



HAL
open science

Intérêt de la canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon*) dans les infections urinaires

Séverine Dupent

► **To cite this version:**

Séverine Dupent. Intérêt de la canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon*) dans les infections urinaires. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02501318

HAL Id: dumas-02501318

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02501318>

Submitted on 6 Mar 2020

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.

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 2 juillet 2019

Par Séverine DUPENT

<p>Intérêt de la canneberge d'Amérique (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) dans les infections urinaires</p>
--

JURY

Président :

Madame Alexandra Dassonville-Klimpt, Maître de conférences

Directrice de thèse :

Madame Catherine Demailly, Maître de conférences, Docteur en pharmacie

Membres :

Madame Valérie Le Nancq, Docteur en pharmacie ;

Madame Léa Kostrzewski, Docteur en pharmacie.

Thèse n°

Remerciements

A Madame Alexandra Dassonville-Klimpt

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, je vous témoigne ma reconnaissance.

A Madame Catherine Demailly,

Vous avez accepté de m'encadrer tout au long de cette thèse, faisant preuve d'une disponibilité permanente et d'un patient travail de relecture et de correction. Je vous adresse mes sincères remerciements.

A Madame Valérie Le Nancq,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de mon jury. Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté depuis mes premiers pas dans la vie professionnelle et pour la confiance que vous m'accordez au quotidien au sein de l'équipe officinale.

A Madame Léa Kostrzewski,

Je suis heureuse de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous témoigne ma gratitude.

A Louise, mon petit rayon de soleil. Tu fais de moi une maman comblée. Je te chérirai toute ma vie.

A Gaëtan, mon essentiel. Tu nous bâtis la maison du bonheur. Ta générosité, ton courage et ton amour au quotidien sont ma force. Sache que notre famille est ma plus belle réussite.

A Perrine, ma petite sœur avec qui je partage une complicité unique. Merci d'être toujours présente.

A Maman et Papa. Un grand merci pour votre soutien bienveillant tout au long de mes études et encore aujourd'hui. Vous représentez des exemples à suivre.

A Mémé et Pépé. Je vous remercie pour tous vos encouragements et pour les valeurs que vous m'avez transmises. J'espère que vous êtes fiers.

A toute ma famille, ma belle-famille, mes amis les plus proches. Vous contribuez à ma réussite et je vous en remercie.

A Léa, pour notre complicité au cours de notre vie commune amiénoise, tellement de rires et de souvenirs ! J'espère que nous allons continuer de partager les moments forts de nos vies. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans le nouveau rôle qui t'attend.

A Lucie, qui m'a vu évoluer dans le métier. Merci pour ton soutien et ton aide, tu m'as beaucoup appris.

A mes collègues et anciennes collègues. Je vous remercie pour tous les moments partagés dans la bonne humeur.

A Papi, Mamie, Mamie Emilienne, Manlise et Tata Agnès, avec qui j'ai partagé de très beaux instants. Je ne vous oublie pas.

Sommaire

Remerciements.....	2
Liste des abréviations :	8
Liste des tableaux et figures :	10
1. Introduction	12
2. Les infections urinaires communautaires de l'adulte	13
2.1. Généralités	13
2.1.1. L'appareil urinaire.....	13
2.1.2. Les moyens de protection de l'appareil urinaire	17
2.2. Epidémiologie.....	18
2.3. Physiopathologie des infections urinaires	18
2.3.1. Les facteurs de prédisposition aux infections urinaires	18
2.3.2. Les origines des infections urinaires.....	20
2.4. Classification des infections urinaires communautaires de l'adulte	21
2.5. Les outils diagnostic des infections urinaires	23
2.5.1. La bandelette urinaire réactive.....	24
2.5.2. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)	26
2.6. <i>Escherichia coli</i> et résistance aux antibiotiques	29
2.7. Recommandations actuelles de prise en charge des infections urinaires	32
2.7.1. Les infections urinaires simples	32
2.7.2. Les infections urinaires à risque de complication.....	35
2.7.3. Les infections urinaires graves.....	37
2.7.4. La cystite récidivante.....	37
3. La canneberge d'Amérique (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	39

3.1.	Présentation de la plante.....	39
3.1.1.	Dénomination	39
3.1.2.	Phylogénie.....	39
3.1.3.	Histoire et production	40
3.1.4.	Botanique.....	40
3.2.	Partie utilisée : les baies de canneberge.....	41
3.2.1.	Apports nutritionnels	42
3.2.2.	Constituants chimiques majeurs	42
3.3.	Canneberge d'Amérique et infections urinaires.....	46
3.3.1.	L'effet anti-adhésion de la canneberge.....	46
3.3.2.	L'utilisation de la canneberge d'Amérique dans le traitement des IU	48
3.4.	Autres utilisations de la canneberge	54
4.	Canneberge et conseils à l'officine	56
4.1.	Prise en charge des IU à l'officine	56
4.1.1.	Conseils liés à une prescription médicale	56
4.1.2.	Règles hygiéno-diététiques.....	57
4.2.	Les compléments alimentaires à base de canneberge	58
4.2.1.	Définitions.....	58
4.2.2.	Rappel de l'ordre des pharmaciens	60
4.2.3.	Intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans le traitement des infections urinaires.....	61
4.3.	Thérapies complémentaires	64
4.3.1.	Phytothérapie	65
4.3.2.	Aromathérapie.....	67
4.3.3.	Homéopathie	69

4.3.4. Probiotiques.....	71
4.3.5. Autre : le D-mannose.....	73
5. Conclusion	75
Bibliographie.....	76
Annexe 1 : Caractéristiques de l'urine normale/anormale, tableau et signification	90
Annexe 2 : Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite (Fiche mémo).....	91
Annexe 3 : Principales études évaluant les activités de la canneberge <i>in vitro</i> et <i>ex vivo</i>	93
Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires.....	96

Liste des abréviations :

AFSSA : agence française de sécurité sanitaire des aliments

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APG : angiosperm phylogeny group

BLSE : bêtalactamase à spectre étendu

BMR : bactéries multi-résistantes

BU : bandelette urinaire

CI : contre-indication

CRP : protéine C réactive

CXCR-1 : chemokine receptor type 1

CYP3A/5 : cytochrome P450 3A/5

DGCCRF : direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DMAC : diméthylaminocinnamaldéhyde

EBLSE : entérobactérie productrice de bêtalactamase à spectre étendu

ECBU : examen cytobactériologique des urines

EFSA : autorité européenne de sécurité des aliments

EI : effet indésirable

ESA : espacer selon amélioration

FAO : food and agriculture organization

GPIP : groupe de pathologie infectieuse pédiatrique

HAS : haute autorité de la santé

HE : huile essentielle

HLD : high density lipoprotein

HMG-CoA réductase : hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

IgA : immunoglobuline de type A

IL : interleukine

INR : international normalised ratio

IR : insuffisance rénale

IRM : imagerie par résonance magnétique

IU : infection urinaire

LDL : low density lipoprotein

OMS : organisation mondiale de la santé

PAC : proanthocyanidine

PNA : pyélonéphrite aiguë

SPILF : société de pathologie infectieuse de langue française

TVA : taxe sur la valeur ajoutée

UFC : unités formant colonie

Liste des tableaux et figures :

Figure 1 : Représentation anatomique de l'appareil urinaire (1).....	13
Figure 2 : Coupe transversale du rein (1).....	14
Figure 3 : Représentation du néphron (1).....	15
Figure 4 : Représentation de la vessie (chez l'homme) (2)	16
Figure 5 : Comptage par la cellule de Malassez (25)	27
Figure 6 : Stratégie de prise en charge des infections urinaires (17)	31
Figure 7 : <i>Vaccinium macrocarpon</i> - Planche botanique de Jan Kops (1872) (49).....	41
Figure 8 : Structure chimique de l'acide benzoïque (55)	43
Figure 9 : Classification des flavonoïdes (adapté de (56)).....	43
Figure 10 : Différences structurales entre PAC-A et PAC-B (57)	44
Figure 11 : Structure chimique du resvératrol (55)	45
Figure 12 : Adhésion d' <i>E.coli</i> aux cellules uroépithéliales (64)	46
Figure 13 : Adhésion spécifique des fimbriae de type P et de type 1 à la surface des cellules (67)	47
Figure 14 : Inhibition de la fixation d' <i>E. coli</i> aux parois urinaires par les PAC (72)	48
Figure 15 : Consommation de canneberge et adhésion d' <i>E. coli</i> aux cellules uroépithéliales (75)	49
Figure 16 : Etiquetage des compléments alimentaires (125)	60
Figure 17 : Les Français et la phytothérapie, un engouement (143).....	65
Figure 18 : Mécanisme d'action du D-mannose (164)	73

Tableau 1 : Facteurs de risque de complication des infections urinaires (adapté de (17))	22
Tableau 2 : Résultats d'une étude portant sur l'efficacité de bandelettes urinaires (23)	25
Tableau 3 : Interprétation après réalisation de l'étape cytologique de l'ECBU (26).....	27
Tableau 4 : Seuils de bactériurie significative en fonction de l'espèce bactérienne et du sexe du patient (17)	28
Tableau 5 : Principales bactéries responsables des IU communautaires de l'adulte (27).....	29
Tableau 6 : Prévalence des résistances d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques (17)	30
Tableau 7 : Antibiothérapie probabiliste de la cystite aiguë simple (17)	32
Tableau 8 : Antibiothérapie probabiliste des PNA simples, sans signe de gravité (17)	34
Tableau 9 : Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'ECBU lors d'une PNA simple, sans signe de gravité (17).....	34
Tableau 10 : Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'ECBU des cystites aiguës à risque de complication (17).....	35
Tableau 11 : Antibiothérapie probabiliste des cystites aiguës à risque de complication (17) .	36
Tableau 12 : Antibiothérapie de la colonisation urinaire chez la femme enceinte (19).....	37
Tableau 13 : Antibioprophylaxie de la cystite récidivante (17).....	38
Tableau 14 : Phylogénie de l'espèce <i>Vaccinium macrocarpon</i> (41)	39
Tableau 15: Nutriments, minéraux et vitamines pour 100 g de canneberge crue (39)	42
Tableau 16 : Les flavonoïdes de la canneberge d'Amérique (39,58–60).....	45
Tableau 17 Compléments alimentaires à base de canneberge - Thérapie "Flash" (130-133) ..	62
Tableau 18 : Compléments alimentaires à base de canneberge – Thérapie de terrain (134-140)	63
Tableau 19 : Description des plantes indiquée dans le confort urinaire (145,146).....	66
Tableau 20 : Proposition de traitement à base d'huiles essentielles (148,149)	68
Tableau 21 : Souches homéopathiques utilisées dans le traitement des IU (153-154)	70

1. Introduction

Le terme d'infection urinaire (IU) regroupe un ensemble hétérogène de pathologies pouvant aller de la cystite simple à la pyélonéphrite grave. Les femmes sont les plus concernées par ce type d'infection. Une femme sur deux rapporte un épisode d'IU au cours de sa vie. Parmi elles, 20 à 30 % sont sujettes à une récurrence. Ce sujet, fréquemment rencontré dans la pratique officinale, fait l'objet de nombreuses interrogations auxquelles le pharmacien est amené à répondre. J'ai donc décidé pour mon mémoire de fin d'études de m'intéresser à ce problème et aux moyens de le prévenir.

Dans la première partie de ce travail, après un bref rappel des généralités des infections urinaires, nous étudierons donc la classification actuelle et les dernières recommandations de prise en charge des IU. Ces dernières reposent principalement sur une antibiothérapie. Mais un problème de santé publique survient puisque les bactéries développent de plus en plus de résistances à l'encontre des antibiotiques dont l'usage semble non contrôlé. Des moyens non médicamenteux sont conseillés et notamment la canneberge d'Amérique, *Vaccinium macrocarpon*, qui constitue une méthode naturelle utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement des infections urinaires.

Dans la seconde partie de cet écrit, nous allons nous intéresser de plus près à cette alternative thérapeutique en abordant les questions suivantes : Qu'est-ce que la canneberge d'Amérique ? Quel est son mécanisme d'action ? Quelles sont les preuves de son intérêt dans le traitement des infections urinaires ?

Dans une dernière partie, nous insisterons sur le rôle de conseil du pharmacien d'officine, face à toute demande relative à une infection urinaire (primo-infection ou récurrence). Nous détaillerons quelques éléments du large éventail thérapeutique de médecine douce disponible en officine et plus particulièrement les compléments alimentaires à base de canneberge d'Amérique indiqués dans le confort urinaire.

2. Les infections urinaires communautaires de l'adulte

2.1. Généralités

2.1.1. L'appareil urinaire

2.1.1.1. Rappels anatomiques et physiologiques

L'appareil urinaire se compose des reins et des voies excrétrices de l'urine : les uretères, la vessie, l'urètre. Cet ensemble est responsable de la formation et de l'élimination des urines.

(Figure 1)

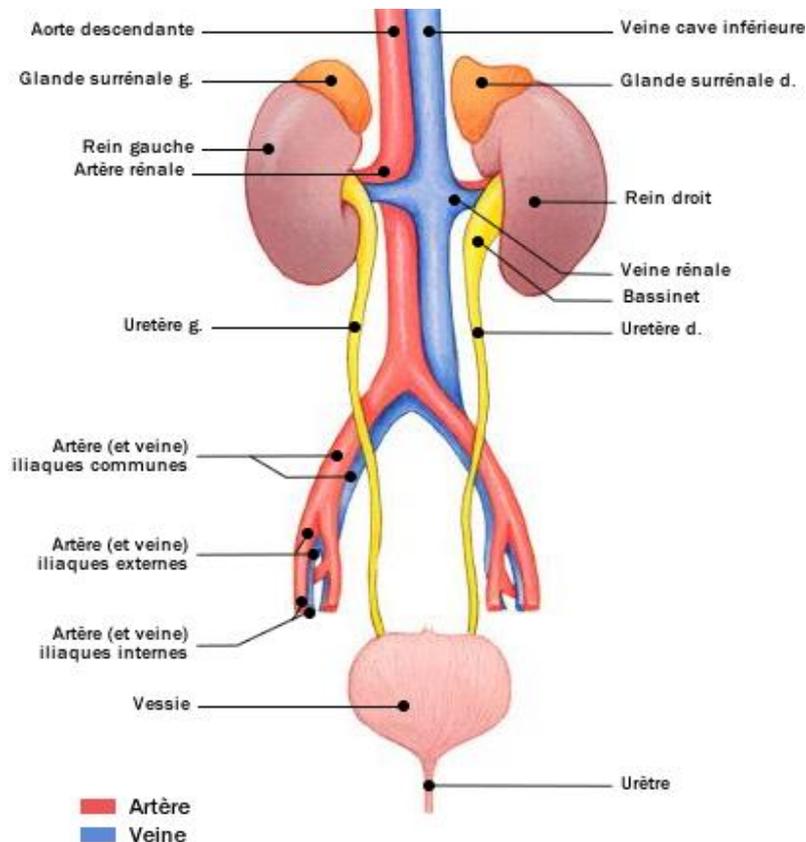


Figure 1 : Représentation anatomique de l'appareil urinaire (1)

Le rein (Figure 2) se présente comme l'organe principal de l'appareil urinaire avec des fonctions importantes :

- l'excrétion des déchets métaboliques toxiques du sang : l'urée, la créatinine, l'acide urique, l'urobiline ;
- le maintien de l'homéostasie de l'équilibre hydro-électrique de l'organisme ;
- la régulation du pH sanguin ;
- la libération d'enzymes (rénine par exemple) et d'hormones dans le sang (érythropoïétine par exemple).

Les reins (gauche et droit) sont des organes en forme de haricots d'environ 12 centimètres, de couleur rougeâtre situés de chaque côté de la colonne vertébrale sous le diaphragme.

Le rein est divisé en différentes parties :

- le parenchyme rénal composé par la partie supérieure corticale, le cortex, et la partie inférieure médullaire, la médulla ;
- les calices ;
- le bassinet.

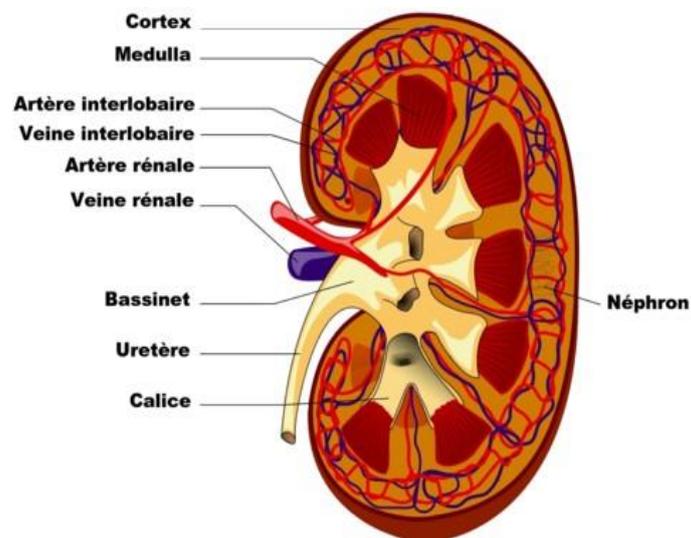


Figure 2 : Coupe transversale du rein (1)

La formation de l'urine a lieu dans le rein et plus particulièrement dans les néphrons (Figure 3). Ces derniers sont environ un million, situés dans le parenchyme rénal. Ils constituent l'unité fonctionnelle du rein. Chaque néphron est composé de deux parties : l'une vasculaire, l'autre tubulaire.

- Partie vasculaire : Le sang arrive au glomérule par l'artériole afférente, le traverse, et sort par l'artériole efférente.
- Partie tubulaire : De la capsule de Bowman jusqu'au tube collecteur de Bellini en passant par le tubule, lui-même divisé en 3 parties : le tube contourné proximal, l'Anse de Henlé et le tube contourné distal.

