16** : Deux exemples de cannebergières

**Image 17** : Exemple de batteurs à œufs (gauche) et regroupement et ramassage des baies de canneberge (droite).

**Image 18** : « Cranberry classic » jus de canneberge commercialisé par la marque Ocean Spray

**Image 19** : Etiquetage du produit B Concept Cranberry® avant (gauche) et après (droite) le 14 décembre 2012

**Image 20** : Microscopie fluorescente extraite de l'étude de Howell

**Image 21** : Le complément alimentaire Cysti'plex ® Santé verte

**Image 22** : Dispositifs médicaux Cys Control Médical ® (Arkopharma) gélules et sachets et Féminabiane CBU ® (Pileje) comprimés

**Image 23** : Complément alimentaire Urell® (Pharmatoka) gélules et sachets

**Image 24** : DUAB ® (Nutrivercell) comprimés et Ergycranberryl ® (Nutergia) sirop

**Image 25** : Les compléments alimentaires Gynélyls® (Léro) et Réducys ® (Granions)

## **Table des tableaux**

**Tableau 1 :** Interprétation de la leucocyturie en fonction du sexe et de l'espèce bactérienne

**Tableau 2 :** Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) de la nitrofurantoïne (Lettre de l' ANSM aux professionnels de santé 01/04/2014)

**Tableau 3 :** Traitement probabiliste recommandé dans la cystite aigüe simple

**Tableau 4 :** Facteurs historiques liés à l'hôte favorisant les cystites récidivantes

**Tableau 5 :** Facteurs liés à l'hôte permettant de reconnaître une IU récidivante à risque de complication

**Tableau 6 :** Indications pour la réalisation d'examens complémentaires dans les IU récidivantes

**Tableau 7 :** Composition en micro et macronutriments dans 100 g de canneberge crue (United State Department of Agriculture USDA)

**Tableau 8 :** Contenu en flavonoïdes des canneberges (source USDA)(138)

**Tableau 9 :** Compléments alimentaires et dispositifs médicaux exclusivement à base de canneberge

**Tableau 10 :** Compléments alimentaires et dispositifs médicaux contenant de la canneberge associée à d'autres composants

**Tableau 11:** Compléments alimentaires et dispositifs médicaux dits " flash"

## **Table des schémas**

**Schéma 1** : Appareil urinaire

**Schéma 2** : Structure d'un néphron

**Schéma 3** : Coupe frontale et partie antérieure de la vessie

**Schéma 4** : Mécanismes à l'origine des récurrences

**Schéma 5** : Mécanisme d'adhérence d'*E. coli* à une cellule hôte

**Schéma 6** : Antigènes de surface d'*E.coli*

**Schéma 7** : Mécanisme de constitution des biofilms intracellulaires

**Schéma 8** : Structure chimique de la proanthocyanidine : dimère A (gauche), dimère B ( droite)

**Schéma 9** : Mécanisme d'anti adhésion de la canneberge par liaison des PAC

## Liste des abréviations

---

### Institution et dispositions légales

<b>AFORCOPI-BIO :</b>	Association de FORMation Continue en Pathologie Infectieuse des BIOlogistes
<b>AFSSA :</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
<b>AFU :</b>	Association Française d'Urologie
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>CA-SFM :</b>	Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
<b>EFSA :</b>	European Food Safety Authority
<b>EUCAST :</b>	EUropean Comittee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>DGCCRF :</b>	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
<b>JORF :</b>	Journal Officiel de la République Française
<b>SPILF :</b>	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

**Termes médicaux**

<b>BLSE :</b>	Béta Lactamase à Spectre Etendu
<b>BU :</b>	Bandelette Urinaire
<b>CA :</b>	Complément alimentaire
<b>C3G :</b>	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> Génération
<b>CMI :</b>	Concentration Minimale Inhibitrice
<b>Cr :</b>	Chrome
<b>Cu :</b>	Cuivre
<b>DM :</b>	Dispositif médical
<b>EBLSE :</b>	<i>E coli</i> producteur de Béta Lactamase à Spectre Etendu
<b>ECBU :</b>	Examen CytoBactériologique des Urines
<b>HCO3 :</b>	Bicarbonate
<b>HPLC :</b>	Chromatographie Liquide à Haute Pression
<b>Ig :</b>	Immunoglobuline
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>IMC :</b>	Indice de Masse Corporel
<b>INR :</b>	International normalized ratio
<b>IRS :</b>	Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine
<b>IU :</b>	Infection Urinaire
<b>K :</b>	Potassium
<b>Mo :</b>	Molybdène
<b>Na :</b>	Sodium
<b>NO :</b>	Monoxyde d'azote
<b>PLP :</b>	Protéine de Liaison à la Pénicilline
<b>PNA :</b>	Pyélonéphrite Aigüe
<b>Se :</b>	Selenium
<b>TMP - SMX :</b>	Triméthoprime-Sulfaméthoxazole
<b>UFC :</b>	Unité Formant Colonie
<b>Zn :</b>	Zinc

## Introduction

---

Les infections urinaires sont un motif très fréquent de consultation et de prescription en médecine générale. Les voies urinaires représentent en effet le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire.

L'incidence des infections urinaires est plus élevée chez la femme, et on estime que 40 à 50 % d'entre elles en développeront au moins une au cours de leur vie. Des récurrences sont souvent observées dans les 3 à 6 mois chez environ 25 % d'entre elles. On parle alors de cystite récurrente.

Les infections urinaires ont des répercussions importantes sur la qualité de vie des patientes, c'est pourquoi il est important d'identifier les facteurs de risque favorisant leur survenue et leur récurrence afin de réduire leur fréquence.

Dans le cadre de la prise en charge des infections urinaires, la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) a établi en 2015 de nouvelles recommandations.

Elle propose, à partir de données réactualisées, une prise en charge optimale des patientes, dans le contexte de modification de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques.

De nouvelles lignes directrices pour la prise en charge des cystites récurrentes y sont détaillées. De plus, beaucoup d'alternatives prophylactiques non antibiotiques sont proposées ou sont en cours d'études pour prévenir les récurrences. L'ensemble de ces stratégies seront présentées dans ce travail.

La canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon*), disponible sous forme de compléments alimentaires ou de dispositifs médicaux, reste la plus utilisée dans cette indication et connaît un vif engouement depuis quelques années.

Quelle est l'efficacité réelle de la canneberge comme alternative aux antibiotiques dans la prévention des cystites récidivantes? Quels sont ses propriétés et son mécanisme d'action ? Son innocuité est-elle garantie ?  
Comment s'orienter et faire un choix parmi les nombreux produits proposés à l'heure actuelle en officine ?

Afin de répondre à cette problématique, nous développerons les caractéristiques et les propriétés pharmacologiques de *Vaccinium macrocarpon* démontrées dans de nombreuses études au cours des dernières années.

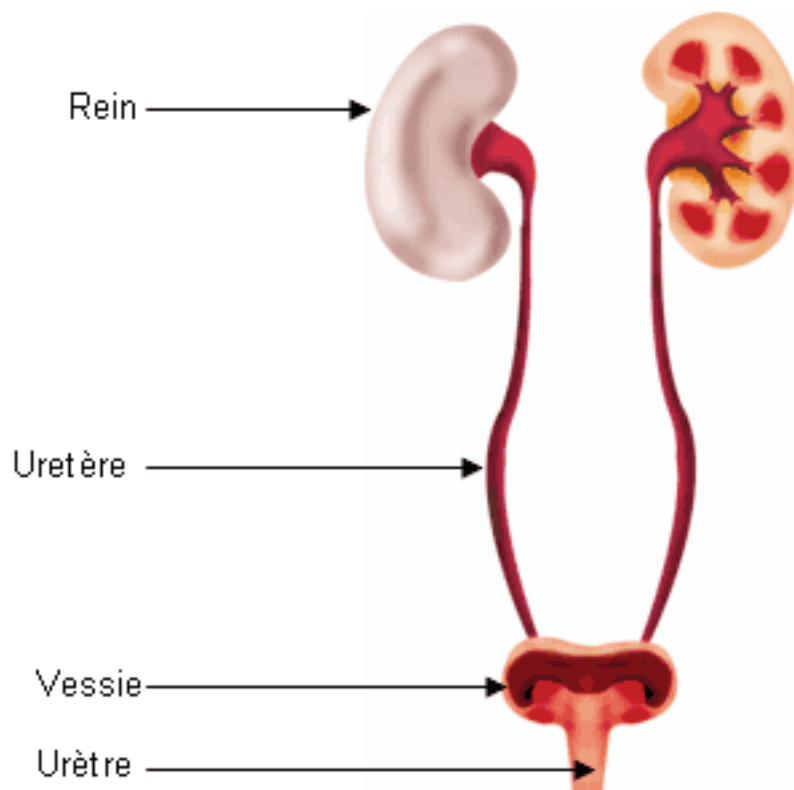
Ensuite, nous dresserons un comparatif critique des compléments alimentaires à base de canneberge en définissant des critères d'exigence simples à appliquer pour chaque produit. Ces critères discriminants pourront être adoptés par les professionnels de santé pour qu'ils puissent prodiguer un conseil adapté. Ils pourront également être utilisés par les patientes sujettes aux récurrences, souhaitant recourir à une prophylaxie dont l'efficacité est garantie.

**1<sup>ère</sup> PARTIE**  
**Généralités relatives aux cystites**



## 1. Rappels anatomiques et physiologiques

L'appareil urinaire comprend les reins qui produisent l'urine et les organes acheminant l'urine vers l'extérieur. Les voies excrétrices de l'urine sont formées par les uretères partant de chaque rein, la vessie dans laquelle s'abouchent les uretères et l'urètre reliant la vessie au méat urinaire.



**Schéma 1 : Appareil urinaire**

L'appareil urinaire a pour fonction d'éliminer par l'urine les déchets métaboliques de l'organisme et d'assurer l'équilibre acido - basique et hydro-électrolytique. Il participe également au maintien de la pression artérielle.

## 1.1 Le rein

Les reins occupent une position rétropéritonéale dans la région lombaire supérieure.

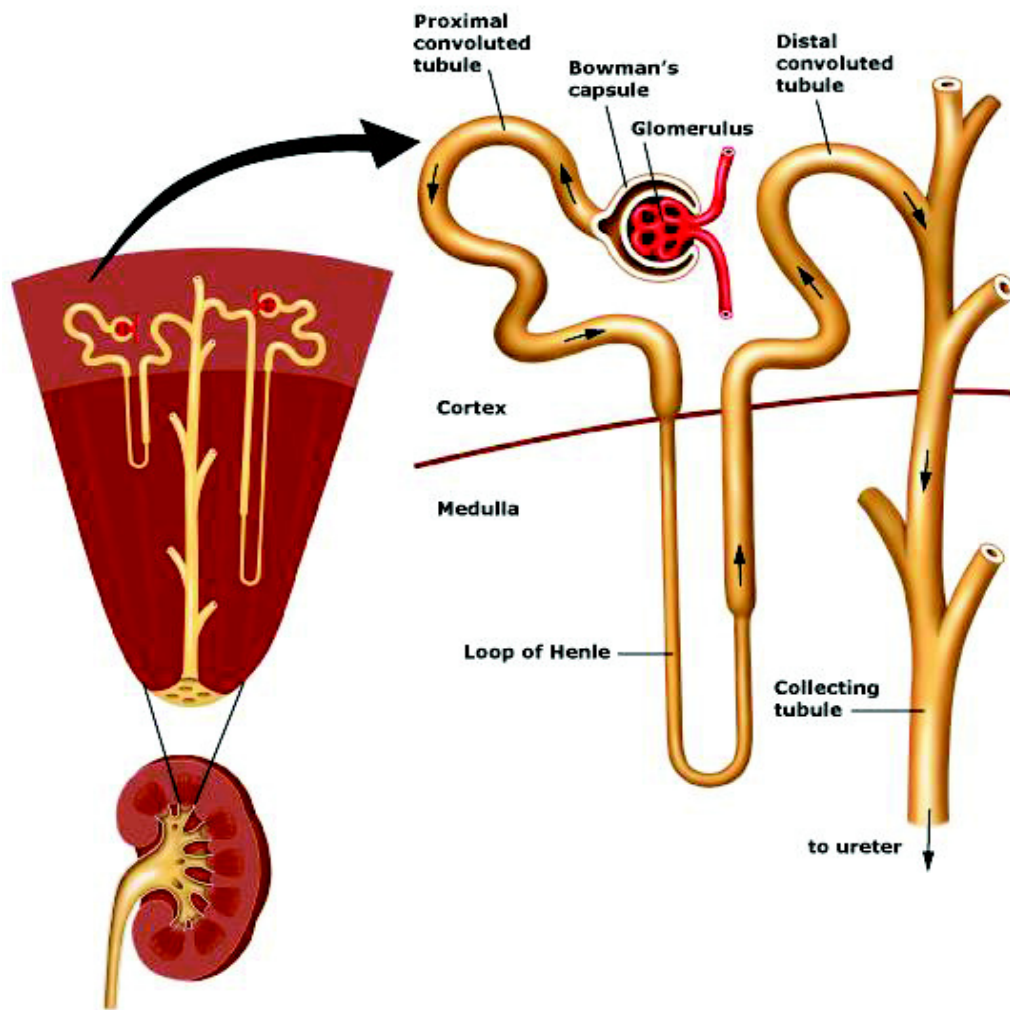
C'est un organe pair pesant de 120 à 150 grammes. Organe vital, il filtre le sang pour le débarrasser de ses déchets métaboliques produits par les cellules, les tissus et les organes pour aboutir ainsi à la formation d'urine.

L'unité fonctionnelle et structurale du rein est le néphron. Chaque rein adulte est constitué d'environ un million de néphrons. Il est composé d'un glomérule auquel fait suite un tube urinaire divisé en plusieurs segments (tube contourné proximal, anse de Henlé, tube contourné distal et tube collecteur)(1).

Les glomérules filtrent le plasma et forment l'urine primitive, dépourvue de protéines plasmatiques. Au cours de son passage dans le tubule rénal, l'urine se concentre par des phénomènes de réabsorption (acides aminés, glucose, eau, électrolytes) et de sécrétion (ammoniaque, acides organiques) pour aboutir enfin à l'urine définitive.

La sécrétion tubulaire joue un rôle important dans l'élimination des médicaments et des ions en excès ainsi que dans le maintien de l'équilibre acido-basique du sang.

En un jour le rein filtre 150 à 180 L de plasma sanguin à travers les glomérules et les reins en excrètent 1 à 1,8 L.



**Schéma 2 : Structure d'un néphron**

L'urine est normalement stérile et jaune claire.

Son pH légèrement acide peut varier en fonction du métabolisme et du régime alimentaire. Un régime riche en protéines acidifie l'urine alors qu'un régime végétarien l'alcalinise. De plus en vieillissant et notamment à la ménopause le pH de l'urine augmente favorisant ainsi les infections urinaires.

Elle est composée de :

- déchets azotés
- 95 % d'eau
- 5% de solutés : Na, K, urée, acide urique, créatinine, ammoniac,  $\text{HCO}_3$ .

La présence de protéines, glucides et lipides habituellement non retrouvés dans l'urine définitive peuvent traduire un état pathologique.

## 1.2 Les voies urinaires :

Les voies excrétrices urinaires débutent là où l'urine définitive est formée, à la sortie des tubules collecteurs.

On distingue deux ensembles :

- l'appareil urinaire supérieur : calices, bassinets et uretères
- l'appareil urinaire inférieur : vessie et urètre

Les uretères sont de minces conduits musculo-membraneux de 25 à 30 cm de long et 6 mm de diamètre, propulsant par péristaltisme l'urine des reins à la vessie.

La vessie est un sac musculaire lisse contractile et creux situé derrière la symphyse pubienne. Elle recueille l'urine produite par les reins et la stocke entre les mictions.

La paroi vésicale est constituée d'une tunique de muscles lisses : le détrusor, dont la contraction et la très grande innervation permettent la miction.

Du fait de la production continue d'urine par les reins, la grande capacité de stockage de la vessie est indispensable pour permettre l'évacuation intermittente de l'urine.

L'urètre est un conduit musculaire aux parois minces transportant l'urine du col vésical au méat urinaire.

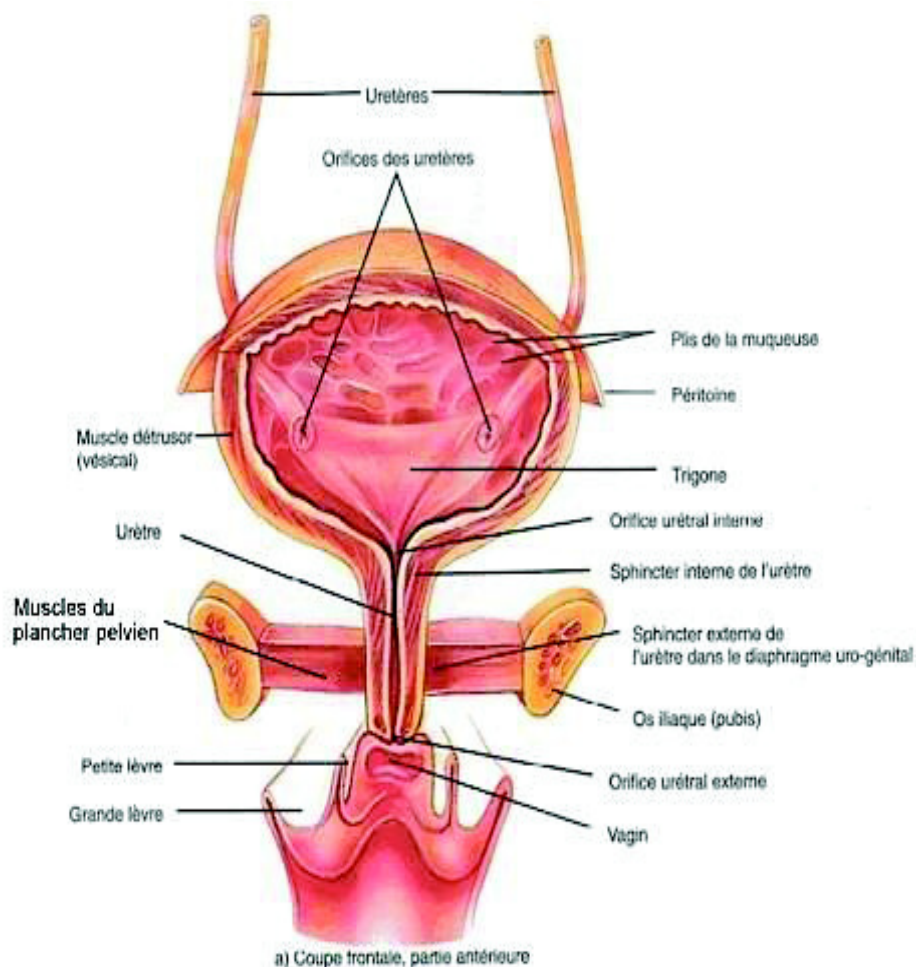
La longueur et les fonctions de l'urètre ne sont pas les mêmes chez l'homme et la femme.

En effet la femme possède un urètre plus court (3 à 4 cm de longueur) dont l'unique fonction est d'acheminer l'urine hors du corps.

Chez l'homme il mesure 20 cm de long et transporte soit l'urine soit le sperme.

A la jonction de l'urètre et de la vessie on distingue :

- le sphincter lisse (interne) empêchant l'écoulement d'urine entre les mictions dont la commande est involontaire
- le sphincter strié (externe) de l'urètre formé de muscles squelettiques dont la commande est volontaire



**Schéma 3 : Coupe frontale et partie antérieure de la vessie**

La progression de l'urine dans les voies urinaires est régulée par le système nerveux autonome. Une stimulation parasympathique via l'acétylcholine, assure la contraction du détrusor et le relâchement du col vésical permettant l'évacuation de l'urine vers l'urètre.

La stimulation sympathique, via l'adrénaline, assure la continence en augmentant la pression du sphincter lisse et en relâchant la vessie.

Le réflexe de miction provoque l'ouverture du sphincter lisse de l'urètre, lorsque les mécanorécepteurs de la paroi de la vessie sont stimulés.

Le muscle sphincter strié de l'urètre étant un muscle volontaire, la miction peut être contrôlée et retardée(2).

## **2. Définitions et tableau clinique de la cystite**

La cystite est une infection des voies urinaires et de la paroi vésicale sans infection parenchymateuse associée (3).

La colonisation survient lorsqu'un micro-organisme, le plus souvent d'origine intestinale, atteint l'appareil urinaire par voie ascendante et commence à se multiplier.

Survenant surtout chez la femme, c'est l'infection la plus fréquente de l'appareil urinaire.

D'un point de vue clinique, la cystite est caractérisée par la présence de troubles mictionnels sous forme de pollakiurie, impériosités, et brûlures mictionnelles (4).

La pollakiurie est l'augmentation anormale de la fréquence des mictions sans augmentation du volume mictionnel. Elle peut être diurne ou nocturne.

L'impériosité ou urgenturie traduit un désir soudain, impérieux et fréquemment irrépressible d'uriner.

Les brûlures surviennent le long de l'urètre. Elles peuvent être pré, per ou post-mictionnelles et atteignent leur paroxysme en fin de miction (5).

Une hématurie, une pyurie (urines troubles et malodorantes) ainsi que des douleurs sus-pubiennes sont fréquemment associées.

Les cystites ne sont typiquement pas accompagnées de fièvre ni de douleurs lombos-abdominales. L'apparition de fièvre fera rechercher l'implication d'un organe

parenchymateux : le rein (pyélonéphrite), la prostate (prostatite) ou le testicule et ses annexes (orchido-épididymite).

### **3. Classification des cystites**

#### **3.1 Cystite aigüe simple**

C'est une infection aigüe de la vessie survenant chez des patientes sans facteurs de risque de complication. Elle apparaît sous forme d'un épisode isolé chez des femmes immunocompétentes, non gravidiques, sans comorbidité ni anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire associées

La cystite aigüe simple n'a pas d'incidence à long terme sur la fonction rénale.

#### **3.2 Cystite à risque de complication**

Ce sont des infections urinaires survenant chez des patientes ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Dans les nouvelles recommandations de la SPILF de 2014, le terme d'infection urinaire à risque de complication remplace le terme d'infection urinaire compliquée. Ce nouveau terme serait plus explicite et illustrerait mieux la notion de facteur de risque lié au terrain sous jacent, élément essentiel pour guider le diagnostic thérapeutique.

Les facteurs de risque de complication sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent)
- le sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous jacentes
- la grossesse
- chez le sujet âgé : patient de plus de 65 ans avec plus de 3 critères de fragilité (critères de Fried) ou patient de plus de 75 ans

- l'immunodépression grave
- l'insuffisance rénale chronique sévère caractérisée par une clairance inférieure à 30 ml/min.

⇒ Définition du sujet âgé selon les critères de Fried :

Ce concept gériatrique prenant en compte à la fois l'âge et la fragilité du sujet se définit par la présence de plus de 3 critères parmi :

- une perte de poids involontaire au cours de la dernière année
- une vitesse de marche lente
- une faible endurance
- une faiblesse ou fatigue
- une activité physique réduite

Au-delà de 75 ans, très rares sont les sujets sans facteurs de risque de complication.

Le diabète même insulino-requérant n'est plus considéré comme facteur de risque de complication bien que les infections urinaires soient plus fréquentes chez les patients diabétiques. En effet la plupart des études ne mettent pas en évidence de pronostic plus défavorable chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques (6).

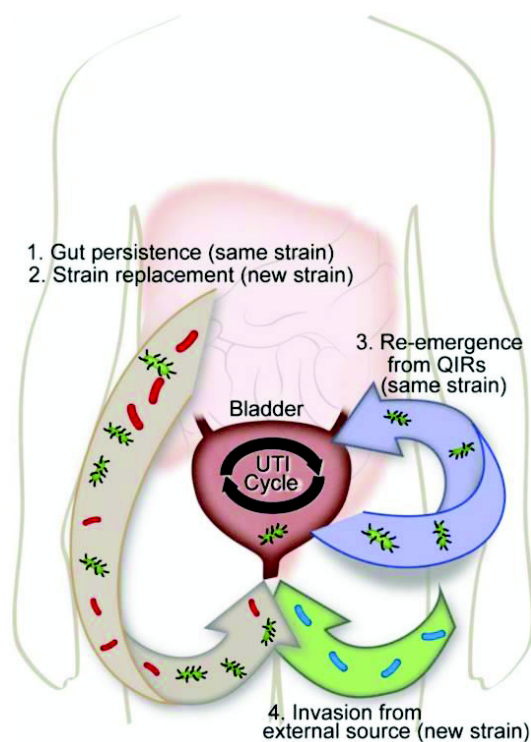
### 3.3 Cystite récidivante

Une cystite est considérée comme récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes de cystites sur une période de 12 mois consécutifs (définition de la SPILF).

Selon l'AFU (Association Française d'Urologie), il faut au moins 3 épisodes par an ou 2 épisodes dans les 6 derniers mois pour parler de récidives.

Il peut s'agir d'une persistance bactérienne dans les voies urinaires du même germe uropathogène survenant dans les 2 semaines après le traitement de l'infection initiale ou d'une réinfection par un germe identique ou différent plus de 2 semaines après le traitement (7).





**Schéma 4 : Mécanismes à l'origine des récides**

#### **4. Epidémiologie**

Les infections urinaires sont l'une des infections bactériennes les plus fréquentes après les infections de l'appareil respiratoire. Elles touchent environ 15% des femmes chaque année.

Aux Etats-Unis , 2,7 % des femmes sont traitées annuellement pour une infection urinaire (8). Cela représente 2 à 3 % des visites chez le médecin généraliste et 2 % des prescriptions pour un coût annuel de 1,6 milliards de dollars (9).

En France, 40 à 50% des femmes développeront au moins une infection urinaire au cours de leur vie et 25% d'entre elles récidiveront dans les 3 à 6 mois (10).

Les infections urinaires augmentent avec l'âge : avec un pic de fréquence à 20 ans, âge moyen du premier rapport sexuel, et à la ménopause. Leur incidence est de 3 à 9 % chez les jeunes femmes et de 20 % chez les plus de 65 ans (9). De plus une étude montre que 53 % des femmes âgées de plus de 55 ans récidivent dans un délai de un an contre 36 % seulement chez les jeunes femmes (11).

## 5. Physiopathologie

### 5.1 Uropathogènes

Le germe le plus fréquemment retrouvé est *Escherichia coli*, responsable de 80% des infections urinaires communautaires non compliquées. Les autres microorganismes impliqués sont *Staphylococcus saprophyticus* ( 5 à 10 % des cas ), *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* (12).

Chez les femmes âgées *E. coli* est le germe le plus incriminé bien que des infections à bactéries Gram + et des infections polymicrobiennes soient également retrouvées.

*E. coli*, couramment appelée colibacille, est une entérobactérie mobile commensale du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux. Il représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin à raison de  $10^6$  à  $10^9$  par gramme de fèces.



**Image 1 : *E. coli* au microscope électronique à balayage après agrandissement (gauche) et au microscope optique après coloration de Gram (droite)**

*Staphylococcus saprophyticus* ne cause quasiment que des cystites et selon les études, n'est responsable que de 1 à 7 % des cas en France . C'est chez la femme de 15 à 30 ans que cette bactérie est le plus souvent isolée. Dans cette catégorie d'âge, elle peut représenter 10 % des bactéries isolées de cystites.

*Staphylococcus saprophyticus* est un commensal de la peau et des voies génitales (13). Ce germe serait plus fréquemment incriminé chez les professionnels de la viande et les utilisatrices des piscines publiques (14).

D'autres bacilles à Gram négatif, comme *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Enterobacter sp* et *Pseudomonas sp*, sont surtout rencontrés chez les patientes présentant des facteurs favorisants.

## 5.2 Modes de pénétration

Les pathogènes responsables d'infections urinaires sont d'origine endogène, colonisant plutôt par voie ascendante que par voie hématogène, ou d'origine nosocomiale.

### 5.2.1 La pénétration par voie ascendante

La pénétration par voie ascendante ou rétrograde est le mécanisme habituel de l'infection urinaire de la femme.

Cette colonisation a lieu en plusieurs étapes qui ne sont pas toutes obligatoirement franchies :

- colonisation périnéale puis urétrale

C'est l'élément initiateur : la flore commensale du périnée (germes saprophytes) est remplacée par des colonies de germes pathogènes d'origine fécale.

Chez la femme, la brièveté de l'urètre ainsi que la proximité des régions anales et vulvaires, favorisent cette colonisation.

- invasion vésicale, puis prolifération des germes dans l'urine vésicale
- réponse inflammatoire de la vessie
- invasion du haut appareil
- atteinte inflammatoire aiguë voire chronique du parenchyme rénal.

Chez la femme, l'inoculation rétrograde de la vessie est aisée. Un véritable reflux urétrovésical provoque en fin de miction l'aspiration des germes ayant colonisé le méat urétral. Les anomalies de l'urètre même mineures créent des turbulences mictionnelles et facilitent le reflux.

Les rapports sexuels (brassage exercé sur l'urètre durant le coït) favorisent la pénétration des germes le long de l'urètre vers la vessie

### 5.2.2 La pénétration hématogène

Lors d'une bactériémie ou d'une septicémie, les bactéries vont diffuser à partir d'un foyer infectieux et parvenir à la vessie par voie sanguine. Ce mécanisme représente seulement 10 % des cas et se produit lors de lésions au niveau du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale.

### 5.2.3 La pénétration iatrogène ou nosocomiale

Elle est liée à toute manœuvre urologique (cystoscopie, sondage, chirurgie) susceptible d'introduire des germes dans les urines. Ces germes sont souvent des bactéries responsables d'infections nosocomiales.

*NB* : On a envisagé l'existence d'une propagation de voisinage des germes digestifs vers les voies urinaires par voie lymphatique. Ce mécanisme a été réfuté. La facilitation des infections urinaires par les troubles digestifs est certes un fait indiscutable mais elle s'explique par le transit par voie externe des germes intestinaux (colonisation périnéale par la flore fécale).

## 5.3 Mécanismes de défense de l'organisme

L'urine vésicale est normalement stérile. L'infection urinaire ne peut naître et se développer qu'en raison d'une interaction favorable entre les facteurs de virulence du pathogène et des facteurs propres à l'hôte comme sa réceptivité et ses mécanismes de défense.

L'importance des facteurs propres à l'hôte apparaît clairement dans le cadre des infections récidivantes, qui surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes dont l'arbre urinaire est anatomiquement normal (15).

Les bactéries pénétrant dans la vessie sont habituellement rapidement éliminées grâce aux facteurs protecteurs urinaires et vésicaux.

### 5.3.1 Composition de l'urine et flore commensale

L'urine a un pH légèrement acide, et contient de fortes concentrations d'urée et d'acides organiques inhibant la croissance bactérienne.

L'urine contiendrait en outre un facteur antibactérien apparenté à la famille des polyamines. 70 % des souches fécales d'*E. coli* y seraient sensibles, les souches insensibles pouvant constituer une des origines potentielles des infections urinaires.

L'urine de la femme en renfermerait de moindres quantités que celle de l'homme (16).

De plus, les lactobacilles, bacilles à Gram positif commensaux composant la flore vaginale de Döderlein possèdent des fonctions de protection des voies génitales (17) :

- la production d'acide lactique confère au vagin un pH acide empêchant la multiplication des uropathogènes dans le vagin.
- la production de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) à activité anti oxydative permet d'éliminer les bactéries.
- la création d'un biofilm au niveau de la muqueuse vaginale protège le milieu contre l'agression de microorganismes

Certains composants de la paroi des lactobacilles empêcheraient l'adhérence aux cellules uroépithéliales en bloquant les sites d'attachement (18).

### 5.3.2 Miction et vidange vésicale

Le flux de l'urine au niveau des uretères étant permanent, unidirectionnel et sans turbulence, ceci empêche toute adhésion bactérienne. Ainsi une vidange vésicale complète et fréquente permet l'élimination très rapide des bactéries.

### 5.3.3 Couche de mucopolysaccharides

Le mucus vésical est constitué d'une couche de glycosaminoglycanes possédant des propriétés antibactériennes.

La dégradation mécanique de cette couche protectrice pourrait constituer un facteur favorisant les infections urinaires (19).

### 5.3.4 La protéine Tamm-Horsfall ou uromucoïde

C'est une glycoprotéine sécrétée dans l'urine par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube contourné distal. Très riche en mannose, les bactéries se fixent sur cette protéine par l'intermédiaire des adhésines de type 1 au lieu de se fixer sur la paroi de l'urothélium.

L'uromucoïde participe à la défense de l'organisme en facilitant la présentation des bactéries aux cellules phagocytaires.

Les patientes âgées caractérisées par une plus grande sensibilité aux infections urinaires ont une production de protéine Tamm-Horsfall diminuée (20).

### 5.3.5 Anticorps Ig A

Les immunoglobulines de type A réduisent l'adhérence bactérienne aux cellules vaginales et urothéliales et facilitent l'emprisonnement des bactéries dans la couche de mucine.

Certains sujets présentant des cystites récidivantes ont un taux d'Ig A abaissé (21).

Cependant leur rôle n'est pas totalement établi et leur implication n'intervient qu'après stimulation bactérienne.

### 5.3.6 Réaction inflammatoire

Après adhérence d'*E.coli* au tractus urinaire, la bactériurie déclenche une réponse inflammatoire caractérisée par un afflux rapide de leucocytes et une sécrétion réactionnelle de cytokines par les cellules urothéliales.

Elle a pour rôle de circonscrire le développement de l'infection et d'augmenter la production de mucus vésical.

Une première vague sécrétoire d'IL1, IL6, et IL8 est produite par les cellules de l'épithélium urinaire en réponse à l'invasion bactérienne. Les cytokines IL6 et IL8 sont élevées chez les patients présentant une infection urinaire (22). Puis les polynucléaires, macrophages et lymphocytes attirés dans la muqueuse fournissent une seconde vague de cytokines (21).

L'urothélium présente une activité NO-synthase qui augmente au cours de la cystite bactérienne. Les leucocytes des patients présentant une infection urinaire montrent une forte activité NO-synthase (23).

Les propriétés cytotoxiques du monoxyde d'azote pourraient jouer un rôle dans la destruction des bactéries et dans la réponse inflammatoire. Sa production pourrait notamment expliquer la persistance des symptômes irritatifs de la cystite aiguë alors même que le traitement antibiotique est instauré (24).

### 5.3.7 Réaction immunitaire

Il existe une réponse anticorps de la muqueuse vésicale. Cependant bien que les lymphocytes B et T soient présents lors d'une cystite, le rôle de l'immunité cellulaire semble réduit et résiderait principalement dans la production de cytokines pro-inflammatoires stimulant la réponse de la muqueuse urothéliale.

## 5.4 Pouvoir pathogène

Les propriétés bactériennes permettant de contrecarrer les processus de défense de l'hôte sont appelées « facteurs de virulence ». Ils ont été particulièrement étudiés chez *E. coli*. Les clones virulents du tractus urinaire ont les propriétés requises pour coloniser l'intestin, se propager et envahir les voies urinaires.

### 5.4.1 Adhérence bactérienne

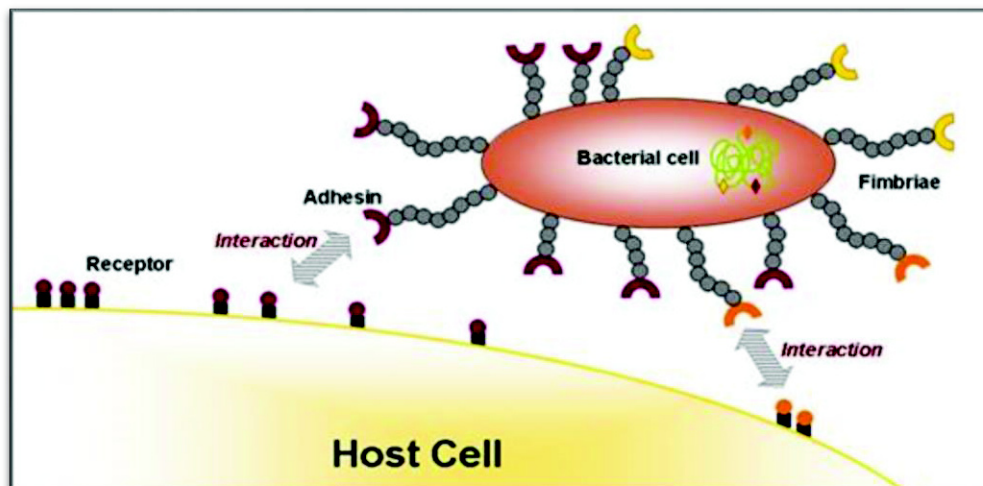
La possibilité d'adhérer aux cellules vaginales et urothéliales par l'intermédiaire de structures spécifiques nommées adhésines constitue le facteur de virulence essentiel.

Les bactéries fixées par les adhésines sont moins susceptibles d'être éliminées par les flux corporels et peuvent libérer leurs exotoxines dans les tissus de l'hôte.

Les adhésines seraient exprimées par 95 % des souches provoquant des pyélonéphrites par 86 % des souches responsables de cystites, et par seulement 9 % des souches à l'origine de bactériuries asymptomatiques (25).

Les adhésines sont des protéines fixées à la surface du corps bactérien dont la structure stéréochimique leur permet de reconnaître des récepteurs, souvent constitués de sucres antigéniques, présents à la surface des cellules hôtes.





**Schéma 5 : Mécanisme d'adhérence d'*E. coli* à une cellule hôte**

Les adhésines ou pilines sont portées par des structures filamenteuses appelées « fimbriae » ou « pili » (26).

Les deux groupes majeurs de fimbriae sont distingués par leur aptitude à entraîner l'agglutination de certains érythrocytes en fonction de la présence ou de l'absence de mannose.

On distingue :

- les fimbriae de type 1 : elles sont mannose-sensibles et sont présentes chez plus de 80 % des souches d'*E. coli* (27). Elles ont une adhésine Fim H à leur extrémité qui se fixe sur les résidus mannose de plusieurs protéines urothéliales : uroplakine 1a, protéine de Tamm-Horsfall, l'Ig A sécrétoire et la fibronectine (13).
- les fimbriae MR (mannose-résistantes) réparties en 2 groupes : celles reconnaissant les antigènes du groupe sanguin P, fimbriae P, et les autres adhésines MR non P.
- les adhésines non fimbriales (AFA : afimbrial adhesins)

Chez certaines souches d'*E. coli*, l'hémagglutination dépend de protéines de la paroi bactérienne se liant aux protéines de l'hôte. Par exemple l'adhésine Dr se lie à l'antigène sanguin Dr. Par rapport aux fimbriae P, les AFA semblent davantage associées à la cystite aigüe, notamment grâce à une plus grande affinité pour les cellules épithéliales du bas appareil riches en récepteurs de ce type (26) (28).

#### 5.4.2 Constitution d'un biofilm

Les biofilms sont des couches denses dans lesquelles les bactéries sont protégées des actions antibactériennes du milieu environnant. Les bactéries pourraient ainsi se développer en biofilms dans la vessie pour résister au mécanisme de défense de l'hôte ainsi qu'à l'action des antibiotiques.

#### 5.4.3 Mécanismes d'acquisition du fer

Le fer est indispensable au développement des bactéries. Or la quantité disponible dans le corps humain est très faible. Certains facteurs de virulence favorisent l'acquisition du fer.

Les sidérophores sont des systèmes chélatant le fer : l'aérobactine est le plus efficace (26).

Les hémolysines sont des protéines capables de lyser les érythrocytes, libérant ainsi le fer. Elles ont en outre une action cytotoxique ce qui renforcerait les dommages tissulaires en stimulant la réponse inflammatoire.

La production d'hémolysine s'accompagnerait d'une pathogénicité accrue et presque constamment d'une hémagglutination et de la production de fimbriae P.

Les souches responsables de cystites seraient plus fréquemment productrices d'hémolysines que les souches de bactériuries asymptomatiques, mais moins souvent que celles de pyélonéphrites (26) (28).

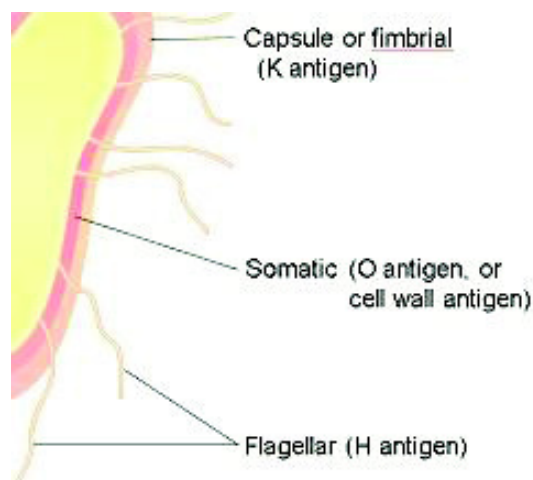
#### 5.4.4 Facteurs antigéniques

L'antigène O est un constituant de la membrane polysaccharidique externe des bactéries à Gram négatif. Il est hypervariable et détermine la spécificité de la souche bactérienne. Les antigènes O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 et O75 sont exprimés par environ 80% des souches uropathogènes (20). La colonisation vaginale par ces souches exposerait donc davantage aux infections urinaires.

Les bactéries sont habituellement tuées par l'activité lytique du système du complément contenu dans le sérum humain. Or les souches O6, O7, O18 et O50 seraient résistantes au pouvoir bactéricide du sérum.

De plus certaines bactéries élaborent une enveloppe de polysaccharides à site capsulaire appelé antigène K, les protégeant contre la phagocytose et l'attaque du complément (13).

La quantité d'antigènes K déterminerait le degré de virulence d'une souche (29). L'antigène K1 est le plus commun chez *E. coli* mais son rôle serait mineur dans les cystites en comparaison avec les pyélonéphrites.



**Schéma 6 : Antigènes de surface d'*E.coli***

#### 5.4.5 Autres facteurs présumés

- la production de cytokines et de protéases : un facteur cytotoxique nécrosant a été décrit chez certains *E. coli*. Les souches productrices d'Ig A protéases pourraient être plus virulentes dans l'appareil urinaire (28).
- la mobilité bactérienne : *E. coli* est mobile du fait de flagelles (antigène H). Le rôle exact de cette mobilité dans la pathogénicité des infections urinaires est pour le moment débattu (30).
- les facteurs de paralysie des contractions urétrales : le lipide A des fimbriae d'*E. Coli* aurait un effet paralytique sur le péristaltisme urétral, favorisant l'ascension vers le rein(31).
- la production d'uréase : l'ammoniaque produit par l'hydrolyse de l'urée, augmente in vitro l'adhérence à l'épithélium vésical.

## 6. Profil de résistance d'*E. coli* aux antibiotiques

Il existe, en France comme à l'étranger, une augmentation de la résistance bactérienne à certains antibiotiques couramment utilisés dans les infections urinaires communautaires. La prévalence des résistances est marquée par une disparité géographique et des facteurs individuels.

Le principal facteur de risque de résistance est l'exposition antérieure aux antibiotiques(32).

En effet, l'utilisation d'un antibiotique ou d'une classe d'antibiotiques est la cause de la progression de la résistance bactérienne à cet antibiotique, mais aussi parfois à d'autres familles d'antibiotiques. Ceci résulte de mécanismes croisés ou de transmission d'éléments génétiques mobiles porteurs de plusieurs gènes de résistance.

Ainsi on sait dorénavant qu'une exposition aux quinolones dans les 6 mois précédant une infection urinaire augmente le risque de souche résistante.

## Seuils d'antibiorésistance admissibles pour l'antibiothérapie probabiliste :

Le taux de résistance acquise à un antibiotique est un des critères pris en compte pour le choix des antibiothérapies probabilistes.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des cystites simples, pathologie bénigne dont le risque d'évolution vers une pyélonéphrite est très faible, les antibiotiques utilisables sont ceux dont **le taux de résistance est inférieur à 20 %** dans la population cible.

Pour l'antibiothérapie probabiliste des autres infections urinaires (cystite à risque de complication, cystite gravidique, PNA, IU masculine), un taux de résistance supérieur à 10 % n'est pas acceptable (33).

*E. coli* est naturellement sensible à l'ensemble des pénicillines (exceptées la pénicilline G et la pénicilline M), des céphalosporines, des carbapénèmes, des quinolones, des aminosides, à la fosfomycine, à la nitrofurantoïne, à l'aztréonam, au TMP (triméthoprim) et au TMP-SMX (triméthoprim-sulfaéthoxazole).

La fréquence des résistances acquises est variable en fonction des familles d'antibiotiques et des molécules :

- Amoxicilline : la sensibilité d'*E. coli* à l'amoxicilline en France se situe aux environs de 55 % ; cette molécule ne peut donc pas être utilisée en traitement probabiliste (34).

- Amoxicilline + acide clavulanique : la fréquence de la résistance à cette association est d'environ 30 %.

Cependant la modification en 2014 des concentrations critiques recommandées par le CA-SFM/EUCAST pour l'amoxicilline-acide clavulanique laisse espérer une augmentation des taux de sensibilité, particulièrement pour les souches isolées de cystite.

- Pivmécillinam : Le pivmécillinam, bioprécurseur du mécillinam, est une bêta-lactamine présentant une affinité sélective pour la PLP 2, à la différence de la

majorité des autres bêta-lactamines. Ce mode d'action particulier explique son spectre antibactérien, principalement orienté sur les bactéries Gram négatif dont les entérobactéries.

Dans une série française de cystites simples non récidivantes ayant fait l'objet d'un ECBU en 2009-2010 (étude BACYST), le taux de résistance au pivmécillinam s'établissait à 12 % pour *E. coli* et à 13 % pour l'ensemble des bacilles à Gram négatif (35).

Cependant, l'étude multicentrique européenne ARESC menée entre 2003 et 2006, retrouvait un taux de sensibilité au pivmécillinam bien plus élevé pour une collection de 409 souches de *E. coli* isolées en France à partir de cystites communautaires non compliquées chez la femme de 15 à 65 ans (97,1 %) (36) (37).

*S. saprophyticus* est naturellement résistant au pivmécillinam (CMI<sub>50</sub> = 8 à 64 mg/ml). Cependant, en raison des fortes concentrations urinaires de cet antibiotique, le pivmécillinam est rapporté comme efficace avec un certain succès à hauteur de 70 à 90 % dans le traitement des cystites à *S. saprophyticus* (38)(39)(40).

La sensibilité au pivmécillinam de *E. coli* dans les IU communautaires en France est globalement inférieure à celle observée dans les pays nordiques (41) mais compatible avec son utilisation dans le traitement probabiliste des cystites simples.

- Céphalosporines : la résistance d'*E. coli* aux C3G dans les infections communautaires progresse et est actuellement proche de 5 %. La production d'une BLSE (bêta-lactamase à spectre étendu) est le principal mécanisme de résistance. Les facteurs de risque de BLSE sont la notion d'une anomalie urinaire, d'une hospitalisation au cours des derniers mois ou d'une antibiothérapie préalable notamment par le cefuroxime *per os* (42).

L'augmentation de la prévalence d'*E. coli* producteur de BLSE expose au risque d'une augmentation des prescriptions de carbapénèmes. Cependant cette classe d'antibiotiques devant être préservée, il faut privilégier les alternatives.

- Triméthopri­me (TMP) et Triméthopri­me-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) : les taux de résistance d'*E.coli* au TMP et TMP-SMX sont désormais identiques (43). Auparavant l'avantage du TMP-SMX résidait dans son action sur les souches TMP résistantes mais TMP-SMX sensibles. Aujourd'hui de telles souches sont très rares.

La prévalence de la résistance au TMP-SMX a largement augmenté dans les années 80 et 90 mais est restée stable (environ 23 %) dans les années 2000.

- Quinolones : La résistance de *E. coli* aux fluoroquinolones a nettement augmenté au cours des 10 dernières années mais est très variable selon la présentation clinique et le terrain : 3 % à 25 % aujourd'hui en France. Chez la femme entre 15 et 65 ans, la résistance reste proche de 5% (35).

Un traitement par quinolones dans les 6 mois précédents expose au risque de sélection de souches moins sensibles. Il faut donc éviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication).

L'impact écologique important des fluoroquinolones sur le microbiote intestinal rend obligatoire une stratégie d'épargne et limite leur usage à des indications spécifiques.

- Fosfomycine-trométamol : Le spectre de la fosfomycine-trométamol englobe l'essentiel des bactéries responsables de cystites, à l'exception de *S. saprophyticus*. Son effet collatéral sur le microbiote est faible. En France, l'analyse d'études anciennes et récentes révèle une stabilité de la résistance à la fosfomycine-trométamol, aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Actuellement plus de 97 % des souches de *E. coli* restent sensibles à la fosfomycine-trométamol (36).

Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec son utilisation en traitement probabiliste des cystites.

- Nitrofurantoïne : la fréquence de la résistance d'*E. coli* à la nitrofurantoïne est restée stable au cours des dernières années.

Cela s'explique par le fait que la molécule a des indications limitées et des mécanismes de résistance particuliers. Ainsi, en 2011, la sensibilité de *E. coli* à la nitrofurantoïne était respectivement de 98,15 % et de 98,7% dans les réseaux AFORCOPI-BIO et MEDQUAL (44).

Il faut noter que *Staphylococcus saprophyticus* est naturellement sensible à la nitrofurantoïne contrairement aux genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* qui eux sont naturellement résistants.

Ces taux de sensibilité très élevés sont compatibles avec une utilisation de la nitrofurantoïne en traitement probabiliste des cystites.

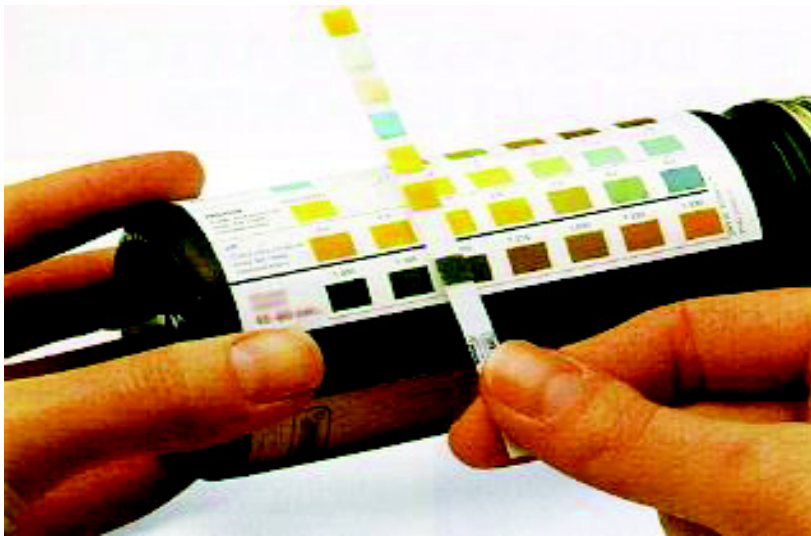
- Aminosides : la résistance aux aminosides est actuellement rare, aux alentours de 3 % mais leur utilisation dans les cystites reste anecdotique et non recommandée.



## 7. Outils diagnostiques des cystites

### 7.1 Bandelette urinaire

Ces bandelettes permettent de détecter simultanément et rapidement une leucocyturie et une bactériurie.



**Image 2: Bandelette urinaire**

Ce dispositif médical est commercialisé par plusieurs marques : Combur 2 Test LN®(Roche), Multistix 8 SG®(Siemens), Uritest ®( Siemens), Exacto Uritop ®(Dextra Pharm)...etc



## 7.1.2 Examens réalisés

### Leucocyturie

Les leucocytes sont mis en évidence grâce à la détection d'une leucocyte estérase provenant à la fois des leucocytes intacts et des leucocytes lysés, témoignant d'une inflammation. Le seuil de détection est d'environ  $10^4$  leucocytes par  $\text{mm}^3$  (45). De faux-positifs sont possibles en cas de contamination par la flore vaginale ou de présence de *Trichomonas*.

De faux-négatifs sont possibles en cas de forte glycosurie, cétonurie ou protéinurie ou en présence d'acide borique, d'acide ascorbique ou d'acide oxalique. Enfin les céphalosporines de 1ère génération, les tétracyclines, la nitrofurantoïne et la gentamycine peuvent également provoquer de faux-négatifs (46).

### Bactériurie ou nitriurie :

Les bactéries produisant une nitrate réductase sont détectées par la recherche de nitrites. La principale limite de ce test est qu'il ne peut détecter que les entérobactéries (toutes productrices de nitrate réductase) et non les bactéries à Gram positif telles que les entérocoques et les staphylocoques.

Le seuil de détection est de  $10^5$  UFC/mL. Toutefois ce seuil n'est atteint que si les urines ont séjourné suffisamment longtemps dans la vessie (> 4 heures) pour permettre aux bactéries de convertir suffisamment de nitrates en nitrites pour être détectées. En pratique, il est recommandé de tester les urines du matin.

De faux-négatifs sont possibles dans les cas suivants : bactériurie faible, régime restreint en nitrates, pH urinaire acide, traitement diurétique ou traitement par acide ascorbique (46).

### 7.1.3 Interprétation

L'association des deux tests (leucocytes et nitrites) pour la détection des IU permet de pallier les défauts de sensibilité de chacun.

Cependant, les performances de la BU sont variables selon le terrain.

Chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites présente une très bonne valeur prédictive négative (> 95 %) en l'absence d'immunodépression grave. Une BU négative permet d'éliminer le diagnostic d'infection urinaire et de ne pas réaliser d'ECBU. Il convient alors de rechercher un autre diagnostic. Si la bandelette est positive, présence de leucocytes et/ou nitrites, un traitement probabiliste sera alors débuté.

### 7.1.4 Intérêts

L'intérêt principal du dépistage par la bandelette urinaire réside dans son instantanéité, sa faisabilité à domicile, en cabinet de ville ou au lit du patient. De plus sa forte valeur prédictive négative chez la femme permet de confirmer ou d'infirmer rapidement une hypothèse diagnostique préalablement établie et de déclencher ou non un traitement approprié.

La BU est le seul examen recommandé dans la cystite aigüe simple.

Elle permet d'éviter un grand nombre d'ECBU avec un niveau de sécurité important.

### 7.1.5 Limites

Le test n'est pas valable chez le patient sondé ou lors d'une vessie neurologique du fait de la présence quasi-systématique de leucocytes.

Une forte diurèse diminue la concentration de germes, alors insuffisants pour une réaction chimique.

La présence de substances colorées dans l'urine comme la nitrofurantoïne ou la bilirubine peuvent masquer la couleur de la zone réactive par la couleur propre de l'urine.

De plus, le résultat de la bandelette peut être perturbé par un mauvais prélèvement, une mauvaise interprétation ainsi que par des faux-négatifs et faux-positifs décrits précédemment.

Si la BU est un outil diagnostique majeur des cystites aiguës de la femme, elle n'est pas considérée comme une méthode pertinente dans le diagnostic des autres infections urinaires. Un ECBU est nécessaire pour l'identification et la connaissance de la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie en cause.

## 7.2 ECBU

L'examen cyto bactériologique est indiqué dans toute suspicion clinique d'infection urinaire à l'exception des cystites simples d'évolution favorable où la BU, si elle est négative, peut suffire à exclure l'infection.

La présence de renseignements cliniques accompagnant la prescription est indispensable.

Il comporte plusieurs étapes :

- l'examen direct à la recherche de leucocytes et bactéries dans les urines
- la culture quantitative de l'urine permettant un diagnostic de certitude
- l'antibiogramme : étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques orientant vers un traitement adapté

C'est un examen simple à réaliser dont la qualité du prélèvement conditionne la qualité de l'examen.

### 7.2.1 Conditions de prélèvement

L'objectif est de recueillir l'urine vésicale normalement stérile, en évitant sa contamination par la flore commensale de l'urètre et de la région périnéale.

Le prélèvement doit être précédé d'une hygiène des mains (lavage à l'eau et au savon ou friction avec un produit hydro-alcoolique) et d'une toilette de la région urétrale ou vulvaire à l'aide de savon ou d'antiseptique, suivie d'un rinçage (d'un seul geste d'avant vers l'arrière chez la femme).

Le recueil d'urine doit être effectué au mieux le matin, si possible au moins 4 heures après la miction précédente pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie et avant toute antibiothérapie.

La méthode de recueil la plus fréquemment utilisée est celle du « milieu de jet »: il s'agit d'éliminer le premier jet ( 20 mL d'urines ) pour ne recueillir que les 20-30 mL suivants dans un flacon stérile sans en toucher le bord supérieur.

### 7.2.2 Conditions de transport et de conservation

Dans l'idéal, les urines recueillies dans un récipient stérile doivent êtreensemencées dans les 20 minutes. Elles ne doivent jamais être conservées plus de 2 heures à température ambiante ou, à défaut, conservées à + 4°C pour une durée maximale de 24 heures. Des milieux de transport contenant de l'acide borique permettent de conserver les urines à température ambiante pendant 48 heures.

### 7.2.3 Examen direct

#### Aspect quantitatif :

L'étude des urines doit comporter une numération des éléments figurés (leucocytes et bactéries) manuellement ou par méthode automatisée (cytométrie de flux).

A l'état physiologique, l'urine contient moins de 1000 leucocytes par ml. La leucocyturie traduit la réponse inflammatoire à la présence d'une infection du tractus urinaire. Elle est considérée comme significative si  $> 10^4/\text{mL}$ .

Une leucocyturie même importante n'est pas spécifique d'infection urinaire. En effet, il existe de nombreuses autres causes pouvant être à l'origine d'une leucocyturie (vulvo-vaginite, maladie inflammatoire, urétrite, tuberculose...). Une leucocyturie isolée peut aussi traduire une IU ayant fait l'objet d'un ECBU après l'initiation d'une antibiothérapie (concept de l'infection «décapitée»).

Au total, l'absence de leucocyturie significative a une forte valeur prédictive négative (VPN) (97 %). En revanche, la valeur prédictive positive (VPP) d'une leucocyturie significative seule est faible ( $< 50\%$ ).

#### Aspect qualitatif :

La présence de bactéries à l'examen direct correspond le plus souvent à une bactériurie de l'ordre de  $10^5$  UFC/mL pour les urines non centrifugées. Un examen direct négatif n'exclut donc pas le diagnostic d'IU.

La coloration de Gram peut aider à orienter le traitement antibiotique en décrivant les bactéries observées ou inciter à refaire le prélèvement selon le caractère mono - ou polymicrobien de la bactériurie.

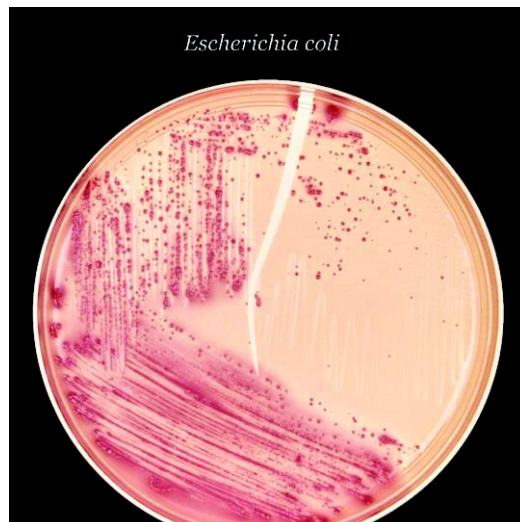
Elle permet de plus d'objectiver la présence de cellules épithéliales qui, lorsqu'elles sont présentes en grande quantité, signalent un prélèvement de mauvaise qualité et s'accompagnent généralement d'une contamination par la flore péri-urétrale.

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer par ordre de fréquence une contamination (mauvaises conditions de prélèvements), une colonisation urinaire, une

infection urinaire débutante, et plus rarement une infection urinaire chez le patient neutropénique.

#### 7.2.4 Culture de l'urine et interprétation des résultats

La culture a valeur de confirmation. Elle est toujours nécessaire pour préciser l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et effectuer un antibiogramme. Au delà de deux types de colonies différentes, l'analyse n'est pas poursuivie. En effet, les infections polymicrobiennes d'origine communautaires sont rares.



**Image 4 : Culture d' *E.coli* en boîte de Petri**

Dans les nouvelles recommandations de 2014, la SPILF simplifie les seuils de bactériurie significative en fonction de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient. Pour la femme il n'y a plus de distinction de seuil selon qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite.



Ainsi, chez un patient symptomatique avec leucocyturie > 10<sup>4</sup> UFC/ml les seuils de bactériurie sont :

Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
<i>E. coli, S.saprophyticus</i>	10 <sup>3</sup> UFC/ml	Homme ou Femme
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> : entérocoques, <i>P.aeruginosa, S.aureus</i>	10 <sup>3</sup> UFC/ml	Homme
	10 <sup>4</sup> UFC/ml	Femme

**Tableau 1 : Interprétation de la leucocyturie en fonction du sexe et l'espèce bactérienne**

En cas de discordance entre le tableau clinique évocateur d'une infection urinaire et une bactériurie et /ou leucocyturie inférieure au seuil, le tableau clinique prime.

### 7.3 Diagnostic différentiel de la cystite aigüe

Les principaux diagnostics différentiels de la cystite aigüe sont :

- la pyélonéphrite aigüe : présence de fièvre, de frissons, de malaise général et de douleurs lombaires associés ou non à une dysurie et une pollakiurie.
- la vulvo-vaginite : les symptômes urinaires et vaginaux peuvent coexister. Ainsi des pertes vaginales odorantes, un prurit ou une dyspareunie orienteront plutôt vers un diagnostic de vaginite.
- l'urétrite : infection sexuellement transmissible causée par *Chlamydiae trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*. Elle associe une dysurie, une pyurie avec absence de bactériurie à agents uropathogènes. Cette infection doit être évoquée en cas d'échec de la thérapie pour une infection urinaire.

- les lithiases urinaires ou rénales
- la cystite interstitielle (cystite à urines claires) est caractérisée par les signes fonctionnels de la cystite bactérienne mais les urines sont toujours stériles et les nombreux traitements antibiotiques ont tous échoué. L'étiologie reste inconnue. Les hypothèses avancées sont l'altération de la paroi vésicale, des mécanismes allergiques, auto-immuns, génétiques ou environnementaux (stress).
- la cystite radique ou post-chimiothérapique : ces traitements induisent une réduction de la capacité vésicale et une fragilisation de la muqueuse responsables d'hémorragies parfois très graves.
- la cystite éosinophile, tuberculeuse, bilharzienne
- les tumeurs de la vessie

## 7.4 Conduite diagnostique à tenir

### 7.4.1 Suspicion de cystite aigüe simple

Seule la BU est indiquée.

L'ECBU n'est pas recommandé car l'épidémiologie microbienne des cystites simples est bien connue, et que le risque de résistance dans cette population est faible.

→ Si la bandelette est négative, un autre diagnostic (vaginite, cystalgie à urines claires,...) doit être envisagé.

→ Si la bandelette est positive, un traitement probabiliste sera débuté.

#### 7.4.2 Suspicion de cystite à risque de complication

La BU est recommandée mais elle ne peut pas être considérée comme une méthode pertinente de diagnostic.

Un ECBU est systématiquement réalisé pour l'identification et la connaissance de la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie en cause.

Un bilan étiologique sera discuté au cas par cas à la recherche d'un facteur de risque de complication (diabète, immunodépression...).

#### 7.4.3 Cystite récidivante

La réalisation d'une BU est recommandée. Chez des patientes sélectionnées, les BU peuvent être utilisées dans le cadre d'un traitement géré par la patiente elle-même.

Lors des premières récurrences, le bilan complémentaire comportera systématiquement un ECBU, à la recherche de bactéries différentes d'un épisode à l'autre, en faveur de recontaminations et donc d'authentiques cystites récidivantes (47).

Inversement, des rechutes à la même souche doivent faire rechercher une cystite à risque de complication méconnue sous-jacente : par exemple plusieurs épisodes successifs à *Proteus mirabilis* sont évocateurs d'une lithiase méconnue.

Ensuite l'ECBU n'est plus nécessaire à chaque épisode, et doit être réservé aux situations où l'infection ne répond pas au traitement probabiliste.

Aucune investigation complémentaire n'est nécessaire chez la femme non ménopausée, sans antécédents et avec examen clinique normal. En effet, dans cette population, les anomalies urologiques organiques ou fonctionnelles sont très rares (48) (49).