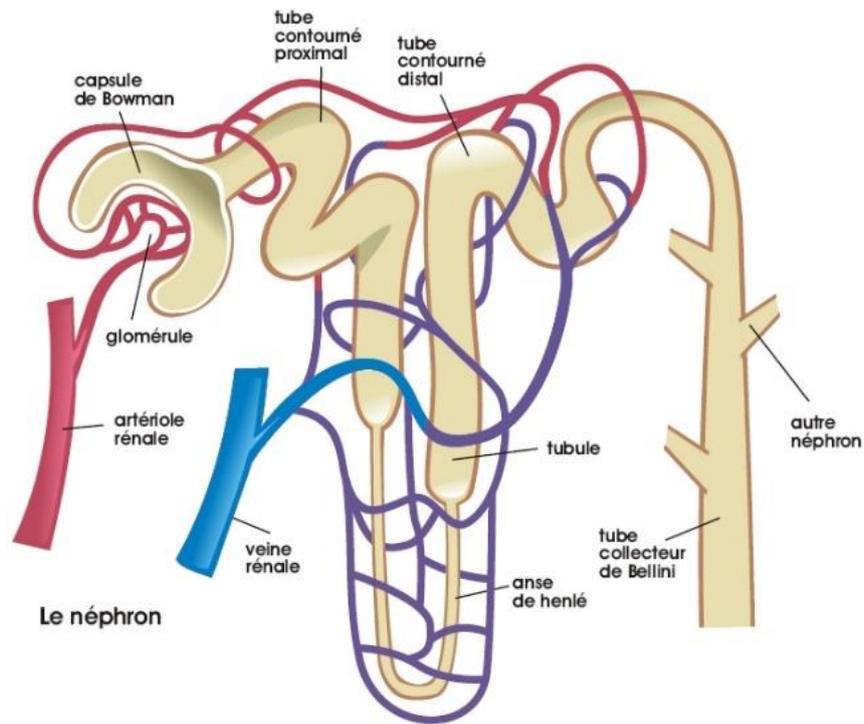


Figure 3 : Représentation du néphron (1)

Le glomérule filtre le sang afférent. Il retient les cellules sanguines et les éléments du sang trop gros pour passer par les pores (la plupart des protéines, par exemple) et laisse passer l'eau, les électrolytes et les petites molécules, formant ainsi le filtrat glomérulaire encore appelé l'urine primitive.

Le filtrat glomérulaire s'écoule ensuite à travers les pores de la capsule de Bowman puis passe dans le tubule. Des échanges étroitement régulés avec les capillaires sanguins entourant le tube contourné proximal, l'Anse de Henlé et le tube contourné distal forment des étapes de réabsorption et de sécrétion permettant le maintien de l'équilibre hydro-électrique de l'organisme. A la suite de ces étapes, l'urine définitive est formée. Elle circule dans le tube collecteur, puis dans le calice afin d'atteindre le bassin.

Une fois formée et collectée dans le bassinet, l'urine se déverse dans les uretères. Il s'agit de canaux dont les parois sont riches en fibres musculaires lisses qui permettent l'évacuation de l'urine vers la vessie par des mouvements péristaltiques. La vessie est un muscle creux et très extensible puisque sa paroi est constituée de fibres musculaires et de tissu élastique. Elle sert de lieu de stockage : elle peut contenir jusqu'à 800 ml d'urine mais l'envie d'uriner est ressentie dès 300 à 400 ml. La contraction de la vessie provoque la miction, l'urine est évacuée vers l'extérieur grâce à l'urètre. (Figure 4)

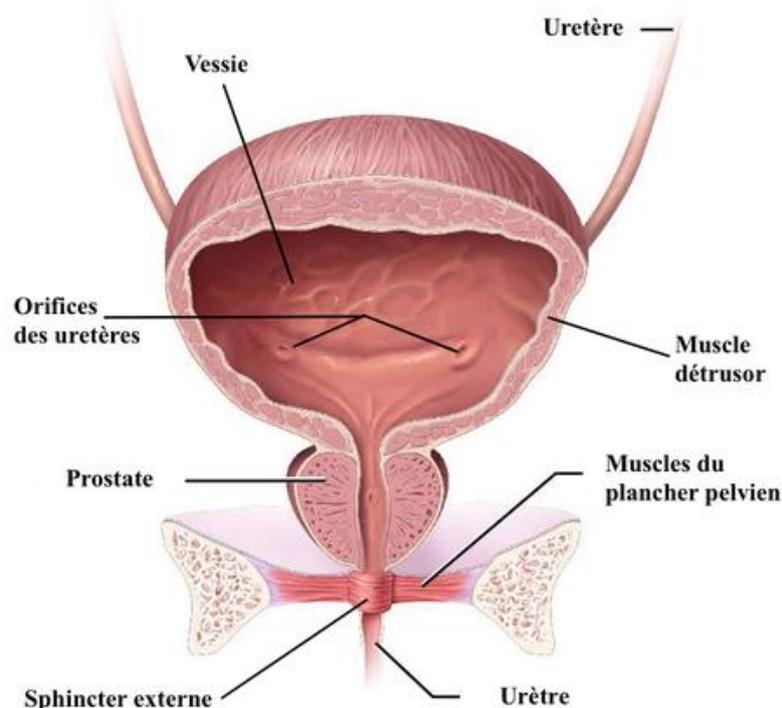


Figure 4 : Représentation de la vessie (chez l'homme) (2)

L'urètre marque une différence majeure entre les appareils urinaires féminin et masculin. L'urètre mesure environ 4 centimètres chez la femme et est indépendant de l'appareil génital, contrairement à celui de l'homme qui mesure 15 à 20 centimètres et constitue un conduit urogénital. En effet, il permet l'élimination de l'urine et du sperme. De plus, il traverse la prostate, une glande sexuelle localisée juste en dessous de la vessie. Certaines pathologies, telle que l'hypertrophie bénigne de la prostate, peuvent entraîner des troubles de la miction. (1–3)

2.1.1.2. Les urines

Un à deux litres d'urine sont formés par 24 heures. Cette quantité reste variable en fonction des apports hydriques, de la température extérieure et de l'activité pratiquée par l'individu. L'urine dite « normale » alors produite est un liquide jaune pâle, limpide et légèrement acide qui contient 95 % d'eau et 5 % de solutés comme l'urée, la créatinine, l'acide urique, et des électrolytes (sodium, potassium, calcium). Des observations anormales comme la présence d'hématies, de leucocytes ou encore de protéines signifient bien souvent la présence de pathologies. (3) (Annexe 1)

2.1.2. Les moyens de protection de l'appareil urinaire

L'appareil urinaire représente un arbre normalement stérile, à l'exception du méat urinaire qui reflète les flores digestive, cutanée et génitale. Il est capable de se protéger des invasions de bactéries grâce à différents moyens.

Sur le plan anatomique, la longueur de l'urètre constitue un premier obstacle. Les bactéries doivent parcourir toute sa longueur afin d'atteindre la vessie. La contamination reste néanmoins plus facile chez les femmes dont l'urètre est plus court.

Lorsque les bactéries ont franchi l'urètre, le flux urinaire, permanent et unidirectionnel permet l'élimination des bactéries. Les mictions doivent être fréquentes et complètes.

Les conditions physico-chimiques de l'urine normale (osmolalité faible, pH acide) rendent difficile la croissance des microorganismes. De même, l'urée et la présence d'acides organiques inhibent la croissance des bactéries.

Des métabolites, élaborés par l'appareil urinaire, sont libérés dans les urines ou fixés sur les muqueuses. Ils participent à l'élimination des bactéries par le flux urinaire. Ainsi, les protéines Tamm Horsfall, également appelées uromodulines, sont des glycoprotéines produites par les cellules tubulaires rénales (environ 30 mg/24h). Une partie se trouve sous forme libre dans les urines et exerce un rôle de protection vis-à-vis des infections bactériennes : elles possèdent des radicaux glycosidiques qui adhèrent de manière spécifique aux récepteurs de type 1 des

bactéries. Une fois ces derniers saturés, les bactéries ne peuvent plus adhérer aux cellules de l'uroépithélium et sont éliminées par le flux urinaire. (4,5)

Toutefois, en fin de miction, une colonisation bactérienne peut persister à la surface de la vessie. La réponse immunitaire est alors mise en place. Des immunoglobulines A (IgA) sont sécrétées et permettent l'exfoliation des cellules uroépithéliales infectées, tout comme certaines interleukines (IL 1,6,8) qui jouent le rôle de médiateurs de l'inflammation. (6)

2.2. Epidémiologie

Les infections urinaires représentent le deuxième site d'infections bactériennes communautaires après les infections respiratoires. Elles sont un motif bien connu de consultations et prescriptions médicales. Leur fréquence est estimée à 150 millions de cas par an dans le monde dont 2 millions en France. Le nombre de cystites aiguës simples est ici sous-représenté dans ces données, faute de réalisation d'ECBU systématique. (7)

Les femmes sont les plus concernées par les infections urinaires puisque qu'elles représentent 70 à 85 % des cas. Parmi elles, 40 à 50 % connaîtront un épisode d'infection urinaire au cours de leur vie et, dans 95 % des cas, il s'agira d'une cystite. De plus, 20 à 30 % des femmes souffrant d'un épisode infectieux présentent un risque de récurrence. La fréquence de ces épisodes est variable en fonction de l'âge. Deux pics d'incidence sont retrouvés : le premier correspond à la femme jeune (début de la vie sexuelle ou grossesse), le second aux sujets plus âgés (ménopause). Chez les hommes, la fréquence augmente à partir de 50 ans du fait des pathologies prostatiques. (8)

2.3. Physiopathologie des infections urinaires

2.3.1. Les facteurs de prédisposition aux infections urinaires

Une particularité anatomique explique que les femmes soient plus concernées par les infections urinaires que les hommes, indépendamment du germe responsable : le méat urinaire chez la femme, situé à proximité de l'anus et du vagin, facilite la colonisation bactérienne. De plus, l'urètre plus court chez la femme permet aux bactéries une remontée rapide jusqu'à la vessie. Les périodes de menstruation qui favorisent la macération et les

modifications hormonales augmentent également le risque de survenue. Ainsi, ces épisodes infectieux surviennent couramment chez la femme enceinte (action relaxante de la progestérone et diminution du résidu post-mictionnel), et chez la femme âgée (conséquences de la ménopause : carence oestrogénique, modification de la flore, diminution de la pression intra-urétrale). (9,10)

Chez les hommes, les risques peuvent être liés à une hypertrophie de la prostate car celle-ci diminue les sécrétions prostatiques antibactériennes dans les urines.

Certaines prédispositions aux infections urinaires sont d'ordre génétique. En effet, le nombre de récepteurs d'adhésines bactériennes varie d'un individu à l'autre. Par exemple, un déficit en CXCR-1 (chemokine receptor type 1), récepteur spécifique de l'IL-8, augmente l'incidence des pyélonéphrites. (11,12)

L'arbre urinaire peut également présenter quelques anomalies favorisant les infections. La stase urinaire bloque le fonctionnement normal de l'appareil urinaire et favorise le développement et la multiplication des microorganismes. Elle est déterminée après la mesure du résidu post-mictionnel. Elle est retrouvée dans différentes situations :

- troubles urodynamiques ;
- dysfonctionnement du détrusor ;
- cystocèle (déformations pelviennes provoquées par une diminution d'hormones chez la femme ménopausée) ;
- sonde urinaire ;
- obstruction des voies excrétrices de l'appareil (lithiase ou adénome de la prostate, par exemple) ;
- grossesse.

Certains patients sont sujets aux infections urinaires car ils sont porteurs d'anomalie congénitale de la vessie. La plus connue est le reflux vésico-urétéral, qui se définit par la malformation de l'implantation de l'uretère dans la vessie : l'urine vésicale remonte à contre-courant dans l'uretère et parfois dans le rein. (13)

Les troubles du comportement mictionnel (retenue, mictions rares ou incomplètes) remarqués chez les patients souffrant d'incontinence ou à contrario d'insuffisance rénale, constituent également des facteurs de risque d'infection.

D'autres facteurs entraînent aussi une colonisation bactérienne :

- la détérioration de la flore uro-génitale : mauvaise hygiène, à l'inverse excès d'hygiène, ou traitement médicamenteux (surtout avec les antibiotiques ou les immunosuppresseurs) ;
- l'utilisation de dispositifs intravaginaux ;
- l'utilisation de spermicide ;
- les infections génitales (mycoses ou vaginites) ;
- les rapports sexuels : petits traumatismes muqueux entraînant l'ouverture du méat urinaire, propices au passage des microorganismes dans l'urètre.

La glycosurie (présence de glucose dans les urines) représente un milieu favorable au développement bactérien : elle est retrouvée chez les patients diabétiques ou chez les femmes enceintes. (1,14)

2.3.2. Les origines des infections urinaires

Les bactéries qui colonisent l'appareil urinaire peuvent avoir différentes origines :

- origine ascendante ou exogène (dans 97 % des cas) : les bactéries proviennent alors de la flore fécale, vaginale ou cutanée. Elles colonisent l'arbre urinaire depuis le méat jusqu'à la vessie ou jusqu'aux reins ;
- origine descendante ou endogène (dans de rares cas) : les bactéries sont transportées par le sang depuis le foyer infectieux distant et arrivent aux reins ;
- origine génitale : les bactéries proviennent d'une infection génitale, par exemple la prostatite chez les hommes. (1)

2.4. Classification des infections urinaires communautaires de l'adulte

Les infections urinaires regroupent un ensemble hétérogène d'infections dont les plus courantes sont :

- **La cystite ou infection urinaire « basse »**, correspond à une inflammation d'origine infectieuse de la vessie et de l'urètre. Les signes cliniques généralement associés à une cystite aiguë sont très évocateurs : dysurie, pollakiurie, brûlures et impériosité mictionnelles, douleurs sous-pubiennes. Les urines sont troubles, malodorantes et peuvent présenter des traces d'hématuries (30% des cas). (15)
- **La pyélonéphrite ou infection urinaire « haute »**, associe les signes d'une cystite à ceux d'une atteinte parenchymateuse rénale : fièvre, frissons, douleurs de la fosse lombaire unilatérales, à irradiation descendante vers les organes génitaux, spontanées ou provoquées. (16)

Cette dichotomie concerne uniquement les femmes puisque le concept d'infection urinaire masculine, récemment ajouté à la stratégie de prise en charge des infections urinaires, bénéficie d'un protocole différent. Il englobe toutes les formes d'infections, des formes paucisymptomatiques sans fièvre aux formes avec atteinte parenchymateuse (prostatite) pouvant aller jusqu'à un état grave (choc septique). (17)

La stratégie de prise en charge des infections urinaires a été redéfinie, tout comme les recommandations de diagnostic et de traitement, en 2014 par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP). (16–18) Désormais, les infections urinaires sont classées selon des facteurs de risque de complication liés au terrain sous-jacent ou à toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (Tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs de risque de complication des infections urinaires (adapté de (17))

<u>Facteur de risque</u>	<u>Descriptions</u>
Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire	Résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent
Terrain ou sujet particulier	Grossesse Sexe masculin
Sujet âgé	Sujet > 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité (Critères de Fried)* <i>ou</i> Sujet > 75 ans
Immunodépression grave	Transplantation, cirrhose... <i>Diabète non inclus</i>
Insuffisance rénale sévère chronique	Clairance de la créatinine < 30 ml/min

*Critères de Fried :

- *perte de poids involontaire au cours de la dernière année ;*
- *vitesse de marche lente ;*
- *faible endurance ;*
- *faiblesse/fatigue ;*
- *activité physique réduite.*

La colonisation bactérienne, caractérisée par la présence dans les urines de microorganismes en l'absence de signe clinique, associée ou non à une leucocyturie, n'est pas considérée comme pathologique sauf chez la femme enceinte. (18,19)

Les infections urinaires sont donc définies de la manière suivante : (17)

- **Les infections urinaires simples** : Sans facteur de risque associé
 - o la cystite aiguë simple ;
 - o la pyélonéphrite aiguë (PNA) simple ;
- **Les infections urinaires à risque de complication** : Avec au moins un facteur de risque associé, plus sévères et plus difficiles à traiter.
 - o la cystite aiguë à risque de complication ;
 - o la PNA à risque de complication ;

- l'infection urinaire masculine ;
- **Les infections urinaires avec signes de gravité** : Associées à un élément de gravité tel qu'un sepsis grave, un choc septique ou une indication de geste urologique (chirurgical ou interventionnel, autre qu'un simple sondage vésical).
 - la colonisation gravidique ;
 - la cystite gravidique ;
 - la PNA gravidique ;
 - l'infection urinaire masculine grave ;
- **La cystite récidivante** : Définie lorsqu'au moins 4 épisodes d'infection surviennent sur une période de 12 mois.

2.5. Les outils diagnostic des infections urinaires

Le diagnostic initial d'une IU est clinique. Les signes urinaires (pollakiurie, brûlures lors de la miction, etc.) et généraux (fièvre, douleurs lombaires, etc.) sont évocateurs. Selon les recommandations, le test de la bandelette urinaire ou l'ECBU sont réalisés pour confirmer le diagnostic et mettre en place le traitement adapté. Dans la plupart des épisodes infectieux, ces moyens suffisent à établir le diagnostic.

Dans les cas d'infections les plus compliquées, d'autres examens sont effectués. Lors d'une suspicion de pyélonéphrite sur obstacle par exemple, une échographie est réalisée sous 48 heures. Un drainage des urines doit parfois être réalisé en urgence dans ce cas. De même, dans les formes compliquées ou survenant sur un terrain fragilisé, un uro- scanner est demandé (avec injection de produit de contraste). Il représente l'outil le plus performant permettant le diagnostic des IU. La connaissance des formes particulières et rares de pyélonéphrites, et notamment des formes pseudo tumorales, est indispensable afin d'orienter le clinicien vers le traitement adapté et éviter les gestes invasifs inutiles. L'uro- scanner est contre indiqué chez certains patients : allergie aux produits iodés, IR, grossesse. Il est dans ce cas, remplacé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). (20)

2.5.1. La bandelette urinaire réactive

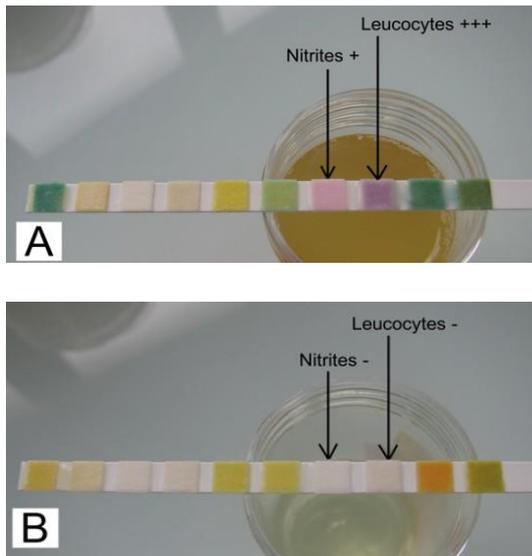
La bandelette urinaire (BU) est un moyen très rapide de dépister une infection urinaire. Elle a l'avantage de pouvoir être réalisée au cabinet d'un médecin de ville ou même directement chez le patient (vente libre en pharmacie : Albustix®, Uritest®, Exacto® par exemples). La bandelette se compose de zones réactives permettant de rechercher la présence qualitative et/ou semi-quantitative de différents éléments dans l'urine (leucocytes, nitrites, pH, protéines, glucose, corps cétoniques, urobilinogène, bilirubine, érythrocytes et la densité urinaire).