Dans les autres situations, en particulier lorsque sont présents des facteurs de risque de complication, des investigations doivent être proposées au cas par cas (mesure du résidu post-mictionnel, débitmétrie urinaire...).

Au terme de ce bilan, il sera possible de différencier les patientes présentant des cystites récidivantes sans risques de complication de celles à risques de complication. Ces dernières relèvent d'une prise en charge spécialisée.

## **8. Prise en charge thérapeutique des cystites**

Seules les cystite aiguës sans facteurs de risque de complication seront abordées ici. Les autres situations relèvent d'une prise en charge multidisciplinaire, associant infectiologue, urologue, gynécologue et radiologue.

La prise en charge des cystites récidivantes sera également traitée plus loin.

### **8.1 Antibiothérapie**

Une infection non compliquée des voies urinaires est considérée comme une affection bénigne. En effet l'évolution clinique à court terme peut être spontanément favorable, dans 25 à 45 % des cas environ.

Cependant, outre les mesures hygiéno-diététiques, un traitement antibiotique est indiqué dans les cystites aiguës simples, car il est supérieur au placebo pour obtenir la guérison clinique et raccourcir la durée des symptômes (50).

L'antibiothérapie de la cystite aiguë simple est probabiliste.

### **8.2 Objectifs et critères de choix des antibiotiques**

L'objectif principal de l'antibiothérapie est d'améliorer rapidement les symptômes, d'éradiquer l'infection sans sélectionner de germes multi-résistants et de réduire la morbidité associée, due aux rechutes et aux réinfections.

Le critère de jugement principal est le succès clinique. L'éradication microbiologique n'est qu'un critère secondaire.

Divers facteurs interviennent dans le choix du traitement.

L'antibiotique doit avoir une élimination urinaire prolongée, atteindre des concentrations suffisantes dans les urines et éliminer les bactéries les plus fréquentes sans trop affecter la flore vaginale et intestinale.

Un traitement antibiotique court ( monodose ou 3 jours) est recommandé en raison du bénéfice établi en terme d'efficacité , d'une meilleure observance, mais aussi d'effets indésirables moindres et d'économie (51).

L'antibiotique doit être adapté au profil de résistance local des germes. La connaissance de l'écologie microbienne communautaire est donc importante.

En outre, le médicament doit avoir une administration orale, un nombre de prises quotidiennes réduit, une bonne tolérance et une faible toxicité.

### 8.3 Antibiotiques proposés

L'absence de gravité des cystites permet de proposer en probabiliste des antibiotiques dont la prévalence de la résistance est inférieure à 20 %. Ce seuil, arbitraire mais consensuel, repose sur l'expérience clinique et sur des modèles mathématiques.

#### 8.3.1 Fosfomycine-trométamol

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide qui agit en inhibant la synthèse des précurseurs du peptidoglycane, composant principal de la paroi bactérienne (52).

Son spectre comprend de nombreuses bactéries Gram positif et négatif mais *Staphylococcus saprophyticus* en est exclu.

Elle est éliminée à plus de 80 % sous forme active par le rein.

La concentration maximale urinaire est atteinte en 2 à 4 heures après absorption , et reste à des taux efficaces pendant 36 à 48 heures (53).

La fosfomycine-trométamol est administrée à la dose de 3 grammes par voie orale (54). Il s'agit d'un traitement monodose permettant une meilleure observance avec peu d'effets secondaires, essentiellement digestifs. Son efficacité clinique est d'environ 85 % et les coefficients d'éradication microbiologique varient entre 75 % et 80 % (55).

Elle a un impact écologique mineur et très peu de résistances acquises pour les entérobactéries.

Elle présente un intérêt dans le traitement des cystites aiguës simples à EBLSE où son efficacité a été prouvée (56).

### 8.3.2 Béta -lactamines et apparentés

- L'utilisation de l'amoxicilline et l'amoxicilline + acide clavulanique en traitement probabiliste ne se justifie plus du fait de la fréquence des résistances acquises. Cependant l'association amoxicilline + acide clavulanique pourrait être intéressante dans le traitement des IU à EBLSE, sur les données de l'antibiogramme dans le cas où un ECBU aurait été réalisé (57).

- Les céphalosporines par voie orale ou injectable compte tenu de leur impact écologique sur le microbiote et du risque élevé de sélection de souches résistantes ne sont pas indiquées ici.

Ainsi l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique et les céphalosporines ne sont pas indiqués dans le traitement de la cystite simple.

- Pivmécillinam

Le pivmécillinam est un bio-précurseur du mécillinam, antibiotique apparenté à la famille des béta lactamines : c'est une amidinopénicilline.

Le pivmecillinam est actif in vitro contre certaines entérobactéries, mais inactif contre les bactéries à Gram +.

Son **impact écologique est faible** et il présente **peu d'effets indésirables**.

De nombreux essais cliniques ont montré une efficacité clinique et bactériologique satisfaisante du pivmecillinam en traitement long de 7 jours dans la prise en charge de la cystite aiguë simple (58) (59).

Il n'est pas indiqué en traitement de 3 jours en raison d'une efficacité insuffisante.

En France, cet antibiotique connaît un regain d'intérêt en raison d'un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables par la commission de transparence le 3 Avril 2013 mais aussi en raison de nouvelles données épidémiologiques démontrant des **taux de résistance inférieurs à 15 %** dans la cystite simple (35).

De plus, dans le contexte actuel d'augmentation des résistances d' *E. coli*, il constitue une **des alternatives pour le traitement des cystites à EBLSE** (60).

Ainsi la SPILF en 2014 recommande son utilisation dans le traitement de la cystite aiguë simple à la posologie de 400 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

### 8.3.3 Fluoroquinolones

Les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération ne seront pas traitées ici. En effet elles n'ont plus leur place dans les traitement des cystites aiguës simples puisqu'elles ne peuvent pas être prescrites en traitement court et qu'elles favorisent l'émergence de mutants résistants(61).

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre caractérisés par leur puissant et rapide pouvoir bactéricide.

Leurs effets indésirables sont principalement des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, une photosensibilisation et des tendinites.

Elles ont une très bonne efficacité clinique et bactériologique sur les souches sensibles d' *E. coli* en prise unique ou en traitement de 3 jours.

En revanche, elles ont une faible efficacité en prise unique sur *S.saprophyticus* par rapport aux traitements de 3 jours.

A l'heure actuelle on observe une augmentation de la résistance acquise et du risque de sélection de souches EBLSE, justifiant une épargne de cette classe thérapeutique (62).

Ainsi les traitements monodoses sont préconisés en raison d'une administration moins contraignante et d'une moindre exposition aux antibiotiques.

On utilisera préférentiellement la ciprofloxacine et l'ofloxacine, aux CMI les plus basses, limitant ainsi le risque de sélection de résistances.

#### 8.3.4 Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est un antibiotique bactéricide de la famille des nitrofuranes. Chez l'adulte cette molécule a pour seule indication le traitement curatif de la cystite documentée à germe sensible.

Cet antibiotique ne présente pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques et la prévalence des résistances acquises est faible.

Efficace sur *S.saprophyticus*, la nitrofurantoïne n'a pas démontré d'efficacité sur certaines entérobactéries (*Proteus, Morganella, Providencia*).

Elle existe sous forme de gélules ou de comprimés, la durée de traitement recommandée est de 5 jours (63) à la posologie de 100 mg trois fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs pouvant être minorés par la prise au cours du repas.

Néanmoins, la survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires a conduit l'AFSSAPS en 2012 à restreindre son utilisation dans une lettre aux professionnels de santé.



Désormais, **en traitement curatif des cystites**, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, à l'adolescente et à la femme adulte lorsque :

- la cystite **est documentée** due à des germes sensibles ;
- **aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.**

Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents notamment en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes.

La durée de traitement est de **5 à 7 jours**.

Par ailleurs, en raison du **risque potentiel grave immunoallergique, les traitements répétés doivent être évités.**

### **Tableau 2 : Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) de la nitrofurantoïne (Lettre de l' ANSM aux professionnels de santé 01/04/2014)**

Le principal facteur d'effets indésirables graves serait les traitements prolongés (>10 jours) et l'utilisation chez les personnes âgées. En effet le nombre d'atteintes hépatiques et pulmonaires, quelles que soient les modalités de traitement, est deux fois plus élevé chez les patients de plus de 65 ans (64).

Cette plus grande sensibilité du sujet âgé serait liée à l'insuffisance rénale plus fréquente dans cette population.

C'est pourquoi la nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale connue (clairance de la créatinine < 40ml/min)(65).

Il est donc primordial de renforcer l'information et la vigilance des prescripteurs et des patients concernant la nitrofurantoïne.

Son utilisation demeure toutefois indispensable dans les cystites à EBLSE compte tenu de l'évolution des résistances bactériennes, de l'augmentation des IU à EBLSE et de son efficacité certaine sur ces souches.

### 8.3.5 Triméthoprim (TMP) et Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)

Le TMP et le TMP-SMX ne sont plus recommandés dans le traitement de la cystite aiguë simple en raison de la fréquence actuelle des résistances en France trop élevée (> 20 %) et de leurs effets sur le microbiote digestif.

Les molécules non recommandées en traitement probabiliste sont donc :

- amoxicilline et amoxicilline + acide clavulanique
- céphalosporines
- TMP et TMP-SMX

## 8.4 Nouveaux schémas thérapeutiques

En 2014, la SPILF a élaboré de nouvelles recommandations pour la prise en charge des cystites aiguës simples prenant en compte l'évolution actuelle des résistances en France.

Les principaux changements par rapport aux précédentes recommandations de 2008 concernent le positionnement des fluoroquinolones, de la nitrofurantoïne et du pivmécillinam.

- Les préoccupations en matière d'écologie et de réduction de la pression de sélection sont devenues plus fortes ces dernières années et ont contribué à faire des fluoroquinolones une classe d'antibiotiques à préserver.

Leur potentiel de sélection de résistance impose d'éviter les prescriptions répétées, de ne pas les utiliser en probabiliste chez un patient déjà traité par fluoroquinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication) et d'avoir recours préférentiellement au traitement monodose.

**Les fluoroquinolones sont désormais indiquées en 3<sup>ème</sup> intention.**

- La survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires a conduit à restreindre les prescriptions de nitrofurantoïne.

La **nitrofurantoïne** reste cependant indiquée en probabiliste mais seulement **en dernier recours** alors qu'elle était précédemment recommandée en 2<sup>ème</sup> intention.

- La place du pivmécillinam a dû être révisée en raison des dernières données françaises sur le niveau relativement faible de résistance, de son efficacité démontrée, de son faible impact sur le microbiote et de son récent remboursement.

Précédemment absent des recommandations, le **pivmécillinam est désormais indiqué en deuxième intention** dans le traitement probabiliste des cystites aiguës simples.

**1ère intention : Fosfomycine-trométamol en dose unique (Monuril®, Uridoz®)**

- peu de résistances acquises
- bon coefficient d'éradication clinique et microbiologique
- bonne tolérance
- monodose facilitant l'observance
- effet négligeable sur le microbiote

**2ème intention : Pivmecillinam pendant 5 jours (Selexid®)** pour les mêmes raisons hormis un taux de résistance moins favorable et une durée de traitement plus longue.

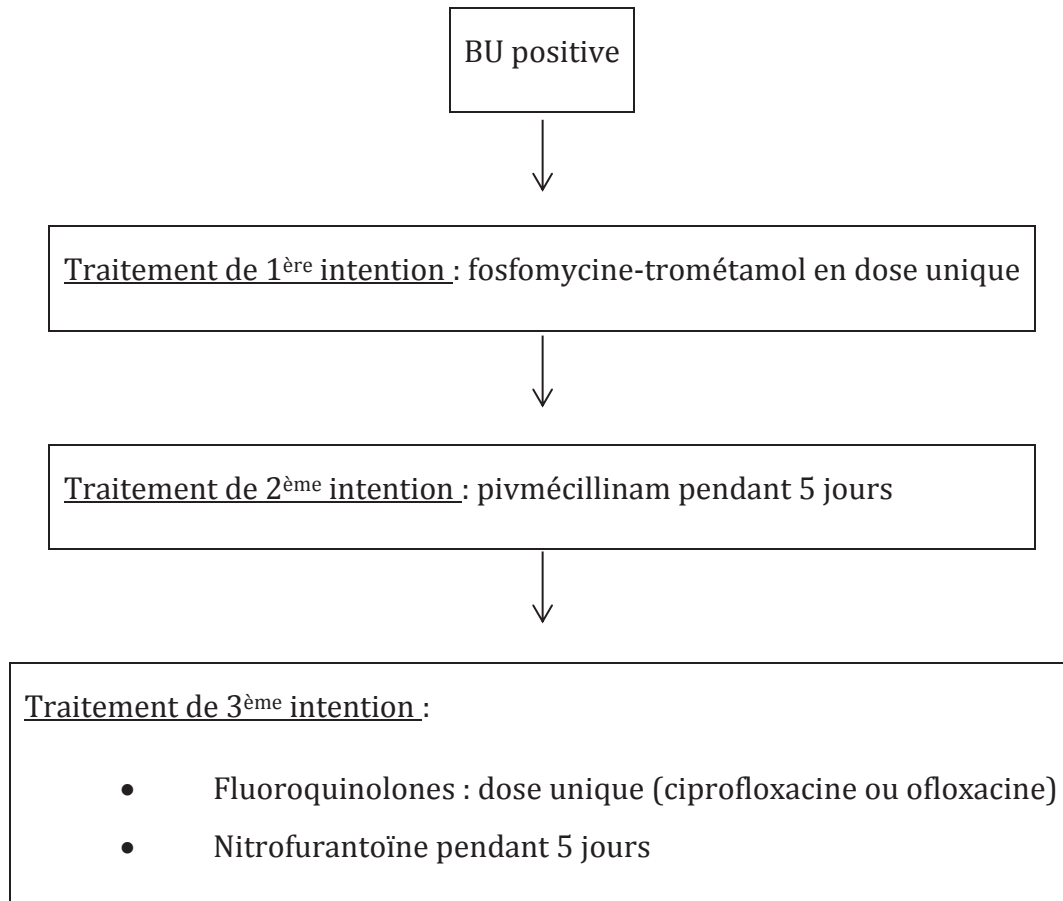
**3ème intention :**

- **Fluoroquinolones en prise unique** : ciprofloxacin (Uniflox®) ou ofloxacin (Monoflocet®), peu de résistance mais nécessité d'épargner cette classe pour d'autres indications plus graves.
- **Nitrofurantoïne (Furadantine®) pendant 5 jours** : peu de résistances mais rares cas d'effets indésirables graves dans cette indication.

**Tableau 3 : Traitement probabiliste recommandé dans la cystite aiguë simple**

NB : La norfloxacin (Noroxine®) et la loméfloxacin (Logiflox®) peuvent également être utilisées en traitement de 3 jours. On privilégiera davantage la loméfloxacin bénéficiant d'une longue demi-vie et d'un conditionnement adapté (boîte de 3 comprimés) facilitant l'observance.

## Algorithme 1 : Antibiothérapie de la cystite simple



### 8.5 Suivi et surveillance

Il est recommandé de ne pas prévoir de consultation, de BU ou d'ECBU de contrôle.

La patiente doit être informée que malgré l'initiation du traitement, les symptômes cliniques peuvent persister pendant 2 à 3 jours.

Un ECBU ne sera réalisé qu'en cas de persistance des symptômes 72 heures après le début du traitement ou de récurrence précoce dans les deux semaines.

Si cet ECBU est positif à EBLSE, il sera possible selon les données de l'antibiogramme et en plus des antibiotiques précédemment cités d'avoir recours à :

- amoxicilline -acide clavulanique pendant 5 à 7 jours
- TMP pendant 3 jours
- TMP-SMX pendant 3 jours

## **2<sup>ème</sup> PARTIE**

### **Cas particulier des cystites récidivantes**

## 1. Facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs, indépendants de l'uropathogène et des moyens de défense de l'organisme, favorisent la survenue d'infections urinaires et leur récurrence. Avant l'installation de toute thérapeutique, la première démarche consiste à identifier les facteurs de risque des cystites récurrentes et à y remédier autant que possible.

### 1.1 Facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques sont des facteurs propres à l'hôte. Leur importance apparaît clairement dans le cadre des infections récurrentes dans la mesure où celles-ci surviennent le plus souvent chez les femmes jeunes dont l'arbre urinaire est anatomiquement normal (15).

#### 1.1.1 Facteurs anatomiques

Les femmes ont une prédisposition anatomique naturelle aux infections urinaires. L'urètre féminin est court (3 à 4 cm) et topographiquement proche du vagin et de l'anus qui sont des sources de contamination potentielle. La faible longueur de l'urètre favorise donc la colonisation de la vessie par voie ascendante. La proximité entre le méat urinaire et l'orifice anal facilite également l'entrée des germes présents dans le tube digestif vers le système urinaire

En effet, une étude démontre que sur 100 femmes ayant des antécédents d'infections urinaires récurrentes, la distance de l'urètre à l'anus est significativement plus courte (<4,5 cm) comparativement à 113 femmes sans antécédents. Cette étude suggère donc que des différences anatomiques pelviennes pourraient prédisposer certaines femmes à des récurrences (64).



Un autre facteur favorisant important est l'obstruction ou la stagnation de l'urine entraînant une mauvaise vidange vésicale. L'existence d'un résidu post-mictionnel constitue un « réservoir » entre deux mictions permettant la rétention puis l'adhésion des bactéries à la muqueuse vésicale.

Ce facteur anatomo-pathologique prédisposant aux IU peut être secondaire à un trouble urodynamique (cystocèle ou prolapsus génital et urinaire de la personne âgée), à un trouble neurologique (vessie neurologique) ou à un dysfonctionnement du détrusor.

Enfin les menstruations pourraient faciliter le développement bactérien en provoquant une macération.

### 1.1.2 Facteurs génétiques

Les antécédents d'infections urinaires dans la famille au premier degré et la survenue d'infection urinaire avant l'âge de 15 ans constituent des facteurs de risque.

Ce facteur familial a été récemment confirmé dans une étude cas-témoin sur 1261 patientes âgées de 18 à 49 ans. Les patientes qui avaient dans la famille au premier degré (mère, fille, sœur) une ou deux personnes avec antécédents d'infection urinaire avaient un risque plus important de cystites récidivantes par rapport aux témoins (66). Un tel constat suggère une composante génétique, sans permettre d'exclure des éléments comportementaux reproduits au sein d'une même famille.

### 1.1.3 Facteurs hormonaux

Les modifications hormonales au cours de la vie d'une femme, peuvent entraîner une modification du pH urinaire et accroître leur sensibilité aux infections urinaires.

Le taux d'oestrogènes module l'abondance de la flore commensale du vagin. Cette flore produit de l'acide lactique et maintient un pH acide inhibant la croissance des germes uropathogènes.

Or lors de la ménopause, l'imprégnation oestrogénique diminue, les lactobacilles constituant la flore disparaissent et le pH s'élève, favorisant ainsi la colonisation urinaire (67). La baisse du taux d'œstrogène d'une part et la diminution des fonctions immunitaires et inflammatoires d'autre part accroissent la sensibilité aux IU des femmes ménopausées. De plus, l'adhésion bactérienne est facilitée par l'atrophie et la sécheresse des muqueuses vaginales et urétrales.

Ainsi 10 à 15 % des femmes après 60 ans présentent des IU récidivantes (68).

Les périodes pré et post-menstruelles sont également un facteur de risque.

## 1.2 Facteurs comportementaux

### 1.2.1 Activité sexuelle

Chez la femme jeune, la fréquence des rapports sexuels est le facteur de risque prépondérant.

Souvent, la première infection coïncide avec le début de l'activité sexuelle, on parle de « cystite de la jeune mariée ».

L'ouverture et le frottement au niveau du méat urétral lors des rapports favoriseraient l'entrée dans l'urètre et dans la vessie des microbes normalement présents au niveau du vagin.

En outre, la persistance de brides hyménales cicatricielles pourrait entraîner la contamination du méat urétral et augmenter ainsi la fréquence des cystites rythmées par les rapports sexuels.

Le risque de survenue de cystite augmente donc avec l'activité sexuelle (69).

Ce risque est multiplié par 60 dans les 48 heures suivant un rapport (70)(71).

Un nouveau partenaire sexuel au cours de l'année précédente, des pratiques sexuelles à risques (partenaires multiples, masturbation, rapports anaux sans protection ou pendant les menstruations) concourent à la survenue d'infections urinaires (72).

### 1.2.2 Contraception

La contraception par un produit spermicide ou par un dispositif intra-vaginal tel que le diaphragme augmente la colonisation vaginale par *E. coli* (73).

Les spermicides contiennent du nonoxynol-9 qui a un effet bactéricide sur la flore lacto bacillaire (74). La croissance de la flore est inhibée en présence de ce composé même en faible concentration. Cependant, c'est l'exposition moyenne hebdomadaire au nonoxynol-9, c'est à dire le nombre d'actes sexuels avec un spermicide, ainsi que la dose de chaque application utilisée qui augmenteraient le risque de perturbations de la flore vaginale (75).

Les diaphragmes ont un effet mécanique obstructif sur la vidange vésicale. Leur utilisation entrainerait parallèlement des modifications de la flore vaginale avec l'augmentation de la présence d'*E. coli* et ceci indépendamment de l'âge, de l'activité sexuelle ou d'antécédents d'infection urinaire.

Les préservatifs non lubrifiés par l'irritation qu'ils provoquent au niveau de la région génitale peuvent déclencher une infection (76).

### 1.2.3 Apport hydrique et miction

Une vidange vésicale fréquente et complète permet l'élimination très rapide des bactéries susceptibles de coloniser la vessie par voie ascendante.

Plus la diurèse est importante, plus les éventuels micro-organismes se retrouvent dilués. En plus, si les mictions sont plus fréquentes suite à un remplissage vésical rapide, les germes sont expulsés avant de pouvoir se multiplier.

En revanche, un apport hydrique insuffisant entraine une raréfaction des mictions, moyen de défense efficace contre l'infection.

On a rapporté que les femmes qui se retenaient plus d' une heure après avoir ressenti le besoin pressant d'uriner avaient un risque d'IU significativement plus élevé (77).

D'autres confirmations sont venues d'études cas-témoins à propos du caractère néfaste de « se retenir » (70) de boire peu ou d'uriner rarement .

En pratique, la diurèse optimale doit dépasser 1.5 litres par jour. Les vidanges doivent être régulières et complètes environ toutes les trois heures.

#### 1.2.4 Hygiène

Une hygiène insuffisante ou excessive favorise la survenue de cystites.

Un défaut d'hygiène peut entraîner une infection, notamment dans le cas de port trop prolongé de tampons ou de protections externes.

L'excès d'hygiène caractérisé par des soins intimes et périnéaux trop agressifs (douches vaginales, utilisation de parfums ou déodorants dans cette région) sont susceptibles de modifier l'équilibre de la flore physiologique vaginale. Les toilettes intimes doivent donc être limitées à une voire deux par jour.

Les bains à remous et les jacuzzis sont responsables de certaines cystites du fait de la température élevée de l'eau (milieu de culture favorable) et de l'action émolliente cutanée au niveau du périnée.

Les remous sont responsables de la dissémination des germes et agissent comme activateurs des phénomènes de contamination.

#### 1.2.5 Habitudes vestimentaires

Certaines habitudes vestimentaires (vêtements ou sous vêtements moulants ou synthétiques) aboutissent à une macération qui accélère le processus par une colonisation rapide et facile du périnée.

### 1.2.6 Troubles du transit

Le colon étant le principal réservoir de germes, toute modification du transit (constipation ou diarrhée) peut entraîner des modifications de la flore fécale.

Beaucoup de femmes ont relevé la coïncidence entre un épisode de cystite et de constipation (78). Une preuve indirecte peut être avancée par l'utilisation du lactulose (laxatif osmotique) qui diminuerait les IU (79).

La constipation entraîne également une stase des urines par compression des voies urinaires.

### 1.2.7 Stress

Le facteur stress est important. En effet, la tension générée par le stress fait que l'on a des envies inadaptées et irrégulières. Le sphincter (muscle fermant la vessie) est très serré, gênant la vidange complète de la vessie.

Une étude cas-témoins réalisée sur des chats appuie l'hypothèse du stress environnemental comme étant un facteur dans le développement de la cystite idiopathique féline (80).

Le stress est notamment l'une des hypothèses étiologiques des cystites interstitielles.

### 1.2.8 Déficit en vitamine D

Récemment une étude rétrospective a démontré que les femmes non ménopausées présentant des IU récidivantes avaient un taux en 25-hydroxy-vitamine-D significativement plus faible que chez les témoins (81).

Une déficience en vitamine D pourrait donc être un facteur de risque de récurrence des infections urinaires.

### 1.2.9 Obésité

Une étude récente a montré une augmentation significative du risque d'IU chez l'obèse avec un IMC > 30 (82).

Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour établir l'obésité comme un facteur de risque de récurrences.

## 1.3 Facteurs iatrogènes

### 1.3.1 Sondage urinaire

Le sondage urinaire (intermittent ou à demeure) favorise l'entrée des germes dans les voies urinaires et la création d'un biofilm sur la sonde.

Le cathéter nouvellement introduit provoque une dégradation de la couche protectrice de glycosaminoglycanes, facilitant ainsi l'adhérence bactérienne.

Le cathétérisme occasionnel déclenche une infection chez 1 % des patients et l'infection sur sonde à demeure est quasi-constante (21).

La SPILF recommande d'évoquer une IUAS (infection urinaire associée aux soins) chez les patients porteurs d'un dispositif endo-urinaire si et seulement si, ils présentent une fièvre, une hypothermie (<36°), une hypotension, une altération de l'état mental, un malaise général ou une léthargie sans autre cause identifiée.

### 1.3.2 Médicaments

- Médicaments modifiant le pH urinaire
- Médicaments induisant une rétention urinaire (anticholinergiques) : antidépresseurs imipraminiques et IRS, anti-H1, antihypertenseurs, antiparkinsoniens et neuroleptiques.
- Traitement antibiotique : une prise d'antibiotiques, quel qu'en soit le motif, déséquilibre la flore périnéale et accroît le risque d'IU dans les semaines qui suivent (83). Ceci est particulièrement probant lors de la prescription de bêta-lactamines contrairement au cotrimoxazole peu actif sur la flore vaginale locale.

### 1.4 Facteurs pathologiques

Une IU peut être déclenchée par des situations pathologiques :

- pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur)
- grossesse
- une immunodépression grave (immunomodulateurs, cirrhose, transplantation)
- une insuffisance rénale chronique

Ces facteurs de risque liés au terrain orientent immédiatement vers une cystite à risque de complication et une prise en charge adaptée.

Diabète : depuis 2014 et les nouvelles recommandations de la SPILF, le diabète même insulino-requérant ne fait plus partie des facteurs de risque de complication.

Un diabète déséquilibré est associé à un risque plus élevé de survenue d'IU.

En effet, le glucose présent dans les urines en cas de diabète favorise la croissance bactérienne.

De plus, une complication fréquente du diabète est la neuropathie vésicale caractérisée par une perte de la sensation de plénitude vésicale, une diminution de la perception du besoin d'uriner avec rétention urinaire et une miction par rengorgement. La stase vésicale et l'existence d'un résidu post-mictionnel favorisent l'apparition d'infections urinaires itératives vésicales, puis rénales en raison des reflux.

Cependant bien que les IU soient plus fréquentes chez les patients diabétiques, la plupart des études ne mettent pas en évidence de pronostic plus défavorable des IU chez les patients diabétiques comparés aux patients non-diabétiques.

Un antécédent d'infection urinaire constitue un facteur de risque de récurrence. Les épisodes infectieux tendent à se grouper dans le temps avec un risque de récurrence majeur dans la période suivant immédiatement l'événement initial.(84)

Les infections génitales, par les phénomènes inflammatoires qu'elles engendrent favoriseraient l'adhésion d'*E. coli* et l'apparition de séquelles au niveau des muqueuses. Bien que la plupart des uropathogènes soient d'origine fécale, une infection génitale peut constituer un réservoir de germes à éradiquer pour éviter les récurrences.



## 2. Hypothèses de prédisposition

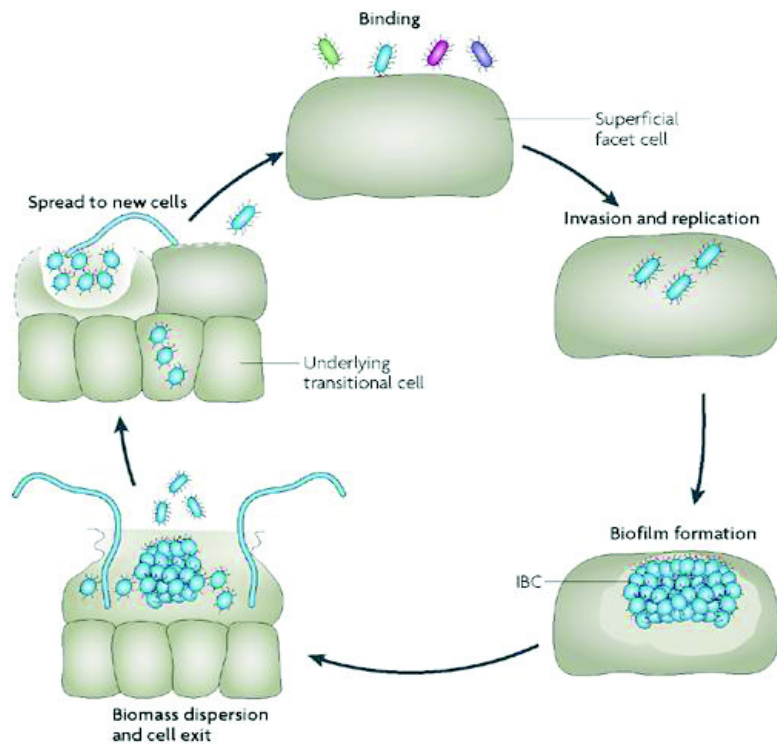
Chez les patientes sujettes aux récives, la colonisation est souvent intermittente mais plus importante et durable. Les infections ont tendance à survenir par crises groupées et la virulence des souches bactériennes ne diffère pas d'un épisode à un autre, ni selon l'âge ou l'état pathologique.

Ceci suggère donc la présence de facteurs prédisposants.

### 2.1 Hypothèses physiologiques

#### 2.1.1 Constitution de biofilms intracellulaires

L'adhérence peut mener à l'internalisation bactérienne. *E coli* exprime des adhésines (pili de type 1) permettant son entrée dans l'épithélium vésical et la formation de réservoirs intracellulaires quiescents. Dans le compartiment cellulaire, les bactéries se divisent rapidement et forment une volumineuse poche d'endocytose dans laquelle elles expriment des fonctions retrouvées au sein de biofilms, en particulier le Quorum Sensing.



Nature Reviews | Microbiology

### Schéma 7 : Mécanisme de constitution des biofilms intracellulaires

La constitution de ces niches ou biofilms intracellulaires stables échappant aux défenses de l'hôte et à l'antibiothérapie favorise les réinfections et la récurrence d'épisodes de cystites (85).

#### 2.1.2 Réceptivité des cellules épithéliales accrues

De plus, l'augmentation de la prévalence et de la récurrence des infections urinaires serait due à une capacité d'adhérence plus grande des cellules urinaires vis à vis d'*E. coli*. Cette plus forte adhérence aurait pour origine des changements dans la glycosylation des cellules de la paroi vésicale.

Les cellules uroépithéliales prélevées au niveau du cycle menstruel pourraient avoir une plus forte réceptivité, expliquant en partie le pic de fréquence des IU observé entre le 8<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour du cycle (86).

La réceptivité accrue des cellules épithéliales aux pathogènes a été démontrée dans une étude et pourrait jouer un rôle important dans la pathogénèse des IU récidivantes (87).

### 2.1.3 Activité antibactérienne de l'épithélium

Les cellules épithéliales des femmes prédisposées aux infections urinaires produiraient moins de molécules bactéricides que chez les sujets sains (21).

## 2.2 Hypothèses immunologiques

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre la sensibilité aux infections urinaires et certaines défenses immunitaires vaginales anormales.

### 2.2.1 Modification de l'immunité vaginale

Comme évoqué précédemment, l'un des mécanismes de défense de l'organisme vis à vis des uropathogènes est la production d'Ig A. Or chez les femmes souffrant d'infections récurrentes, ce taux est abaissé (21).

Des chercheurs canadiens ont analysé des prélèvements sanguins et vaginaux de 22 femmes sujettes aux infections urinaires et les ont comparés avec 17 cas-témoins.

Ils ont retrouvé une réponse immunitaire déficiente associée à un taux de lactobacilles insuffisant au niveau de la flore vaginale (88).

Des taux faibles en VEGF et en chimiokine, qui stimulent la migration des cellules immunitaires, ont notamment été observés.

### 2.2.2 Défaut de conversion des LT

Cette même étude canadienne a mis en évidence une absence de création de mémoire immunitaire. Malgré une augmentation significative des cellules productrices d'IL 12 et de la concentration en IL 12, aucun LT mémoire n'a été détecté.

### 2.2.3 Polymorphisme du TLR

La famille des Toll Like Récepteurs (TLR) joue un rôle fondamental dans la reconnaissance des pathogènes et dans l'activation de l'immunité innée.

Un polymorphisme du TLR 5 , détectant les flagelles des bactéries mobiles, serait à l'origine d'une sensibilité accrue aux infections urinaires (89).

De plus un faible taux de TLR 4 reconnaissant les lipopolysaccharides des bactéries Gram négatif a été retrouvé chez les femmes présentant des cystites récidivantes (90).

### 2.2.4 Variabilité du récepteur de l'IL8

L'interleukine 8 est une cytokine inflammatoire facilitant la migration des neutrophiles à travers la cellule uroépithéliale infectée.

Dans une étude de 2005, Smithson et al ont démontré qu'un faible taux en récepteur de l'IL8 (CXCR1) pouvait prédisposer certaines femmes aux récives (91). Cette diminution conduirait à un moindre chimiotactisme des neutrophiles et à une incapacité à se défendre contre l'infection.

## 2.3 Hypothèses génétiques

### 2.3.1 Facteur héréditaire

Environ 50 % des femmes présentant une infection urinaire auraient un antécédent maternel d'infection urinaire. De plus, la survenue d'infections urinaires dans l'enfance exposerait à un risque plus élevé de récidiver à l'âge adulte (92).

Ainsi l'hypothèse qu'un déterminant génétique soit à l'origine de la susceptibilité de certaines femmes aux infections urinaires a été avancée. Cependant, les facteurs d'hérédité mis en jeu ne sont pas encore complètement connus.

### 2.3.2 Phénotype non sécréteur et groupe sanguin B

Les antigènes de groupe sanguin constituent une partie importante des récepteurs de la membrane cellulaire. Ces antigènes en plus de leur présence à la surface des hématies peuvent se retrouver dans les sécrétions corporelles : on parle alors d'individus sécréteurs.

L'adhérence bactérienne semblerait être liée au phénotype non sécréteur, c'est à dire n'exprimant pas d'antigènes de groupes sanguins dans leurs sécrétions (93). Chez les non sécréteurs, l'absence de fucosyl transférase empêcherait l'expression des antigènes de groupes sanguins A, B, et H. Les récepteurs digalactose ainsi exposés favoriseraient le stade initial de l'infection déclenchant ainsi une réaction inflammatoire anormalement élevée(94).

De plus les individus de groupe sanguin B et AB, n'ayant pas d'anticorps anti-B, montrent une sensibilité accrue aux IU comparée aux individus de groupe A et O (95).

### 2.3.3 Incidence des IU avec l'âge

La prévalence des infections urinaires augmente avec l'âge. Chez les femmes ménopausées, trois facteurs majeurs prédisposent aux récurrences : l'incontinence urinaire, la présence d'un cystocèle et d'un résidu post mictionnel.

La plus grande fréquence des sondages, une réponse immunitaire réduite et la diminution de l'uromucoïde (lié au vieillissement et la réduction néphrotique) expliquent le pic de fréquence des récurrences chez les femmes âgées (96).

### 3. Diagnostic clinique et examens complémentaires

Le diagnostic des infections urinaires récidivantes repose tout d'abord sur un historique détaillé et un examen physique complet. L'examen physique doit inclure un examen gynécologique dans lequel sont évaluées la qualité de la muqueuse vaginale et la présence ou l'absence de prolapsus. Cela permet de rechercher les facteurs de risques éventuels associés aux cystites à risque de complication et d'orienter la prise en charge.

Dès le diagnostic de cystite récidivante posé, un bilan étiologique est nécessaire.

**Tableau 4 : Facteurs historiques liés à l'hôte favorisant les cystites récidivantes**

---

#### Historique

---

Age de la première IU

Fréquence (nombre d'IU dans l'année)

Antécédents d'IU dans la famille au premier degré (mère, sœur, fille)

Activité sexuelle (nombre de partenaires) et corrélation avec la survenue de cystites

Usage de spermicide et/ou diaphragme

Traitements antibiotiques antérieurs

Femme ménopausée

Terrain : diabète, immunodépression, cathéter

---

**Tableau 5 : Facteurs liés à l'hôte permettant de reconnaître une IU récidivante à risque de complication (7)**

<b>Complications</b>	<b>Exemples</b>
Anomalie anatomique	Cystocèle, fistule
Iatrogène	Chirurgie, infection en relation avec les soins
Dysfonction mictionnelle	Reflux, vessie neurologique, dysfonction des muscles du plancher pelvien, volume résiduel post-mictionnel, incontinence
Obstruction des voies urinaires	Sténose urétrale, obstruction de la jonction pyélo-urétrale
Autres	Urolithiase, immunodépression

La réalisation d'une BU à la recherche de nitrites et de leucocytes est recommandée. Elle peut être utilisée dans le cadre d'un traitement autogéré par la patiente elle-même pour déclencher le traitement.

Toutes les cystites récidivantes nécessitent initialement la réalisation d'au moins un ECBU. Celui-ci sera réalisé lorsque le patient est symptomatique ou 2 semaines après un traitement antibiotique adapté.

Ensuite l'ECBU sera réservé uniquement en cas d'échec au traitement probabiliste.

Certains auteurs contestent toutefois l'intérêt d'un bilan systématique chez la jeune femme sans antécédent urologique (97).

Chez la femme non ménopausée avec examen clinique normal, aucune investigation complémentaire n'est recommandée (11).

Les investigations seront proposées au cas par cas, en particulier en présence de facteurs de risque de complications (47) et en cas d'échec du traitement probabiliste comme par exemple la persistance d'une fièvre après 72 h d'antibiotiques.

**Tableau 6 : Indications pour la réalisation d'examens complémentaires dans les IU récidivantes(7)**

---

Chirurgie ou traumatismes des voies urinaires

Hématurie macroscopique ou microscopique après résolution de l'infection

Antécédents de calculs vésicaux ou rénaux

Symptomatologie évocatrice d'un obstacle : miction forcée, retard à la miction

Tumeur abdomino-pelvienne

Diabète, immunodépression

Pneumaturie, fécalurie, diverticulite

Pyélonéphrite récidivante

---

Ces indications justifient une demande de consultation en urologie pour évaluation et mesure du résidu post-mictionnel, débitmétrie urinaire, uroscanner et cystoscopie.

Ces examens sont à discuter dans une approche pluridisciplinaire, notamment avec une évaluation gynécologique.

Ils permettent notamment de différencier les IU récidivantes avec ou sans risque de complication et d'adapter le traitement ultérieur.

Une consultation spécialisée s'avère également nécessaire, lorsqu'il existe un doute diagnostique, c'est à dire lorsque le diagnostic d'IU récidivante comme cause des symptômes n'est pas clairement établi.

Le calendrier mictionnel est indispensable, il oriente sur les habitudes mictionnelles et l'apport quotidien en liquides.



## 4. Prise en charge des cystites récidivantes

### 4.1 Traitement prophylactique non-antibiotique

#### 4.1.1 Mesures hygiéno-diététiques

Des mesures hygiéno-diététiques découlant des facteurs de risque, principalement comportementaux, peuvent être proposées aux patientes en vue de réduire la récurrence des IU.

Ces recommandations reposent sur des données insuffisantes ou contradictoires mais sont consacrées par l'usage. Sans danger, elles semblent avoir un effet bénéfique plus élevé que la contrainte qu'elles génèrent.

Il est donc recommandé :

- de boire suffisamment, au minimum 1,5 litre d'eau par jour sous forme d'eau ou d'infusions pour assurer une diurèse abondante. Il est conseillé de boire souvent et en petites quantités pour favoriser des vidanges régulières de la vessie, éviter la stase urinaire et ainsi limiter la prolifération bactérienne.
- des mictions non retenues, complètes et pas trop espacées (moins de 3 heures) (98).
- des mictions post-coïtales : uriner après chaque rapport sexuel pour éliminer immédiatement les bactéries potentiellement introduites dans les voies urinaires(99).
- de proscrire l'utilisation de spermicides, de diaphragmes ou de préservatifs non lubrifiés. En cas de sécheresse vaginale , utiliser de préférence des préservatifs lubrifiés avec de l'eau (96).
- d'éviter les rapports sexuels traumatisants et les pratiques sexuelles à risque.

- une toilette périnéale à l'eau et au savon doux au maximum une fois par jour et particulièrement avant les rapports sexuels. Il faut privilégier les produits à pH neutre, sans antiseptique et sans parfum pour ne pas perturber l'écologie bactérienne vaginale (100). (Hydralin Quotidien, Rogé Cavallès Intime..)
- de s'essuyer d'avant en arrière pour ne pas contaminer le méat urinaire avec les bactéries de la flore fécale (100).
- de régulariser le transit intestinal.
- de porter des sous-vêtements en coton et de privilégier les vêtements qui ne serrent pas trop pour limiter tout risque de macération.
- d'éviter les bouillons de culture microbiens que représentent certaines piscines, saunas ou jacuzzis.
- d'éviter la consommation d'aliments épicés pouvant irriter la paroi vésicale et faciliter la colonisation bactérienne. Cependant aucune étude n'est venue étayer cette hypothèse.(8)

#### 4.1.2 Phytothérapie

Actuellement, le regain d'intérêt des patientes pour les médecines naturelles ne fait qu'amplifier la demande de médicaments de phytothérapie.

La Cranberry, ou **canneberge**, riche en proanthocyanidines de type A, s'oppose à la fixation des bactéries sur la muqueuse vésicale et constitue un traitement préventif des récurrences de cystites.

Ce sujet sera traité ultérieurement dans la troisième partie de ce mémoire.

### 4.1.3 Compléments alimentaires

#### 4.1.3.1 Les probiotiques

La flore vaginale contient des lactobacilles maintenant un pH vaginal acide très défavorable pour la plupart des germes.

Il a donc été suggéré l'utilisation de probiotiques comme nouvelle approche prophylactique pour restaurer ou maintenir la bonne qualité de la flore intime et ainsi réduire les IU récidivantes (101).

Les lactobacilles les plus étudiés à l'heure actuelle sont *L. Rhamnosus*, *L. reuteri* et *L. crispatus*.

Une étude récente a comparé chez 100 femmes sujettes aux IU récidivantes et âgées de 18 à 40 ans, l'utilisation de *L. crispatus* par voie intra-vaginale à un placebo. La posologie utilisée était d'une dose par jour pendant 5 jours puis une fois par semaine pendant 10 semaines.

Après 10 semaines, il y avait une réduction du risque infectieux d'environ 50 % chez le groupe traité par rapport au placebo (102).

Les lactobacilles protègent le vagin de la colonisation par une variété de mécanismes :

- blocage des sites potentiels d'attachement (103)
- production de peroxyde d'hydrogène (104)
- production des inhibiteurs de croissance bactérienne (16)
- maintien d'un pH vaginal acide

Il existe plusieurs spécialités à base de probiotiques commercialisées en France et administrées par voie orale ou vaginale :

- gélules : Fémibion intime ® (Merck), Granions Réducys ® (Ea Pharma)
- capsules vaginales : Gynophilus ® (Probionov) , Médigyne (Iprad santé)
- tampons vaginaux: Floragynal tampon probiotique by Saforelle ® (Iprad Santé).



**Image 5 : Fémibion Flore Intime (Merck) et Gynophilus capsule vaginale (Procionov)**

Les probiotiques peuvent être utilisés en complément d'une antibiothérapie, ou quotidiennement ou après une période d'inconfort. Ils sont administrés par cure de 28 jours, deux à trois fois par an.

D'autres recherches plus approfondies doivent être conduites avant de pouvoir recommander les probiotiques comme mesure préventive.

Certaines sont en cours pour les associer à un œstrogène par voie vaginale chez la femme ménopausée.

#### 4.1.3.2 L'acide ascorbique

L'acidification de l'urine par l'acide ascorbique (vitamine C) est souvent recommandée pour la prévention des IU récidivantes.

Les données in vitro suggèrent que la vitamine C a un effet bactériostatique dans l'urine. Il s'est avéré que cet effet antibactérien est dû davantage à la réduction des nitrites urinaires en NO réactif qu'à une diminution du pH urinaire (105).

Foxman et Chi (106) ont trouvé un faible lien entre l'administration de vitamine C et une diminution du risque IU chez la femme adulte.

Chez la femme enceinte, l'efficacité de 100 mg d'acide ascorbique administré quotidiennement pendant 3 mois a été significativement démontré sur la survenue d'IU. A l'heure actuelle, il manque donc des preuves cliniques solides pour étayer cette allégation chez les femmes adultes en bonne santé.

#### 4.1.3.3 Les sels de méthénamine

Les sels de méthénamine sont hydrolysés dans l'urine (en milieu acide) en ammoniac et formaldéhyde. Le formaldéhyde est largement bactériostatique. Ces caractéristiques ainsi qu'une bonne tolérance font des sels de méthénamine un moyen prophylactique intéressant.

Une analyse documentaire Cochrane a conclu que l'utilisation de l'hippurate de méthénamine est sûre et efficace pour la prévention à court terme des IU récidivantes chez des patients sans anomalie neurogène de la vessie ou des voies urinaires (107).

Aux États-Unis, l'hippurate de méthénamine (Hiprex ®) est couramment prescrit à une dose de 1g par jour dans un but préventif.

Actuellement, ce médicament n'est pas disponible en France.

#### 4.1.4 Cas des femmes ménopausées : les oestrogènes

La ménopause constitue un facteur de risque important de récurrence des IU. Le déficit en œstrogènes entraîne des modifications de la flore avec diminution des *Lactobacillus* et augmentation de la colonisation par *E. coli*.

Les oestrogènes en application locale peuvent être proposés en prévention des cystites récidivantes chez les femmes ménopausées, après avis gynécologique.

Raz and Stamm ont récemment étudié sur une cohorte de 93 femmes ménopausées avec des antécédents d'IU récidivantes, l'application intra-vaginale d'oestrogène (0,5 mg de crème chaque soir pendant 2 semaines puis 2 fois par semaines pendant 8 mois).

Ils ont montré que l'application d'oestrogène local diminuait considérablement la fréquence des IU, restaurait la flore de lactobacilles et acidifiait le pH vaginal (108).

La pose d'un anneau vaginal en silicone souple, libérant pendant une période prolongée de 3 mois une dose constante et très faible d'oestrogènes (Estring®), a montré son efficacité dans la diminution du nombre de récurrences par an (109).



**Image 6 : Anneau vaginal Estring®**

L'anneau vaginal permet également de soulager les symptômes uro-génitaux associés à la ménopause.

La voie orale a été considérée de peu d'intérêt. Elle est par ailleurs associée à un plus grand nombre d'effets secondaires.

L'hétérogénéité entre les études ne permet pas de faire une comparaison entre l'utilisation d'oestrogènes par voie vaginale et l'antibioprophylaxie.

Cependant cette approche prophylactique pourrait être une alternative chez les patientes où l'utilisation prolongée d'antibiotiques soulève des problèmes d'interactions médicamenteuses, d'effets secondaires ou d'émergence de résistances bactériennes.

#### 4.1.5 Alternatives en cours d'études

L'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques a suscité la recherche de nouvelles mesures préventives pour les IU récidivantes.

##### 4.1.5.1 Vaccination

Dans l'objectif de limiter la survenue de résistances et de fournir une alternative plus efficace et moins coûteuse que l'antibiothérapie, des vaccins par voie systémique ou locale (suppositoires ou ovules) ont été élaborés pour la prévention des IU récidivantes.

OM-89 (Uro-Vaxom) est une capsule orale comprenant 18 souches d'*E. coli*.

Une méta-analyse de cinq études a révélé que Uro-Vaxom réduit significativement les IU récidivantes sur une période de 6 à 12 mois par rapport au placebo (110). Il est ainsi recommandé dans l'immunoprophylaxie chez les femmes présentant des IU récidivantes (111). Cependant aucune comparaison n'a été effectuée avec l'antibioprophylaxie.



**Image 7 : Vaccin oral Uro-Vaxom ®**

Urovac ® , vaccin par voie muqueuse sous forme de suppositoire vaginal, contient 10 souches d'uropathogènes inactivées par la chaleur : six souches d' *E. coli* et une souche de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, de *Morganella morganii* et *Enterococcus faecalis*.

L'objectif des vaccins par voie muqueuse est d'augmenter localement la production d'immunoglobulines (Ig A et Ig G) afin de diminuer une éventuelle colonisation vaginale et vésicale par les uropathogènes.

Hopkins et al. ont montré que les femmes sujettes aux IU récurrentes et ayant reçu six doses totales du vaccin, les semaines 0, 1, 2, 6, 10 et 14, ont acquis une protection à court terme, avec une diminution significative des récurrences pendant les 8 premières semaines de l'étude par rapport aux femmes témoins (112).

En analyse de sous-groupes, le bénéfice de la vaccination était maximal dans le sous-groupe de femmes de 20 à 50 ans sexuellement actives, non hystérectomisées et qui avaient des IU fréquentes (> 6 par an) par rapport aux femmes plus âgées.

En revanche, il n'a pas été démontré de différence significative sur le taux d'anticorps. Certaines femmes ont signalé des effets indésirables : fébricule, sensation de brûlures, nausées et saignements vaginaux.

Enfin, malgré leur efficacité, ces vaccins offrent une durée de protection vaccinale courte suggérant une prise en continue ou des cures régulières alors que les éventuelles toxicités à très long terme n'ont jamais été abordées (101).

Ces produits sont largement utilisés en Europe (Allemagne, Suisse, Belgique) mais restent à ce jour indisponibles en France.

Les vaccins Urostim<sup>®</sup>, Urvakol<sup>®</sup> n'ont pas bénéficié d'études approfondies permettant d'établir des recommandations pour leur utilisation.

De nouvelles cibles vaccinales telles que les adhésines Fim H et les protéines de membrane impliquées dans l'acquisition du fer, sont en cours d'étude sur des modèles animaux (113)(114).



#### 4.1.5.2 Inhibiteurs de l'adhésion

Une meilleure compréhension de l'interaction hôte-bactérie a conduit au développement d'inhibiteurs solubles de l'adhérence bactérienne qui pourraient être appliqués localement sur la muqueuse urogénitale pour prévenir les IU récidivantes (115).

#### 4.1.5.3 D – mannose

Le D - mannose est un sucre simple, empêchant l'adhérence bactérienne aux cellules uroépithéliales de la vessie.

*E. coli* se lie aux récepteurs glycoprotéiques de l'épithélium urinaire par l'intermédiaire d'adhésines fimbriales, Fim H. Le mannose par analogie de structure avec le site de liaison glycoprotéique agit comme un inhibiteur compétitif. En concentration suffisante dans l'urine, le D mannose sature ainsi les adhésines et prévient l'adhérence bactérienne (116).

L'administration de D-mannose à un groupe de 308 femmes ayant des antécédents de cystites récidivantes sans comorbidité associée, à la dose de 2g par jour pendant 6 mois a montré une réduction significative du risque de récurrence (117) .

En outre, le D-mannose ne semble pas être efficace contre les souches n'exprimant pas de pili de type 1 et de Fim H (118).

Des études pharmacocinétiques plus approfondies et des essais cliniques doivent être cependant menés pour déterminer le dosage approprié et démontrer pleinement l'efficacité du D- mannose.

#### 4.1.5.4 Acide hyaluronique et sulfate de chondroïtine

Dans le but de restaurer l'intégrité de la couche de glycosaminoglycanes de la vessie, Damiano et al. ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'acide hyaluronique et de sulfate de chondroïtine intravésical (Ialuril®) (119).



**Image 8 : Ialuril®**

L'instillation intra-vésicale de Ialuril® pendant 1 an, chez 57 femmes ayant des antécédents d'IU récidivantes fréquentes a considérablement réduit les taux d'IU et a contribué à l'amélioration des symptômes urinaires et ainsi de la qualité de vie.

Les instillations ont été bien tolérées. Cette étude semble être un moyen prophylactique prometteur. Une étude plus approfondie sera nécessaire pour évaluer la possibilité de généraliser les résultats à long terme et d'évaluer la faisabilité économique.

#### 4.1.5.5 Héparine

La couche de mucopolysaccharides de la surface vésicale constitue un moyen de défense naturel contre la colonisation bactérienne.

Des études ont suggéré que l'instillation intra-vésicale d'héparine, un mucopolysaccharide pouvait inhiber l'adhérence des bactéries à la vessie (120).

Ainsi des analogues de l'héparine, sans propriétés anticoagulantes, pourraient être utiles dans la prophylaxie contre les infections des voies urinaires.

#### 4.1.5.6 Acupuncture

Une étude clinique a été réalisée sur 67 femmes ayant des antécédents d'IU récurrentes avec 3 groupes d'études : un groupe traité par acupuncture, un deuxième par acupuncture simulée et un groupe témoin non traité.

Au bout de 6 mois d'observation, une réduction significative du nombre d'IU a été observée dans le groupe traité par acupuncture par rapport aux deux autres groupes(121).

Une autre étude effectuée auprès de 98 femmes sujettes aux IU récidivantes a montré que 2 séances d'acupuncture sur un mois diminuaient de moitié le taux de récurrence par rapport aux femmes non traitées (122).

L'acupuncture pourrait donc être une alternative intéressante dans la prévention des IU récidivantes chez les femmes.

#### 4.1.5.7 La crénothérapie

Une étude de 2006 réalisée auprès de femmes souffrant de cystites récidivantes montre une diminution de l'adhérence d'*E. coli* aux cellules urothéliales quand celles-ci sont prétraitées avec l'eau thermale de La Preste-les-bains (123).

La modulation de l'adhérence déjà démontrée préalablement pour le calcium et le magnésium serait due à la présence de soufre et de silice pour cette eau thermale des Pyrénées-Orientales.

La cure, prescrite par un médecin dure 18 jours. Elle est soumise à l'accord préalable de l'Assurance Maladie pour une prise en charge. Complémentaire du traitement médicamenteux, elle préviendrait les IU récidivantes en mettant à profit les propriétés ioniques de l'eau et en incitant la patiente à boire régulièrement.

## 4.2 Traitement antibiotique curatif initié par la patiente

### 4.2.1 Principe

Un traitement prescrit et auto-administré peut être proposé au cas par cas aux patientes souffrant d'IU récidivantes.

Une ordonnance est remise à la patiente pour la délivrance d'une BU et d'un traitement antibiotique. Dès l'apparition des premiers symptômes et après la réalisation d'une BU, la patiente pourra d'elle-même initier l'antibiothérapie.

Ce mode de traitement autogéré par la patiente a été évalué dans plusieurs études (124). Schaeffer et Stuppy ont inclus dans un essai 34 patientes ayant des cystites récidivantes. Parmi les 84 épisodes symptomatiques, 78 (92 %) ont répondu cliniquement après l'instauration de norfloxacine par la patiente elle-même.

Ils considèrent donc cette thérapie intermittente comme efficace, sûre et économique chez les femmes atteintes d'IU récurrentes des voies urinaires (125).

### 4.2.2 Conditions de recours à cette stratégie

Les patientes éligibles à ce type de traitement doivent présenter plus de 3 à 4 épisodes de cystites par an, qui espacés d'au moins 1 mois, sont clairement documentés.

C'est le médecin traitant qui lors d'une consultation médicale, évaluera la motivation, la compliance et la pleine compréhension de la patiente.

Il sera chargé de l'éduquer et de la former pour :

- une identification précise des symptômes
- des bonnes pratiques de réalisation et d'interprétation de la BU
- une bonne observance du traitement antibiotique

Une relation de confiance doit s'établir entre la patiente et le soignant, pour que celle-ci n'hésite pas à revenir vers lui en cas d'interrogations, de symptomatologie inhabituelle ou de non-résolution des symptômes après 48 heures.

#### 4.2.3 Schéma thérapeutique

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple. C'est un traitement probabiliste.

Afin de ne pas utiliser systématiquement le même antibiotique, le choix de la molécule tient compte des antécédents de prescription et de la tolérance de la patiente aux différents antibiotiques.

#### 4.2.4 Avantages

Cette méthode est efficace et offre une alternative intéressante pour les femmes non éligibles à l'antibioprophylaxie au long cours, c'est à dire pour celles qui ont moins d'une IU par mois.

Elle présente de nombreux avantages :

- traitement dès les premiers symptômes
- économie des délais de consultation et de délivrance pharmaceutique
- diminution du temps d'inconfort
- absence d'exposition prolongée aux antibiotiques

Une telle approche permet d'économiser un temps précieux pour le médecin et le patient. Elle permet également de réduire les dépenses de santé (cultures inutiles, consultations médicales, arrêts de travail) et d'initier précocement le traitement.

Cette stratégie thérapeutique est bien acceptée par les patientes qui la jugent très satisfaisante. Elles sont autonomes, pleinement responsables de leur traitement et peuvent ainsi gérer chaque épisode infectieux le plus rapidement possible.

#### 4.2.5 Inconvénients

L'inconvénient majeur de cette méthode réside dans le fait que la patiente peut être amenée à **multiplier les prises d'antibiotiques** au moindre symptôme et **sans réaliser de BU** au préalable.

Le **risque d'automédication** dans un contexte fébrile ou lombalgique est également latent ce qui impose de réserver ce type de traitement à une population sélectionnée.

#### 4.2.6 Suivi médical

Une consultation médicale s'impose si des symptômes inhabituels apparaissent, si la fréquence des récurrences augmente ou bien si la symptomatologie classique de cystite persiste au bout de 3 jours.

Une réévaluation médicale périodique au moins une à deux fois par an est nécessaire pour vérifier la bonne observance du traitement et surveiller par un ECBU la persistance de la pleine sensibilité des bactéries isolées aux antibiotiques prescrits.

### 4.3 Traitement antibiotique prophylactique : continu ou discontinu

Si malgré les différentes mesures préventives mises en place, les IU persistent, une antibioprofylaxie peut être proposée (126). Il s'agit de prendre un antibiotique de manière continue ou séquentielle pour empêcher une réinfection vésicale à partir d'une colonisation fécale persistante.

L'antibioprofylaxie au long cours ou post-coïtale ont toutes deux fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des cystites récidivantes.

Cependant à l'heure actuelle, aucune molécule n'a d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) spécifique dans cette indication.

### Critères de choix d'une antibioprophylaxie

La mise en place d'une antibioprophylaxie est analysée au cas par cas.

Un indicateur important est le degré d'inconfort ressenti par la patiente lors des infections (127).

Pour choisir la méthode prophylactique optimale parmi les approches existantes, il faut tenir compte :

- de la fréquence des cystites
- de la sévérité des symptômes
- du rapport bénéfice/risque
- des facteurs de risque de récurrence
- des résistances bactériennes
- des effets indésirables potentiels

### Antibiotiques recommandés

A l'heure actuelle, aucune molécule ne bénéficie d'AMM spécifique dans cette indication.

En 2008 les deux molécules utilisées pour l'antibioprophylaxie étaient la nitrofurantoïne et le TMP-SMX.

Cependant les dernières données de pharmacovigilance concernant la nitrofurantoïne et le risque d'évènement indésirable grave hépatique et pulmonaire qui est nettement augmenté lors de son utilisation prolongée, s'opposent à son utilisation dans cette indication.

Le TMP n'était plus disponible en France ces dernières années. Sa prochaine remise à disposition permettra de l'utiliser à nouveau dans les cystites récurrentes. En effet, le TMP a montré son efficacité dans cette indication (128) (129). Il reste le traitement de première intention malgré le taux de résistance relativement élevé chez *E. coli*.



Dans une démarche prophylactique, le but est de limiter l'adhésion bactérienne et les symptômes. Il n'est pas d'obtenir des urines stériles.

L'avantage du TMP est d'éviter la toxicité potentielle du composant sulfamide contenu dans le TMP-SMX mais également de réserver l'usage du TMP-SMX dans des indications critiques autres que les indications urinaires.

Dans l'attente de la remise à disposition du TMP, le TMP-SMX peut être proposé.

La fosfomycine-trométamol présente un profil favorable en termes de tolérance et d'efficacité. L'épidémiologie de la résistance à la fosfomycine devra être surveillée dans les prochaines années après cette extension d'usage de la molécule.

Malgré des études ayant démontré leur efficacité, les fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas indiquées en raison du risque de sélection de résistances acquises.

Les IU survenant malgré l'antibioprophylaxie sont fréquemment dues à des souches résistantes. Il faut donc éviter en prophylaxie les familles d'antibiotiques précieuses et les réserver au traitement des IU symptomatiques.

Ainsi les antibiotiques recommandés en prophylaxie des IU récidivantes sont le **TMP et la fosfomycine-trométamol**. **En cas d'indisponibilité du TMP, le TMP-SMX est une alternative.**

### Suivi médical

L'antibioprophylaxie doit être réévaluée au moins 2 fois par an lors d'une consultation médicale.

En effet, en raison de l'administration régulière d'antibiotiques, il est utile de surveiller la sensibilité des bactéries aux antibiotiques prescrits par un ECBU annuel.

En l'absence de symptômes sous antibioprophylaxie, l'ECBU n'est pas recommandé.

En revanche en cas d'épisode symptomatique de cystite, un ECBU sera nécessaire pour orienter vers un traitement antibiotique adapté. L'antibioprophylaxie sera alors arrêtée pendant le traitement de la cystite et sera reprise au décours de l'épisode.

#### 4.3.1 Prophylaxie au long cours ou continue

La prise d'antibiotiques en continu pendant au moins 6 mois s'est révélée un moyen efficace de prévention contre les IU récidivantes.

##### Conditions d'éligibilité

Du fait de son impact écologique individuel et collectif potentiel, la SPILF indique que l'antibioprophylaxie ne doit être proposée que chez les patientes présentant **au moins une cystite par mois** et en cas **d'échec des autres mesures préventives**. Ce seuil arbitraire correspond à la fréquence pour laquelle le traitement de chaque épisode entraînerait une exposition aux antibiotiques presque équivalente à la prise d'une antibioprophylaxie sur le long terme.

Il faut préalablement rechercher et prendre en charge les facteurs de risque par des mesures prophylactiques non antibiotiques.

Une uroculture sera réalisée pour s'assurer de l'absence d'infection urinaire à l'instauration de l'antibioprophylaxie.

Les patientes doivent être informées du risque de survenue d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules et de la disparition de l'effet prophylactique à l'arrêt du traitement.

## Schéma thérapeutique

Les antibiotiques et les schémas recommandés pour l'antibioprophylaxie sont :

- **TMP : Delprim ®** (100 mg) 1 comprimé par jour
- **Fosfomycine-trométamol : Uridoz ®, Monuril ®** 3 grammes tous les 7 jours

A noter, une alternative en cas d'indisponibilité du TMP est le :

- **TMP-SMX : Bactrim ®** (dosage « adulte » : 400mg de SMX et 80 mg de TMP)  
1 comprimé par jour

L'antibiotique est administré à faible dose en une seule prise au coucher.

Aucun consensus concernant la durée optimale de traitement n'a été retenu. Cependant empiriquement, il a été suggéré qu'une prophylaxie administrée pendant 6 mois diminuerait le taux de récurrence (130).

D'autres études préconisent une période plus longue de 2 ans (130) ou l'utilisation de TMP-SMX sur 5 ans qui s'est révélée efficace et bien tolérée (131).

## Avantages

Cette méthode prophylactique a fait la preuve de son efficacité.

Elle diminuerait de 95% le risque de récurrences toutes populations confondues étudiées (127).

Une méta-analyse Cochrane portant sur 10 études antibioprophylaxie *versus* placebo, a montré des taux de récurrence de 0 à 0,9 par personne et par an dans le groupe traité contre 0,8 à 3,6 dans le groupe placebo (126).