Pour diagnostiquer une infection urinaire, les éléments suivants sont recherchés :

- la leucocyturie (présence de leucocytes dans les urines) : les leucocytes sont mis en évidence par l'activité des estérases granulocytaires. Leur présence dans les urines marque l'existence d'une inflammation et/ou d'une infection. Le seuil de détection est de 10^4 leucocytes/ml ;
- la nitriturie (présence de nitrites dans les urines) : les nitrites ne sont pas détectés dans les urines, sauf en présence de bactéries possédant une activité nitrate réductase. C'est le cas des entérobactéries, telles que *Escherichia coli* par exemple. Les nitrites résultent alors de la dégradation des nitrates alimentaires par ces dernières. Le seuil de détection est de 10^5 Unités Formant Colonie (UFC)/ml.

Le test de la BU est surtout utilisé pour diagnostiquer les cystites aiguës simples chez les femmes. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande également sa réalisation mensuelle dans le suivi de grossesse à partir du 4^e mois chez les femmes sans risques particuliers d'IU. En cas de positivité (Nitrites + et/ou Leucocytes +), un ECBU sera automatiquement réalisé. (19)

Il est préférable de réaliser ce test le matin avec les premières urines. Le 2^e jet d'urine est récolté dans un récipient (propre et sec, mais pas nécessairement stérile). Ensuite, la BU est trempée entièrement dans les urines. Enfin, après 2 minutes, la lecture de la bandelette est réalisée. (Figure 4) Les résultats obtenus ne sont pas toujours fiables puisqu'il existe des faux négatifs. En cas de doute, il est toujours préférable de réaliser un ECBU. (1,21,22)



A : Résultat positif
 B : Résultat négatif

Figure 4 : Bandelette urinaire, lecture des résultats (1)

En effet, une méta-analyse, réalisée en 2010, publie les caractéristiques de la BU (Tableau 2).
 (23)

Tableau 2 : Résultats d'une étude portant sur l'efficacité de bandelettes urinaires (23)

<i>Test</i>	<i>Sensibilité (moyenne)</i>	<i>Spécificité (moyenne)</i>
Leucocytes	79 %	87 %
Nitrites	49 %	98 %
Leucocytes et Nitrites	45 %	98 %

La sensibilité moyenne des bandelettes urinaires testées pour la détection d'une leucocyturie est de 79%. Il existe donc des faux négatifs, retrouvés principalement dans les cas suivants :

- infection à un stade précoce, alors que la réaction inflammatoire n'est pas encore présente ;
- présence de certains antibiotiques : Tétracyclines, Céfalotine, Céfalexine ;
- présence concomitante d'une glycosurie, protéinurie ou de corps cétoniques.

La spécificité moyenne pour ce même paramètre est de 87 %. Des faux positifs sont donc également identifiés en cas de :

- mauvais recueil d'urine : présence de leucocytes d'origine vaginale ou cutanée, par exemple ;
- présence d'un syndrome inflammatoire en cours.

Concernant la nitriturie, sa sensibilité moyenne est de 49%. L'étude met donc en évidence de nombreux tests faussement négatifs, pouvant être liés à :

- une faible bactériurie (le seuil de détection n'est pas atteint) ;
- une infection par un germe ne présentant pas de nitrate réductase, comme les streptocoques ou staphylocoques, par exemples ;
- des urines ne restant pas suffisamment longtemps dans la vessie du fait de la pollakiurie, les nitrites ne sont alors pas présents ;
- un régime alimentaire pauvre en nitrates.

La spécificité moyenne de nitriturie est de 98%. Les cas de faux positifs sont donc très rares.

La présence conjointe de leucocytes et de nitrites dans l'urine présente une très bonne spécificité (98%). Cela atteste de la fiabilité de ce test lors qu'il est positif. A l'inverse, la sensibilité est faible (45%). En présence de symptômes significatifs et d'un résultat négatif au test de la BU, le diagnostic de l'infection urinaire doit être confirmé/infirmé par un ECBU.

La BU est donc d'un examen d'orientation. Le germe présent est détecté mais non identifié. Le traitement mis en place sera donc probabiliste.

2.5.2. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU fait partie des analyses microbiologiques les plus demandées. Il s'agit d'un examen réalisé en laboratoire d'analyses médicales à partir d'un prélèvement d'urine. Il qualifie et quantifie les bactéries responsables de l'infection urinaire afin de confirmer le diagnostic. Généralement suivi d'un antibiogramme, il permet d'instaurer le traitement antibiotique le plus efficace ou de l'adapter lorsque celui-ci est préalablement instauré de manière probabiliste.

Les conditions de recueil de l'échantillon d'urine sont les mêmes que pour la bandelette urinaire. Le pot de recueil est stérile. Cette étape est sans doute la plus importante, puisqu'un

manque d'hygiène (pot souillé) ou un prélèvement en quantité insuffisante rendent l'échantillon non conforme.

Ce dernier est envoyé au laboratoire muni d'une feuille de renseignements. Celle-ci doit être remplie correctement en indiquant : date et heure du prélèvement, nom du prescripteur, nom du préleveur, signes cliniques associés, traitement en cours, surtout s'il s'agit d'antibiotiques.

Au laboratoire d'analyses médicales, l'échantillon subira différentes étapes. La première est l'examen cytologique. Les différents éléments figurés connus contenus dans un volume donné d'urine sont dénombrés grâce à un dispositif de numération type cellule de Malassez (Figure 5), lame de microscope spécialement quadrillée qui permet le comptage. (24) A ce stade, il est déjà possible d'indiquer un état physiologique ou pathologique pour l'échantillon (Tableau 3).

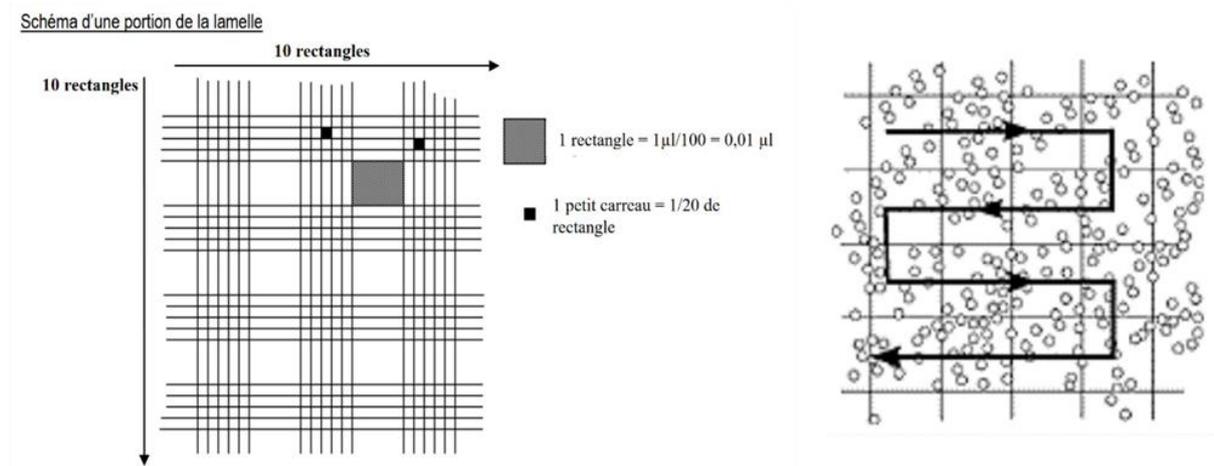


Figure 5 : Comptage par la cellule de Malassez (25)

Tableau 3 : Interprétation après réalisation de l'étape cytologique de l'ECBU (26)

	<u>État physiologique</u>	<u>Infection urinaire</u>
Leucocytes	10 000 / ml	> 10 000 / ml <i>Parfois présents en amas</i>
Hématies	5 000 / ml	> 5 000 / ml <i>Signe de micro hémorragies</i>

D'éventuels micro-organismes peuvent être observés. Cela oriente le choix du milieu de culture en fonction de leurs affinités morphologiques et tinctoriales. A ce stade, la détection de cellules épithéliales d'origine vaginale rend le prélèvement non conforme. L'échantillon subira ensuite un examen bactériologique incluant le dénombrement des bactéries par différentes méthodes possibles (dilution des urines, technique de l'Anse calibrée, méthode de la lame immergée) et leur isolement afin de les identifier. Pour cela, les bactéries sont ensemencées sur différents milieux de culture qui sont incubés pendant 24 à 48 heures à 37°C. Selon les résultats obtenus, un antibiogramme peut être réalisé afin de connaître la sensibilité de la bactérie identifiée aux antibiotiques et ainsi, pouvoir adapter le traitement. (1) Le diagnostic de l'infection urinaire est posé lorsque les seuils de leucocyturie (10^4 leucocytes/ml) et de bactériurie sont atteints (Tableau 4). (17)

Tableau 4 : Seuils de bactériurie significative en fonction de l'espèce bactérienne et du sexe du patient (17)

<u>Espèce bactérienne</u>	<u>Sexe</u>	<u>Seuil de significativité</u>
<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	H ou F	10^3 UFC/ml
Entérobactéries autres qu' <i>E. coli</i> Entérocoques <i>Corynebacterium urealyticum</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	H F	10^3 UFC/ml 10^4 UFC/ml

L'ECBU est indiqué devant toute suspicion d'infection urinaire sauf en cas de cystite aiguë simple. Il est inutile pour le suivi de traitement sauf en cas d'évolution défavorable (Persistance des symptômes) après 72 heures ou de récurrence précoce dans les 2 semaines suivant le traitement. (17)

2.6. *Escherichia coli* et résistance aux antibiotiques

Escherichia coli est responsable de la plupart des infections urinaires communautaires. Comme le démontre le tableau ci-dessous (Tableau 5), les infections urinaires sont principalement causées par des bacilles à Gram négatif et *E. coli* est identifiée dans 70 à 95 % des cas. Dans les 5 à 30 % restants, il s'agit d'autres entérobactéries comme *Proteus spp.* ou *Klebsiella spp.* Plus rarement, *Staphylococcus saprophyticus*, bactérie à Gram positif peut aussi en être la cause. (27)

Tableau 5 : Principales bactéries responsables des IU communautaires de l'adulte (27)

Gram négatifs			
<i>Escherichia coli</i>	70-95%	<i>Enterobacter sp</i>	< 1%
<i>Proteus mirabilis</i>	1-3,5%	<i>Pseudomonas sp</i>	< 1%
<i>Klebsiella sp</i>	1-3,5%	Autres	< 1%
<i>Citrobacter sp</i>	< 1%		
Gram positifs			
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,6-10%		
Entérocoques	1-4%		
Streptocoques groupe B	< 1%		
Autres	< 1%		

E. coli, également appelé colibacille, est un bacille aéro-anaérobie facultatif, oxydase négative. Il s'agit d'une bactérie commensale, naturellement présente dans la microflore digestive des hommes et des animaux à sang chaud. Elle devient pathogène et responsable d'infections (principalement intestinales ou urinaires) lorsqu'elle change de milieu. Sa pathogénicité est due à l'acquisition de facteurs de virulence : antigènes d'adhésion (fimbriae), toxines ou enzymes bêta-lactamases entraînant des résistances aux antibiotiques. (28)

Les recommandations ont été actualisées selon les résistances d'*E.coli* retrouvées dans les populations cibles (Tableau 6). L'amoxicilline sera proscrite puisque près de 50% des souches d'*E. coli* y sont résistantes. Il a été défini que les antibiotiques utilisables dans le choix probabiliste doivent présenter une fréquence de résistance inférieure à 20 % dans les populations cibles atteintes d'IU simples et inférieure à 10 % en cas d'infections urinaires compliquées ou graves. Les fluoroquinolones seront à limiter du fait d'un taux de résistance en

progression constante et d'un fort impact écologique. Elles seront utilisées en cas de cystites simples chez les femmes âgées de 15 à 65 ans sauf, si dans les 6 mois précédents, la patiente a montré un épisode infectieux traité par une quinolone. (17)

Tableau 6 : Prévalence des résistances *d'E.coli* aux antibiotiques (17)

	Antibiotique	Population spécifique	Souches non sensibles
< 5%	Fosmomycine-trométamol		3%
	Nitrofurantoïne		2%
Proche de 5%	CG3		4-5 %
	Aztréonam		±5 %
	Fluoroquinolones	cystite simple et âge <65 ans	3-5 %
10 à 20 %	Fluoroquinolones	IU à risque de complication	10-25 %
	Pivmécillinam	tous types d'IU confondus*	12-15%
> 20 %	Amoxicilline		45 %
	Amoxicilline-acide clavulanique**		25-35 %
	TMP et TMP-SMX		23 %

* 3% pour les cystites aiguës simples dans une étude, ARES 2003-2006

** En appliquant les concentrations critiques du CA-SFM recommandées jusqu'en 2013 inclus.

Certaines souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) hydrolysant la quasi-totalité des pénicillines et des céphalosporines émergent. Ces dernières représentent désormais un problème de santé publique car elles transforment ces bactéries productrices en bactéries multi-résistantes (BMR) aux antibiotiques. Elles définissent un vaste réservoir de bactéries en constante augmentation, en ville comme dans les hôpitaux. Aucun facteur ne permet de prédire si le patient est porteur ou non d'entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE), mais des facteurs de risques ont été identifiés : une antibiothérapie à large spectre récente, une antibioprophylaxie, des antécédents de colonisation ou d'IU à EBLSE, une hospitalisation récente, un long séjour en institution et les voyages en zone endémique EBLSE. (29–32)

Les possibilités thérapeutiques pour traiter les bactéries porteuses de BLSE sont limitées et les pénèmes apparaissent comme le traitement de référence. Cependant, leur utilisation faisant craindre l'émergence de nouvelles souches résistantes, d'autres alternatives doivent être

systématiquement envisagées. Les antibiotiques actuellement actifs sur les souches productrices de BLSE sont :

- fosfomycine-trométamol ;
- nitrofurantoïne ;
- amikacine et autres aminosides ;
- céfoxitine ;
- pipéracilline-tazobactam ;
- pivmécillinam. (17)

La surveillance épidémiologique étroite, les mesures d'hygiène et la réduction des prescriptions d'antibiotiques (dont la consommation mondiale à augmenter de 65 % entre 2000 et 2015) (15,17–19,33–35) représentent un défi visant à limiter l'antibiorésistance. Les stratégies de prise en charge des infections urinaires ont donc été actualisées (Figure 6).

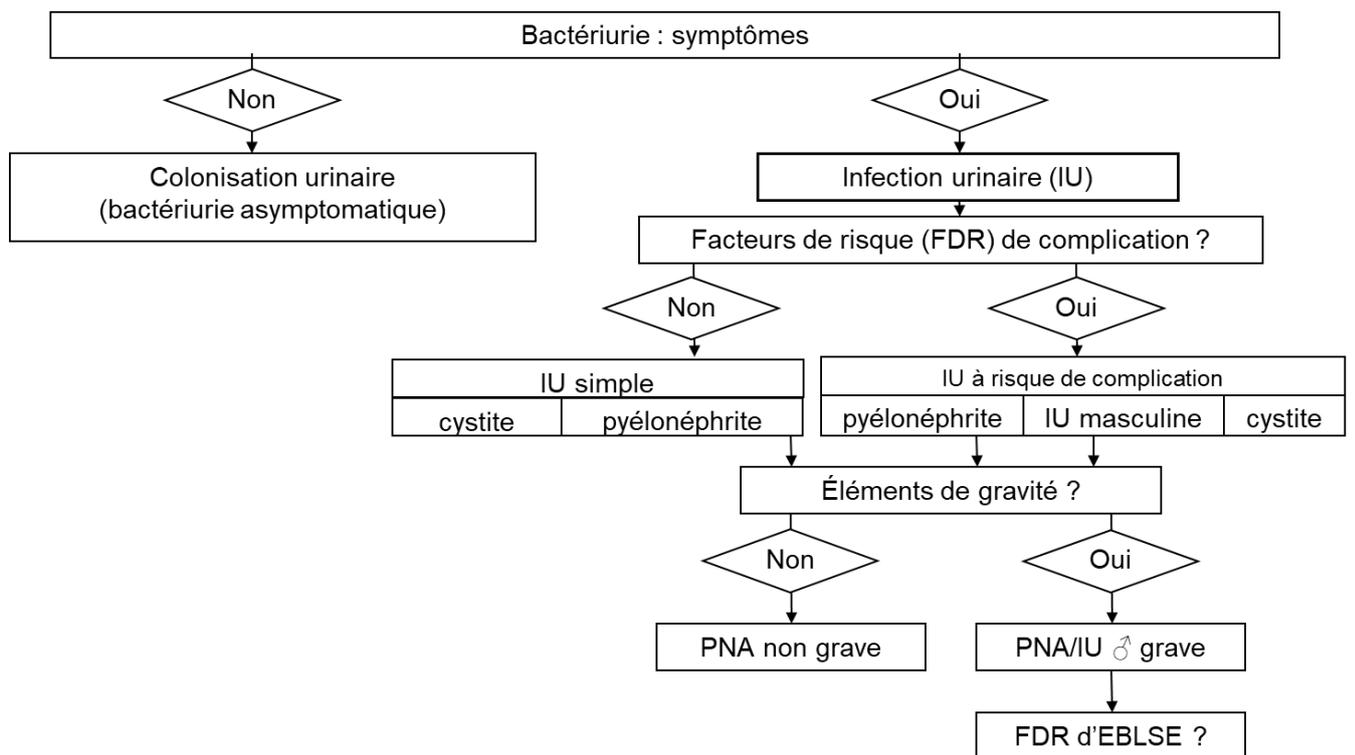


Figure 6 : Stratégie de prise en charge des infections urinaires (17)

2.7. Recommandations actuelles de prise en charge des infections urinaires

Les dernières « Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte », établies à partir des recommandations de la SPILF, en tenant compte des modifications effectuées et de l'actualisation des publications récentes datent de 2018 et reprennent les éléments développés ci-dessous. (15,17–19,33–36) Pour chacun des cas, l'objectif est de favoriser la prescription appropriée (choix de l'antibiotique, dose, et posologie), afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques.