Les femmes bénéficiant de l'antibioprophylaxie au long cours ont environ 6 fois moins de récurrences cliniques que sous placebo.

Un essai randomisé en double aveugle comparant la fosfomycine-trométamol à un placebo chez 317 femmes avec IU récidivantes a montré un taux de 0,14 épisode infectieux par an dans le bras antibiotique contre 2,97 dans le bras placebo. La fosfomycine-trométamol était administrée à la dose de 3 grammes tous les 10 jours pendant 6 mois avec un profil de tolérance satisfaisant (132).

### Inconvénients

L'inconvénient majeur réside dans la prise quotidienne et prolongée d'un antibiotique qui expose à un risque élevé de sélection de résistances.

Ce risque non négligeable dans le contexte actuel d'augmentation des résistances d' *E. coli*, confère donc à cette stratégie prophylactique un caractère exceptionnel imposant une sélection précise des patientes pouvant y recourir.

L'antibioprophylaxie permet une diminution des récurrences cliniques et microbiologiques par rapport au placebo, au prix d'une **fréquence élevée d'effets indésirables** : nausées, allergies, candidoses vaginales (133). Bien que très rare, la prise de TMP-SMX peut entraîner un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson ainsi qu'une pancytopénie (47).

Malgré la modification des facteurs comportementaux, telles que l'activité sexuelle ou l'utilisation de diaphragme, les femmes tendent à retrouver leur taux annuel de récurrences une fois l'antibioprophylaxie arrêtée. En effet 40 à 60 % des infections récidivent dans les 6 mois après l'arrêt de l'antibioprophylaxie. **L'effet prophylactique ne serait donc que suspensif** (134) , et ne modifierait pas la susceptibilité individuelle aux IU.

#### 4.3.2 Prophylaxie post-coïtale ou discontinuée

Lorsqu'il existe un lien entre la survenue des cystites et les rapports sexuels, une antibioprofylaxie post-coïtale peut être envisagée.

Une dose prophylactique est administrée dans les 2 heures précédant ou suivant chaque rapport sexuel.

##### Profil des patientes

La prophylaxie post-coïtale peut être proposée lorsque la fréquence des rapports sexuels a été identifiée comme un facteur de risque à l'origine de la survenue des cystites, et que la miction post-coïtale systématique ne suffit pas à éviter les infections.

##### Schéma thérapeutique

Le schéma proposé pour l'antibioprofylaxie post-coïtale est le suivant :

- **TMP** (100 mg) un comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel avec une administration une fois par jour au maximum.
  
- **Fosfomycine-trométamol** :  
3 g en prise unique dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel avec une administration tous les 7 jours au maximum compte tenu de l'effet prolongé de la prise unique.

A noter, une alternative en cas d'indisponibilité du TMP est le :

- **TMP-SMX** (dosage « adulte » : 400mg de SMX et 80 mg de TMP)  
1 comprimé dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel avec une administration une fois par jour au maximum.

## Efficacité

Pour les femmes sexuellement actives avec des IU fréquentes, la prophylaxie antibiotique post-coïtale permet de réduire la fréquence des épisodes symptomatiques.

Dans une étude randomisée en double aveugle, comparant sur une durée de 6 mois l'administration post-coïtale de TMP-SMX *versus* placebo chez les femmes sujettes aux récurrences, le taux d'infection était de 0,3 par patiente et par an dans le groupe antibiotique contre 3,6 dans le groupe placebo (135).

Cette approche semble être efficace quelque soit la fréquence des rapports sexuels. Elle est également rentable et bien tolérée par les patientes.

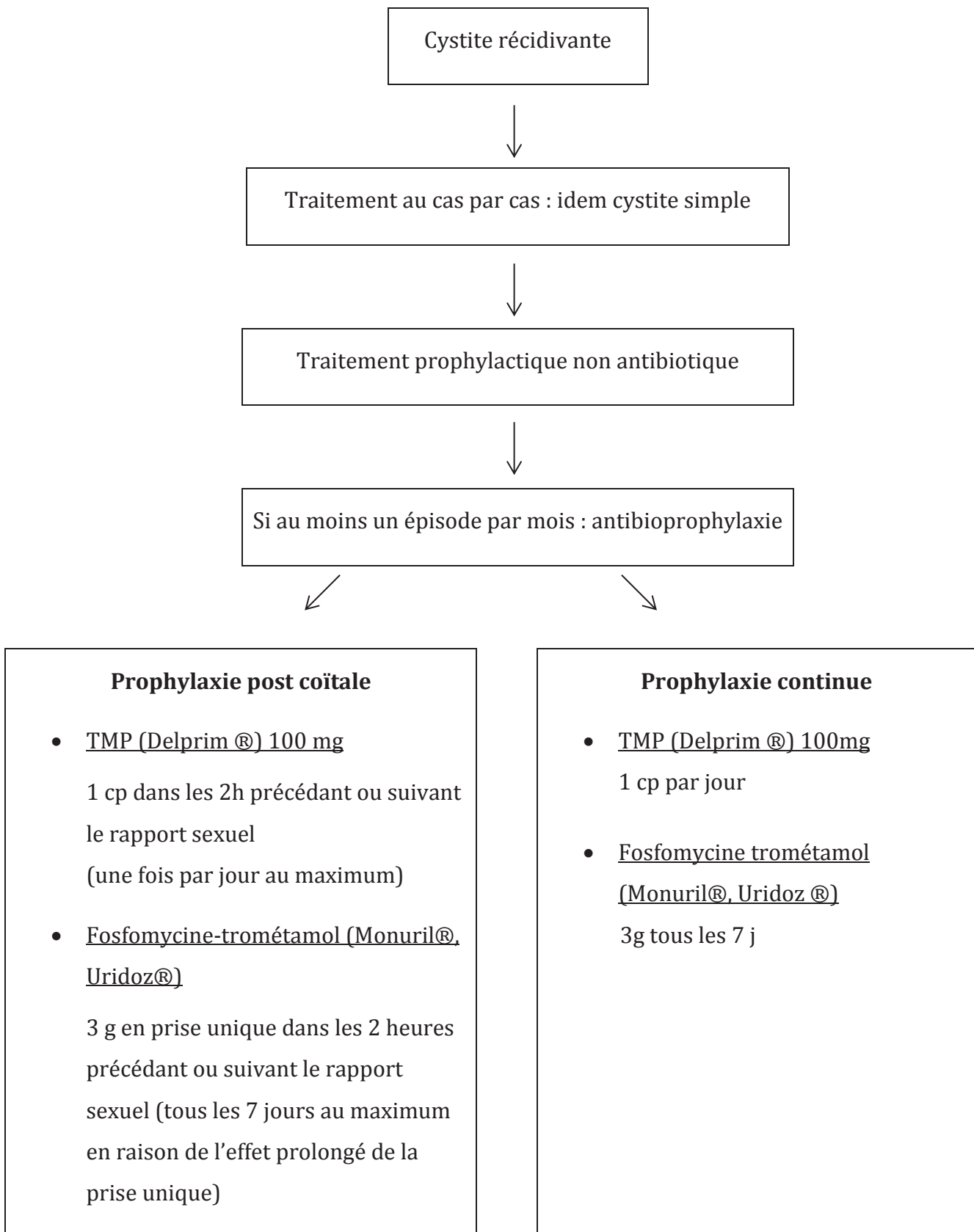
L'antibioprophylaxie post-coïtale ou discontinue est aussi efficace qu'une prise continue lorsque les rapports sexuels sont en cause.

Elle permettrait de réduire de 2/3 la consommation d'antibiotiques (136) et de limiter la survenue d'effets indésirables.

A l'heure actuelle aucune étude n'a mis en évidence la supériorité d'une approche par rapport à une autre. L'augmentation des résistances d' *E. coli*, conduit peu à peu à une stratégie d'épargne des antibiotiques pour préserver leur efficacité lors d'infections sévères.

Dans la pratique, plutôt que l'antibioprophylaxie, la méthode à privilégier permettant de limiter l'exposition aux antibiotiques, serait le traitement au cas par cas de chaque épisode dès l'apparition des symptômes.

## Algorithme 2 : Prise en charge des cystites récidivantes



NB : En cas d'indisponibilité du TPM, le TMP-SMX (Bactrim ®) est une alternative.

#### 4.4 Perspectives thérapeutiques à l'étude

Le traitement des IU récidivantes causées par la présence de réservoirs intracellulaires quiescents (QIR) est difficile. Une des méthodes possibles serait la destruction physique de l'urothélium. Les tissus épithéliaux impliqués dans l'infection chronique peuvent être détruits par fulguration endoscopique.

Les études préliminaires sur cette approche sont encourageantes mais les résultats de suivi à long terme font encore défaut.



### **3<sup>ème</sup> PARTIE**

## **La canneberge : étude comparative et critique des compléments alimentaires disponibles sur le marché**

La canneberge est largement utilisée depuis plusieurs décennies dans la prévention des infections urinaires.

Son efficacité est aujourd'hui reconnue par de nombreuses études scientifiques et de nombreux compléments alimentaires à base de canneberge ont été développés pour faire répondre au regain d'intérêt des consommateurs.

Alternative naturelle intéressante aux prescriptions d'antibiotiques parfois anarchiques, quelle est l'efficacité réelle de la canneberge ? Comment agit-elle ? Quelle est son innocuité ? Comment se repérer et comment faire un choix parmi le large éventail de compléments alimentaires mis sur le marché ?

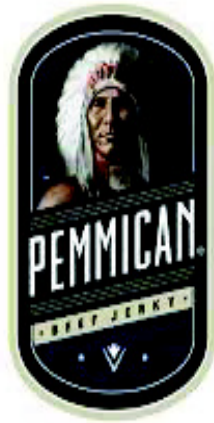
## **1. Généralités sur la canneberge**

### **1.1 Histoire**

Les canneberges proviennent des terres humides du centre et de l'est de l'Amérique du Nord. Les colons européens ont trouvé des plants de canneberge dans les provinces maritimes et vers le sud à travers le Massachusetts et le New Jersey jusque dans les Carolines, ainsi qu'au sud de la Pennsylvanie, et en Virginie.

Monnaie d'échange et de troc, la Cranberry était l'Or rouge du Nouveau Monde. Les Amérindiens des grands lacs du nord consommaient à l'état cru ou séché ces fruits sauvages et rares comme nourriture et remède.

Écrasées dans le pemmican (mélange de viande séchée et de graisse assurant la survie pendant l'hiver), les canneberges aidaient à préserver la viande ou le poisson et leur ajoutaient des vitamines.



**Image 9 : Préparation du Pemmican « gâteau de survie » par les indiens**

Le jus d'un rouge profond de la cranberry servait comme teinture naturelle pour les tissus mais également pour les fameuses peintures de guerre indienne.



**Image 10 : Portrait d'un indien et de ses peintures de guerre**

Les fruits étaient appréciés pour leurs effets bénéfiques, au niveau de la désinfection des plaies (cataplasmes très efficaces sur les blessures), des problèmes de vessie et de reins, mais aussi au niveau de divers troubles digestifs et hépatiques et pour l'hygiène bucco-dentaire.

Les Indiens du Delaware arboraient également la cranberry comme symbole de paix.



**Image 11 : Premiers colons arrivant sur le continent américain**

Les Amérindiens ont fait découvrir la cranberry aux premiers colons et navigateurs transatlantiques.

Au contact des indiens, les pères fondateurs apprirent à se nourrir de plantes et d'animaux locaux et fêtèrent avec eux la chasse-cueillette de dindes et de cranberries. C'est ainsi que naquit la tradition de Thanksgiving qui subsiste encore de nos jours et que les américains célèbrent le dernier jeudi de novembre en dégustant la célèbre dinde et sa sauce aux cranberries.

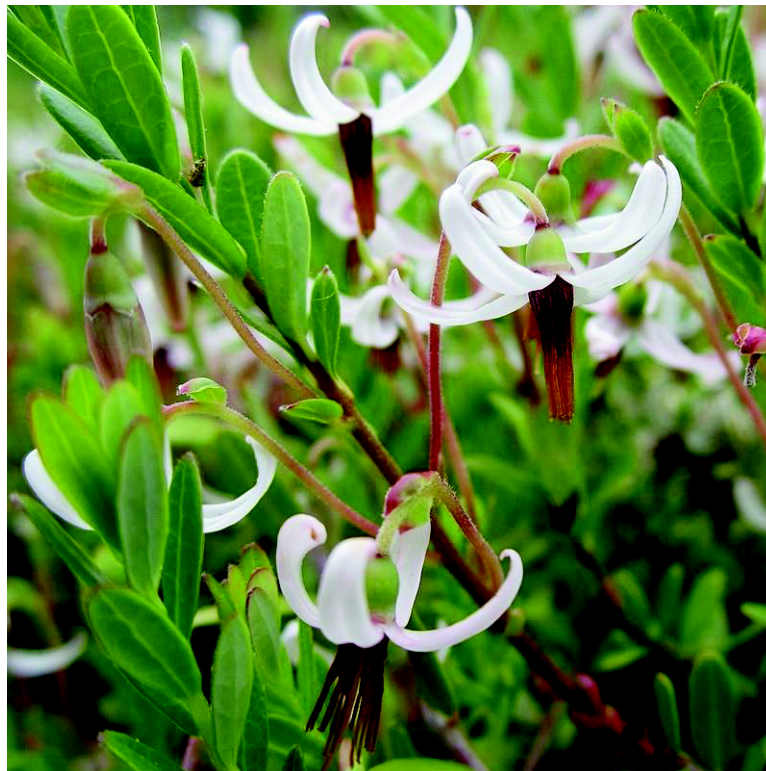
Sa concentration en vitamines et en substances anti-oxydantes, alliée à une exceptionnelle capacité de conservation, a permis aux marins de la Nouvelle Angleterre de prévenir le scorbut pendant des siècles sans en connaître véritablement les raisons. Par la suite la canneberge fut introduite en Europe où elle fut utilisée pour améliorer les problèmes d'estomac et de foie ainsi que pour combattre la fièvre.

Dès le milieu du XIXe siècle, des médecins allemands contribuèrent à répandre dans le monde moderne l'usage médicinal de la canneberge pour prévenir et traiter la cystite. Cet usage fut délaissé après la seconde guerre mondiale lorsque les antibiotiques de synthèse devinrent chose commune. On a cependant recommencé à s'intéresser aux vertus médicinales de ces baies dans les années 1990.

L'appellation a évolué au cours des années. Les Indiens de l'Est la désignaient sous le nom de « sassamanesh » tandis que les Pequots de Cape Cod l'appelaient « ibimi » ou « baie amère ».

Au Wisconsin, les Algonquins appelaient la baie « atoqua », mot repris aujourd'hui par les québécois.

Mais ce ne fut que lorsque les colons néerlandais et allemands la baptisèrent « crane berry », qui veut dire « baie de grue » parce que ses fleurs au début de la floraison poussent vers le sol et ressemblent à une tête de grue, que le fruit obtint le nom qu'on lui connaît aujourd'hui.



**Image 12 : Fleurs de canneberge**

En France, on nomme cette plante « grande canneberge », « canneberge américaine », « raisin d'ours » ou « airelle à gros fruits ».

L'appellation « canneberge » viendrait de la ressemblance du pédoncule supportant la fleur, à une canne de berger.

## 1.2 Description botanique

<b><u>Nom latin :</u></b>	<i>Vaccinium macrocarpon A.</i>
<b><u>Sous classe :</u></b>	<i>Dillenidae</i>
<b><u>Groupe :</u></b>	<i>Dillenidae à pétales soudés</i>
<b><u>Ordre :</u></b>	<i>Ericales</i>
<b><u>Famille :</u></b>	<i>Ericacées</i>

*Vaccinium macrocarpon* est une petite plante originaire d'Amérique du Nord appartenant à la famille des Ericacées.

En l'absence de dénomination scientifique et sans autre précision, l'appellation canneberge peut être ambiguë et peut faire référence à une autre espèce (par exemple *Vaccinium oxycoccos* : canneberge des marais).

Le terme de canneberge employé ci-après est utilisé pour la canneberge d'Amérique.



**Image 13 : Planche botanique de *Vaccinium macrocarpon***

La canneberge est une plante sempervirente, rampante, à croissance très lente, ne dépassant pas 30 cm de haut.

Les feuilles sont petites de 5 à 8 mm de long, étroites, aiguës, peu nombreuses et persistantes. Les bords du limbe s'enroulent vers le bas, leur face supérieure est vert foncé et le dessous bleuté.

Les fleurs se développent peu à peu à l'extrémité des rameaux supérieurs et éclosent vers la fin juin. Elles sont petites, ovales et blanc rosées.

Contrairement à la majorité des espèces de *Vaccinium*, les corolles ne sont pas en forme de clochettes mais ouvertes.

Le fruit rougit vers septembre en se chargeant de pigments actifs et atteint sa pleine maturité environ 80 jours après la floraison. Cette baie acidulée arrondie (1 à 2 cm de diamètre) de couleur rouge à brun-rouge, se développe sur les pousses verticales issues des tiges rampantes. Sa chair est ferme et croquante avec une saveur fruitée légèrement acide et astringente du fait d'une forte teneur en tanins.



**Image 14 : Baie de canneberge fraiche**

### 1.3 Culture et production

La canneberge pousse à l'état naturel sur les sols acides et pauvres des tourbières et des littoraux. Elle résiste à de fortes gelées de  $-35^{\circ}\text{C}$  et plus.

Elle peut être également cultivée.

La culture de canneberge a débuté au Massachusetts en 1810 et en moins d'un siècle elle s'est établie dans des endroits propices à travers toute l'Amérique du Nord.



Aujourd'hui, la production de canneberge se fait presque entièrement aux Etats-Unis et au Canada. Ces deux pays produisent 95 % de la production mondiale, ce qui représente près de 80 % des superficies de canneberge dans le monde. En 2001, les USA ont produit plus de 240 000 tonnes sur une superficie de 13 680 ha, alors que le Canada a produit presque 35 000 tonnes sur 2 610 ha.

En France, on trouve certaines cultures dans les Ardennes et dans les Vosges.



**Image 15 : Répartition des cultures de canneberge en Amérique du Nord**

La culture de la canneberge est complexe et nécessite des conditions de production particulières.

Elle a besoin d'un pH acide de 4 à 5 et de grandes quantités d'eau.

Les terres noires et le sable lui conviennent très bien.

Les cranberries sont cultivées dans des bassins sablonneux peu profonds entourés de digues, appelés « bogs » ou cannebergières.



**Image 16 : Deux exemples de cannebergières**

Préalablement nivelées et drainées, les surfaces à cultiver sont divisées en bassins de un à deux hectares et cernées de digues. L'accès à une importante source d'eau est indispensable, pour irriguer de façon quasi quotidienne les plants et permettre la récolte qui se fait par inondation des bassins.

Dès la troisième année suivant la plantation, la récolte est possible.

Mécanisée, elle se déroule une fois par an de fin septembre à début octobre. D'énormes machines appelées « batteurs à œufs », brassent l'eau qui recouvre les arbustes plantés et détachent ainsi les fruits mûrs qui remontent à la surface.



**Image 17 : Exemple de batteurs à œufs (gauche) et regroupement et ramassage des baies de canneberge (droite).**

Après avoir été séchés, nettoyés et triés, les fruits sont inspectés et classés par couleur et par grosseur.

La grande majorité sera transformée en jus, soit environ 80% de la production.

Cependant la gamme de produits transformés disponibles est vaste : biscuits, céréales, confitures, coulis, sirop d'érable à la Canneberge, concentrés de jus, fruits confits, surgelés, extraits pour laboratoires...etc.

L'essentiel des produits transformés est consommé par les Américains.

Les trois quarts de la production sont commercialisés par la coopérative américaine Ocean Spray.

Créée en 1930, la coopérative est aujourd'hui la principale société productrice de canneberge aux Etats-Unis. Elle regroupe 650 producteurs, dont une centaine au Canada et assure le transport des récoltes, le conditionnement des fruits et la vente sur les marchés américains, canadiens ainsi que dans le monde entier.

On estime qu'environ 75 % des ventes mondiales de produits de canneberge sont faites sous la marque Ocean Spray.



**Image 18 : « Cranberry classic » boisson à base de canneberge commercialisé par la marque Ocean Spray**

## 1.4 Composition chimique

La composition de la canneberge varie selon les cultivars, les conditions de culture et de récolte, et les traitements subis.

Selon la base de données du Département de l'Agriculture des Etats-Unis, la canneberge est composée en majorité d'eau (87 %) et de glucides. C'est également une source importante de vitamine C et de fibres.

Sa faible teneur en lipides et en protéines en fait un aliment peu calorique.

**Tableau 7 : Composition en micro et macronutriments dans 100 g de canneberge crue (United State Department of Agriculture USDA)**

<b>Energie (Kcal)</b>	46
<b>Nutriments (g/100g)</b>	
Eau	87,13
Glucides	12,20
Fibres	4,6
Lipides totaux	0,13
Protéines	0,39
Cendre	0,15
<b>Minéraux (mg/100g)</b>	
Calcium	8
Fer	0,25
Magnésium	6
Potassium	85
Sodium	2
Phosphore	13
Zinc	0,1
<b>Vitamines (mg/100g)</b>	
Vitamine A (UI)	60
Vitamine B1	0,012
Vitamine B2	0,020
Vitamine B3	0,101
Vitamine B5	0,22
Vitamine B6	0,057
Vitamine C	13,3
Vitamine E	1,2
Vitamine K	0,0051

Le goût acidulé de la canneberge et la forte acidité du jus sont dus à différents **acides phénoliques** organiques : acide malique, acide citrique et acide benzoïque. Ce dernier est le plus abondant : 0,47 g pour 100 g de baie fraîche.

La composition en antioxydants de la canneberge se répartit principalement en acides phénoliques (44 %) et en **flavonoïdes** (56 %).

Les différents types de flavonoïdes sont décrits dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 8 : Contenu en flavonoïdes des canneberges (source USDA)(138)**

<b>Classe</b>	<b>Flavonoïdes</b>	<b>Quantité (mg /100g)</b>
<b>Anthocyanidines</b>	Cyanidines	41,81
	Delphinidine	7,66
	Malvidine	0,31
	Péonidine	42,10
<b>Flavan-3ols</b>	(-)-Epicatechine	4,37
	(-)-Epigallocatechine	0,74
	(-)-Epigallocatechine-3-gallate	0,97
	(+)-Catéchine	0,39
<b>Flavonols</b>	Kaempférol	0,09
	Myricétine	6,78
	Quercétine	15,09
<b>Proanthocyanidines (PAC)</b>	Monomères	7,3
	Dimères (PAC A et B)	25
	Trimères	18,9
	Polymères (>10)	233,5
	Totaux	418,8

Les anthocyanidines sont des pigments naturels donnant sa couleur caractéristique à la canneberge.

Les proanthocyanidines sont des flavonoïdes polyphénoliques stables, très présents dans la canneberge sous forme d'oligomères de catéchine et d'épicatéchine. Ils sont produits par les plantes en réponse à des stress environnementaux et lors d'infections bactériennes.

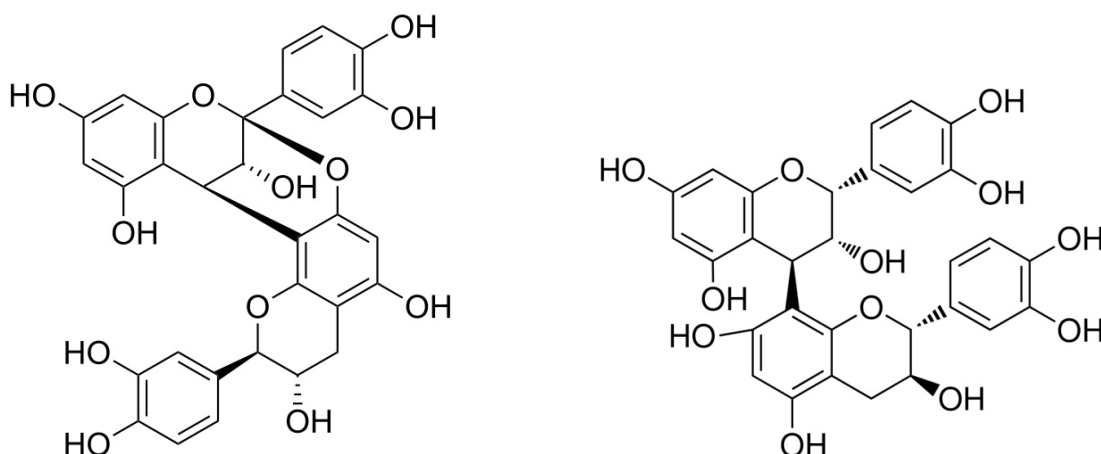
L'astringence des PAC protège les jeunes fruits des animaux et des insectes prédateurs et contribue au goût unique du jus de canneberge.

L'activité pharmacologique de *Vaccinium macrocarpon* repose sur la présence des PAC.

On peut citer principalement :

- Les PAC de type A : dimères avec une liaison double (C4-C8 et C2-O-C7)
- Les PAC de type B : dimères avec une liaison simple (C4-C8 ou C4-C6)

Les oligomères de PAC de type A possèdent une liaison carbone-oxygène entre 2 unités monomères d'épicatéchine. Les PAC de type B contiennent une seule liaison carbone-carbone entre 2 unités.



**Schéma 8 : Structure chimique de la proanthocyanidine : dimère A (gauche), dimère B (droite)**

#### 1.4.1 Partie de la plante utilisée

La partie de la plante utilisée est la baie de canneberge que ce soit dans un but alimentaire ou thérapeutique. Elles sont utilisées fraîches ou séchées ainsi que sous forme de jus de fruit frais ou déshydraté.

### 1.5 Activité pharmacologique

L'activité de la canneberge repose essentiellement sur les PAC présents dans la baie de canneberge.

#### 1.5.1 Action préventive sur les infections urinaires

Seul *V. macrocarpon* a fait l'objet d'études en urologie.

*E. coli* étant l'agent pathogène le plus fréquemment responsable des IU, la majorité des études portent sur cette bactérie.

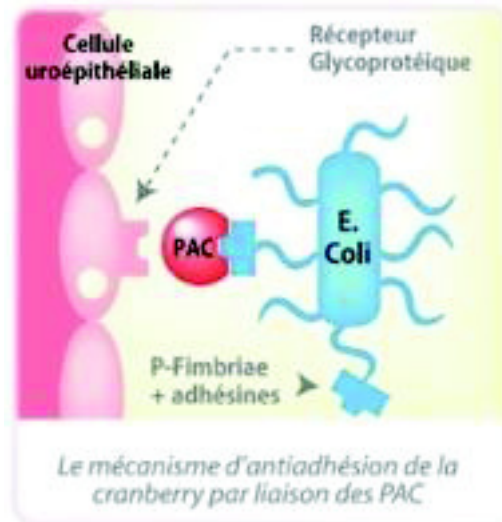
#### Mécanisme d'action :

La canneberge empêche la fixation des bactéries sur la paroi urothéliale.

En effet, comme décrit précédemment, *E. coli* se lie spécifiquement à la surface des cellules uroépithéliales par l'intermédiaire de protéines appelées fimbriae.

Or la canneberge contient des oligomères de proanthocyanidines capables de se lier au P- fimbriae d'*E. coli*, inhibant ainsi l'adhérence de l'uropathogène (139).





**Schéma 9 : Mécanisme d'anti adhésion de la canneberge par liaison des PAC**

On distingue les PAC de type A et les PAC de type B tous deux présents dans la canneberge mais les PAC de type B retrouvés dans d'autres fruits comme la myrtille, la pomme, le raisin ou le thé vert n'ont pas d'activité dans les urines.

L'anti-adhésion bactérienne résulte de la présence de doubles liaisons interflavoniques entre les (épi) catéchines dans la structure des PAC de type A.

Étant donné que les PAC ne sont pas absorbées, leurs effets bénéfiques pour la santé des voies urinaires peuvent s'observer grâce à des interactions à la surface des muqueuses.

Plus récemment, les mécanismes exacts d'action de la canneberge ont été identifiés.

Ils comprennent:

- une inhibition de la synthèse des P-fimbriae aboutissant, en cas d'exposition prolongée, à une disparition complète de ces adhésines
- une déformation du corps cellulaire de la bactérie à type d'élongation(140). Ces transformations rendent les *E. coli* incapables d'adhérer à la paroi vésicale
- un changement des propriétés à la surface des bactéries causant un décalage dans la distribution des potentiels  $\zeta$  (potentiel électrique existant à travers l'interface de tous les solides et liquides) dans une direction positive (141).

Les études in-vitro et ex-vivo ont démontré l'effet d'anti-adhésion des PAC de type A contenues dans la canneberge, sur les cellules uroépithéliales. Cette action est valable sur l'ensemble des souches d'*E. coli* porteuses de fimbriae de type P qu'elles soient sensibles ou résistantes aux antibiotiques (140).

L'effet d'anti-adhésion est linéaire et dose-dépendant (142). Il débute deux heures après l'ingestion de jus de cranberry et persiste plus de dix heures après.

#### Synthèse des essais réalisés :

Une analyse documentaire Cochrane 2008 a pointé deux essais comparatifs randomisés suggérant que boire du jus de canneberge pouvait diminuer le nombre d'IU symptomatiques sur une période de 12 mois chez les femmes (143). Par ailleurs, une méta-analyse 2012 a conclu que les produits contenant de la canneberge sont associés à un léger effet protecteur contre les IU (144).

Ces essais n'ont cependant pas mis en évidence de réduction significative des récurrences sous canneberge (145)(146) et ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ce traitement.

En effet, la réalisation de ces essais présente souvent des lacunes méthodologiques, en particulier des effectifs limités et/ou l'absence de placebo. De plus, ces études utilisent des quantités de jus, de nectar de jus ou d'extraits de canneberge extrêmement variables, en général non standardisés pour leurs principes actifs. Enfin, aucune de ces études ne précise l'apport hydrique quotidien total des sujets, dont l'effet sur la prévention des IU est reconnu.

La prescription en pratique courante devra être motivée par la réalisation de nouvelles études cliniques montrant son efficacité et l'absence de complication à long terme, ainsi que par des études spécifiques sur la forme et le dosage à utiliser.

La canneberge est toutefois un traitement de premier choix dans la prévention des cystites aiguës simples et des cystites récidivantes à *E. coli*, conformément aux recommandations de l'AFSSA de 2004.

#### 1.5.2 Action antibactérienne au niveau de la plaque dentaire

Les polyphénols de la canneberge peuvent influencer le processus de formation de la carie dentaire en affectant la colonisation des surfaces dentaires et la production d'acides par les bactéries cariogènes.

Plusieurs des études réalisées à ce jour ont utilisé une fraction nommée NDM (non-dialysable material) obtenue par dialyse du jus de canneberge concentré. Une analyse chimique a révélé que la fraction NDM contient environ 65 % de proanthocyanidines et une quantité plus faible (0,35 %) d'anthocyanines (147).

Il a été démontré que les polyphénols de la canneberge inhibent la production d'acides organiques par les bactéries cariogènes, diminuent la formation du biofilm dentaire par *Streptococcus mutans* (148) et *Streptococcus sobrinus* (149) ainsi que l'adhérence et la coagrégation d'un nombre considérable de streptocoques buccaux.

La canneberge pourrait donc jouer un rôle important dans la prévention et/ou le traitement de la carie dentaire et de la maladie parodontale.

### 1.5.3 Action sur le système cardiovasculaire

Plusieurs études indiquent que la canneberge aurait une action préventive sur les maladies cardio-vasculaires.

Les flavonoïdes et tanins contenus dans la canneberge empêcheraient l'oxydation du LDL ( low density lipoprotein) cholestérol diminuant ainsi le risque d'athérosclérose (150).

### 1.5.4 Action préventive des ulcères gastriques

Les PAC empêcheraient *Helicobacter pylori* d'adhérer à la paroi de la muqueuse gastrique de l'homme.

Selon une étude pratiquée en Chine, deux verres de jus de canneberge par jour pourraient contribuer à enrayer l'infection à *H. pylori* responsable des ulcères gastriques et duodénaux, de même que le cancer de l'estomac (151).

### 1.5.5 Action anti-oxydante

La canneberge contient des proanthocyanidines, des anthocyanes et des flavonoïdes doués de propriétés anti oxydantes. L'effet antioxydant des PAC serait plus important que celui des vitamines C, des vitamines E et des catéchines pour combattre les radicaux libres et freiner le vieillissement des cellules (152).

Des recherches sont en cours pour montrer que la canneberge peut avoir un rôle de protection des cellules cérébrales contre les radicaux libres qui peuvent provoquer la perte de fonctions cognitives et engendrer des problèmes psychomoteurs.

### 1.5.6 Action anti-cancer

La canneberge renferme de l'acide ursolique, une molécule de la classe des triterpènes qui aurait un potentiel anti-cancer en inhibant la prolifération de certains types de cellules cancéreuses au niveau du foie et du sein (153).

## 1.6 Effets indésirables

Lors des essais cliniques, des effets gastro-intestinaux sont fréquemment rapportés. En effet, la consommation de canneberge aux doses recommandées peut créer une irritation de la muqueuse gastro-intestinale qui peut nécessiter l'arrêt du traitement (154). Ces irritations peuvent être dues aux tanins, présents en concentration importante dans la canneberge. Des reflux, des nausées modérées et des contractions intestinales ont aussi été signalés (155).

Des effets laxatifs légers ont été aussi constatés en fonction de la quantité de canneberge ingérée.

Le goût du jus de la canneberge peut poser un problème pour son utilisation. Le nombre d'arrêts de traitements observés dans les évaluations cliniques pendant lesquelles les volontaires consommaient du jus de canneberge est assez élevé (entre 20 et 47 %).

Le goût du jus de canneberge était une des raisons principales à ces arrêts (155).

Un épisode de rougeur cutanée et de fortes démangeaisons ont été rapportés en 2005 dans l'évaluation clinique réalisée par Mc Murdo.

## 1.7 Contre-indications et précautions d'emploi

Aucune contre-indication n'est connue à ce jour (143). La canneberge peut être utilisée pendant la grossesse, en cas d'allaitement et chez l'enfant.

Une étude montre que la consommation de jus de canneberge augmente de façon significative l'excrétion urinaire du calcium et l'oxalurie. Elle augmente également de 18 % la saturation des urines en oxalate de calcium (156). Les auteurs concluent que la consommation de jus de canneberge riche en acide oxalique augmente le risque de calculs d'oxalate et d'acide urique. Une vigilance s'impose donc chez les femmes sujettes aux lithiases urinaires (157).

Les apports en sucre liés à la consommation de jus de canneberge peuvent entraîner une perturbation de la glycémie chez les patients diabétiques. Des augmentations des doses d'insuline chez des patients diabétiques (154) ont été reportées lors d'évaluations cliniques menées avec du jus de canneberge. Les patients diabétiques souhaitant consommer du jus de canneberge doivent privilégier les préparations sans sucre.

OBJ:

Malgré les propriétés inhibitrices du jus de canneberge sur la formation du biofilm de la plaque dentaire, la teneur élevée en fructose et en dextrose du jus ou des cocktails de canneberge nécessite une hygiène buccale appropriée pour prévenir la colonisation bactérienne.

La canneberge doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate ou d'obstruction urinaire (158) du fait de la possibilité théorique de la canneberge d'augmenter l'élimination des médicaments excrétés dans l'urine.

Des interférences avec des tests de recherche urinaire du glucose et de l'hémoglobine ont été notées (158) dans une étude incluant 28 patients qui buvaient 100 ou 150 ml de jus de canneberge par jour pendant 7 semaines. L'acide ascorbique présent dans le jus de canneberge était responsable des résultats faussés.

Des irritations importantes des muqueuses chez des patients avec une urostomie ont été remarquées (158). La consommation de jus de canneberge chez ces patients doit se faire sous surveillance et les compléments alimentaires doivent être stoppés dès les premiers symptômes d'irritations.

## 1.8 Interactions médicamenteuses

Certains rapports de cas suggèrent que le jus de canneberge peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.

L'interaction pharmacologique se produirait au niveau du cytochrome P 450, les flavonoïdes de la canneberge inhibant le CYP 2C9, responsable du métabolisme de la warfarine.

Cependant , plusieurs revues et travaux ont conclu à l'absence d'interaction d'une consommation modérée de canneberge sur la warfarine (159)(160).

C'est la consommation prolongée (> 3-4 semaines) de grandes quantités de jus de canneberge (environ 1 à 2 L par jour) qui pourrait modifier temporairement l'INR et entraîner des saignements (161).

## 2. Les compléments alimentaires à base de canneberge

Les produits à base de baies de canneberge commercialisés actuellement en France sont des compléments alimentaires avec allégations de santé.

Aucune autorisation de mise sur le marché n'a été délivrée à ce jour. On parle donc de compléments alimentaires et non pas de médicaments.

### 2.1 Les compléments alimentaires

L'Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (Inca 2), menée de 2006 à 2007 par l'AFSSA, a montré que les compléments alimentaires sont de plus en plus consommés par les Français : 20 % des adultes et 12 % des enfants enquêtés en ont consommés en l'espace d'une année. Parmi eux, un adulte sur cinq en prenait tous les jours.

### 2.1.1 Définition

Le concept de complément alimentaire a été défini par la directive 2002/46/CE du Parlement européen : « On entend par compléments alimentaires les 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... ».

Cette directive clarifie les limites entre médicaments et compléments alimentaires. Elle insiste notamment sur le but des compléments alimentaires de MAINTENIR des fonctions physiologiques normales par opposition aux médicaments qui visent à CORRIGER un dérèglement.

### 2.1.2 Réglementation et allégations

En France , la DGCCRF ( Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) est chargée de veiller à ce que les compléments alimentaires mis en vente soient conformes à cette directive en terme d'allégations, de teneurs minimales et maximales et de règles d'étiquetage.

Il a été constaté que, sans réel contrôle, de nombreuses allégations de santé pouvaient être revendiquées par l'industrie alimentaire , suggérant ou affirmant un lien entre la consommation d'une denrée alimentaire et des effets bénéfiques sur la santé dans l'étiquetage ou la publicité.

Ainsi pour limiter les abus et garantir un haut niveau de sécurité, l'Union Européenne a décidé de soumettre ces allégations à une autorisation préalable de la Commission Européenne.

Depuis le 1er juillet 2007, date d'application du Règlement 1924/2006, les allégations formulées dans l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires, ou dans la publicité, doivent être claires, précises et fondées sur des preuves acceptées par toute la communauté scientifique.



C'est l'EFSA (European Food Safety Authority) qui est chargée de l'évaluation scientifique des allégations de santé existantes et de celles nouvellement formulées par les fabricants. Ensuite, la Commission Européenne valide définitivement l'acceptation ou le refus.

Dès lors, un nouveau règlement européen, publié le 16 Mai 2012 (Règlement n°432/2012) a établi une liste des allégations de santé autorisées, portant sur les compléments alimentaires.

Cette liste de 222 allégations (162) basée sur des avis scientifiques solides, est désormais utilisée dans toute l'Union européenne et contribue à ce que les allégations trompeuses soient retirées du marché. Elle procure également une clarté juridique aux producteurs de compléments alimentaires, qui savent ainsi quelles sont les allégations de santé qu'ils peuvent formuler.

Depuis le 14 Décembre 2012, tous les produits mentionnant des allégations non réglementaires doivent être retirés du marché.

## 2.2 Recommandations des autorités sanitaires sur les compléments alimentaires à base de canneberge

*Vaccinium macrocarpon* est mentionnée dans l'arrêté du 24 juin 2014 publié au JORF établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et leurs conditions d'utilisation.

La possibilité d'utiliser la canneberge et des produits en contenant pour prévenir les IU est une question posée depuis plusieurs années.

Diverses agences d'évaluation des risques l'ont examinée tant dans le domaine de la nutrition que des produits de santé.

### 2.2.1 Etat des lieux jusqu'en 2011

Avant 2003, les allégations concernant ce type d'extrait n'étaient pas encadrées et de nombreux produits affichaient sur leurs étiquettes diverses allégations telles que « lutte contre l'inconfort urinaire récidivant » ou encore « prévention des récives ».

Ces allégations étaient présentes alors que les qualités et les quantités de PAC présentes dans les produits apparaissaient très inégales, conduisant parfois à une inefficacité du produit.

En 2004, l'AFSSA a considéré comme acceptable l'allégation « **contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E. coli* sur les parois des voies urinaires** » sur la base d'études réalisées à partir de plusieurs produits à base de canneberge et **apportant un minimum de 36 mg de PAC par jour**.

Dans l'avis de l'AFSSA du 14 juin 2007 (saisine n°2006-SA-0256), l'allégation a été étendue aux cocktail/nectar à 25% de jus, à la canneberge fraîche et congelée ainsi qu'à la purée de canneberge.

L'AFSSAPS a publié en 2008 des lignes directrices « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte » en reprenant la base des conclusions et l'allégation précédemment validée par l'AFSSA.

### 2.2.2 Cadre réglementaire actuel

Afin de préciser le cadre d'utilisation de l'allégation validée en 2004, l'ANSES (anciennement AFFSA) s'est autosaisie le 15 Septembre 2010 pour réévaluer les effets potentiels de la canneberge.

Dans sa conclusion elle déclare que :

- l'activité des PAC sur l'adhésion d' *E. coli* aux cellules épithéliales urinaires via les P-fimbriae est bien démontrée

- les données sur la consommation de canneberge ne permettent pas de conclure à un effet préventif de celle ci sur les IU
- la consommation de canneberge ne présente pas de risque pour la population générale

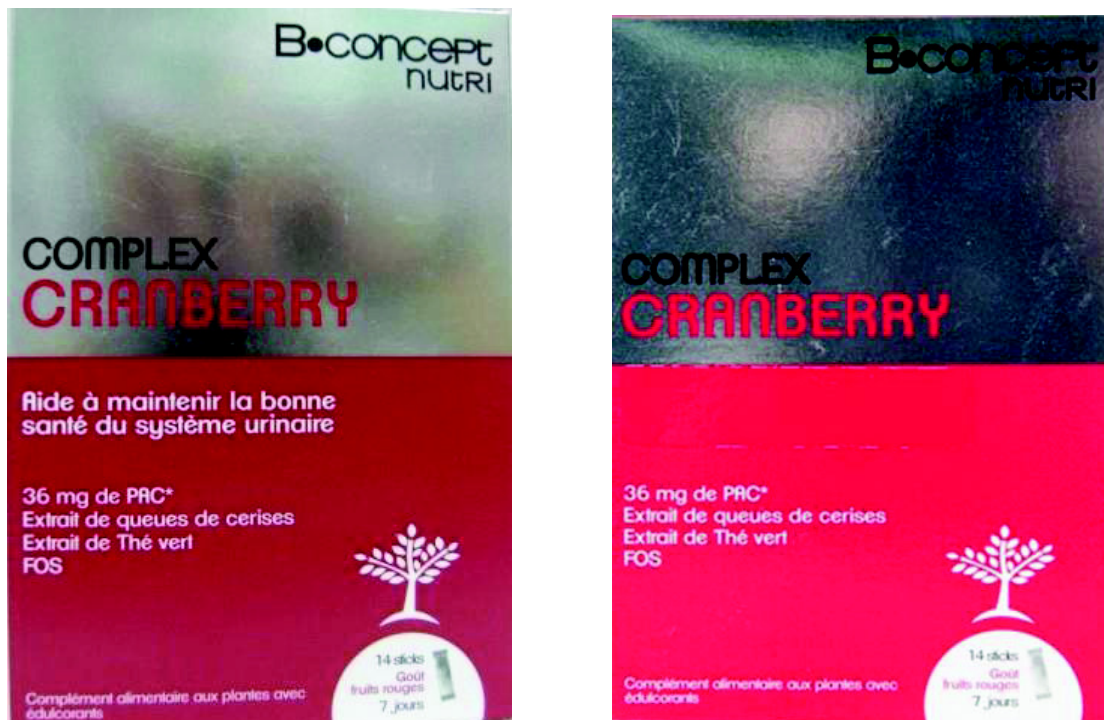
Parallèlement après la parution du règlement 1924/2006, l'EFSA a été chargée de se prononcer sur les allégations concernant la canneberge et plus précisément les PAC.

En 2011, son groupe d'experts a retenu **un avis défavorable concernant l'existence d'un lien entre la teneur en PAC et la réduction du risque d'IU** chez la femme.

L'EFSA a estimé que les produits à base de canneberge ne peuvent pas prétendre :

- maintenir la santé des voies urinaires ou aider à l'élimination des bactéries responsables des infections urinaires en empêchant leur adhésion sur les parois des voies urinaires
- promouvoir la croissance d'une flore bactérienne bénéfique aux voies urinaires

Ainsi la canneberge ne fait pas partie de la liste des 222 allégations de santé autorisée et les laboratoires n'ont plus le droit depuis le 14 décembre 2012 de sous entendre un lien entre son utilisation et un quelconque confort urinaire.



**Image 19 : Etiquetage du produit B Concept Cranberry® avant (gauche) et après (droite) le 14 décembre 2012**

On voit que le fabricant s'est mis en conformité avec la nouvelle réglementation lui interdisant dorénavant de faire mention de l'allégation concernant les PAC. Ainsi le produit présenté ici à droite n'est plus accompagné d'aucune allégation.

De plus en plus de fabricants décident de commercialiser leurs produits sous le statut de « dispositif médical » appartenant à la classe II a. Cette opération permet en effet d'échapper à toute preuve visant à démontrer l'efficacité du produit, car le certificateur n'en expertise que la sécurité. De plus, elle permet de contourner l'interdiction d'emploi d'allégations de santé.

Ainsi, certains des produits ayant obtenu le marquage CE revendiquent une activité sur les IU, alors même qu'ils ne disposent pas de dossier clinique validé ou que ce dossier s'il existe a reçu, après examen, un avis négatif de l'EFSA.

En France, certains laboratoires ont adopté ce nouveau statut, ainsi Cys-Control ®, Féminabiane ®, Précyst ®, Monurelle ® sont des dispositifs médicaux.

## 2.3 Critères d'exigence concernant les compléments alimentaires à base de canneberge

Aujourd'hui un large éventail de produits à base de canneberge existe sur le marché. Certains critères discriminants peuvent être utilisés par les professionnels de santé et les patientes souffrant de cystites récidivantes pour permettre un choix optimal, afin d'éviter toute dépense inutile pour des produits dont l'efficacité n'est pas garantie.

### 2.3.1 Exigence sur la plante

Le genre *Vaccinium* de la famille des Ericacées regroupe plus de 400 espèces parmi lesquelles *Vaccinium macrocarpon* (canneberge américaine), *Vaccinium myrtillus* (myrtilles sauvages), *Vaccinium oxycoccus* (la canneberge européenne) et *Vaccinium vitis-idaea* (l'airelle rouge).

Les données montrent des différences notables de composition et de concentration en proanthocyanidine, notamment un manque de trimères de type A dans *V. oxycoccus* (163).

En raison des configurations différentes des PAC de type A dans les différentes espèces, l'effet préventif de *V. macrocarpon* sur les IU ne peut être attribué aux autres espèces.

D'autre part, plus de 90% des études approfondies en urologie ont été réalisées avec *V. macrocarpon*. Son efficacité et sa sécurité d'utilisation ont été scientifiquement évaluées contrairement aux autres espèces.

### 2.3.2 Exigence sur le principe actif

L'activité anti-adhésion de *Vaccinium macrocarpon* repose sur la présence des proanthocyanidines.

Celles-ci sont présentes dans de nombreuses plantes, notamment dans les pommes, la cannelle, les myrtilles, le cassis, le thé vert et le jus de raisin.

Ces aliments riches en tanins renferment des PAC qui ont des liaisons de type B.

Les connaissances sur les propriétés anti-adhésives des PAC B sont limitées et aucune activité n'a été détectée dans les urines de consommateurs de jus de pommes, de raisins ou de thé vert. Cela suggère ainsi que les PAC de type B ou leur métabolites n'ont pas d'activité contre l'adhésion des bactéries ou ne sont pas biodisponibles (153)(164).

Les autres aliments riches en PAC n'ont donc pas d'effet sur le maintien de la bonne santé des muqueuses vésicales du fait de l'absence de PAC de type A parmi les PAC qu'ils contiennent.

Ainsi seule la canneberge renfermant des PAC de type A, peut prévenir la survenue d'infections urinaires (165).

NB : Le traitement intensif et l'exposition prolongée à la chaleur compromettent la teneur et la structure des composés polyphénoliques biologiquement actifs de la canneberge. Des précautions pendant le traitement doivent être prises pour minimiser la dégradation de ces composants bioactifs.

A titre d'exemple, les extraits et les compléments alimentaires à base de marcs de canneberge renferment des PAC qui restent collés à la cellulose de la plante et qui ne sont que très peu biodisponibles.

**→ La première exigence à avoir est donc celle d'un complément alimentaire contenant des PAC de type A provenant de l'espèce *Vaccinium macrocarpon*.**

### 2.3.3 Forme pharmaceutique

Les compléments alimentaires à base de canneberge se présentent sous forme de jus, de sirop, de gélules, de comprimés ou encore de sachets.

L'AFSSA dans son avis du 14 Juin 2007 reconnaît que les jus et poudres de jus de baies de canneberge, les cocktail/nectar à 25% de jus, la canneberge fraîche et congelée et la purée de canneberge contribuent à diminuer la fixation d' *E. coli* sur les parois des voies urinaires.

La plupart des études ont été réalisées sur le jus de canneberge mais les autres formes comme les gélules, les fruits secs ou les sauces ont démontré également des effets bénéfiques (166) (167) (164).

Alors que l'efficacité semble être similaire, on peut toutefois souligner une meilleure observance lors de l'utilisation des comprimés ou des gélules comparée au jus.

On peut également noter que les produits contenant des composants de fruits entiers sont plus riches en polyphénols que les produits à base de jus, même lorsque des techniques de traitement similaires ont été utilisées (165).

Actuellement, il n'y a pas de consensus concernant la forme pouvant être la plus efficace pour la prévention de l'IU.

### 2.3.4 Dosage optimal

Actuellement la dose quotidienne de PAC de canneberge recommandée pour la prévention des IU est basée sur les niveaux efficaces qui ont été administrés dans les essais cliniques.

Dans une étude de 1994 incluant 153 femmes, J. Avorn a montré que la consommation quotidienne de 300 ml de jus de cranberry, équivalant à 36 mg de PAC mesurés selon la méthode DMAC, diminuait significativement la bactériurie et la pyurie (168).

Depuis cette première constatation, d'autres études sont venues confirmer **l'effet dose-dépendant et temps-dépendant de la consommation de canneberge.**

#### Etude de Lavigne 2007

L'activité des PAC de canneberge a été évaluée chez 8 volontaires sains selon un protocole comparant l'administration d'un produit contenant 36 mg de PAC ou 108 mg de PAC (méthode DMAC) *versus* placebo (169).

L'indice d'adhésion IA (nombre moyen de bactéries adhérentes) était de :

- 5,21 après consommation de 108 mg (3 gélules)
- 14,40 après consommation de 36 mg (1 gélule)
- 22,30 après consommation du placebo

Cette étude a permis d'observer une diminution significative de l'adhérence bactérienne dépendant de la dose absorbée.

De façon intéressante, cet effet anti-adhérence n'était pas réduit à un groupe de souches d'*E. coli* particulier. La canneberge inhibait l'adhérence des souches quelles que soient les capacités d'adhésion de ces bactéries avec présence ou non des P-fimbriae et/ou des pili de type 1, et quelle que soit leur résistance aux antibiotiques.

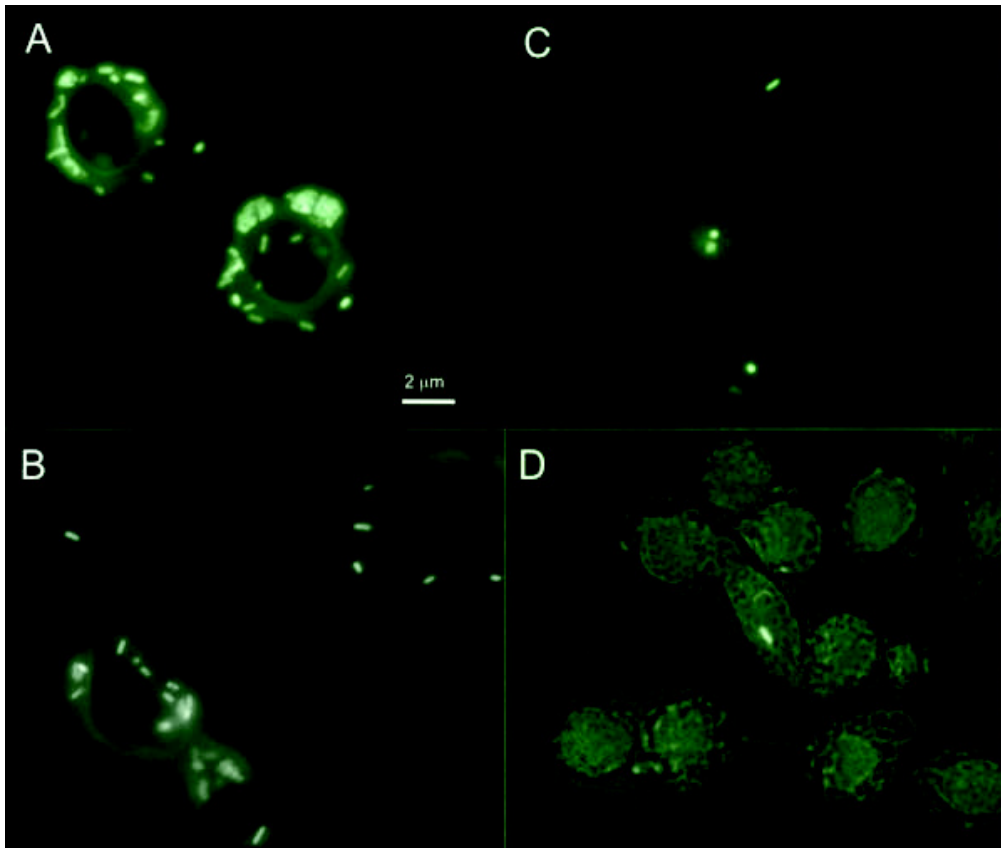
#### Etude de Howell (2010)

Dans cette étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, 32 participants ont consommé 18, 36 ou 72 mg de PAC par jour en une prise (170).

On a retrouvé une activité anti-adhésion significative dans les urines des volontaires ayant consommé la canneberge par rapport au placebo.

Cette activité est croissante avec la quantité de PAC consommée dans chaque régime.





**Image 20 : Microscopie fluorescente extraite de l'étude de Howell(170)**

**A. *E. coli* cultivés dans les urines collectées après consommation de placebo.**

**B. 6 h après consommation d'une gélule contenant 18 mg de PAC**

**C. 6 h après consommation d'une gélule contenant 36 mg de PAC**

**D. 6 h après consommation de 2 gélules de 36 mg soit 72 mg de PAC**

Howell a démontré que l'effet anti-adhésion est prolongé jusqu'à 24 heures après la consommation de 36 mg de PAC avec un effet plus profond après l'administration de 72 mg de PAC.

Les données cinétiques indiquent que l'activité est plus élevée 6 heures après la consommation de 36 mg ou 72 mg mais qu'elle diminue considérablement après 24 heures.

La dose de 72 mg de PAC par jour montre une efficacité maximale, ce qui suggère qu'il pourrait être bénéfique de consommer la canneberge en deux doses de 36 mg le matin et le soir. Cette constatation reste à confirmer en milieu clinique.

Ces résultats ont mis en évidence pour la première fois que, pour atteindre un effet anti-adhérence bactérien dans l'urine, 36 mg de PAC par jour est efficace, mais 72 mg peuvent offrir une protection nyctémérale.

**Ainsi l'administration d'au moins 36 mg de PAC par jour offre une anti-adhérence et une meilleure protection pendant 24 heures.**

Recommandations des autorités de santé :

Le 6 Avril 2004 l'AFSSA a publié un premier avis positif concernant l'anti-adhésion bactérienne de la canneberge sur la base d'études réalisées avec plusieurs produits à base de canneberge apportant 36 mg de PAC.

L'Afssaps a publié en 2008 des lignes directrices indiquant qu'il existe :

« des arguments en faveur d'une efficacité sur *E. coli* de certaines préparations apportant 36 mg par jour de PAC ».

Les recommandations européennes d'urologie recommandent en 2013 « pour la pratique quotidienne, la consommation de produits de canneberge, contenant un minimum de 36 mg par jour de PAC » (47).

La SPILF en 2014 se base sur ces données pour déclarer que : « La canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli*, à la dose de 36 mg par jour de proanthocyanidine ».

Cependant en 2014 et en 2015, les scientifiques déclarent qu'en raison de ces résultats contradictoires , aucune recommandation sur la consommation quotidienne de produits de canneberge ne peut être faite (171) .

## Conclusion :

Aujourd'hui aucun consensus n'a été établi concernant la dose efficace de canneberge à recommander dans la prévention des IU.

Les scientifiques s'accordent à dire que les preuves sont actuellement insuffisantes pour une recommandation d'utilisation d'autant que la composition des préparations disponibles est très variable.

Des études ultérieures portant sur le dosage des PAC et utilisant des mesures standardisées et validées sont nécessaires pour définir des recommandations précises.

Toutefois, pour la comparaison des compléments alimentaires qui sera faite ultérieurement, nous nous baserons sur les dernières recommandations de la SPILF, en faveur des produits apportant un minimum de 36 mg de PAC par jour, ce qui correspond à 20 ou à 50 g de fruits frais, 300 à 600 ml de jus ou 300 à 400 mg d'extrait standardisé.

### 2.3.5 Méthode de dosage des proanthocyanidines

La majorité des compléments alimentaires revendiquent un dosage de 36 mg de PAC, se référant ainsi à l'avis de l'AFSSA de 2004, mais très peu précisent si ce sont des PAC de type A ou B et quelle est la méthode de dosage utilisée.

L'industrie du complément alimentaire et de la canneberge se développant rapidement, une méthode standardisée est nécessaire pour garantir des produits efficaces et comparables avec des niveaux de PAC suffisants et bien dosés pour obtenir une activité d'anti-adhérence bactérienne.

Cependant, la diversité et la complexité des PAC contenues dans la canneberge, en terme de poids moléculaires et de structures, rendent difficile l'utilisation d'une méthode de quantification unique pour tous les produits en contenant.

Plusieurs méthodes existent pour la quantification des PAC telles que la gravimétrie, la chromatographie ou la dépolymérisation mais elles ne donnent pas des résultats comparables.

En l'absence de méthode standardisée, chaque laboratoire utilise sa propre méthode de dosage ce qui entraîne des différences très importantes dans la composition quantitative en PAC A des divers compléments alimentaires.

Pour tenter d'avoir un aperçu homogène des produits présents sur le marché, la DGCCRF a précisé début 2011, dans une note de service, la méthode d'analyse à utiliser pour déterminer la teneur en PAC des produits à base de canneberge : la méthode colorimétrique DMAC (diméthylaminocinnamaldéhyde).

La méthode BL-DMAC, validée par cinq laboratoires internationaux, a été développée par Brunswick Laboratories (BL), puis publiée le 21 Avril 2010 dans « Journal of the Science of Food and Agriculture » (172).

### **Protocole :**

Les PAC sont des oligomères et des polymères de flavan-3-ols appartenant à la famille des flavonoïdes.

Après extraction, les PAC sont dosés par colorimétrie.

Le DMAC (4- diméthylaminocinnamaldéhyde) est un aldéhyde aromatique qui réagit avec les flavan-3-ols pour former un chromophore vert détecté à 640 nm. Le DMAC a une spécificité élevée pour les PAC ce qui évite les interférences avec d'autres composés qui pourraient être présents dans les mêmes extraits tels que les anthocyanes.

Le standard utilisé est la procyanidine A2.

### **Avantages :**

Les résultats obtenus en terme de dosage sont identiques à ceux obtenus avec la précédente méthode DMAC/PAC003. Mais ce nouveau procédé est plus rapide, plus fiable et moins onéreux. Il utilise un standard disponible dans le commerce ce qui la rend accessible à tous et facilement reproductible.

### Limites :

L'utilisation de monomères ou de dimères de procyanidine comme standards ne sont pas représentatifs de l'hétérogénéité structurale des PAC et peuvent sous estimer la teneur en oligomères de PAC des produits à base de canneberge.

Idéalement, les standards devraient exprimer la nature complexe de la composante alimentaire spécifique en cours d'analyse (173).

Cette méthode donne un dosage global (monomères, PAC A et PAC B) sans distinction et ne permet pas de comparer la teneur en PAC entre deux aliments différents en particulier lorsque des différences importantes existent entre les quantités relatives de chaque oligomère.

Ne pouvant différencier les types de PAC (A ou B) elle ne permet pas de détecter la présence des PAC de type B pouvant provenir d'autres aliments et qui peuvent entraîner une moindre efficacité.

Cependant, la méthode BL-DMAC peut servir à comparer les différentes compositions en PAC des compléments alimentaires à la seule condition que les PAC proviennent uniquement de baies de canneberge.

Des techniques telles que la spectrométrie de masse pourraient être envisagées pour garantir la présence de PAC de type A et ainsi se prémunir contre la falsification des produits à base de canneberges avec B- liés ou flavan- 3-ols ( épi catéchine ou de catéchine ) provenant d'autres sources alimentaires moins chères (172) .

Dans une note d'information (n°2010-218) du 20 décembre 2010, la DGCCRF déclare que la **méthode d'analyse BL-DMAC est la plus spécifique pour quantifier les PAC.**

Elle affirme que « dorénavant seuls les compléments alimentaires contenant 36 mg de PAC, dosés par la méthode BL-DMAC, peuvent s'appuyer sur l'allégation de l'AFSSA ».

L'utilisation généralisée de ce procédé doit contribuer à unifier les fabricants face aux demandes des consommateurs et face aux exigences des Autorités Réglementaires et Sanitaires (AFSSA en France, EFSA en Europe). Aucune teneur en principe actif ne pourra être mentionnée sans référence à une méthode standardisée et validée internationalement.

Ainsi se référer à l'avis de l'AFSSA n'est plus suffisant et nécessite pour tous les fabricants de caractériser de façon précise la nature de la plante et de l'extrait qu'ils utilisent ainsi que la méthode de dosage des PAC.

### 2.3.6 Durée de la cure de canneberge

La durée d'analyse concernant la consommation de produits à base de canneberge est très variable selon les études : de 7 jours à 1 an. Il est donc difficile de déterminer la durée de traitement nécessaire pour garantir un effet préventif.

Dans plusieurs études, les cures sont espacées par des intervalles libres sans traitement.

Compte tenu des propriétés de la canneberge établies à ce jour, la durée de la protection urinaire est limitée à la durée de la cure.

Ainsi il est conseillé de faire une cure de 1 ou 2 mois qui peut être renouvelée jusqu'à 6 mois à 1 an.

## 2.4 Caractéristiques des principaux compléments alimentaires et des dispositifs médicaux disponibles en pharmacie

Dans un souci de synthèse et de clarté, les tableaux ci dessous dressent une liste non exhaustive des produits pharmaceutiques les plus vendus en France.

Les principales caractéristiques développées découlent des critères d'exigence préalablement cités. Ainsi, pour chaque produit sont détaillés la composition, la posologie, le dosage et la méthode de dosage ainsi que le statut réglementaire.

**Tableau 9 : Compléments alimentaires et dispositifs médicaux exclusivement à base de canneberge**

<b>Désignation</b> ® <i>Laboratoire</i>	<b>Posologie</b>	<b>Dosage en PAC</b>	<b>Statut</b>
<b>Cranberry</b> ® <i>Gifrer</i>	1 comprimé par jour	36 mg/comprimé *	CA
<b>Cys-control Médical</b> ® <i>Arkopharma</i>	1 gélule matin et soir	18 mg/ gélule*	DM
<b>Cystirégul</b> ® <i>Nutreov</i>	2 sachets / jour	18 mg/sachet	CA
<b>GynDelta</b> ® <i>CCD</i>	1 à 2 gélules /jour	40 mg /gélule	CA
<b>Oemine URI Fort</b> ® <i>Phytobiolab</i>	1 gélule matin et soir	18 mg /gélule*	CA
<b>Urell</b> ® <i>Pharmatoka</i>	Gélules : 1/jour Sachets : 2/jour	36 mg / gélule* 18 mg / sachet*	CA
<b>Uriform</b> ® <i>LNR</i>	1 comprimé par jour	40 mg/comprimé	CA
<b>Urisanol</b> ® <i>Naturactive</i>	Gélule : 1/jour Sachet : 1/jour	36 mg / gélule 36 mg/sachet	CA
<b>Uroprotect</b> ® <i>Ilapharm</i>	1 gélule 3x/jour	12 mg /gélule	CA

NB : L'astérisque accolé au dosage des PAC précise que celui-ci a été obtenu par la méthode BL-DMAC.