2.7.1. Les infections urinaires simples

2.7.1.1. La cystite aiguë simple

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, confirmé par la bandelette urinaire.

La prise en charge de la cystite simple est une antibiothérapie probabiliste (Tableau 7). Aucune surveillance n'est à prévoir.

Tableau 7 : Antibiothérapie probabiliste de la cystite aiguë simple (17)

	<u>Famille pharmacologique</u>	<u>Substance active</u>	<u>Posologie</u>
<u>1^{ère} intention</u>	Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine trométamol	3 g PO - Prise unique
<u>2^{ème} intention</u>	Apparentés des β -lactamines	Pivmécillinam	400 mg PO 2x/jour - 5 jours

2.7.1.2. PNA simple

La BU est conseillée, l'ECBU est réalisé. Il n'est pas nécessaire de réaliser d'hémoculture ou d'autres examens biologiques. L'échographie rénale est indiquée dans les 24 premières heures

s'il s'agit d'une pyélonéphrite hyperalgique ou si l'évolution est défavorable avec une antibiothérapie de 72 heures.

Le traitement est ambulatoire sauf dans les cas suivants :

- forme hyperalgique ;
- incertitude diagnostique ;
- vomissements (Traitement par voie orale impossible) ;
- antibiotiques à prescription hospitalière (Situations d'allergie ou de multirésistances).

L'antibiothérapie probabiliste recommandée repose sur une fluoroquinolone, sauf si la patiente s'est déjà vue prescrire des quinolones dans les 6 derniers mois. Dans ce cas, les céphalosporines de 3^{ème} génération parentérales sont préférées. Les aminosides ou l'aztréonam (prescription hospitalière) peuvent être une alternative en cas d'allergie (Tableau 8). En fonction des résultats obtenus par l'antibiogramme, le traitement en cours peut être adapté : l'amoxicilline sera à utiliser prioritairement si les souches identifiées y sont sensibles (Tableau 9). Lors d'un traitement par céphalosporines de 3^{ème} génération ou par fluoroquinolones, la durée ne doit alors pas excéder 7 jours et par aminosides, 5 jours. Dans tous les autres cas, elle sera de 10 jours.

Tableau 8 : Antibiothérapie probabiliste des PNA simples, sans signe de gravité (17)

	<u>Famille pharmacologique</u>	<u>Substance active</u>	<u>Posologie</u>
<u>Recommandations</u>	Fluoroquinolone	Ciprofloxacine	500 mg PO 2x/j – 7 jours 400 mg IV 2x/j -7 jours
		Lévofloxacine	500 mg (PO ou IV) 1/j – 7 jours
		Ofloxacine	200 mg (PO ou IV) 2x/j – 7 jours
	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Céfotaxime	1 à 2 g 3x/j (IM ou IV) – 10 jours
		Ceftriaxone	1 à 2 g 3x/ j (IM, IV ou SC) – 10 jours
<u>En cas d'allergie</u>	Aminosides	Amikacine	15 mg/kg/j (IM ou IV) – 5 jours
		Gentamicine	3 mg/kg/j (IM ou IV) – 5 jours
		Tobramycine	3 mg/kg/j (IM ou IV) – 5 jours
	Monobactams	Aztréonam	2 g 3x/j (IM ou IV) – 10 jours

Tableau 9 : Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'ECBU lors d'une PNA simple, sans signe de gravité (17)

<u>Famille</u>	<u>Substance active</u>	<u>Posologie</u>
<u>Pénicilline</u>	Amoxicilline	1 g 3x/j
<u>Pénicilline</u>	Amoxicilline – Acide clavulanique	1g 3x/j
<u>Céphalosporine</u>	Céfixime	200 mg 2x/j
<u>Triméthoprime – Sulfamide</u>	Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	160 - 800mg PO 2x/ j

La surveillance est clinique. Aucun ECBU de contrôle ne doit être effectué, sauf si l'évolution clinique est défavorable après 72 heures (fièvre). Il peut dans ce cas être associé à une exploration radiologique par uro-scanner.

2.7.2. Les infections urinaires à risque de complication

2.7.2.1. La cystite aiguë à risque de complication

Un ECBU est réalisé systématiquement.

Le traitement antibiotique (Tableau 10) est adapté selon les résultats de l'antibiogramme. Dans le cas où il est impossible de le différer (terrain particulier ou femme très symptomatique), une antibiothérapie probabiliste (Tableau 11) est instaurée puis secondairement réévaluée suite aux résultats de l'ECBU. Aucune surveillance particulière n'est recommandée sauf en cas d'évolution défavorable.

Tableau 10 : Antibiothérapie adaptée aux résultats de l'ECBU des cystites aiguës à risque de complication (17)

<u>Famille pharmacologique</u>	<u>Substance active</u>	<u>Posologie</u>
<u>Pénicilline</u>	Amoxicilline	1 g PO 3x/j – 7 jours
<u>Apparentés aux β-lactamines</u>	Pivmécillinam	400 mg PO 2x/j – 7 jours
<u>Nitrofurane</u>	Nitrofurantoïne	100 mg PO 3x/j – 7 jours
<u>Dérivé de l'acide fosfonique</u>	Fosfomycine trométamol	3 g PO à J1, J3 et J5
<u>Triméthoprime</u>	Triméthoprime	300 mg PO 1x/j – 5 jours

Tableau 11 : Antibiothérapie probabiliste des cystites aiguës à risque de complication (17)

	Famille pharmacologique	Substance active	Posologie
1 ^{ère} intention	Nitrofurane	Nitrofurantoïne	100 mg PO 3x/j – 7 jours
2 ^{ème} intention	Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine-trométamol	3 g PO à J1, J3 et J5

2.7.2.2. La PNA à risque de complication

Le diagnostic de la PNA à risque de complication est similaire à celui des PNA simples. Néanmoins, un bilan biologique (Protéine C réactive (CRP), créatinine) doit être réalisé. Pour les cas les plus urgents, un uro-scanner est indiqué dans les 24 heures au plus tard.

Le traitement antibiotique, probabiliste ou relais, ainsi que la surveillance sont comparables à ceux de la PNA simple. La durée de prescription des antibiotiques marque la seule différence : elle est de 10 à 14 jours au lieu de 5 à 7 jours.

2.7.2.3. Infections urinaires de la femme enceinte

Les femmes enceintes bénéficient d'un suivi important au cours de la grossesse. Elles se divisent en deux groupes :

- les femmes sans risque particulier d'IU : le test de la BU est réalisé mensuellement, à partir du 4^è mois. Si la BU est positive, un ECBU est réalisé ;
- les femmes à risque d'IU (uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, diabète, antécédents de cystite aiguë récidivante) : un ECBU est réalisé à la 1^è consultation, puis tous les mois à partir du 4^è mois.

La grossesse est la seule situation où un seuil de bactériurie supérieur à 10⁵ UFC/ml est retenu, quel que soit le germe identifié. Il définit une colonisation urinaire, asymptomatique, qui nécessite la mise en place d'une antibiothérapie (Tableau 12). Le choix du traitement est fonction des résultats de l'antibiogramme (Pas de traitement probabiliste). (19,37)

Tableau 12 : Antibiothérapie de la colonisation urinaire chez la femme enceinte (19)

1 ^è intention	Amoxicilline : 1 g x 3/j pendant 7 jours
2 ^è intention	Pivmécillinam : 400 mg x 2/j pendant 7 jours
3 ^è intention	Fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique
4 ^è intention	Triméthoprim, 300 mg/j pendant 7 jours, à éviter pendant les 2 premiers mois de grossesse.

Le diagnostic et la prise en charge des IU au cours de la grossesse est similaire aux recommandations des infections urinaires à risque de complication déjà énoncées (cf. §. 2.7.2.). La colonisation urinaire et la cystite aiguë, fréquemment retrouvées, font l'objet d'une fiche mémo publiée par la HAS en 2016 (Annexe 2).

2.7.2.4. Infections urinaires chez les personnes âgées

Le traitement des infections urinaires de la personnes âgée présente quelques particularités. Il sera ainsi nécessaire de surveiller les effets indésirables des fluoroquinolones (Tendinopathies, allongement de l'espace QT, troubles neuropsychiques), de privilégier un traitement par les aminosides en monodose ou encore, en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), d'éviter de prescrire de la nitrofurantoïne. (17)

2.7.3. Les infections urinaires graves

Les infections urinaires graves font l'objet d'une prise en charge complexe et hospitalière qui ne sera pas développée dans le cadre de ce mémoire.

2.7.4. La cystite récidivante

Le germe responsable doit être identifié à l'aide d'un ECBU afin de distinguer la rechute (agent causal identique) de la réinfection (agent causal différent). Une rechute correspond à un échec thérapeutique, l'agent causal n'étant pas totalement éliminé. La réalisation d'autres examens est discutée au cas par cas selon le tableau clinique. Il peut s'agir par exemples d'un uro-scanner, d'une évaluation gynécologique, ou de la mesure du résidu post-mictionnel.

Selon les recommandations, le traitement curatif est similaire à celui d'une cystite aiguë simple.

Pour prévenir des récurrences fréquentes (> 4 épisodes par an), un traitement prophylactique est proposé. Il repose sur une antibioprophylaxie. Cette dernière permet une diminution de la fréquence des cystites. Avant d'être instaurée, un ECBU est réalisé au plus tard deux semaines avant : il doit être négatif. Le triméthoprime et la fosfomycine sont les deux molécules recommandées. Leur posologie varie selon les situations : la prise peut être ponctuelle lorsque la cause est identifiée (récidive post-coïtale) ou au long cours dans le cas contraire, pour une durée minimale de 6 mois (Tableau 13).

Tableau 13 : Antibioprophylaxie de la cystite récidivante (17)

	Substance active	<u>IU post-coïtale</u> (Prise dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel)	<u>IU très fréquente</u> (>1 IU/mois)
<u>1^{ère} intention</u>	Triméthoprime	150 mg – Prise unique	100 mg / jour
<u>2^{ème} intention</u>	Fosfomycine trométamol	3 g – Prise unique	3 g / semaine

Avant la mise en place de l'antibioprophylaxie, des mesures hygiéno-diététiques sont conseillées à la patiente. Chez les femmes ménopausées et après avis gynécologique, les œstrogènes peuvent être prescrits en application locale.

Une autre alternative, plus naturelle, semble pouvoir être proposée. Nous étudions son efficacité et son intérêt dans la suite de cet écrit. Il s'agit de la canneberge d'Amérique, conformément aux recommandations européennes d'urologie dans la prévention des cystites récidivantes à *E. coli* à condition d'utiliser des formulations comportant 36 mg de proanthocyanidine. (37,38)

3. La canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon*)

3.1. Présentation de la plante

3.1.1. Dénomination

La canneberge d'Amérique porte le nom latin *Vaccinium macrocarpon* ou *Oxycoccus macrocarpus*, synonyme taxonomique. Elle est connue sous différentes dénominations : canneberge à gros fruits, pomme des près, airelle à gros fruits, airelle rouge ou encore atoca. Plus simplement, elle est souvent appelée « canneberge » en français ou « *cranberry* » en anglais. Elle est souvent confondue, notamment avec la canneberge des marais (*Vaccinium oxycoccus*). (39–41)

3.1.2. Phylogénie

D'après la classification APG IV (Angiosperms phylogeny group) (42), le genre *Vaccinium* est issu de la famille des Ericacées (Tableau 14). Cette famille regroupe plus de 3 000 espèces de plantes dont les plus connues sont par exemple la myrtille, la bruyère, le rhododendron ou encore l'arbusier. Les Ericacées appartiennent aux angiospermes, qui regroupent des plantes à fleurs qui produisent des fruits. (43,44)

Tableau 14 : Phylogénie de l'espèce *Vaccinium macrocarpon* (41)

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Embranchement	<i>Spermatophyta</i>
Sous-embranchement	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Dilleniidea</i>
Ordre	<i>Ericales</i>
Famille	<i>Ericaceae</i>
Genre	<i>Vaccinium</i> L.
Espèce	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait.

3.1.3. Histoire et production

Les baies sauvages de la canneberge d'Amérique étaient déjà utilisées par les Amérindiens avant d'être redécouvertes par les premiers colons. En effet, malgré leur forte acidité, ces fruits faisaient partie de leur alimentation. Ils les utilisaient également pour teindre des vêtements grâce aux pigments rouges ou pour se soigner (désinfection des plaies par exemple). Les baies de canneberge ont été utilisées pendant de nombreuses années en Amérique pour prévenir du scorbut, maladie provoquée par une carence en vitamine C. Aujourd'hui, nous savons que ces baies en sont très riches (cf. § 3.8.1.).

Depuis le début du XIX^e siècle, la canneberge est cultivée aux États-Unis. La première exploitation commerciale a vu le jour dans le Massachusetts, puis la production s'est étendue au Wisconsin et au New Jersey jusqu'au Canada, laissant place aujourd'hui à des cultures en milieu semi artificiel. La popularité de la canneberge ayant cru régulièrement, plus de 16 000 hectares d'Amérique du Nord et du Canada sont actuellement consacrés à la culture de la canneberge, soit une production de 40% du volume mondial aux États-Unis et de 20 % au Canada. De façon marginale, quelques cultures ont vu le jour en Europe. (44–46)

3.1.4. Botanique

La canneberge d'Amérique, *Vaccinium macrocarpon*, est originaire des tourbières de l'est de l'Amérique du nord. Elle résiste au grand froid. La plante est autotrophe. Elle produit de la matière organique grâce à la photosynthèse, sa propre énergie nécessaire au développement. Elle est également mycotrophe. Elle capte les éléments nutritifs du sol grâce à une relation mycorhizienne, ce qui lui permet de prospérer sur des sols pauvres en bases échangeables et très acides (pH4-5). (39,47,48)



Figure 7 : *Vaccinium macrocarpon* - Planche botanique de Jan Kops (1872) (49)

La canneberge d'Amérique est une plante vivace. Sa croissance peut présenter de longues périodes de dormance régulées par des modifications de températures et le temps d'ensoleillement. La plante est un petit arbrisseau à croissance très lente, de 10 à 20 cm, tapissant le sol. Ses rameaux fins, couverts d'un feuillage vert foncé caduc, persistent de mars à octobre. Vers la fin du mois du juin, l'inflorescence en clochettes se développe aux extrémités des rameaux supérieurs. Les fleurs symétriques, de couleur blanche à rose, sont hermaphrodites. Elles laisseront place, 70 à 100 jours après la floraison, aux fruits comestibles (Figure 7). (39–41,47)

3.2. Partie utilisée : les baies de canneberge

Les baies de canneberge sont de petits fruits ovoïdes de 10 à 20 mm de diamètre, semblables aux myrtilles. Leur récolte s'effectue à l'automne lorsque les baies sont mûres : elles sont alors de couleur rouge foncé et chargées en pigments actifs. Grâce à leur saveur unique, acidulée et faiblement sucrée, elles sont désormais incontournables en cuisine. Mais elles sont également de plus en plus appréciées pour leurs bienfaits sur la santé. (39,41)

Les produits dérivés de la canneberge se multiplient sous différentes formes : fruits frais, baies séchées, jus, extraits concentrés, confitures, mais également de nombreux compléments

alimentaires (poudre, gélules, comprimés, etc.) qui, avec l'essor de la phytothérapie, affluent sur le marché.

3.2.1. Apports nutritionnels

Les baies de canneberge sont des « aliments santé ». Composées de 80% d'eau, elles sont faiblement caloriques. En effet, 100 g de baies de canneberge n'apportent que 49 Kcal provenant des glucides et des fibres. De plus, elles contiennent très peu de lipides (0,2 g pour 100 g de baies de canneberge), sous forme principalement d'acide gras polyinsaturés. Elles apportent aussi des protéines (0,39 g pour 100 g de canneberge), des minéraux et oligo-éléments et regorgent de vitamines (la vitamine C étant présente en très grande quantité) (Tableau 15). (39)

Tableau 15: Nutriment, minéraux et vitamines pour 100 g de canneberge crue (39)

Protéines : 0,39 g	Vitamine A : 5 ER	Cuivre : 0,058 mg
Lipides : 0,2 g	Vitamine B1 : 0,03 mg	Fer : 0,2 mg
Glucides : 12,6 g	Vitamine B2 : 0,02 mg	Magnésium : 5 mg
Calories : 49 Kcal	Vitamine B3 : 0,1 mg	Manganèse : 0,15 mg
Fibres : 4,2 g	Vitamine B5 : 0,22 mg	Phosphore : 9 mg
Eau : 86,5 g	Vitamine B6 : 0,065 mg	Potassium : 71 mg
Calcium : 7 mg	Vitamine C : 13 mg	Sélénium : 0,6 µg
		Sodium : 1 mg
		Zinc : 0,13 mg

3.2.2. Constituants chimiques majeurs

La composition chimique varie en fonction du cultivar et des conditions de culture ou de récolte. Les principaux constituants chimiques de la canneberge d'Amérique sont des glucides (fructose, glucose et saccharose), des acides organiques (acide quinique, acide malique, acide citrique et acide oxalique), caractéristiques de l'acidité des jus (pH moyen de 2,5), et des polyphénols. (39)

Largement répandus dans le règne végétal, les polyphénols sont issus du métabolisme secondaire des fruits et des légumes. Ils sont responsables de l'arôme et de la couleur de la canneberge, mais surtout, ils ont des propriétés antioxydantes reconnues pour la santé, permettant ainsi de défendre l'organisme contre les agressions extérieures. (40)

Les polyphénols de la canneberge d'Amérique se divisent en 3 groupes : les **acides phénoliques** et les **flavonoïdes**, composés majoritaires respectivement présents à 44% et 56%, et enfin les **stilbènes**. La structure chimique de base est identique : un ou plusieurs noyaux aromatiques hydroxylés. (39,50–54)

Différents **acides phénoliques** ont été identifiés dans la canneberge mais seul l'acide benzoïque (Figure 8) est présent en quantité significative : 0,47 g pour 100 g de baies fraîches. (39)

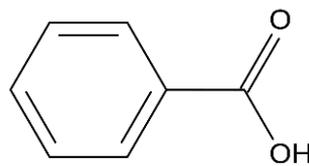


Figure 8 : Structure chimique de l'acide benzoïque (55)

Les **flavonoïdes** sont quant à eux divisés en 6 classes (Figure 9), mais seuls les flavonols, les flavan-3-ols et les anthocyanes sont présents dans la canneberge (Tableau 16). La nature de leurs groupements substitutifs ainsi que leur degré de polymérisation les différencient.

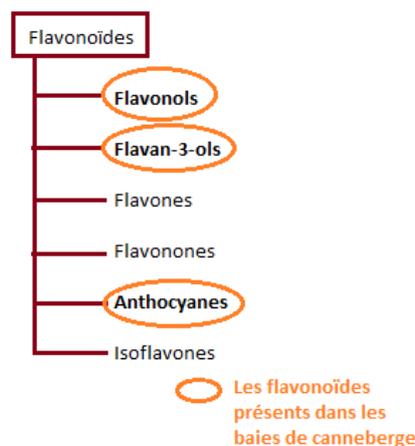


Figure 9 : Classification des flavonoïdes (adapté de (56))

Les flavonols présents dans la canneberge d'Amérique sont la quercétine, la myricétine et le kaempférol. Ils sont généralement liés à un ou plusieurs sucres, formant alors des hétérosides dans lesquels ils jouent le rôle d'aglycone : quercitrine, myricitrine, kaempféritrine.

Les flavan-3-ols existent sous deux formes :

- Monomères (forme simple) : catéchol
- Polymères de flavanols (forme composée), également appelés tanins condensés.

Les tanins condensés sont composés de 2 à 50 sous unités et possèdent une liaison C-C située entre deux unités de flavan-3-ols. Non hydrolysables, ils peuvent être, par traitement acide à chaud, dépolymérisés en anthocyanidols ou anthocyanidines. Pour cette raison, les tanins condensés sont également appelés proanthocyanidols ou proanthocyanidines (PAC).

Il existe 2 types de proanthocyanidines : A ou B. Ils diffèrent par leurs liaisons chimiques. En effet, les polymères sont la plupart du temps reliés par une liaison C-C entre C₄-C₈ ou C₄-C₆. Dans ce cas, il s'agit de PAC de type B. Pour certains polymères, une liaison O₇-C₂ se forme en supplément de la liaison C-C. Dans ce cas, il s'agit de PAC de type A. (Figure 10)

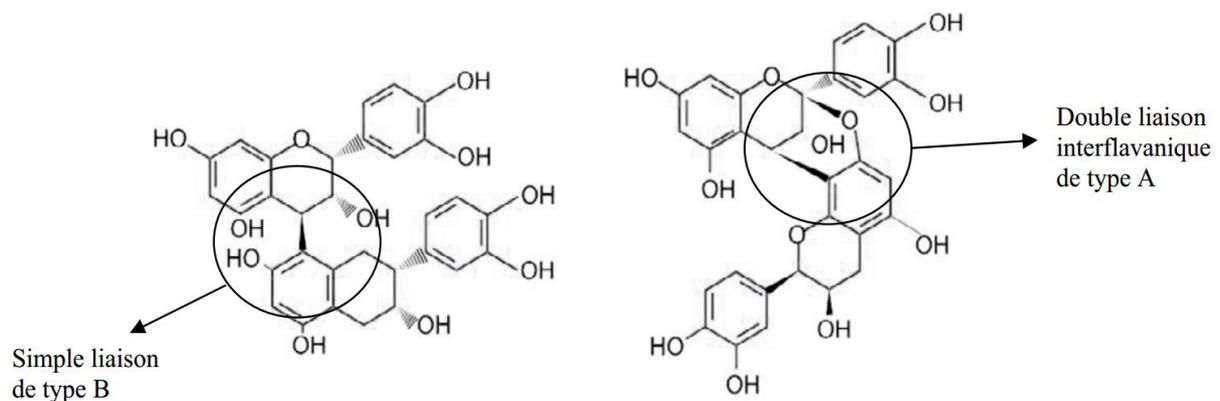
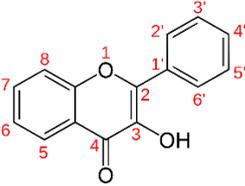
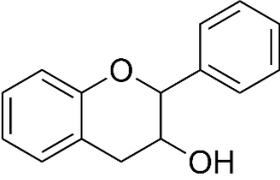
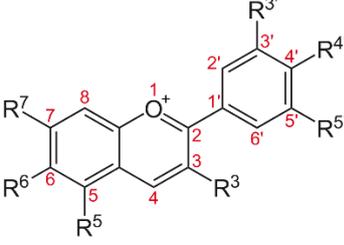


Figure 10 : Différences structurales entre PAC-A et PAC-B (57)

Les anthocyanidols, produits de dégradation des PAC sont, tout comme les flavonols, présents sous forme d'hétérosides. Ils sont appelés anthocyanes ou anthocyanosides. Il s'agit de galactosides et d'arabinosides de cyanidine et de péonine.

Tableau 16 : Les flavonoïdes de la canneberge d'Amérique (39,58–60)

Structure chimique de base	Famille chimique	Composés retrouvés	Quantité pour 100 g de baies fraîches
	Flavonols	Quercétine, myricétine, kaempférol	44 à 50 mg
	Flavan-3-ols : Monomères Polymères	Cathéchol PAC	79 à 126 mg
	Anthocyanes	Galactosides Arabinosides Cyanidine Péonine	74 à 102 mg

Les **stilbènes** sont représentés par le resvératrol (Figure 11). Il s'agit d'un hydrocarbure aromatique, naturellement présent dans de nombreuses familles de plantes (notamment dans les pépins de raisins), ayant des propriétés antioxydantes. (1, 28-31, 33)

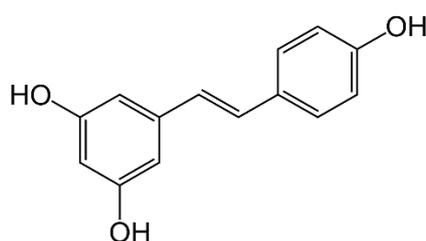


Figure 11 : Structure chimique du resvératrol (55)

Les polyphénols offrent à la canneberge d'Amérique de nombreuses propriétés et lui permettent ainsi de prétendre à plusieurs indications.

3.3. Canneberge d'Amérique et infections urinaires

3.3.1. L'effet anti-adhésion de la canneberge

L'adhésion d'*E. coli* à l'uroépithélium marque la première étape dans sa pathogénicité dans les infections urinaires. Elle sera ensuite suivie par la multiplication des bactéries et la colonisation du tractus urinaire. (61)

E. coli adhère à la surface des cellules épithéliales de l'appareil urinaire, en dépit du flux urinaire, grâce à des adhésines. Ces dernières sont portées soit par structures filamenteuses appelées « pili » ou « fimbriae », soit par la bactérie et sont alors appelées amorphines. Elles se lient spécifiquement aux récepteurs hydrocarbonés de la surface des cellules uroépithéliales grâce à une association ligand-récepteur (62) favorisée par une interaction hydrophobe (Figure 12). (63)

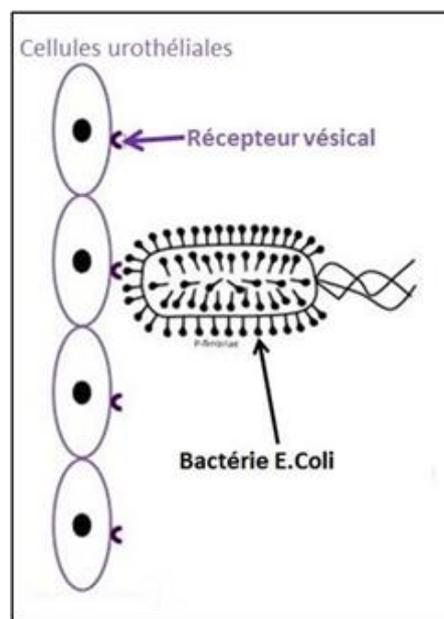


Figure 12 : Adhésion d'*E. coli* aux cellules uroépithéliales (64)

Les souches uropathogènes présentent principalement :

- des pili de type 1 : présents sur toutes les souches d'*E. coli*. Ces derniers ont pour récepteur le D-mannose des glycoprotéines recouvrant la surface de l'épithélium vésical. Les souches sont alors dites « Mannose-sensibles » (65) ;

- des pili de type P : présents sur les souches uropathogènes uniquement, responsables de cystites et/ou de pyélonéphrites. Ces dernières se lient aux récepteurs polysaccharidiques (α -Gal(1-4) β -Gal) et sont qualifiées de « Mannose-résistantes » (Figure 13). (66)

Dans moins de 20 % des IU, les souches d'*E.coli* présentent d'autres pili (Sfa, F1C, F17, Afa, Dr, F1845). (53)

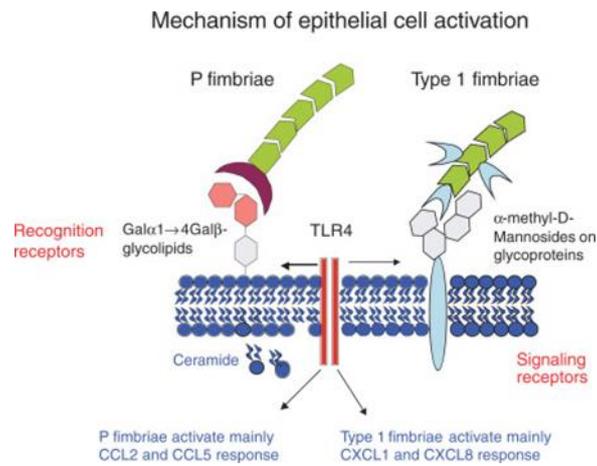


Figure 13 : Adhésion spécifique des fimbriae de type P et de type 1 à la surface des cellules (67)

Pendant longtemps, le mécanisme supposé, aujourd'hui réfuté, de la canneberge d'Amérique reposait sur l'acidité du fruit, lui offrant ainsi des propriétés bactériostatiques en modifiant le pH des urines. Le véritable mécanisme d'action fut découvert en 1984, par Sobota, qui suggère alors que la canneberge a la capacité d'empêcher l'adhérence des bactéries aux parois urinaires. (68,69) En effet, il observe chez des patients ayant eu une infection urinaire, une diminution de l'adhérence d'*E. coli* de plus de 75 %, 1 à 3 heures après avoir absorbé environ 450 ml de jus de cranberry. (70) Plus récemment, le mécanisme exact de la canneberge a été détaillé :

- 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, qui rend *E. coli* incapable d'adhérer à la paroi vésicale ;

- un changement des propriétés à la surface des bactéries causant un décalage dans la distribution des potentiels z (potentiel électrique existant à travers l'interface de tous les solides et liquides) dans une direction positive. (42,58)

Les proanthocyanidines ont été identifiées comme responsables de l'effet anti-adhésion. Il a été démontré par spectrométrie de masse que l'activité biologique anti-adhésive des PAC était due à la fraction oligomérique de l'épichatéchol possédant une double liaison interflavanique de type A. (71) Les PAC de type A agissent comme analogue compétitif des récepteurs des cellules uroépithéliales en se liant aux adhésines des fimbriae de type P. Ils empêchent ainsi la fixation de la bactérie aux parois urinaires. (Figure 14) Les bactéries non fixées peuvent ainsi être éliminées par le flux urinaire.

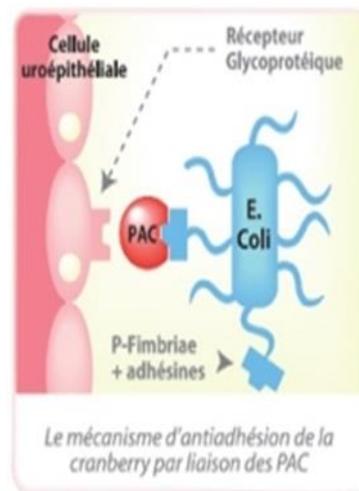


Figure 14 : Inhibition de la fixation d'*E. coli* aux parois urinaires par les PAC (72)

3.3.2. L'utilisation de la canneberge d'Amérique dans le traitement des IU

3.3.2.1. Le dosage efficace

Les PAC de type A sont responsables de l'effet anti-adhésion de la canneberge. L'effet est proportionnel à la dose ingérée, c'est pourquoi l'efficacité est dite « dose-dépendante ». (73) L'effet débute 2 heures après l'ingestion de jus de canneberge et persiste jusqu'à 10 heures après. Le pic d'activité est situé entre 4 et 6 heures après l'absorption. (74)

La dose efficace journalière minimale retenue est de 36 mg de PAC de type A, en une ou deux prises par jour. En effet, aucune étude ne démontre que la consommation de 18 mg deux fois par jour soit plus efficace que 36 mg en une seule prise (75). Toutefois, l'inhibition de l'adhésion pour une dose de 18 mg est significativement inférieure à celles obtenues pour les doses de 36 à 72 mg, au bout de six heures (Figure 15). Pour une efficacité maximale, la consommation optimale semble être de 36 mg de PAC 2 fois par jour, soit 72 mg de PAC. (57,75)

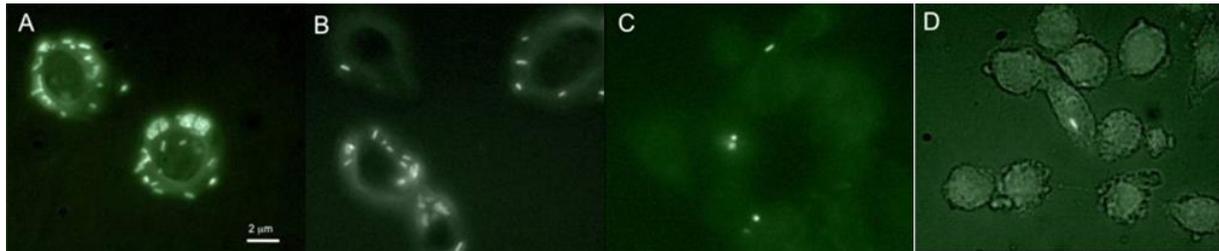


Figure 15 : Consommation de canneberge et adhésion d'E. coli aux cellules uroépithéliales (75)

A. *Escherichia coli* cultivées dans les urines collectées après consommation du placebo.

B. *Escherichia coli* cultivées dans les urines collectées six heures après consommation d'une gélule contenant 18 mg de PAC.

C. *Escherichia coli* cultivées dans les urines collectées six heures après consommation d'une gélule contenant 36 mg de PAC.

D. *Escherichia coli* cultivées dans les urines collectées six heures après consommation de deux gélules contenant 36 mg de PAC, soit 72 mg de PAC.

Les préparations à base de canneberge d'Amérique doivent apporter 36 mg de PAC dont la mesure est désormais standardisée grâce à la méthode DMAC (méthode colorimétrique au diméthylaminocinnamaldéhyde). Cette dernière semble être la plus fiable bien qu'elle soit onéreuse. L'utilisation d'une seule méthode d'analyse pour quantifier les PAC permet de limiter les différences entre les produits disponibles sur le marché. (57)

La dose de 36 mg de PAC peut être absorbée sous différentes formes galéniques :

- jus, cocktail : 300 à 600 ml/jour, répartis en trois prises (le jus pur est moins utilisé en raison de sa saveur particulière qui peut rebuter certaines personnes) ;
- jus concentré : 10 à 50 ml/jour selon la concentration ;
- extrait standardisé : 300 à 400 mg/jour répartis en deux ou trois prises.

La forme comprimé ou gélule contenant du jus déshydraté est considérée comme préférable au jus frais. Elle apporte un confort étant donné qu'elle ne possède pas la saveur très acide et peu appréciée du jus frais. En contrepartie, il est recommandé de boire beaucoup d'eau. (76)

3.3.2.2. *Intérêt et précaution d'emploi*

En 2003, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) est chargée par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'évaluation des justificatifs concernant l'allégation « favorise le maintien en bonne santé des voies urinaires par réduction significative de la présence de germes » et l'emploi de la « cranberry/canneberge » ou « *Vaccinium macrocarpon* » dans des jus concentrés, des compléments alimentaires et un cocktail/nectar de jus. Cette allégation, telle que formulée n'est pas acceptable. (77) En revanche, l'allégation « contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E. coli* sur les parois des voies urinaires » sur la base d'études réalisées avec plusieurs produits à base de canneberge apportant 36 mg de proanthocyanidines (PAC) est acceptée.(78) Divers produits à base de canneberge obtiennent cette allégation entre 2003 et 2008 : jus de fruit de canneberge, compléments alimentaires, cocktail / nectar de jus, canneberges fraîches / congelées et purée de canneberge. (78–81) L'opinion négative émise par l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en 2011 ne valide pas cette allégation pour les produits alimentaires à base de canneberge et donc invalide la position de l'AFSSA. (82)

Dans un même temps, des articles publient, en référence à l'avis de l'AFSSA, l'intérêt de la canneberge dans la prévention, voire le traitement des infections urinaires. Forcée de constater une utilisation abusive ou erronée, l'AFSSA (renommée agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)) publie un avis « relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires » en 2011. L'activité mesurée *in vitro* et *ex vivo* des PAC contenus dans la canneberge sur l'adhésion d'*E. coli* aux cellules épithéliales urinaires via les P-fimbriae est bien démontrée (Annexe 3). Par contre, les données disponibles au travers les différentes études cliniques réalisées à des fins préventives (Annexe 4) ne permettent pas de conclure à un effet préventif de la consommation de canneberge dans le traitement des infections urinaires. (83)

De même, les dernières mises à jour de la revue de la littérature sur cette thématique publiée par Cochrane Database of systematic reviews ne recommandent pas l'utilisation de la canneberge dans le traitement des IU car, sur le nombre d'études répertoriées, certaines laissent à penser qu'il s'agit d'un traitement non efficace. (84) De son côté, l'EFSA émet encore une opinion négative pour des claims spécifiques demandées pour certains produits comme Urell® ou CranMax® en 2013 et 2014, respectivement. (85,86)

Les diverses agences d'évaluation des risques tant dans le domaine de la nutrition que des produits de santé estiment que la majorité des études présente des biais méthodologiques (effectifs de sujets limités et/ou l'absence de placebo). De plus, l'absence de standardisation des produits utilisés en principes actifs limite fortement la portée des résultats obtenus. Les patients consomment du jus de canneberge dont la quantité totale ingérée quotidiennement n'est pas précisée : l'apport hydrique, mesure de prévention efficace, n'est donc pas prise en compte. Les experts de l'ANSES et de l'EFSA réclament aussi des compléments scientifiques considérant que la mesure de l'efficacité des PAC ne reflète pas la réalité, puisque dans les études, les patients consomment du jus de canneberge aujourd'hui remplacé par des compléments alimentaires. (87)

Les autorités de santé estiment donc que les données disponibles à ce jour sur la consommation de canneberge ne permettent pas de conclure à un effet préventif de la consommation de canneberge sur les IU. Son efficacité fait l'objet de nombreuses controverses.