CA : complément alimentaire

DM : dispositif médical

**Tableau 10 : Compléments alimentaires et dispositifs médicaux contenant de la canneberge associée à d'autres composants**

<b>Désignation</b> ® <i>Laboratoire</i> Composition	Posologie	Dosage en PAC	Statut
<b>Cyst-élim</b> ® <i>Natural nutrition</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de canneberge</li> <li>- Extrait de fleurs d'hibiscus</li> <li>- Extrait de fleurs de bruyère</li> <li>- Sulfate de Zinc</li> </ul>	1 gélule matin et 1 gélule soir	18 mg /gélule	CA
<b>Cystinil</b> ® <i>Ineldea</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de canneberge</li> <li>- Extrait de fleur d'hibiscus</li> <li>- Extrait de pissenlit</li> </ul>	3 gélules /jour	12 mg / gélule	CA
<b>Cystiplex</b> ® <i>Santé verte</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>5 extraits végétaux secs</u> : canneberge, pépins de pamplemousse busserole queue de cerise fibre de mélèze</li> </ul>	1 stick /jour	72 mg/stick *	CA
<b>Cystiregul plus</b> ® <i>Nutreov</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>3 extraits végétaux</u> : canneberge, hibiscus,bruyère</li> <li>- <u>2 vitamines</u> : C et D</li> </ul>	1 cp/ jour	36 mg/cp *	CA
<b>Cystop</b> ® <i>Bryssica</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de canneberge</li> <li>- Extrait de bruyère</li> </ul>	1cp /jour	36 mg/cp	DM
<b>DUAB</b> ® <i>Nutrivercell</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de canneberge</li> <li>- Extrait de propolis</li> <li>- Sulfate de Zinc : 5mg</li> </ul>	1 <sup>ère</sup> prise : 4 gélules puis 2 gélules/jour	9 mg/gélule *	CA



<b>Ergycranberryl ® Nutergia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>5 extraits végétaux</u> : canneberge, hibiscus, solidago, bruyère, prêle</li> <li>- <u>5 oligoéléments</u> : Cu,Se,Cr,Mo</li> </ul>	10 à 20 ml /jour	36mg/20 ml	CA
<b>Feminabiane ® Pileje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>2 extraits végétaux</u> : canneberge et cannelle</li> <li>- <u>Lactobacillus helveticus</u></li> </ul>	1 gélule ocre et 1 gélule blanche/jour	36 mg/gélule ocre *	DM
<b>Gynélyls ®Lero</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Extrait sec de canneberge</u></li> <li>- <u>2 probiotiques</u> : Lactobacillus rhamnosus et fermentum</li> </ul>	1 capsule/ jour	36 mg /capsule	CA
<b>Crambeline ® Herbesan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jus purifié de canneberge</li> <li>- Reine des prés</li> </ul>	1 gélule 3 fois / jour	12 mg/gélule	CA
<b>Précyst ® Monin-Chanteaud</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de canneberge</li> <li>- Lactobacillus rhamnosus</li> </ul>	1 gélule matin et 1 gélule soir	18 mg /gélule	DM
<b>Réducys ® Granions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>2 extraits végétaux</u> : canneberge, bruyère</li> <li>- <u>Lactobacillus rhamnosus</u></li> <li>- <u>2 oligo-éléments</u> : Se, Cu</li> </ul>	2 gélules/ jour	18 mg /gélule	CA
<b>V-cyst ® Motima</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>6 extraits végétaux</u> : canneberge, gingembre, avoine, prêle, luzerne, bugrane</li> <li>- <u>3 probiotiques</u> : Lactobacillus acidophilus, rhamnosus et paracasei</li> <li>- <u>Vitamine C</u></li> <li>- <u>Chlorure de Cr</u></li> </ul>	1 gélule matin et 1 gélule soir	18 mg /gélule	DM

### **3. Etude comparative et critique**

#### **3.1 Statut réglementaire : cas des dispositifs médicaux**

Les tableaux ci-dessus distinguent les compléments alimentaires (CA) des dispositifs médicaux (DM).

En effet, les DM bénéficient d'une réglementation différente. Ce sont des produits de santé régis par la directive 93/42/CE.

Un DM est un produit destiné à être utilisé chez l'homme à des fins médicales mais dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme. Leur action est donc « mécanique ».

La mise sur le marché des dispositifs médicaux est réalisée sous la responsabilité de leur fabricant. Le marquage CE, obtenu de la part d'un organisme notifié, atteste de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par les directives européennes.

L'ANSM, comme les autres autorités en charge de ces dispositifs, intervient a posteriori, pour surveiller le marché, c'est-à-dire s'assurer de la conformité aux exigences de santé et de sécurité des dispositifs mis sur le marché sur le territoire national.

Lors de sa publication en 1993, la directive 93/42 ne comprenait pas parmi ses exigences essentielles (EE) le critère d'efficacité. Ceci a conduit à un très faible recours à l'évaluation clinique préalable à la mise sur le marché.

Un renforcement des exigences d'évaluation clinique, est entré en vigueur pour les nouveaux dispositifs en mars 2010 avec la directive 2007/47. Le dossier technique du dispositif doit désormais comprendre une partie spécifique consacrée à l'évaluation clinique.

Cependant, en l'état actuel des procédures de mise sur le marché, le mode de preuve utilisé par le fabricant et validé par l'organisme notifié demeure opaque.

Les DM ne sont pas accompagnés d'un résumé officiel de leurs caractéristiques et des évaluations notamment cliniques effectuées.

Les informations sont accessibles aux utilisateurs ainsi qu'aux autorités de régulation uniquement sur demande.

Le contrôle des DM est effectué uniquement à posteriori, par l'ANSM.

La communication sur les DM est soumise à la réglementation de droit commun de la publicité et non au règlement européen sur les allégations. Ainsi à la différence des CA, aucune surveillance en matière d'allégations de santé n'est effectuée.

Si le manque de transparence est un handicap pour l'efficacité de la surveillance du marché, il en est un aussi pour la confiance dans le marquage CE des utilisateurs et des patients.

Ainsi, une vigilance s'impose vis à vis des DM concernant leur efficacité clinique insuffisamment prouvée et concernant les allégations de santé revendiquées qui sont non contrôlées et potentiellement abusives.

### 3.2 Posologie et dosage en PAC

Tous les produits apportent un minimum de 36 mg de PAC par jour à l'exception de DUAB®.

La posologie du complément alimentaire DUAB® est de 4 gélules lors de la première prise ce qui correspond à un apport de 36 mg de PAC lors de la première prise. Ensuite le laboratoire recommande l'administration de 2 gélules par jour soit 18 mg de PAC.

Ainsi, hormis la première prise, la dose journalière recommandée est insuffisante pour obtenir une efficacité.

D'autre part, 8 produits proposent 2 prises quotidiennes, chaque unité de prise contenant 18 mg de PAC :

- Cystiregul ®
- Cys-control ®
- Oemine Uri-fort ®
- Urell ® (sachets)
- Cyst-élim ®
- Réducys ®
- V-cyst ®
- Précyst ®

Howell a déclaré en 2010 : « il n'y a pas d'étude publiée qui démontre que la consommation de produits apportant 18 mg de PAC et pris deux fois par jour serait plus efficace qu'une seule dose de 36 mg par jour » (174).

Son étude a montré que la dose de 18 mg de PAC par jour, atteint au bout de six heures un taux d'anti-adhésion significativement inférieur à ceux obtenus pour les doses de 36 et 72 mg.

Cela suggère que deux doses partielles de 18 mg prises à 12 heures d'intervalle n'atteindront pas un niveau efficace d'anti-adhérence.

Deux autres produits : Crambeline ® et Uroprotect ® apportent 36 mg de PAC en 3 prises par jour soit 12 mg par gélule.

Les produits à base de canneberge proposant un fractionnement de la dose de 36 mg en 2 prises (18 mg par prise) ou en 3 prises (12 mg par gélule) par jour sont d'un intérêt limité et ne seraient pas à privilégier compte tenu d'un manque de données concernant leur efficacité.

Il faudrait donc s'orienter vers les produits proposant au moins 36 mg en une prise par jour.

Cystiplex ® se présente sous forme de stick, chacun contenant 72 mg de PAC en une prise par jour.



**Image 21 : Le complément alimentaire Cystiplex ® Santé verte**

Or il a été démontré précédemment que la dose de 72 mg conférait une anti adhérence maximale ainsi qu'une protection nyctémérale.

Ce complément alimentaire est donc très intéressant et offre un avantage considérable en terme d'efficacité comparé aux autres formulations.

### 3.3 Méthode de dosage

Seuls 8 produits indiquent utiliser la méthode BL-DMAC pour le dosage des PAC.

Bien que la référence à une méthode standardisée, validée internationalement et recommandée par la DGCCRF, puisse constituer un gage de qualité et d'efficacité, elle demeure dans certains cas abusive.

Des scientifiques ont analysé le contenu en PAC de 4 dispositifs médicaux par la méthode DMAC et par chromatographie en phase liquide à haute performance (175).

Les résultats ont montré que tous les produits avaient une teneur en PAC par unité inférieure à celles déclarées par le fabricant.

De plus pour deux des DM, la teneur en PAC de type A, aux doses journalières maximales recommandées, était insuffisante et ne permettait pas de répondre aux allégations revendiquées par le fabricant.

Par ailleurs, les laboratoires Arkopharma et Pileje revendiquent pour leur dispositifs médicaux une concentration de 36 mg de PAC de type A obtenus par la méthode BL-DMAC.

Sur chacun de leur site, on peut lire d'une part « *pour contrôler les concentrations en OPC-A, Pileje utilise la méthode BL-DMAC* » et d'autre part « *Cys-Control Médical apporte en 2 prises la dose efficace de 36 mg de PAC A, dosées selon la méthode DMAC* ».

Or ce procédé de dosage ne permet pas de différencier les PAC de type A des PAC de type B.



**Image 22 : Dispositifs médicaux Cys Control Médical ® Arkopharma gélules et sachets et Féminabiane CBU ® Pileje comprimés**

Ces deux exemples attestent du contrôle insuffisant des DM notamment en matière d'allégations de santé et de la prudence à adopter à leur rencontre.

L'absence de méthode unique utilisée par tous les fabricants et différenciant les PAC A et B rend difficile la comparaison des quantités de PAC contenus dans les produits à partir de la seule lecture de leur étiquetage.

### 3.4 Cas particulier du complément alimentaire Urell ®

Le complément alimentaire Urell ® remplit tous les critères précédemment établis en terme de plante, de teneur en PAC et de méthode de dosage.



**Image 23 : Complément alimentaire Urell® Pharmatoka gélules et sachets**

Commercialisé en 2004 par le laboratoire Pharmatoka, il a été utilisé dans de nombreux protocoles de recherche clinique.

Aujourd'hui 7 publications scientifiques existent quant à l'efficacité d'Urell ® sur la santé des voies urinaires (176) (177) (170)(178)(179) (180) (181).

Etant le seul complément alimentaire dont l'efficacité a été largement documentée et prouvée, Urell ® est donc l'un des produits les plus intéressants dans la prévention des IU.

Une réserve cependant est à apporter à la forme sachet d'Urell ® dosé à 18 mg de PAC deux fois par jour contrairement aux gélules administrées en une seule prise dosée à 36 mg de PAC.

### 3.5 Intérêt des composants naturels associés à la canneberge dans les compléments alimentaires

La canneberge est fréquemment associée à d'autres composants dans les compléments alimentaires et dans les dispositifs médicaux préalablement répertoriés. Quel est l'intérêt de leur association ? S'agit-il d'une véritable synergie d'action ou d'un rôle anecdotique dans la prévention des IU ?

#### 3.5.1 Les plantes

##### **Plantes diurétiques**

Les plantes diurétiques augmentent le volume urinaire et la fréquence des mictions favorisant ainsi l'épuration de l'organisme.

On peut citer parmi celles associées à la canneberge :

- la bruyère
- la busserole
- la bugrane
- le pissenlit
- la queue de cerise
- la reine des prés
- l'hibiscus
- le mélèze



## **Plantes antiseptiques urinaires et antibactériennes :**

### Les Ericacées : busserole et bruyère

Les feuilles de busserole et de bruyère ont des propriétés antibactériennes, diurétiques et astringentes.

L'activité anti bactérienne de la busserole est de type bactériostatique. Elle est liée à la présence d'arbutine hydrolysée en hydroquinone en présence d'un milieu alcalin. Cette action s'observe lors d'un apport suffisant garantissant l'efficacité (400 à 800 mg d'arbutine) et lorsque les urines sont alcalines (pH=8).

Ainsi les préparations à base de busserole ne doivent pas être administrées en même temps que des médicaments ou aliments acidifiant les urines comme la vitamine C ou les protéines animales.

La bruyère possède les mêmes propriétés antiseptiques que la busserole. Elle contient en outre des proanthocyanidines et des flavonoïdes aux effets anti-inflammatoires soulageant les douleurs liées à l'infection.

L'association de ces 2 plantes est donc particulièrement intéressante.

En 1998, l'Agence du Médicament dans une note explicative, indique que la busserole et la bruyère peuvent être utilisées par voie orale pour favoriser l'élimination rénale de l'eau et comme adjuvants des cures de diurèse des troubles urinaires bénins.

Elle ne leur reconnaît donc aucune vertu antibactérienne mais uniquement diurétique.

### Hibiscus : *Hibiscus sabdariffa*

L'hibiscus a une action diurétique et antiseptique urinaire (182).

Son calice et sa fleur sont riches en polyphénols bactériostatiques incluant des flavonoïdes et des proanthocyanidines. La gossypétine, un flavonoïde a été identifiée comme composant antimicrobien spécifique ayant de puissants effets.

Deux formulations extraites d'hibiscus ont montré d'intéressants résultats en termes d'activité antibactérienne sur des souches d'*E. coli* résistantes à l'ampicilline. De plus, l'étude a prouvé que l'utilisation de ces formulations pourrait également aider à combattre la miction douloureuse associée aux infections du système urinaire (183).

Un essai clinique en double aveugle a enrôlé 61 femmes présentant toutes plus de 4 IU par an. L'administration de 200 mg d'extrait d'hibiscus a été comparée au placebo. Elle entraîne une diminution de 77% des IU ainsi qu'une amélioration du confort urinaire.

Un autre essai thérapeutique, randomisé, contrôlé et en double aveugle, réalisé sur quarante femmes, a confirmé l'effet bénéfique d'un extrait d'hibiscus sur les récurrences de la cystite (184).

#### Cannelle : *Cinnamomum cassia*

La cannelle est l'aliment qui contient le plus de proanthocyanidine (20 fois plus que la canneberge) ce qui lui confère des vertus antioxydantes.

La cannelle est très riche en cinnamaldéhyde, composé volatil et antioxydant.

Une étude in vitro sur des échantillons de sang humain a démontré que la cinnamaldéhyde avait la capacité de diminuer l'activité de la 5-lipoxygénase, une enzyme associée à l'apparition de réactions inflammatoires ou allergiques (185).

La cinnamaldéhyde ferait également partie des composés procurant à la cannelle des propriétés antimicrobiennes (186). Des études sur des extraits de cannelle démontrent aujourd'hui qu'elle peut aider à diminuer la multiplication de plusieurs micro-organismes (187).

L'huile essentielle de cannelle présente une activité antibactérienne démontrée in vitro sur *E.coli* et *P.aeruginosa* (188).

### Pépins de pamplemousse : *Citrus paradisi*

L'extrait de pépins de pamplemousse (EPP) est un antimicrobien naturel puissant, riche en flavonoïdes et en vitamine C. Il est actif sur de nombreuses souches bactériennes dont *E.coli*. L'EPP agirait en perturbant la membrane bactérienne.

En 2005 dans une étude, les patients traités avec des graines de pamplemousse par voie orale pendant 2 semaines ont répondu de manière satisfaisante (189).

Le mélèze (*Larix decidua*) a une action antiseptique par l'intermédiaire de sa résine : la térébenthine de Venise.

L'Alfafa ou luzerne (*Medicago sativa*) et le gingembre (*Zingiber officinale*) possèdent également des propriétés antibactériennes et antivirales. Ce sont en outre des stimulants généraux fortifiants de l'organisme.

### 3.5.2 La propolis

Parmi les produits contenant de la canneberge, seul DUAB ® contient de la propolis. Malgré les réserves émises précédemment concernant son dosage insuffisant pour garantir une efficacité, cette association est très intéressante.

La propolis est une résine bactérienne produite par les abeilles à partir des bourgeons et des exsudats de plantes. Elle possède de nombreuses propriétés dont une activité antibactérienne bien documentée sur différentes bactéries (190).

In vitro la propolis peut agir directement sur les microorganismes, et in vivo, elle peut stimuler le système immunitaire. Des effets synergiques ont été notés lors de son association avec des médicaments antimicrobiens (fluoroquinolones et  $\beta$ -lactamines).

En 2011, Lavigne et al ont évalué l'association de PAC de canneberge et de propolis sur l'inhibition de l'adhérence bactérienne (AI) (191).

Les résultats ont clairement prouvé que la propolis associée aux PAC a un effet synergique et empêche l'adhésion bactérienne sur un jour.

L'association de 60 mg de PAC et 170 mg de propolis ne montre aucun effet additionnel sur l'adhérence bactérienne en comparaison à l'administration de 60 mg de PAC seul.

Cependant, à partir de 192 mg de propolis, un effet anti-adhésion est significativement observé 12 heures après l'ingestion et cela pour la même quantité de PAC.

La posologie recommandée du complément alimentaire DUAB ® est de 2 gélules par jour soit un apport de 200 mg de propolis mais un dosage en PAC de 18 mg ce qui demeure insuffisant.

L'effet synergique de la propolis est d'autant plus important que la dose de PAC ingérée est importante.

L'administration quotidienne d'un mélange de PAC et de propolis , offre une protection contre l'adhésion, la multiplication et la virulence bactérienne dans le tractus urinaire, ce qui pourrait représenter une nouvelle stratégie intéressante pour la prévention des IU récidivantes .

On peut supposer que, la propolis en neutralisant et en diminuant le nombre de bactéries adhérentes facilite l'activité de la PAC.

### 3.5.3 Les Vitamines : C et D

Cystiregul plus ® et V-cyst ® associent dans leur formulation la canneberge et la vitamine C.

Nous avons déjà évoqué l'intérêt de la complémentation en vitamine C lors des IU.

Son action est essentiellement antioxydante. En effet, l'IU peut provoquer un stress oxydatif, peut augmenter la peroxydation des lipides et conduire à une insuffisance en enzymes antioxydantes (192).

L'utilisation de la vitamine C pour ses propriétés bactériostatiques dans les IU reste controversée du fait d'un manque de preuves scientifiques solides.

Cystiregul plus ® associe également de la vitamine D. Or, nous avons démontré précédemment que la carence en vitamine D pouvait être un facteur de risque de récurrence des IU.

### 3.5.4 Oligoéléments essentiels : Se, Cu, Zn, Cr, Mo

DUAB ®, Ergylcranberry ®, Réducys ® et V-cyst ® contiennent des oligoéléments.



**Image 24 : DUAB ® Nutrivercell comprimés et Ergylcranberry ® Nutergia sirop**

Les oligo-éléments essentiels ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Ils ont un rôle physiologique connu et ils sont indispensables au fonctionnement normal du corps humain.

Le cuivre a des propriétés antioxydantes, anti-infectieuses et anti-inflammatoires. Il stimule les défenses naturelles de l'organisme.

Egalement antioxydant, le Sélénium permet de lutter contre le stress oxydatif et les lésions cellulaires qui en découlent. Il présente un intérêt dans tous les types de pathologies métaboliques, inflammatoires et notamment infectieuses. Il est doté de propriétés anti-inflammatoires.

Le zinc a des propriétés antioxydantes. C'est un acteur essentiel du bon fonctionnement immunitaire par l'intermédiaire de la thymuline qu'il rend active en la complexant.

Les propriétés du Chrome et du Molybdène ne permettent pas d'entrevoir un intérêt dans les IU.

Les oligo-éléments présentent des caractéristiques qui pourraient être intéressantes en association à la canneberge. Néanmoins, aucune étude scientifique n'atteste de leur efficacité dans la prévention des IU.

### 3.5.5 Lactobacilles

Les probiotiques sont associés à la canneberge dans 5 des produits présentés ci- dessus : Feminabiane ®, Gynélyls ®, Précyst ®, Reducys ® et V-cyst ®.



**Image 25 : Les compléments alimentaires Gynélyls® Léro et Réducys ® Granions**

Nous avons précédemment évoqué l'utilisation de probiotiques comme nouvelle approche prophylactique pour restaurer ou maintenir la bonne qualité de la flore intime et ainsi réduire les IU récidivantes.

Cependant leur administration par voie orale reste controversée.

En effet, pour être efficaces au niveau du vagin, les souches par voie orale doivent survivre à la traversée du tube digestif et être capables de se fixer à la paroi du vagin.

Dans les dernières recommandations urologiques de 2015 (171), les auteurs déclarent que l'utilisation prophylactique des lactobacilles par voie orale n'a pas diminué les récurrences des IU (193).

Seules les préparations intravaginales contenant *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus reuteri*, administrées une ou deux fois par semaine sont recommandées pour la prévention des IU.

L'association de probiotiques à la canneberge ne présente donc pas un avantage supplémentaire, d'autant plus que les lactobacilles présents dans les formulations n'ont pas pour la plupart fait l'objet d'études dans ce domaine.

### 3.6 Durée de la cure

Les durées de la cure recommandées par les laboratoires sont très hétérogènes. Elles sont avant tout conditionnées par le nombre d'unités de prise contenues dans chaque produit.

Certains proposent des cures d'un mois (Gyndelta ®, Uriform ®, Urisanol ®, Cystop ®) mais la plupart recommandent des cures courtes renouvelables, de 7 à 15 jours par mois (Cystiregul ®, Cyst-elim ®, Cystiplex ®, Reducys ®.....).

Aucun consensus n'ayant été adopté concernant la durée d'administration de la canneberge en prévention des IU, il est difficile de s'appuyer sur ce critère pour comparer les différents compléments alimentaires et les dispositifs médicaux.

On peut noter, que plusieurs fabricants recommandent des cures d'attaque pour le traitement des cystites. C'est le cas d'Uriform ®, DUAB ® et V-cyst ®.

D'autres ont choisi de commercialiser des formules complémentaires dites « flash ».

### 3.7 Les formules dites « flash »

Les CA et DM dits « flash » sont des traitements de courte durée utilisés pour soulager les symptômes urinaires en début de cystite.

**Tableau 11 : Compléments alimentaires et dispositifs médicaux dits « flash »**

Désignation ® Laboratoire Composition	Posologie	Dosage	Durée	Statut
<b>Cys control flash</b> ® Arkopharma - Extrait de canneberge - Extrait de bruyère - 4 HE : sarriette des montagnes cannelle de ceylan, romarin, niaouli	1 gélule (plantes) + 1 gélule HE  2 fois par jour	18 mg/gélule	5j	DM
<b>Cystera premium</b> ® <i>Besins international</i> - Extrait de canneberge - HE de cannelle de Chine - HE de basilic	2 gélules par jour	18 mg / gélule	5-10j	CA
<b>Cystiflash</b> ® Aragan - Extrait de bruyère - Extrait de canneberge - HE d'origan et de citron	1 gélule matin et soir	120mg/gélule	5J	CA
<b>Cystirégul flash</b> ® Nutreov - Extrait de canneberge, queue de cerise, orthosiphon, piloselle - HE Cannelle - Vitamine C	1 Stick / jour	36 mg/stick	5J	CA
<b>Feminabiane CBU flash</b> ® Pileje - Extrait de canneberge - Extrait d'ortosiphon - Extrait de piloselle	2 cp/ jour	36 mg / cp*	3j	DM



<b>Gyn delta Prim ® CCD</b> - Extrait de canneberge - Extrait de bruyère - Extrait de bleuet	2 gélules / jour	20 mg / gélule	5j	CA
<b>Pré-cyst flash ®</b> <i>Monin chanteaud</i> - Extrait de canneberge - Extrait de busserole	2 gélules 2 à 3 fois/jour	Non indiqué	10 j	CA
<b>Urisanol flash ® Naturactive</b> - Extrait de canneberge - 5 HE : Menthe poivrée, Girofle, Thym, Lavande, Cannelle de Ceylan	1 gélule et 1 capsule par jour	36 mg / gélule	5j	CA

A l'exception de Cystera premium ® et Cystiflash ®, tous les produits ci dessus dérivent de formules préventives préexistantes et commercialisées par le même laboratoire.

### 3.7.1 Composition modifiée

Par rapport à la formule initiale commercialisée par le laboratoire, les dérivés flash ont une composition modifiée.

#### Huiles essentielles :

Plus de la moitié des laboratoires associent à la canneberge des huiles essentielles. Celles-ci contiennent des phénols (thym, sarriette, origan, girofle), des monoterpénols (niaouli) et des aldéhydes aromatiques (cannelle) qui possèdent une activité antibactérienne puissante à très large spectre.

Beaucoup d'études ont démontré le pouvoir antimicrobien des huiles essentielles notamment leur action sur les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.

En 2011, Tripti et al ont suggéré une synergie entre la ciprofloxacine et l'huile essentielle de géranium (*Pelargonium graveolens*) dans le traitement des IU (194). Aucune association avec la canneberge n'est commercialisée pour le moment.

Une étude a également prouvé l'action des huiles essentielles de romarin et de basilic sur les souches d'*E.coli* y compris sur les BLSE. Ces deux huiles ont des propriétés antibactériennes et antioxydantes (195).

### Plantes :

Cystiflash ® et Feminabiane CBU flash ® contiennent de la piloselle et de l'orthosiphon pour leurs propriétés diurétiques.

Gyn delta Prim ® contient du bleuet (*Vaccinium angustifolium*) qui appartient au même genre que la canneberge.

Une étude a démontré pour le bleuet des propriétés d'anti-adhésion et d'anti-prolifération vis à vis d' *E.coli*, associées à des poids moléculaires élevés en PAC qui ont été retrouvés dans ces fruits sauvages (196).

Cependant le *Vaccinium angustifolium* est composé majoritairement de PAC de type B, qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des IU, et qui de plus peuvent entraîner un résultat faussé sur le dosage des PAC de canneberge.

### 3.7.2 Action curative de la canneberge

D'après une analyse Cochrane réalisée en 2012, aucune étude ayant évalué l'efficacité de la canneberge dans le traitement des IU n'a été identifiée (197).

L'ANSES dans la saisine n°2010-SA-0214, souligne également qu'aucun argument ne permet d'entrevoir un effet curatif de la canneberge que ce soit in vitro ou in vivo.

Par conséquent, en l'absence de preuve tangible, la canneberge ne peut être utilisée dans le traitement des IU.

Dès lors, mis à part des intérêts marketing et commerciaux, on peut se poser la question de l'utilité pour le consommateur des produits « flashs » actuellement disponibles sur le marché.

### 3.8 Discussion

Cette étude analyse les produits pharmaceutiques à base de canneberge et compare de manière objective les avantages et les limites de chacun.

Il est ainsi possible d'établir quelques règles à adopter vis à vis de la large gamme de CA et DM commercialisés pour aider les patients à s'y retrouver et pour permettre au pharmacien d'orienter son conseil officinal de manière optimale.

Tout d'abord, il est préférable de privilégier les produits proposant au moins 36 mg de PAC en une prise par jour.

La précision sur la méthode de dosage est ensuite un gage de qualité et garantit un apport minimum en PAC, dosés par une méthode scientifique reconnue et recommandée par la DGCCRF.

Une vigilance doit être apportée aux dispositifs médicaux, dont l'efficacité clinique a été insuffisamment prouvée et donc les allégations de santé ont été insuffisamment contrôlées.

La prophylaxie par canneberge doit préférentiellement s'effectuer sur des périodes longues sous forme de cure d'un mois ou de deux mois à renouveler.

Ainsi les formules « flash » sous entendant une action curative de la canneberge n'ont pas leur place dans la prophylaxie des IU. Ces produits ont une composition qui est cependant intéressante à condition qu'ils soient utilisés sur des périodes plus longues que celles recommandées.

En conclusion, les compléments alimentaires à recommander sont Urell ®, bénéficiant de preuves scientifiques de son efficacité, Cranberry ® Gifrer, Cystirégul plus ® et Cystiplex ®.

Gyn Delta ®, Uriform ® et Urisanol ® sont également intéressants bien que leur méthode de dosage ne soit pas précisée.

Les dispositifs médicaux Cystop ® et Féminabiane ® malgré leur statut réglementaire, présentent également des avantages.

### 3.9 Limites de l'étude

La liste des CA et des DM utilisés dans ce travail de thèse, a été constituée à partir des produits les plus fréquemment proposés et vendus en pharmacie. Elle est non exhaustive et une large gamme existe notamment sur les nombreux sites internet de vente en ligne.

Cependant, la provenance des produits proposés sur les sites internet est inconnue. De plus, leur authenticité, leur composition exacte et leur qualité ne sont pas garanties.

La méthode BL-DMAC définie dans cette étude comme un critère de comparaison, manque de spécificité pour les PAC de type A, et reste peu utilisée.

Seulement 1/3 des produits indiquent y avoir recours. Ainsi des disparités existent en terme de qualité entre les différents produits puisqu'il n'existe pas de méthode unique, standardisée et utilisée par tous les laboratoires.

Des recherches sont actuellement en cours sur des méthodes HPLC plus spécifiques, différenciant les PAC de type A des PAC de type B ce qui pourrait permettre d'établir de nouvelles recommandations et une uniformisation des méthodes de dosage des PAC.

Cette étude s'appuie sur des données fournies par les laboratoires eux-mêmes soit dans la notice de leur produit, soit sur leur site internet. Il s'agit donc d'une analyse brute des caractéristiques du produit, sans remettre en cause leur véracité.

Il existe donc un possible biais si ces informations sont erronées.

Une expertise par un laboratoire indépendant, bénéficiant de moyens analytiques pour doser les PAC contenus dans chacun de ces produits serait intéressante.

NB : Le comparatif effectué dans cette étude ne prend pas en compte le prix des compléments alimentaires et des dispositifs médicaux. En effet ces produits n'étant pas pris en charge par la Sécurité Sociale, leur prix de vente est libre. Celui-ci varie donc d'une pharmacie à une autre en fonction des conditions d'achats, de la marge appliquée et de la contenance de chaque produit.

En moyenne, les prix des CA et des DM vendus en officine, oscillent entre 9 et 30 euros.

## Conclusion

---

La cystite aiguë est une affection fréquente chez la femme qui reste bénigne sur le plan médical. Les récurrences infectieuses touchent 20 % à 30 % des femmes ayant des antécédents d'infections urinaires.

Le germe principalement mis en cause est *Escherichia coli*, à l'origine de près de 80 % des épisodes infectieux urinaires.

Des hypothèses physiologiques, immunologiques et génétiques peuvent prédisposer certaines femmes aux récurrences et expliquer les mécanismes de leur survenue.

Dans un premier temps, avant l'instauration d'un traitement, il est important d'identifier et de corriger les facteurs de risque à l'origine de la récurrence des épisodes infectieux. Des mesures hygiéno-diététiques, telles que l'utilisation vaginale de probiotiques ou encore l'administration de vitamine C ou d'oestrogènes peuvent suffire à diminuer les récurrences.

Les dernières recommandations 2015 de la SPILF proposent des stratégies thérapeutiques et prophylactiques pour les patientes présentant plus de 3 à 4 épisodes par an. Elles tiennent compte de la fréquence des récurrences et nécessitent une sélection et une éducation thérapeutique préalable des patientes.

Pour les épisodes infectieux espacés d'au moins un mois, un traitement antibiotique curatif et probabiliste, auto-déclenché et autogéré par la patiente elle-même peut être initié au cas par cas.