Son activité semble toutefois intéressante dans la prévention des infections urinaires. L'étude menée par Vostalova *et al.* et parue en 2015, contrôlée et randomisée *versus* placebo, montre qu'une dose quotidienne de 500 mg de poudre de canneberge durant 6 mois pour des femmes âgées de plus de 18 ans ayant des antécédents médicaux d'infection urinaire, diminue le risque d'IU de 58 % et augmente la durée avant le prochain épisode d'infection. (88)

Les compléments alimentaires contenant 36 mg de PAC apparaissent même aussi efficaces qu'un traitement antibiotique faiblement dosé. (89) L'utilisation de la canneberge est comparée à une antibioprofylaxie par triméthoprime dans le traitement préventif de l'infection récidivante. Les résultats obtenus sont identiques. (90)

La canneberge d'Amérique est également efficace lorsqu'elle est associée à un traitement antibiotique. L'étude effectuée par Sengupta de 2011, contrôlée, randomisée en double aveugle *versus* placebo, conclue qu'une dose quotidienne de 500 mg ou de 1000 mg de poudre canneberge, pendant 90 jours, en complément d'une antibiothérapie prophylactique, prévient les infections urinaires dans 69,2% des cas. Celle-ci a été menée sur des femmes âgées de 18 à 40 ans, ayant des antécédents d'infections urinaires récurrentes qui présentaient une culture de germes positive et des symptômes modérés d'infection urinaire. (91)

D'un point de vue curatif des IU, aucune étude publiée ne permet à ce jour de démontrer l'efficacité de la canneberge.

Pourtant, sa consommation permet une amélioration des symptômes significatifs en cas d'IU. Un essai clinique multicentrique de 2012 évalue l'effet d'un produit à base de canneberge (contenant également des feuilles de bouleau et du D-mannose) à un traitement par ciprofloxacine pendant 3 jours. Parmi les 158 femmes souffrant d'IU non compliquée, les 2 traitements ont montré une efficacité clinique et microbiologique mais les produits à base de canneberge ont apporté une amélioration des symptômes deux fois plus rapide que le traitement antibiotique. (92) En 2015, un essai clinique randomisé et contrôlé tire les mêmes conclusions. Ce dernier évalue l'efficacité d'un produit à base de canneberge par rapport à une quinolone. 23 patients sur 65 contre 15 patients sur 65 dans le groupe traité par l'antibiotique constatent une amélioration des symptômes d'IU (sensation de brûlure à la miction, dysurie, etc.). (93)

L'association de la canneberge à certaines thérapies complémentaires semble être bénéfique. Une étude observationnelle, réalisée en pharmacie montre l'intérêt d'une prise en charge des symptômes de cystite par l'association de piloselle, de canneberge et d'orthosiphon : les symptômes sont soulagés et la flore commensale est préservée. (94)

Les divergences d'opinion rendent la situation complexe. D'autres essais sont de toute évidence nécessaires. Nonobstant les limites évoquées ci-dessus et dans les différentes études, la canneberge fait partie des recommandations de la SPILF depuis 2015 : elle peut être proposée conformément aux recommandations européennes de la société d'urologie dans la prévention des cystites récidivantes à *E. coli* à condition d'utiliser des formulations comportant

au minimum 36 mg de PAC. (17) Une méta-analyse de 2017, réalisée par Luis et *al.* conclue que leurs résultats « pourraient être utilisés par les médecins pour recommander la consommation de canneberge pour diminuer l'incidence des IU récidivantes, et ainsi réduire l'utilisation des antibiotiques ». (95)

Actuellement, de nouvelles études sont publiées et se tournent vers d'autres éléments de réponses :

- Certains éléments pourraient potentialiser l'effet anti-adhésion de la canneberge comme le propolis (96) ;
- La canneberge pourrait présenter d'autres éléments actifs que les PAC. (97)

L'usage de la canneberge d'Amérique dans le traitement des IU est donc loin d'être abandonné. Les différentes études présentées fournissent des données prometteuses. De plus, l'acquisition de résistance des bactéries n'est pas associée à la consommation de canneberge. Cette dernière apparaît comme une solution face à l'émergence de BMR.

Le traitement à base de canneberge présente des avantages. La plante peut être administrée chez la femme enceinte, allaitante ainsi que chez les enfants. (98) Il n'y a donc aucune contre-indication connue pour une population générale. Néanmoins, du fait de sa teneur en acide oxalique, une consommation importante de canneberge est déconseillée chez les individus aux antécédents de lithiases rénales. En effet, celui-ci augmente l'excrétion urinaire du calcium, l'oxalurie, et la saturation des urines en oxalate de calcium, ayant pour conséquence un risque de lithiase rénale oxalique. (99–101)

Peu d'effets indésirables ont été retrouvés, exceptés des troubles digestifs, des signes de reflux gastro-œsophagien et des nausées, principalement causés par le pH acide des jus de canneberge consommés sur de longues périodes. (102) Malheureusement, ces effets entraînent parfois l'abandon des études cliniques par de nombreux sujets.

La consommation de canneberge peut s'effectuer en même temps qu'un traitement par antibiotiques. Aucune interaction n'a été détectée. Par contre, une interaction médicamenteuse avec les anti-coagulants, principalement la warfarine doit être signalée. La canneberge est ainsi déconseillée chez les patients sous anti-coagulants car elle diminuerait la

mesure de l'International Normalised Ratio (INR). Cependant cette interaction reste légère d'après plusieurs études menées lorsque la consommation de canneberge est modérée. (39,53,103)

3.4. Autres utilisations de la canneberge

L'activité de la canneberge d'Amérique ne se limite pas à l'effet anti-adhésion d'*E.coli* aux parois uroépithéliales utilisé dans le traitement des infections urinaires. Les proanthocyanidines de type A peuvent également prévenir les ulcères gastriques à *Helicobacter pylori*, par un mécanisme similaire : inhibition de l'adhésion de la bactérie à la membrane stomacale. (104) Zhang et al, montrent en 2005, une élimination de 15 % de la bactérie dans un groupe de sujets consommant 2 verres de jus de canneberge pendant 3 mois, comparée à 5 % dans un groupe placebo. (105) Par le même procédé, ils empêchent la formation d'un biofilm dentaire, protégeant ainsi des deux principales infections de la cavité buccale, les caries dentaires et les maladies parodontales. (106,107) La richesse en PAC de la canneberge semble également agir contre les bactéries pathogènes gastrointestinales responsables de diarrhées. Selon les résultats d'une étude *in vitro*, la canneberge peut ainsi être utilisée dans la prévention des diarrhées chez les patients atteints de maladies intestinales à *E.coli*. (108)

Les polyphénols de la canneberge ont également fait l'objet de nombreuses études. Il en ressort un effet cardioprotecteur et un rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaire. (109) La consommation de canneberge limite le risque d'athérosclérose : elle diminue le taux de cholestérol total en augmentant le High Density Lipoprotein (HDL) et abaissant le Low Density Lipoprotein (LDL) cholestérol. (110) Par contre, chez les patients déjà traités pour une hypercholestérolémie par une statine (inhibiteur de HMG-CoA réductase), la prise simultanée de jus de canneberge expose à un risque plus élevé de survenue de rhabdomyolyse (effet indésirable le plus fréquent de ce traitement). En effet, le jus de canneberge, inhibiteur du cytochrome P450 3A/5 (CYP3A4/5), augmente la toxicité de la statine. (111)

La quercétine, flavonoïde majoritaire de la canneberge, présente une activité anti-inflammatoire, antioxydante, utilisée en chimioprophylaxie. Son efficacité est notamment démontrée dans la prévention du cancer du côlon, selon une étude publiée en 2009. (112,113) Les propriétés anti-inflammatoires de la canneberge sont également retrouvées dans une

étude analysant les effets anti-inflammatoires et anti-oxydants de la consommation de jus de cranberry chez des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïdes. (114)

La consommation de canneberge d'Amérique semble n'apporter que des bénéfices pour la santé. Sa composition lui offre de nombreuses propriétés, objets d'études scientifiques dans différents domaines. Une récente recherche tente par exemple, de faire le lien entre la consommation de canneberge et la diminution de l'absorption du glucose et la régularisation de l'appétit, mais les résultats ne semblent pas concluants. (115)

4. Canneberge et conseils à l'officine

4.1. Prise en charge des IU à l'officine

Les infections urinaires font l'objet de nombreuses consultations médicales, mais représentent également un grand nombre de demandes spontanées au comptoir. Le pharmacien, premier interlocuteur du patient, joue donc un rôle important d'orientation clinique. Par une série de questions, il détermine l'origine des troubles : les signes cliniques, fièvre et/ou douleurs lombaires, ainsi que l'identification des facteurs de risques de complication chez certains patients (la femme enceinte par exemple) qui nécessitent une consultation médicale. Il définit également le stade de l'infection : début d'apparition des symptômes, primo-infection ou récurrence. Bien qu'une évolution favorable spontanée soit possible, il est préférable d'adapter un traitement antibiotique afin d'éviter tous risques de complication. Le pharmacien choisit donc préférentiellement d'orienter vers un médecin.

Lors de la délivrance d'une prescription médicale, le pharmacien est chargé de délivrer les conseils nécessaires à la bonne observance du traitement défini, et de rappeler également les règles hygiéno-diététiques.

4.1.1. Conseils liés à une prescription médicale

Les prescriptions relatives à une infection urinaire sont très facilement identifiables par le pharmacien. Elles contiennent généralement un traitement antibiotique, en accord avec les recommandations de prise en charge énoncées dans la première partie, associé à un traitement antalgique (paracétamol) et/ou antispasmodique (phloroglucinol) pour calmer les douleurs. Afin d'obtenir une action plus rapide, les formes « lyoc » sont généralement utilisées (elles évitent l'effet de 1^{er} passage hépatique).

Le pharmacien est chargé d'éduquer le patient, en rappelant les posologies, la durée de traitement et les éventuels effets indésirables.

La fosfomycine et les fluoroquinolones étant les plus largement utilisés, il est important d'insister sur les points suivants. La prise de nourriture ralentit l'absorption de la fosfomycine. Il est donc conseillé de prendre cet antibiotique à distance des repas. Lorsque la

symptomatologie n'est pas trop douloureuse, la prise sera indiquée le soir au coucher afin que l'antibiotique agisse toute la nuit. Quant aux fluoroquinolones, elles seront prises au milieu des repas afin de diminuer les troubles digestifs, à distance de deux heures des sels de fer, de zinc ou d'aluminium retrouvés dans les topiques gastro-intestinaux qui diminuent leur absorption. Les fluoroquinolones sont des antibiotiques photosensibilisants, cela signifie que le patient doit éviter toute exposition au soleil pendant toute la durée de son traitement et les 5 jours suivants. Une protection solaire suffisante peut être proposée. Cette famille d'antibiotique expose également le patient à un risque de tendinopathie qui impose l'arrêt immédiat du traitement. (116)

Le pharmacien rappelle que l'utilisation excessive d'antibiotiques est responsable de l'émergence des bactéries résistantes. La prise d'antibiotiques ne fait pas disparaître les signes cliniques immédiatement, ces derniers peuvent persister 2 à 3 jours. Au-delà, le patient doit revoir son médecin, surtout si le traitement a été instauré de manière probabiliste. (117)

Le pharmacien informe que l'ECBU, lorsqu'il est indiqué, doit être effectué avant toute prise d'antibiotiques afin de ne pas fausser les résultats de celui-ci.

4.1.2. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont énoncées par le pharmacien à chaque conseil ou prescription relative à un épisode d'infection urinaire, surtout chez les femmes.

Il est conseillé de boire au minimum 1,5 litre par jour, sous forme d'eau ou d'infusions. Les mictions doivent être régulières et peu espacées, c'est pourquoi il est demandé aux patients de boire régulièrement de petites quantités. Il convient d'éviter de se retenir. Aussi, il est bien de prendre l'habitude de réaliser une miction post-coïtale afin d'éliminer les bactéries qui peuvent s'introduire dans le méat.

L'hygiène périnéale doit être correcte : la toilette doit être effectuée d'avant en arrière, avec un savon doux à pH neutre, sans antiseptique et sans parfum (Saforelle®, Hydralin®), pas plus d'une fois par jour afin de ne pas perturber l'équilibre de la flore vaginale. L'usage quotidien de savons antiseptiques tels que Cytéal® ou Septivon® est à proscrire. Il est préférable de porter

des pantalons peu serrés et des sous-vêtements en coton, plutôt que des matières synthétiques qui augmentent le risque de macération.

Il est préférable de lutter contre les troubles du transit qui favorisent la propagation des microorganismes.

Il est conseillé d'éviter les espaces collectifs, bouillons de culture microbiens comme piscine, sauna ou jacuzzi.

Un pH alcalin des urines peut favoriser la prolifération bactérienne. La consommation d'aliments acidifiants (protéines animales, poissons, œufs ou féculents) sera conseillée, contrairement aux aliments alcalinisants (produits laitiers, fruits ou certaines eaux type Vichy par exemple). La consommation d'épices, de champagne ou de vin blanc est également à limiter puisqu'elle irrite la paroi vésicale. (118,119)

Quatre Français sur dix disent avoir recours aux médecines dites alternatives ou complémentaires. (120) Le pharmacien peut alors les orienter vers des compléments alimentaires à base de canneberge ou d'autres thérapies complémentaires, disponibles en officine, en vente libre. Il sera chargé de vérifier les contres indications éventuelles, de rappeler les précautions d'emploi et les limites de ces thérapies ainsi que d'adapter la posologie pour un patient donné. Nous allons maintenant donner un aperçu de ces différentes thérapies utilisables dans le cadre de la prévention des IU dont les compléments alimentaires à base de canneberge.

4.2. Les compléments alimentaires à base de canneberge

4.2.1. Définitions

Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de

préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (décret n°2006-352 du 20 mars 2006 modifié relatif aux compléments alimentaires - article 2, directive 2002/46/CE modifiée). (121,122)

Les compléments alimentaires obtiennent une autorisation de mise sur le marché auprès de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) 2 mois après réception d'un dossier complet. (121)

L'étiquetage des compléments alimentaires est très réglementé, avec 3 niveaux d'obligation (Figure 19) :

- une série d'informations obligatoires, listée à l'article 9 du règlement 1169/2011 (123) ;
- quelques spécificités édictées par le droit européen et reprises par le décret n°2006-352 (articles 9, 10 et 12 du décret) (122) ;
- des dispositions spécifiques, soumises au règlement (Conformité européenne (CE)) n°1954/2006. (124) Elles définissent des allégations nutritionnelles et des allégations de santé autorisées dans le but de vanter les bénéfices d'un complément alimentaire. Dès lors que l'allégation choisie ne fait pas partie de la liste, une demande doit être portée auprès de l'Union Européenne (UE). Faire état de propriétés de prévention, de traitement ou de guérison de maladies humaines, faire référence au rythme ou à l'importance de la perte de poids représentent des mentions considérées comme pouvant induire le consommateur en erreur. Elles sont donc interdites. (125)

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) rend des avis sur l'innocuité des substances entrant dans la composition des compléments alimentaires et se charge de la gestion de la nutrivigilance. (125)

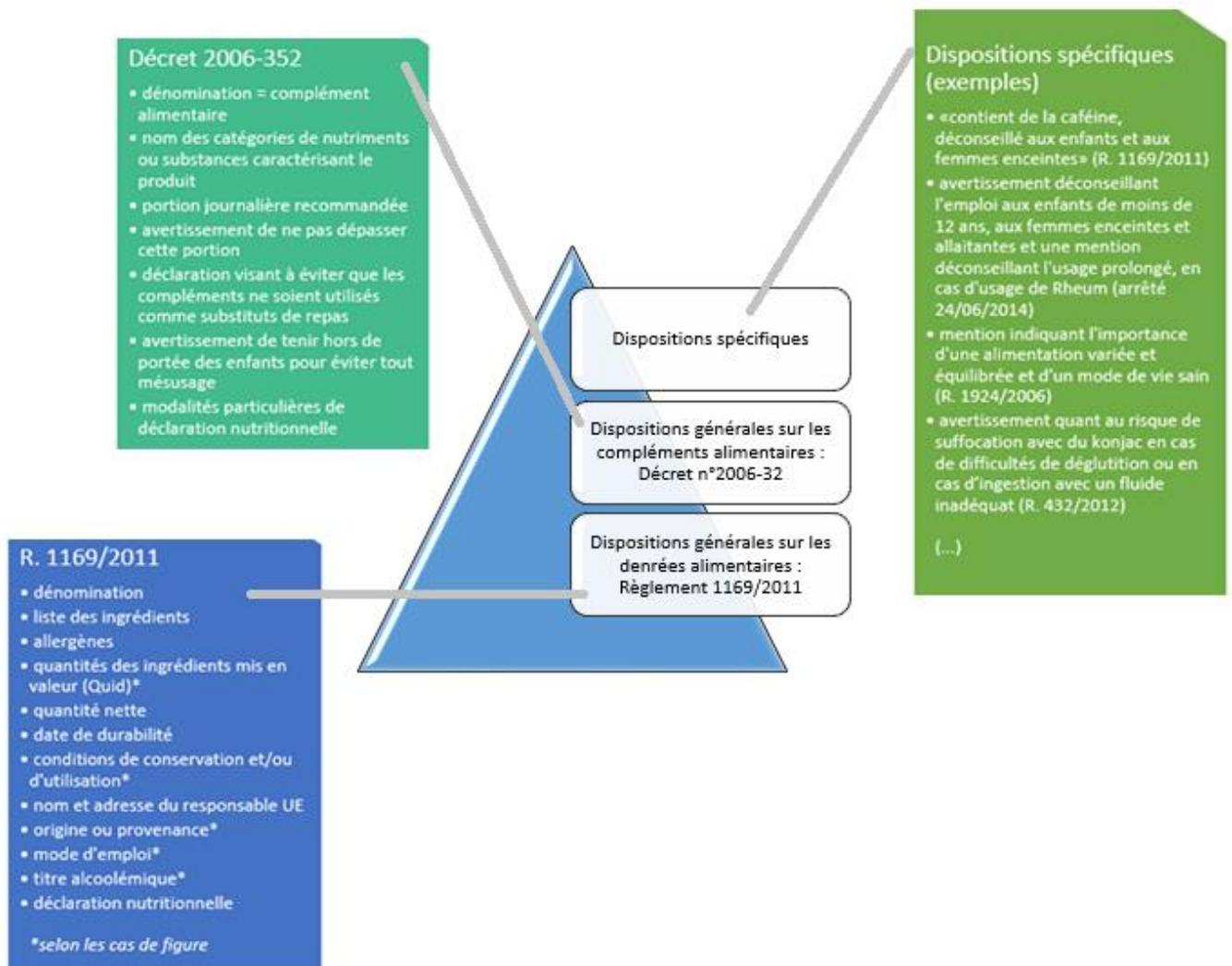


Figure 16 : Etiquetage des compléments alimentaires (125)

4.2.2. Rappel de l'ordre des pharmaciens

Certains produits destinés à prévenir ou traiter les cystites en s'appuyant sur les effets de la canneberge étaient commercialisés comme des dispositifs médicaux. Les conditions de mise sur le marché de ces derniers sont différentes : les dispositifs médicaux possèdent un marquage CE. De plus, ces produits font l'objet d'une taxe sur la valeur ajoutée (TVA) de 5,5 % contre 20 % pour les compléments alimentaires. (121)

Depuis août 2017, ces produits ne peuvent plus être considérés comme tels, conformément à la décision d'exécution (UE) 2017/1445 de la Commission européenne et à l'article L. 5211-1 du Code de la santé publique. (126,127)

Des rappels de la DGCCRF et de l'ordre des pharmaciens, respectivement publiés en novembre 2017 et en janvier 2018, ont été nécessaires car des dispositifs médicaux à base de canneberge continuaient d'être vendus en pharmacie, susceptibles de constituer des infractions aux dispositifs du code de la consommation en matière de pratiques commerciales trompeuses et de tromperies. (128,129)

4.2.3. Intérêt des compléments alimentaires à base de canneberge dans le traitement des infections urinaires

Bien qu'ils n'aient pas fait preuve d'une totale efficacité, les compléments alimentaires présentent le bénéfice de diminuer les symptômes et d'espacer les périodes de récurrence. Ils constituent donc une bonne alternative aux traitements antibiotiques.

Les compléments alimentaires présentent plusieurs avantages. Souvent faciles à conseiller, ils s'adressent à un large public et génèrent peu d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. La diminution des consultations médicales et de la consommation d'antibiotiques engendrée par le recours à ces thérapies permettent une économie pour la collectivité. En revanche, ils demandent un effort financier pour les patients puisqu'aucun complément alimentaire n'est à ce jour pris en charge par la sécurité sociale.

La canneberge d'Amérique n'est pas inscrite à la Pharmacopée française, ni européenne. Il n'existe donc aucun médicament à base de canneberge. En revanche, les compléments alimentaires à base de canneberge sont nombreux, issus de différents laboratoires concurrents. Ils ne sont pas tous équivalents puisqu'ils ne contiennent pas tous la même quantité de canneberge. Fréquemment, la canneberge se retrouve associée à d'autres éléments : plantes, huiles essentielles ou probiotiques, décrits dans la partie 4.3.

Aucune notion de durée de traitement (cure ou long cours) n'est retrouvée dans les différentes études publiées. Deux types de compléments alimentaires sont toutefois à distinguer, en fonction de la durée de traitement conseillée par le laboratoire commercialisant le produit.

Les thérapies dites « Flash » seront ajoutées au rappel des règles hygiéno-diététiques pour les traiter une infection urinaire simple dès l'apparition des premiers symptômes (Tableau 17). Ce sont des traitements de courte durée (3 à 5 jours) qui nécessitent, en cas d'absence d'amélioration, une consultation médicale. La canneberge se retrouve associée à d'autres plantes ou à différentes huiles essentielles (HE) ayant montré un pouvoir antimicrobien. (130–133)

Tableau 17 Compléments alimentaires à base de canneberge - Thérapie "Flash" (130-133)

	<u>Laboratoire</u>	<u>Composition</u>	<u>Quantité de canneberge journalière</u>	<u>Autres composés</u>	<u>Posologie recommandée</u>
URISANOL Flash	Naturactive	Extrait de Cranberry d'Amérique du Nord	36 mg de PAC	HE Menthe poivrée HE Girofle HE Thym HE Lavande HE Cannelle de Ceylan	1 gélule et 1 capsule matin et soir pendant 5 jours
CYS-CONTROL FLASH	Arkopharma	Extrait de baie de canneberge (dont proanthocyanidines de type A)	267 mg (36 mg de PAC*)	HE Cannelle HE Niaouli HE Romarin HE Sarriette des montagnes	1 gélule et 1 capsule matin et soir pendant 5 jours
FEMIBIANE CBU FLASH	Pileje	Extrait de canneberge d'Amérique	36 mg de PAC*	Piloselle Orthosiphon	2 comprimé en 1 prise par jour, avec un grand verre d'eau pendant 3 jours
GYNDELTA PRIM	C.C.D	Extrait de canneberge d'Amérique	50 mg de PAC	Bruyère Myrtille	2 gélules par jour avec un grand verre d'eau, pendant 5 jours

* Mesurés par la méthode DMAC

Les thérapies de terrain sont généralement utilisées au long cours pour prévenir l'apparition d'infection urinaire : prise quotidienne pour une durée de 15 jours ou 1 mois selon les recommandations des laboratoires. Elles apportent un confort urinaire. Elles sont conseillées chez les femmes qui sont traitées de manière régulière par antibiotiques pour des épisodes de

cystites récidivantes. En fonction des préférences de chacun, différentes galéniques sont possibles : gélules, sachets ou sticks, ampoules (Tableau 18). (134–140)

Tableau 18 : Compléments alimentaires à base de canneberge – Thérapie de terrain (134-140)

	Laboratoire	Composition	Quantité de canneberge journalière	Autres composés	Posologie recommandée
CRANBERRY gélules	Naturactive	Extrait concentré de canneberge d'Amérique (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait)	600 mg	/	1 gél matin et soir
ARKOGÉLULES CRANBERRYNE gélules	Arkopharma	Poudre de baie de Canneberge (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Ait).	600 mg	/	1 gélule matin et soir
URISANOL CRANBERRY gélules ou sticks	Naturactive	Extrait de canneberge d'Amérique	36 mg de PAC*	/	1 gélule/stick le matin pendant 1 mois
GYNDELTA gélules	C.C.D.	Poudre concentrée d'extrait total de cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	400 mg (36 mg de PAC*)	/	1 gélule par jour, le soir
URELL gélules ou sachets	Pharmakota SAS	Extrait de jus de cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	200 mg (36 mg de PAC*)	/	1 gélule par jour ou 2 sachets en une prise par jour
CYS-CONTROL gélules ou sachets	Arkopharma	Poudre et extrait de Canneberge (dont PAC)	1780 mg (36 mg de PAC*)	Bruyère	1 prise matin et soir
CYS-CONTROL FORT sachets	Arkopharma	Extrait de fruits de canneberge (dont PAC)	263 mg (36 mg de PAC*)	Bruyère D-mannose	1 sachet matin et soir
CRYSTALIA sticks	Biocodex	Canneberge	500 mg (36 mg de PAC-A et B)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR06 <i>Lactobacillus plantarum</i> LP02	1 stick par jour en usage quotidien, pouvant être augmenté à 2 de manière occasionnelle

* Mesurés par la méthode DMAC

Ces compléments alimentaires ont l'avantage de pouvoir être utilisés en traitement curatif en cas de besoin. Pour cela, il suffit d'augmenter les prises journalières sur une courte durée. C'est le cas par exemple de Cystalia® dont la posologie peut être augmentée à 2 sticks par jour pendant 3 jours. Ils seront par exemple employés dans ce sens chez les femmes enceintes pour qui les thérapies flash sont contre indiquées à cause des huiles essentielles qu'elles contiennent.

Pour établir un bon conseil, le choix du pharmacien doit être adapté parmi ces multiples références. Pour cela, il doit tout d'abord vérifier les éventuels interactions médicamenteuses ou contres indications. Chez les patients diabétiques, il sera important de privilégier les formes gélules ou sachets : les ampoules ou les jus contiennent une teneur en glucose à prendre en compte. Ensuite, il doit veiller à ce que le complément alimentaire soit constitué de canneberge d'Amérique *Vaccinium macrocarpon*. En effet, des produits dérivés ne contenant peu ou pas de composé actif affluent sur le marché. Par exemple, les ampoules « Cranberry » du laboratoire Superdiet, composées de jus de canneberge *Vaccinium oxycoccus*, ne contiennent pas de PAC-A et sont pourtant indiquées dans le confort urinaire : aucune étude scientifique n'a montré un quelconque intérêt de la canneberge *Vaccinium oxycoccus* dans le traitement des infections urinaires. (141) Enfin, les compléments alimentaires à deux prises par jour, offrant une 36 mg de PAC-A (mesure effectuée avec la méthode DMAC) doivent être privilégiés, selon les conclusions tirées des analyses précédentes.

Lors de la délivrance, le pharmacien rappelle les posologies et durée de traitement mais insiste surtout sur le confort que ces compléments alimentaires peuvent apporter. Un patient convaincu sera un patient plus observant.

Ainsi, en proposant un complément alimentaire à base de canneberge d'Amérique, le pharmacien remplit son rôle dans la lutte contre l'abus d'utilisation des antibiotiques et le problème actuel des bactéries résistantes aux antibiotiques qui en découle.

4.3. Thérapies complémentaires

Les traitements complémentaires sont mis à disposition du pharmacien d'officine dans le traitement préventif ou dès les premiers symptômes d'un épisode d'infection urinaire,

notamment les cystites aiguës simples ou récidivantes de l'adulte. Ils rassemblent des plantes, des huiles essentielles ou souches homéopathiques qui disposent de propriétés intéressantes pour lutter contre les bactéries et faciliter leur élimination. Les probiotiques, en plein essor, peuvent aussi être associés afin de rééquilibrer les flores vaginale et urétrale. Enfin, le D-mannose, présent dans certains compléments alimentaires, semble être intéressant pour compléter l'action de la canneberge.

4.3.1. Phytothérapie

La phytothérapie est une médecine douce basée sur l'utilisation des propriétés pharmacologiques des molécules contenues dans les plantes. (142) Elle est utilisée depuis de nombreuses années et englobent des remèdes bien connus, distribués sous plusieurs familles de produits : les plantes médicinales en vrac, les médicaments à base de plantes ou les compléments alimentaires fabriqués industriellement. Elle connaît un véritable engouement depuis quelques années (Figure 17).

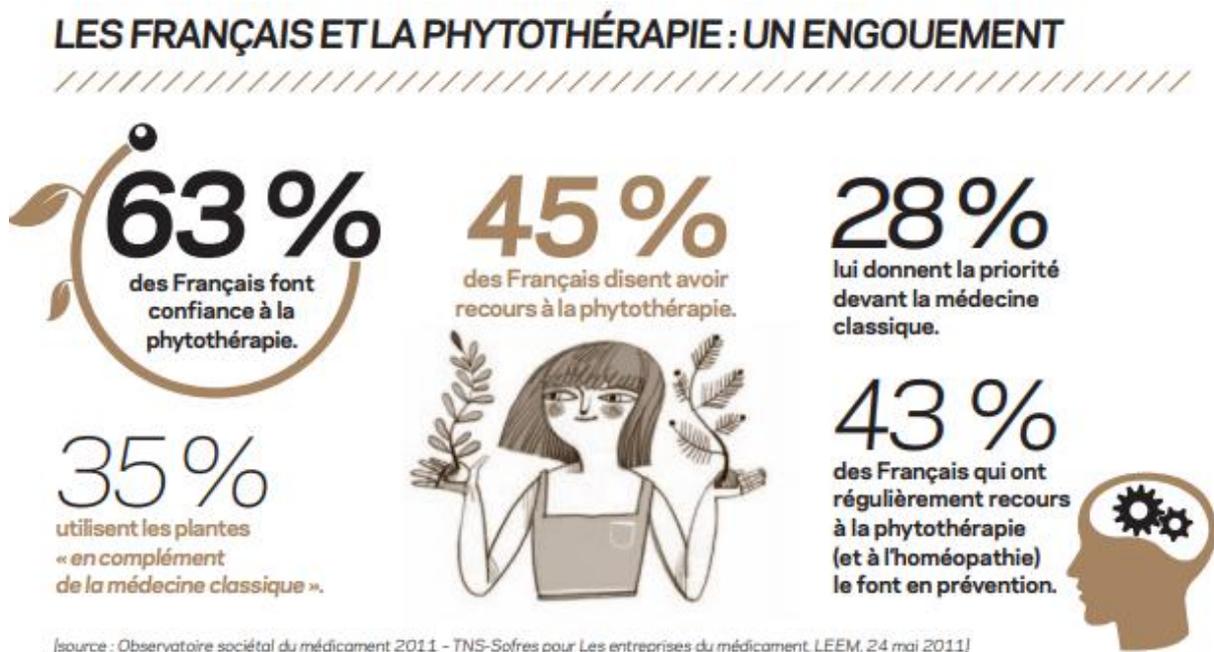


Figure 17 : Les Français et la phytothérapie, un engouement (143)

Le choix du pharmacien se porte le plus souvent sur les compléments alimentaires. Sous forme de gélules ou d'ampoules, ils offrent une facilité de prise et une meilleure observance,

contrairement aux plantes distribuées en vrac. La durée de traitement sera de 5 à 7 jours. Si les symptômes persistent, une consultation médicale sera indispensable.

Le tableau ci-dessous (Tableau 19) décrit les deux plantes couramment conseillées dans le traitement des infections urinaires. Elles présentent un effet antibactérien.

D'autres plantes aux propriétés diurétiques se voient souvent associées en cas d'infection urinaire. Elles semblent augmenter le volume des urines et empêchent, en partie, les bactéries d'adhérer aux parois des voies urinaires en maintenant un flux quasi constant d'urine. Pour qu'elles démontrent une efficacité, l'ingestion d'une grande quantité de liquide (2 litres) est indispensable. L'usage des plantes diurétiques repose sur la tradition. En effet, l'activité diurétique de l'orthosiphon, du pissenlit, des baies de genévrier ou de la prêle des champs a été confirmée chez l'animal. A ce jour, aucune étude clinique n'a toutefois démontré leur efficacité chez l'homme. Plusieurs essais cliniques ont montré les propriétés diurétiques des feuilles d'orties et du solidago. Malheureusement, ces études ont été menées sans placebo : leurs résultats, bien que favorables à cet effet diurétique, sont entachés d'incertitude. (144)

Tableau 19 : Description des plantes indiquée dans le confort urinaire (145,146)

Nom commun	Nom latin	Partie utilisée	Propriétés	Remarque
Bruyère commune	<i>Calluna vulgaris</i>	Sommités fleuries	Antispasmodique Diurétique Antimicrobienne	
Busserole	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Feuille	Astringente Antiseptique bactériostatique urinaire Diurétique	Coloration possible brun-vert des urines <u>Effets indésirables (EI)</u> : Nausées et vomissements <u>Contres indications (CI)</u> : Femme enceinte (effet ocytotique) ou allaitante Enfant < 12 ans Insuffisance rénale (IR)

4.3.2. Aromathérapie

L'aromathérapie est une méthode naturelle basée sur l'utilisation d'huiles essentielles. Ces dernières ont une composition complexe, riche en molécules actives et donc de nombreuses propriétés. Quelques précautions d'emploi sont à respecter concernant leur utilisation. Les huiles essentielles sont contre indiquées chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez les enfants de moins de 7 ans. Les patients asthmatiques ou épileptiques ne peuvent pas non plus utiliser ces traitements.

Les huiles essentielles présentent différentes voies d'administration : cutanée, orale ou diffusion. Les doses et contre-indications propres à chacune d'entre elles doivent être respectées. En cas d'utilisation cutanée, un test de tolérance est préférable. Les huiles essentielles ne doivent en aucun cas être appliquées dans les yeux, sur les paupières ou dans le conduit auditif. Certaines sont qualifiées de dermocaustiques, elles doivent être diluées dans une huile végétale avant application. Après toute application cutanée, il est recommandé de se laver les mains. Leur diffusion continue est déconseillée.

Les huiles essentielles contenant des phénols, de l'aldéhyde cinnamique, des monoterpènes et des sesquiterpénols sont recherchées pour leur propriétés anti-infectieuses. Les huiles essentielles contenant des esters aromatiques sont quant à elles utilisées pour leur côté antalgique, antispasmodique. (118)

Les phénols (HE Thym à thymol, d'origan et de sarriette) sont des antiseptiques puissants (large spectre antibactérien) employés pour leur activité bactéricide, antifongique, antivirale et antiparasitaire. Ils nécessitent de nombreuses précautions d'emploi. L'usage externe est déconseillé puisqu'ils sont dermocaustiques et irritants des muqueuses. L'usage interne doit être de courte durée et associé à des huiles qualifiées d'hépatoprotectrices comme le citron (*Citrus limonum*) ou le romarin (*Rosmarinus officinalis*) car les phénols sont hépatotoxiques.