De manière préventive et lorsque la fréquence des récurrences est élevée, une antibioprofylaxie continue est proposée pendant au moins 6 mois.

Par ailleurs, lorsqu'un lien évident a été établi entre la survenue des cystites et les rapports sexuels, une antibioprofylaxie discontinue post coïtale est envisagée.

Actuellement, bien que l'antibioprophylaxie au long cours ou post-coïtale aient toutes deux fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des cystites récidivantes, aucune molécule ne bénéficie d'AMM dans cette indication et peu de patientes en bénéficient.

Le contexte actuel d'augmentation des résistances d'*E.coli* conduit peu à peu à une stratégie d'épargne des antibiotiques. C'est pourquoi la canneberge d'Amérique constitue une alternative prophylactique intéressante.

Cette plante possède de nombreuses propriétés thérapeutiques, notamment antibactériennes. Son efficacité dans la prévention des infections urinaires a été démontrée dans un grand nombre d'études. Son mécanisme d'action repose sur la présence de proanthocyanidines de type A (PAC A) qui empêche la fixation des bactéries sur la paroi urothéliale.

La canneberge a l'avantage d'être sûre d'utilisation et de ne présenter aucune contre indication connue à ce jour. C'est une prophylaxie naturelle, qui ne nécessite pas de consultation médicale, et qui peut être initiée par toute patiente souhaitant en bénéficier.

Les produits à base de canneberge sont disponibles sous forme de compléments alimentaires ou de dispositifs médicaux. Ils présentent des compositions, des teneurs en PAC et des méthodes de dosage qui sont très variables d'un produit à un autre.

En s'appuyant sur des recherches et des publications scientifiques, cette étude définit des critères d'exigence à appliquer afin de sélectionner les produits les plus intéressants pour la prévention des récurrences.

La première exigence à avoir est celle d'un complément alimentaire contenant des PAC de type A provenant de l'espèce *Vaccinium macrocarpon*.

Afin de garantir une anti-adhérence et une meilleure protection pendant 24 heures, il faut par ailleurs s'orienter vers des produits proposant un minimum de 36 mg de PAC en une prise par jour. De plus, la précision sur la méthode de dosage utilisée doit être préférentiellement indiquée par le fabricant pour garantir cet apport minimum en PAC. La méthode recommandée actuellement par la DGCCRF est la méthode BL-DMAC.

Les compléments alimentaires à base de canneberge proposant des cures longues d'au moins un mois sont à privilégier. Il faut donc exclure les formules « flash » dont la durée d'utilisation limitée à 3 ou 5 jours sous entend une action curative de la cystite aigüe non démontrée jusqu'à présent.

Enfin, une vigilance particulière doit être adoptée vis à vis des dispositifs médicaux dont le statut réglementaire allégé laisse présager une efficacité insuffisamment prouvée et des allégations de santé potentiellement abusives.

Aujourd'hui, aucun consensus sur les modalités d'utilisation de la canneberge n'a été établi par les instances de santé. Afin de définir des recommandations précises et pour avoir un aperçu homogène des produits disponibles sur le marché, des études complémentaires portant sur le dosage des PAC ainsi que sur une méthode de dosage standardisée des PAC de type A devront être menées.



## **Références bibliographiques**

1. Serge Querin, Luc Valiquette. La néphrologie et l'urologie. Maloine. 2012.
2. Elaine.N.Marieb. Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie. Broché; 2008.
3. B.Lobel, C.J.Souussy. Les infections urinaires. Springer. 2007.
4. Bruyère F, Cariou G, Boiteux J-P, Hoznek A, Mignard J-P, Escaravage L, et al.. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. 2008 Mar;18 Suppl 1:9-13.
5. Lecomte F. Les infections urinaires de la femme. John Libbey Eurotext. 1999.
6. Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, Chan K, Stapleton AE, Stamm WE. Urinary Tract Infections in Women With Type 1 Diabetes Mellitus: Survey of Female Participants in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Cohort. J Urol [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Feb 12];181(3):1129-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699609/>
7. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. Can Urol Assoc J. 2011 Oct [cited 2015 Feb 12];5(5):316-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202002/>
8. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. Am J Public Health 1985 Nov [cited 2015 Mar 5];75(11):1314-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1646695/>
9. BMC Family Practice | Full text | Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. [Internet]. [cited 2014 Jul 15]. : <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/111>
10. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. Int Urogynecology J. 2014 Nov 20;
11. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2010 Sep 15;82(6):638-43.
12. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002 Jul 8 [cited 2015 Mar 8];113(1, Supplement 1):14-9. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934302010550>
13. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 1997 Sep;11(3):513-29.

14. Hedman P, Ringertz O. Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. A matched case control study. *J Infect*. 1991 Sep;23(2):145–53.
15. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med*. 1971 Jul [cited 2015 Mar 19];115(1):1–19.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1517922/>
16. McGroarty JA, Reid G. Detection of a *Lactobacillus* substance that inhibits *Escherichia coli*. *Can J Microbiol*. 1988 Aug;34(8):974–8.
17. Minardi D, d' Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med* 2011 Apr 19 [cited 2015 Jul 14];4:333–43.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108201/>
18. Childs SJ, Egan RJ. Bacteriuria and urinary infections in the elderly. *Urol Clin North Am*. 1996 Feb;23(1):43–54.
19. Tostain J, Armand C, Blanc F, Castro R, Li G. Cystite aiguë et autres maladies inflammatoires bénignes de la vessie féminine. [Httpwwwem-Premiumcomdatatratraitesgy00-91972](http://www.em-premium.com/medatratraitesgy00-91972) [cited 2015 Mar 15]; : <http://www.em-premium.com.ezproxy.unr-runn.fr/article/1898/resultatrecherche/1>
20. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):707–17.
21. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):531–49.
22. Agace WW, Hedges SR, Ceska M, Svanborg C. Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. *J Clin Invest*. 1993 Aug;92(2):780–5.
23. Wheeler MA, Smith SD, García-Cardena G, Nathan CF, Weiss RM, Sessa WC. Bacterial infection induces nitric oxide synthase in human neutrophils. *J Clin Invest*. 1997 Jan 1 [cited 2015 Mar 19];99(1):110–6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507774/>
24. Lundberg JO, Ehrén I, Jansson O, Adolfsson J, Lundberg JM, Weitzberg E, et al. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. *Urology*. 1996 Nov;48(5):700–2.
25. Dalet F, Segovia T, Del Río G. Frequency and distribution of uropathogenic *Escherichia coli* adhesins: a clinical correlation over 2,000 cases. *Eur Urol*. 1991;19(4):295–303.

26. Johnson JR. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev.* 1991 Jan;4(1):80–128.
27. Abraham SN, Sun D, Dale JB, Beachey EH. Conservation of the D-mannose-adhesion protein among type 1 fimbriated members of the family Enterobacteriaceae. *Nature.* 1988 Dec 15;336(6200):682–4.
28. Jumaa PA, Tabaqchali S. Bacterial factors in the initiation of urinary tract infection. *Eur Urol Update Ser.* 1996;79–86.
29. Schaeffer AJ. Infections of the urinary tract. *Campbells Urol.* 1992;731–806.
30. Snyder JA, Haugen BJ, Buckles EL, Lockett CV, Johnson DE, Donnenberg MS, et al. Transcriptome of uropathogenic Escherichia coli during urinary tract infection. *Infect Immun.* 2004 Nov;72(11):6373–81.
31. Reid G, Bruce AW. Factors influencing the adhesion of uropathogens to the uroepithelium. *Curr Opin Urol.* 1993;21–4.
32. Franck Bruyere PL. Les leçons à tirer d'un an de surveillance de Escherichia coli dans un service d'Urologie. *Prog En Urol.* 2007;(5):964–7.
33. 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 for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Mar 1;52(5):e103–20.
34. Pr Caron F, Dr Galperine T, Dr Etienne M, Pr Merens A, Dr Flateau C. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. *SPILF 2014;* 2014.
35. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N, Hamel H, Pestel-Caron M, Caron F, et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis .* 2014 Mar 11 [cited 2015 Mar 26];14(1):137.  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/137/abstract>
36. Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine Mal Infect.* 2012 Feb [cited 2015 Mar 26];42(2):66–75.  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X1100223X>
37. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Nov;34(5):407–13.

38. Graninger W. Pivmecillinam--therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Oct;22 Suppl 2:73–8.
39. Nicolle LE. Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection. *Int J Clin Pract*. 1999 Dec;53(8):612–7.
40. Granlund M, Landgren E, Henning C. Pivmecillinam in treatment of *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections. *Scand J Infect Dis*. 1983;15(1):65–9.
41. G-06 - Pivmécollinam (piv) pour le traitement des cystites simples (CS) : à réhabiliter en France ?. EM-Consulte. [cited 2015 Mar 26]. : <http://www.em-consulte.com/article/826703/article/gh06-pivmecillinam-lpivr-pour-le-traitement-des-cy>
42. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):780–3.
43. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europ: the ECO-SENS study revisited. *Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier. 2012 Jan;
44. De Mouy D, Janvier F, Mérens A, Arzouni J-P, Bouilloux J-P, Dinnat-Courtiols N et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires: étude AFCORPI-BIO 2011.RICAI 2012, Poster 574.
45. Morgan MG, McKenzie H. Controversies in the laboratory diagnosis of community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1993 Jul;12(7):491–504.
46. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005 Mar 15;71(6):1153–62.
47. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Pickard RS. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol*. 2013;1–106.
48. Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, Naidu KS, Bolton DM. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2006 Apr;13(4):350–3.
49. Van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, Schlatmann TJ, van der Horst HJ. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology*. 2001 Jun;57(6):1068–72.

50. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009 Feb;58(2):91–102.
51. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol.* 1999 Jan;9(1):57–64.
52. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The Mechanism of Action of Fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci.* 1974 May 1 [cited 2015 May 2];235(1):364–86.: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1974.tb43277.x/abstract>
53. Reeves DS. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Dec 1 [cited 2015 May 2];34(6):853–8. <http://jac.oxfordjournals.org/content/34/6/853>
54. Bailey RR. Management of lower urinary tract infections. *Drugs.* 1993;45 Suppl 3:139–44.
55. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 1998 Apr;10(1):39–47.
56. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomycin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother Florence Italy.* 2010 Oct;22(5):355–7.
57. Bingen E, Bidet P, Birgy A, Sobral E, Mariani P, Cohen R. In vitro interaction between cefixime and amoxicillin-clavulanate against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *J Clin Microbiol.* 2012 Jul;50(7):2540–1.
58. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Sep;46 Suppl 1:35–9; discussion 63–5.
59. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(7):487–92.
60. Titelman E, Iversen A, Kalin M, Giske CG. Efficacy of pivmecillinam for treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist Larchmt N.* 2012 Apr;18(2):189–92.
61. Ronald AR, Turck M, Petersdorf RG. A Critical Evaluation of Nalidixic Acid in Urinary-Tract Infections. *N Engl J Med.* 1966 Nov 17 [cited 2015 Jul 22];275(20):1081–9. : <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196611172752001>

62. Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques n°55. 2015 Avril; : <http://www.infectiologie.com/site/info-antibio-2015-05.php>
63. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med.* 2007 Nov 12;167(20):2207–12.
64. Caron, Vial, Maraninchi, Anglade, Mallaret et al. AFSSAPS Commission nationale de pharmacovigilance: compte rendu du mardi 24 Mai 2011.
65. Oplinger M, Andrews CO. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: looking for the evidence. *Ann Pharmacother.* 2013 Jan;47(1):106–11.
66. 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. *Clin Infect Dis* . 1999 Dec 1;29(6):1600–1. <http://cid.oxfordjournals.org/content/29/6/1600>
67. Stamm WE, Raz R. Factors Contributing to Susceptibility of Postmenopausal Women to Recurrent Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis.* 1999 Apr 1 [cited 2015 Jul 7];28(4):723–5. <http://cid.oxfordjournals.org/content/28/4/723>
68. Romano JM, Kaye D. UTI in the elderly: common yet atypical. *Geriatrics.* 1981 Jun;36(6):113–5, 120.
69. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis* . 2000 Oct 1 [cited 2015 Feb 26];182(4):1177–82. <http://jid.oxfordjournals.org/content/182/4/1177>
70. Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case-control study. *Ann Intern Med.* 1987 Dec;107(6):816–23.
71. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis.* 1982 Nov;146(5):579–83.
72. Tchoudomirova K, Mårdh PA, Kallings I, Nilsson S, Hellberg D. History, clinical findings, sexual behavior and hygiene habits in women with and without recurrent episodes of urinary symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Jul;77(6):654–9.
73. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994 Aug;19(2):274–8.

74. McGroarty JA, Reid G, Bruce AW. The influence of nonoxynol-9-containing spermicides on urogenital infection. *J Urol*. 1994 Sep;152(3):831–3.
75. Schreiber CA, Meyn LA, Creinin MD, Barnhart KT, Hillier SL. Effects of Long-Term Use of Nonoxynol-9 on Vaginal Flora. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan [cited 2015 Jul 7];107(1):136–43.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1380307/>
76. Foxman B, Marsh J, Gillespie B, Rubin N, Koopman JS, Spear S. Condom use and first-time urinary tract infection. *Epidemiol Camb Mass*. 1997 Nov;8(6):637–41.
77. Stapleton A. Host factors in susceptibility to urinary tract infections. *Adv Exp Med Biol*. 1999;462:351–8.
78. Stauffer CM, van der Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1663–5.
79. Patial RK. Lactulose in the prevention of recurrent urinary tract infection. *J Assoc Physicians India*. 2001 Dec;49:1214.
80. Lund HS, Sævik BK, Finstad ØW, Grøntvedt ET, Vatne T, Eggertsdóttir AV. Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. *J Feline Med Surg*. 2015 May 27.
81. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis*. 2013 Dec 1 [cited 2015 Jul 14];17(12):e1121–4.  
<http://www.ijidonline.com/article/S1201971213002191/abstract>
82. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology*. 2012 Feb;79(2):266–9.
83. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):719–33.
84. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis*. 1991 Feb;13(1):77–84.
85. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a Persistent *Escherichia coli* Reservoir during the Acute Phase of a Bladder Infection. *Infect Immun*. 2001 Jul 1 [cited 2015 Jul 9];69(7):4572–9.  
<http://iai.asm.org/content/69/7/4572>
86. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Sep;23(3):635–6.



87. Suman E, Gopalkrishna Bhat K, Hegde BM. Bacterial adherence and immune response in recurrent urinary tract infection. *Int J Gynecol Obstet*. 2001 Dec [cited 2015 Jul 9];75(3):263–8.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020729201004805>
88. Kirjavainen PV, Pautler S, Baroja ML, Anukam K, Crowley K, Carter K, et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Jan;16(1):29–36.
89. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-Like Receptor Polymorphisms and Susceptibility to Urinary Tract Infections in Adult Women. *PLoS ONE*. 2009 Jun 22 [cited 2015 Jul 10];4(6):e5990.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005990>
90. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 May;36(3):616–48.
91. Smithson A, Sarrias MR, Barcelo J, Suarez B, Horcajada JP, Soto SM, et al. Expression of interleukin-8 receptors (CXCR1 and CXCR2) in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005 Dec;12(12):1358–63.
92. Hopkins WJ, Uehling DT, Wargowski DS. Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women. *Am J Med Genet*. 1999 Apr 23;83(5):422–4.
93. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Elton RA. ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J Clin Res Ed*. 1982 Jul 3 [cited 2015 Jul 10];285(6334):7–9. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1499148/>
94. Lomberg H, Jodal U, Leffler H, De Man P, Svanborg C. Blood group non-secretors have an increased inflammatory response to urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1992;24(1):77–83.
95. Cordon-Cardo C, Lloyd KO, Finstad CL, McGroarty ME, Reuter VE, Bander NH, et al. Immunoanatomic distribution of blood group antigens in the human urinary tract. Influence of secretor status. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1986 Oct;55(4):444–54.
96. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk Factors for Second Urinary Tract Infection among College Women. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 15 [cited 2015 Jul 10];151(12):1194–205.  
<http://aje.oxfordjournals.org/content/151/12/1194>

97. Nickel JC, Wilson J, Morales A, Heaton J. Value of urologic investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections. *Can J Surg J Can Chir.* 1991 Dec;34(6):591-4.
98. Nygaard I, Linder M. Thirst at work--an occupational hazard? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997;8(6):340-3.
99. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A Prospective Study of Risk Factors for Symptomatic Urinary Tract Infection in Young Women. *N Engl J Med.* 1996 Aug 15 [cited 2015 Jul 15];335(7):468-74. : <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608153350703>
100. Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J Rev Santé Méditerranée Orient Al-Majallah Al-Şihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2009 Feb;15(1):104-10.
101. Bruyère F, Boiteux J-P, Sotto A, Karsenty G, Bastide C, Guy L, et al. Les traitements anti-infectieux non médicamenteux en urologie. *Prog En Urol.* 2013 Nov [cited 2015 Jul 15];23(15):1357-64. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708713006684>
102. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 2011 May 15 [cited 2015 Jul 14];52(10):1212-7. <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/10/1212>
103. Chan RC, Bruce AW, Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. *J Urol.* 1984 Mar;131(3):596-601.
104. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1989 Feb [cited 2015 Jul 17];27(2):251-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC267286/>
105. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide Biol Chem Off J Nitric Oxide Soc.* 2001 Dec;5(6):580-6.
106. Foxman B, Chi JW. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(4):329-37.
107. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003265.

108. Raz R, Stamm WE. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 1993 Sep 9 [cited 2015 Jul 17];329(11):753–6.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>
109. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1072–9.
110. Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* . 2009 Feb 1 [cited 2015 Jul 14];33(2):111–9.  
<http://www.ijaaonline.com/article/S0924857908003907/abstract>
111. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jun;19(6):451–6.
112. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1349–53; quiz 1591.
113. Alteri CJ, Hagan EC, Sivick KE, Smith SN, Mobley HLT. Mucosal Immunization with Iron Receptor Antigens Protects against Urinary Tract Infection. *PLoS Pathog* . 2009 Sep [cited 2015 Jul 19];5(9).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736566/>
114. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Jun [cited 2015 Jul 19];11(6):663–76.  
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/erv.12.36>
115. Pieters RJ. Carbohydrate Mediated Bacterial Adhesion. In: Linke D, Goldman A, editors. *Bacterial Adhesion*. Springer Netherlands; 2011 [cited 2015 Jul 19]. p. 227–40.  
[http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-0940-9\\_14](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-0940-9_14)
116. Altarac S, Papeš D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int*. 2014 Jan;113(1):9–10.
117. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014 Feb;32(1):79–84.
118. Van der Bosch JF, Verboom-Sohmer U, Postma P, de Graaff J, MacLaren DM. Mannose-sensitive and mannose-resistant adherence to human uroepithelial cells and urinary virulence of *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1980 Jul;29(1):226–33.

119. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):645–51.
120. Ablove T, Patankar M, Seo S. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: a pilot study. *Ther Adv Urol*. 2013 Dec 1 [cited 2015 Jul 15]5(6):303–9.  
<http://tau.sagepub.com/content/5/6/303>
121. Aune A, Alraek T, LiHua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care*. 1998 Mar;16(1):37–9.
122. Alraek T, Soedal LIF, Fagerheim SU, Digranes A, Baerheim A. Acupuncture Treatment in the Prevention of Uncomplicated Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Adult Women. *Am J Public Health*. 2002 Oct [cited 2015 Aug 22];92(10):1609.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1447293/>
123. Benoit J-M, Berges J-L, Falcou M, Jeanjean P, Jourfier C. [Ionic solutions and possibilities of prevention of recurrent cystitis]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. 2006 Apr;16(2):163–7.
124. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 3;135(1):9–16.
125. Efficacy and safety of self-start therapy in women wi... [J Urol. 1999] - PubMed - NCBI. [cited 2014 Jul 15].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037399>
126. Antibiotics for preventing recurr... [Cochrane Database Syst Rev. 2004] - PubMed - NCBI. [cited 2014 Jul 15].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266443>
127. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Apr [cited 2014 Nov 25];17(4):259–68. :  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857900003502>
128. Kasanen A, Toivanen P, Sourander L, Kaarsalo E, Aantaa S. Trimethoprim in the treatment and long-term control of urinary tract infection. *Scand J Infect Dis*. 1974;6(1):91–6.
129. Iwarson S, Lidin-Janson G. Long-term low-dose trimethoprim prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1979 Mai.

130. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)*. 1977 Jan;56(1):55–60.
131. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1988 Jun;157(6):1239–42.
132. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):420–7.
133. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *The BMJ*. 2013 May 29 [cited 2015 Aug 5];346:f3140.  
<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3140>
134. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis*. 1982 Apr;4(2):438–43.
135. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990 Aug 8;264(6):703–6.
136. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):935–9.
137. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol Sci [Internet]*. 2014 Mar [cited 2015 Jul 6];25(1):1–8.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879522614000037>
138. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, et al. Concentrations of Proanthocyanidins in Common Foods and Estimations of Normal Consumption. *J Nutr*. 2004 Mar 1 [cited 2015 Sep 21];134(3):613–7.  
<http://jn.nutrition.org/content/134/3/613>
139. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Jan 1 [cited 2015 Jul 15];33(1):92–8. <http://aac.asm.org/content/33/1/92>
140. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng*. 2006 Feb 5 [cited 2015 Jul 15];93(2):297–305.  
<http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.unr-runn.fr/doi/10.1002/bit.20675/abstract>

141. Habash MB, van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. Adsorption of urinary components influences the zeta potential of uropathogen surfaces. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2000 Nov 15 [cited 2015 Aug 4];19(1):13–7.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776500001314>
142. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2357–60.
143. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2015 Jul 6].  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001321.pub5/abstrac>
144. Wang C, Fang C, Chen N, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Jul 9 [cited 2015 Jul 15];172(13):988–96.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3004>
145. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry Juice Fails to Prevent Recurrent Urinary Tract Infection: Results From a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 1 [cited 2015 Jul 15];52(1):23–30.  
<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/1/23>
146. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012 Feb;87(2):143–50.
147. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Anti-inflammatory activity of a high-molecular-weight cranberry fraction on macrophages stimulated by lipopolysaccharides from periodontopathogens. *J Dent Res*. 2006 Mar;85(3):235–9.
148. Duarte S, Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Schaich K, Bowen WH, et al. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS Microbiol Lett*. 2006 Apr;257(1):50–6.
149. Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Cranberry high molecular weight constituents promote *Streptococcus sobrinus* desorption from artificial biofilm. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Mar;25(3):247–51.
150. Chu Y-F, Liu RH. Cranberries inhibit LDL oxidation and induce LDL receptor expression in hepatocytes. *Life Sci*. 2005 Aug 26;77(15):1892–901.

151. Zhang L, Ma J, Pan K, Go VLW, Chen J, You W. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2005 Apr;10(2):139–45.
152. Ariga T. The antioxidative function, preventive action on disease and utilization of proanthocyanidins. *BioFactors Oxf Engl*. 2004;21(1-4):197–201.
153. Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain J-F, Lacroix M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010 Aug;50(7):666–79.
154. Rainer Nowack WS. Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections – Conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine*. 2008;15(9):653–67.
155. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jun;51(6):738–45.
156. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CYC, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):590–4; quiz 801.
157. Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology*. 2001 Jan;57(1):26–9.
158. Barnes Joanne. *Herbal medicines: a guide for healthcare professionals*. 2ème édition. Londres Chicago: Pharmaceutical press; 2002. 530p p.
159. Zikria J, Goldman R, Ansell J. Cranberry juice and warfarin: when bad publicity trumps science. *Am J Med*. 2010 May;123(5):384–92.
160. Aston JL, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep;26(9):1314–9.
161. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm*. 2013;16(2):289–303.
162. EFSA Dossier: Allégations de santé «fonctionnelles génériques» au titre de l'article 13. [cited 2015 Aug 10].  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/article13.htm>
163. Jungfer E, Zimmermann BF, Ruttkat A, Galensa R. Comparing procyanidins in selected *Vaccinium* species by UHPLC-MS(2) with regard to authenticity and health effects. *J Agric Food Chem*. 2012 Sep 26;60(38):9688–96.

164. Greenberg JA, Newmann SJ, Howell AB. Consumption of sweetened dried cranberries versus unsweetened raisins for inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* adhesion in human urine: a pilot study. *J Altern Complement Med* N Y N. 2005 Oct;11(5):875–8.
165. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005 Sep;66(18):2281–91.
166. A.B.Howell. Cranberry capsule ingestion and bacterail anti-adhesion activity of urine. *FASEB J*. 2006;LB454.
167. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract*. 1997 Aug;45(2):167–8.
168. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. REduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*. 1994 Mar 9 [cited 2015 Aug 20];271(10):751–4.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03510340041031>
169. Lavigne J-P, Bourg G, Botto H, Sotto A. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires : étude et revue de la littérature. *Pathol Biol*. 2007 Nov [cited 2015 Oct 18];55(8–9):460–4.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811407001277>
170. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard A-B, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* . 2010 Apr 14 [cited 2015 Sep 11];10:94.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873556/>
171. M. Grabe K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek,. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol*. 2014 2015.
172. Prior RL, Fan E, Ji H, Howell A, Nio C, Payne MJ, et al. Multi-laboratory validation of a standard method for quantifying proanthocyanidins in cranberry powders. *J Sci Food Agric*. 2010 Jul;90(9):1473–8.
173. Krueger CG, Reed JD, Feliciano RP, Howell AB. Quantifying and characterizing proanthocyanidins in cranberries in relation to urinary tract health. *Anal Bioanal Chem*. 2013 May;405(13):4385–95.
174. Howell AB. Urinary bacterial anti-adhesion activity in human urine following cranberry ingestion. Internal letter of June, 1st 2010.



175. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis C, Zimmermann BF. Proanthocyanin Content in Cranberry CE Medicinal Products. *Phytother Res.* 2014 Nov 1 [cited 2016 Jan 8];28(11):1612–4.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5172/abstract>
176. Lavigne J-P, Bourg G, Botto H, Sotto A. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires: étude et revue de la littérature. *Pathol Biol.* 2007 Nov [cited 2015 Jul 8];55(8-9):460–4.  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0369811407001277>
177. Lavigne J-P, Bourg G, Combescure C, Botto H, Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Apr;14(4):350–5.
178. Botto H, Neuzillet Y. Effectiveness of a cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) preparation in reducing asymptomatic bacteriuria in patients with an ileal enterocystoplasty. *Scand J Urol Nephrol.* 2010 Apr;44(3):165–8.
179. Bianco L, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Juthani-Mehta M. Pilot Randomized Controlled Dosing Study of Cranberry Capsules for Reduction of Bacteriuria Plus Pyuria in Female Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Jun [cited 2015 Oct 18];60(6):1180–1.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375874/>
180. Uberos J et al. Cranberry syrup vs trimethoprim in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections among children: a controlled trial. *Open Access Journal of Clinical Trials.* 2012.
181. Dr Luis Gausa Gascon. *Urell:Evidencia clinica. La verdadera utilidad practica del extracto de arandano rojo americano.* 2008.
182. Ripelle HF de L. Les hibiscus, tradition et modernité. *Phytothérapie.* 2006 Aug [cited 2015 Dec 17];4(3):136–44.  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10298-006-0168-4>
183. Rokia S, Drissa D, Seydou D, Colette E, Flabou B. [Antibacterial and anti-algal activity if two traditional drugs in the treatment of urinary tract infection and cystitis in Mali]. *Mali Méd.* 2006;21(1):18–24.
184. Allaert F.A. Prévention de la cystite récidivante de la femme: étude en double aveugle contre placebo d'un extrait d'*Hibiscus sabdariffa*. *Lett Infect.* 2010;25(2):56–60.
185. Prasad NS, Raghavendra R, Lokesh BR, Naidu KA. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Jun;70(6):521–8.

186. Lai PK, Roy J. Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs and spices. *Curr Med Chem*. 2004 Jun;11(11):1451–60.
187. Nielsen PV, Rios R. Inhibition of fungal growth on bread by volatile components from spices and herbs, and the possible application in active packaging, with special emphasis on mustard essential oil. *Int J Food Microbiol*. 2000 Sep 25;60(2-3):219–29.
188. Dušan F, Marián S, Katarína D, Dobroslava B. Essential oils—their antimicrobial activity against *Escherichia coli* and effect on intestinal cell viability. *Toxicol In Vitro*. 2006 Dec [cited 2015 Dec 17];20(8):1435–45.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233306001330>
189. Oyelami OA, Agbakwuru EA, Adeyemi LA, Adedeji GB. The effectiveness of grapefruit (*Citrus paradisi*) seeds in treating urinary tract infections. *J Altern Complement Med N Y N*. 2005 Apr;11(2):369–71.
190. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol*. 2011 Jan 27 [cited 2015 Dec 7];133(2):253–60.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411000735X>
191. Lavigne J-P, Vitrac X, Bernard L, Bruyère F, Sotto A. Propolis can potentialise the anti-adhesion activity of proanthocyanidins on uropathogenic *Escherichia coli* in the prevention of recurrent urinary tract infections. *BMC Res Notes*. 2011 Nov 29 [cited 2015 Dec 12];4:522.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261219/>
192. Belge Kurutas E, Ciragil P, Gul M, Kilinc M. The Effects of Oxidative Stress in Urinary Tract Infection. *Mediators Inflamm*. 2005 Aug 31 [cited 2015 Dec 18];2005(4):242–4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1526480/>
193. Beerepoot M a. J, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013 Dec;190(6):1981–9.
194. Malik T, Singh P, Pant S, Chauhan N, Lohani H. Potentiation of antimicrobial activity of ciprofloxacin by *Pelargonium graveolens* essential oil against selected uropathogens. *Phytother Res PTR*. 2011 Aug;25(8):1225–8.
195. Sienkiewicz M, Łysakowska M, Pastuszka M, Bienias W, Kowalczyk E. The potential of use basil and rosemary essential oils as effective antibacterial agents. *Mol Basel Switz*. 2013;18(8):9334–51.
196. Schmidt BM, Howell AB, McEniry B, Knight CT, Seigler D, Erdman JW, et al. Effective separation of potent antiproliferation and antiadhesion components from wild blueberry (*Vaccinium angustifolium* Ait.) fruits. *J Agric Food Chem*. 2004 Oct 20;52(21):6433–42.

197. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 1998 [cited 2015 Dec 21].  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001322/abstract>

# SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**PINOT Justine**

**Les cystites récidivantes : actualisation des recommandations et intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans leur prophylaxie.**

**RESUME**

Les cystites récidivantes sont fréquentes chez la femme et peuvent avoir des répercussions notables sur leur qualité de vie. De nombreux facteurs peuvent favoriser ou prédisposer certaines femmes aux récurrences d'épisodes infectieux.

Compte tenu de l'évolution des résistances bactériennes et de récentes études de pharmacovigilance, la SPILF a établi en 2015 des nouvelles recommandations de prise en charge des infections urinaires.

Ce travail de thèse présente dans un premier temps, ces nouvelles lignes directrices en développant plus particulièrement les stratégies thérapeutiques et prophylactiques pouvant être mises en place dans le cadre des cystites récidivantes.

Parallèlement à l'antibiothérapie, de nombreuses mesures préventives font l'objet d'études et de recherches. La canneberge est utilisée depuis plusieurs décennies dans cette indication et de nombreux compléments alimentaires ainsi que dispositifs médicaux ont été développés pour répondre au regain d'intérêt des consommateurs.

Afin de permettre aux professionnels de santé ainsi qu'aux patientes de s'y retrouver parmi la large gamme de produits disponibles en pharmacie, cette étude dresse dans une dernière partie, un comparatif critique et définit des critères d'exigence à appliquer afin de permettre un choix optimal.

Bien que la canneberge d'Amérique constitue une alternative intéressante au traitement antibiotique, des études complémentaires sont nécessaires afin de définir des recommandations précises d'utilisation et d'éviter la commercialisation de produits dont l'efficacité n'est pas garantie.

**MOTS CLES :** Infection urinaire - Cystite récidivante – Antibioprophylaxie - Facteurs de risque - Recommandations 2015 - Complément alimentaire – Canneberge - Proanthocyanidine

**JURY**

Président : Mr GARGALA Gilles

Membres : Mme THARASSE-BLOCH Christine

Mme GROULT Marie-Laure

Mme LEFEVRE-SCELLES Annie

**DATE DE SOUTENANCE : 26/02/2016**