L'aldéhyde de cinnamique (HE de cannelle) possède une action anti-infectieuse à large spectre. Pour les mêmes raisons que les phénols, l'utilisation en voie externe est à proscrire.

Les monoterpènes (HE de tea tree, de palmarosa, de genièvre) ont une activité anti-infectieuse similaire à celle des phénols mais ont l'avantage d'être moins toxiques. Leur utilisation par voie orale, cutanée ou en diffusion est possible.

Les sesquiterpénols (HE de santal) sont moins anti-infectieux que les monoterpénols mais ont des propriétés toniques, stimulantes et hépatoprotectrices.

Les esters aromatiques (HE de gaulthérie) ont des propriétés antispasmodiques, antalgiques et anti-inflammatoire. Leur utilisation ne s'effectue que par voie cutanée. (118,147)

Devant cette panoplie d'huiles essentielles, le pharmacien est libre d'établir son protocole de soin et de conseiller les huiles essentielles de manière unitaire ou associée. Il peut également choisir une spécialité formant un complexe d'HE (Tableau 20).

Tableau 20 : Proposition de traitement à base d'huiles essentielles (148,149)

Huile essentielle seule	Complexe d'huiles essentielles
<p>HE de tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>)</p> <p><u>Posologie :</u></p> <p><u>Voie orale :</u> 1 à 2 goutte (s) sur un support neutre, 3 à 4 fois par jour</p> <p>Dose maximale : 2 gouttes par prise, 8 gouttes par jour</p> <p><u>Voie cutanée :</u> 2 gouttes 3 fois par jour en dilution dans une huile végétale, telle que l'huile d'amande douce</p>	<p>Capsules Confort urinaire, laboratoire Phytosunaroms</p>  <p><u>Composition :</u></p> <p>HE de sarriette, HE de thym à thymol et HE de genièvre (activité anti-infectieuse)</p> <p>HE de romarin 1.8, genièvre (activité hépatoprotectrice)</p> <p><u>Posologie :</u></p> <p>Prendre 2 capsules matin, midi et soir avant le repas pendant 5 jours.</p> <p>A renouveler si nécessaire</p>

Le pouvoir antimicrobien des huiles essentielles est aujourd'hui reconnu dans la littérature. Il peut être utilisé simultanément avec un traitement antibiotique. C'est du moins ce que révèle une étude de 2011 dans laquelle l'huile essentielle de coriandre (*Coriandrum sativum*), connue pour ses propriétés antibactériennes contre les bactéries à Gram positif et négatif, agissant en

synergie avec des antibiotiques conventionnels (tétracycline, gentamicine, ciprofloxacine) sur les bactéries. (150) Les résultats démontrent que cette combinaison permet de réduire la dose efficace et les effets secondaires de l'antibiotique.

L'aromathérapie est donc conseillée en cas d'épisode infectieux. La durée de traitement sera de 5 à 7 jours. Il ne doit pas être utilisé au long cours, sinon, l'instauration d'une fenêtre thérapeutique est nécessaire. Elle consiste à arrêter le traitement quelques jours afin de ne pas diminuer son efficacité par un phénomène d'accoutumance.

4.3.3. Homéopathie

L'homéopathie repose sur le principe de similitude, qui consiste à donner à dose infinitésimale la substance produisant à forte dose les symptômes observés chez un patient. (151)

A l'officine, le conseil homéopathique dans le traitement de l'infection urinaire infectieuse repose sur le sérum anti colibacillaire. Il s'agit d'un sérum provenant d'animaux présentant des antitoxines d'*Escherichia coli*. (152) Il peut être utilisé en traitement de crise ou en traitement préventif :

- Traitement de crise (peut être utilisé chez la femme enceinte)
 - o Sérum anti colibacillaire 4 CH : 1 ampoule ou 5 granules 3 fois par jour pendant 48 heures puis 2 fois par jour pendant 5 jours, espacer selon amélioration (ESA) ;
- Traitement préventif :
 - o Une dose de colibacillinum 9 CH : 1 dose tous les 15 jours pendant 3 mois.

A celui-ci, d'autres souches sont associées en traitement symptomatologique (Tableau 21). La durée de traitement sera donc adaptée à la manifestation des symptômes. (153,154)

Tableau 21 : Souches homéopathiques utilisées dans le traitement des IU (153-154)

Symptômes	Souche homéopathique	Posologie
Brûlures violentes, avant, pendant ou après les mictions, et lorsque ces dernières sont fréquentes et de faible quantité	<i>Cantharis vesicatoria</i>	Tube granule 9 CH : 5 granules de chaque, en alternance avec <i>Mercurius corrosivus</i> , ESA
Manifestations plus intenses qu'avec <i>Cantharis vesicatoria</i> , avec des brûlures violentes et urines peu abondantes	<i>Mercurius corrosivus</i>	Tube granule 4 ou 5 CH : 5 granules de chaque, en alternance avec <i>Cantharis vesicatoria</i> , ESA
Urines très foncées, plus ou moins sanguinolentes, associées à des brûlures lors des mictions	<i>Terebenthina</i>	Tube granule 5CH : 5 granules 4 à 5 fois par jour pendant 3 jours
Urines troubles et malodorantes	<i>Formica rufa</i>	Tube granule 5 CH : 3 granules 3 fois par jour pendant 3 jours
Infections urinaires liées à l'activité sexuelle Douleurs calmées pendant la miction ou Infection urinaire non bactérienne	<i>Staphysagria</i>	1 dose 9 CH, 1 dose 15 CH puis 1 dose 30 CH à 8 heures d'intervalle Ou Tube granule 5 CH : 3 granules 3 fois par jour

Le traitement homéopathique présente l'avantage de n'avoir ni effet indésirable ni contre-indication. Il peut être conseillé à tout âge et utilisé chez la femme enceinte. Quelle qu'en soit la forme (granules ou doses), il est à laisser fondre sous la langue et s'effectue à distance de la prise des repas, du tabac, du café ou de la menthe. Les granules et les doses globules sont à base de saccharose et de lactose. Les gouttes buvables et les ampoules contiennent de l'alcool et sont donc réservées à l'adulte. (152)

Malgré les controverses, le traitement homéopathique bénéficie encore d'une base de remboursement par la sécurité sociale de 30 %. Il est important de remarquer que l'efficacité des traitements homéopathiques fait débat depuis plusieurs années. Certains scientifiques le considérant comme un effet placebo, certains patients préféreront se tourner vers une autre thérapeutique. (155)

4.3.4. Probiotiques

Les probiotiques ont été définis en juillet 2002 par la *Food and Agriculture Organization* (FAO) des Nations Unies et l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». (156) Très en vogue sur le marché, ils sont disponibles sous forme de compléments alimentaires et suscitent de nombreuses interrogations de la part des patients.

Ils peuvent être administrés en complément d'une antibiothérapie mais seront surtout à conseiller chez les patientes souffrant de cystites récurrentes, qui à chaque épisode infectieux se voient dans l'obligation de suivre une cure d'antibiothérapie. Cette dernière détruit à la fois les bactéries pathogènes et les bactéries bénéfiques, avec pour conséquence un déséquilibre du microbiote : augmentation des taux de colonisation d'*E. coli* et diminution des lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène antiseptique. Cela représente un facteur de risque de récurrence et un cercle vicieux s'établit alors chez ces patientes.

Les probiotiques ont montré un réel intérêt puisqu'ils permettent de rééquilibrer le microbiote, de constituer une barrière de protection contre les germes pathogènes et de participer au développement et au bon fonctionnement du système immunitaire et diminuer ainsi les risques d'infection. (157–159) Les plus courants sont des bactéries lactiques : des lactobacilles (genre *Lactobacillus*), qui constituent 95 % du microbiote uro-génital, et des bifidobactéries (genre *Bifidobacterium*). Parmi les lactobacilles utiles, sont indiqués en cas d'infections urinaires :

- *Lactobacillus crispatus* : producteur de peroxyde d'hydrogène, il se fixe facilement aux parois vaginales et empêche l'adhérence des pathogènes aux cellules de la muqueuse. Cela réduit les récurrences d'infections urinaires (160,161) ;

- *Lactobacillus acidophilus* : producteur d'acide lactique, il contribue au maintien du pH acide au niveau du vagin ;
- *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus reuteri* : Action complémentaire contre les bactéries pathogènes, également contre *Candidas albicans*. (118)

L'un des derniers compléments alimentaires à base de probiotiques mis sur le marché, Cystalia®, contient *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus rhamnosus*. Tous deux ont fait preuve de leur efficacité. L'étude *in vitro* Mogna teste 20 souches bactériennes probiotiques (4 *Bifidobacterium*, 14 *Lactobacillus* et 2 *Streptococcus*) contre 5 souches d'*E.coli*. Les résultats démontrent l'intérêt thérapeutique de 2 souches, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus plantarum* à l'encontre du pathogène. (162) L'effet de *Lactobacillus plantarum* a également fait l'objet d'une évaluation expérimentale, à la fois dans le traitement curatif et dans la prévention des IU. Cette étude *in vivo* est réalisée sur des souris femelles immunodéprimées auxquelles une dose d'*E. coli* a été inoculée. Ces dernières sont divisées en 5 groupes (Probiotiques contrôle ; traitement curatif ; traitement préventif ; infection ; témoin sain). Les conclusions tirées des résultats de cette étude montrent l'intérêt d'utiliser un traitement préventif à base de *Lactobacillus plantarum* pour prévenir l'IU et l'inflammation. Dans le traitement curatif, l'intensité de l'inflammation serait diminuée. (163)

Les probiotiques sont également employés dans d'autres domaines comme les allergies et les troubles intestinaux par exemple.

Indiqués à tout âge, ils peuvent être utilisés par la femme enceinte ou allaitante. Différents traitements sont disponibles sous la forme d'ovules, de gélules vaginales (application locale) ou sous forme de gélules (voie orale). Le pharmacien conseille pour les gélules orales, une prise au moment des repas avec une alimentation tiède. La chaleur peut détériorer les probiotiques qui sont des organismes vivants. La durée de traitement établie est d'un mois, renouvelable si besoin.

Il est important de remarquer que parmi les thérapies complémentaires, les probiotiques représentent le conseil le plus onéreux pour le patient.

4.3.5. Autre : le D-mannose

Le D-mannose est une substance naturelle normalement présente dans l'organisme humain. Il peut également être retrouvé dans certains fruits en très faible quantité. Ce sucre simple est excrété sous sa forme initiale dans les urines puisqu'il n'est pas assimilé par l'organisme. (164)

Son mécanisme d'action est bien documenté : il inhibe l'adhérence des bactéries *E. coli* aux cellules uroépithéliales grâce à des récepteurs semblables aux récepteurs glycoprotéiniques de l'uroépithélium (Figure 18).

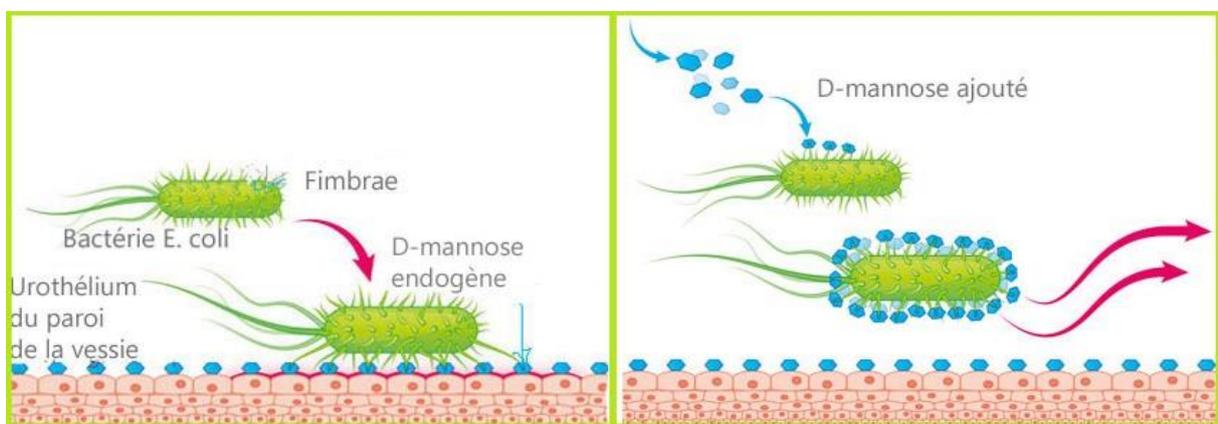


Figure 18 : Mécanisme d'action du D-mannose (164)

Ce phénomène rappelle le mécanisme d'action des PAC A de la canneberge d'Amérique. La différence se trouve au niveau des récepteurs. En effet, le D-mannose s'adresse aux récepteurs des fimbriae de type 1, alors que les PAC A saturer les récepteurs des fimbriae de type P. Cela laisse penser que les deux traitements sont complémentaires et augmentent les chances d'éliminer les germes par le flux urinaire s'ils sont combinés. Aucune étude comparative entre D-mannose et canneberge n'a toutefois pu être retrouvée.

L'efficacité du D-mannose a été démontrée dans une étude clinique randomisée menée en 2014 par Kranjcec *et al.* (165) Après un traitement par antibiotique pour un épisode de cystite, 308 femmes sujettes aux infections urinaires récidivantes sont divisées en 3 groupes : un groupe témoin, un groupe consommant quotidiennement 2 g de D-mannose pendant 6 mois et un dernier consommant quotidiennement 50 mg de nitrofuratoïne pendant 6 mois. Les résultats obtenus font état d'un risque de récurrence d'IU diminué de 45 % dans les groupes 2 et 3. Le D-mannose est donc aussi efficace que les antibiotiques tout en présentant moins

d'effets indésirables (quelques épisodes de diarrées) que la nitrofurantoïne (diarrhée, nausée, rash cutanée, céphalée, brûlures vaginales).

Le D-mannose constitue donc une alternative intéressante aux antibiotiques pour prévenir et traiter les infections urinaires simples à *E. coli*, sans effet secondaire majeur rapporté. Malheureusement aucune étude n'a encore été réalisée à ce jour concernant la dose efficace de D-mannose. Quelques publications conseillent une dose de 2 à 3 g de D-mannose quotidienne pour obtenir l'effet souhaité. (119,164)

Femmanose® est le produit le plus connu en officine, disponible sur le marché. Il s'agit d'un dispositif médical. Il est indiqué pour le traitement (3 sachets par jour du 1er au 3ème jour puis 2 sachets par jour les 4ème et 5ème jours) ou pour prévenir les récurrences (1 sachet par jour). (166)

5. Conclusion

Employée depuis de nombreuses années dans le traitement des infections urinaires, la canneberge d'Amérique *Vaccinium macrocarpon* divise. Les études scientifiques sont nombreuses mais ne permettent pas une conclusion unanime. L'analyse de ces dernières a permis de mettre en évidence les principaux facteurs responsables de ce désaccord, lacunes méthodologiques, manque de standardisation. La richesse en PAC-A offrant l'effet d'inhibition de l'adhésion d'*Escherichia coli* aux cellules uroépithéliales est quant à elle confirmée.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge des IU actualisées reposent sur l'usage d'antibiotiques soulevant un problème de santé publique : le développement croissant de bactéries multi-résistantes (BMR) aux antibiotiques. La canneberge d'Amérique se présente comme une alternative thérapeutique naturelle intéressante, avec de nombreux avantages. Elle est efficace contre les BMR, peut être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante, et présente peu d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Elle offre le bénéfice d'espacer les épisodes infectieux. Elle fait d'ailleurs partie des recommandations de la HAS dans le traitement prophylactique des IU récidivantes. De plus, elle permet de diminuer les symptômes en cas d'IU et semble donc pouvoir être conseillée dans le traitement curatif.

Les compléments alimentaires à base de canneberge sont nombreux en officine. Certains sont destinés au traitement d'un épisode infectieux dès l'apparition des premiers symptômes, d'autres limitent le risque de récidives. Un apport de 36 mg de PAC-A mesurés par la méthode DMAC de l'espèce *Vaccinium macrocarpon* semblent indispensables. Malheureusement aucune notion de durée de traitement n'est connue à ce jour.

Les cas de comptoir relatifs aux IU sont fréquents. Pour chacun, la réponse du pharmacien est adaptée et enrichie grâce aux nombreuses connaissances qu'apporte cet écrit. Dans un premier temps, de multiples conseils sont énoncés. Dans un second temps, un traitement à base de canneberge d'Amérique peut être choisi, associé ou non à d'autres thérapies complémentaires. Nombreuses, ces dernières permettent une meilleure efficacité en augmentant le pouvoir antimicrobien et/ou le flux urinaire. Ces méthodes naturelles, en plein essor, obtiennent un franc succès auprès des patients.

Bibliographie

1. Microbiologie médicale [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/>
2. Courte Leçon d'anatomie [Internet]. Site de incontineurinaire ! [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <http://incontineurinaire.jimdo.com/ne-choisissez-pas-la-fuite/courte-leçon-d-anatomie/>
3. Cours 1 : Anatomie du système urinaire - Cloudschool [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cloudschool.org/activities/ahFzfmNsb3Vkc2Nob29sLWFwcHI5CxlEVXNlchiAgIDA1P-cCgwLEgZDb3Vyc2UYgICAgIDyiAoMCxIQWN0aXZpdHkYgICAgMCInQoMogEQNTcyODg4NTg4Mjc0ODkyOA>
4. Pak J, Pu Y, Zhang Z-T, Hasty DL, Wu X-R. Tamm-Horsfall Protein Binds to Type 1 Fimbriated Escherichia coli and Prevents E. coli from Binding to Uroplakin Ia and Ib Receptors. *J Biol Chem.* 30 mars 2001;276(13):9924-30.
5. John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - La protéine de Tamm-Horsfall [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/la_proteine_de_tamm_horsfall_50749/article.phtml
6. Caron F. Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. /data/revues/0399077x/v0033i09/03001483/ [Internet]. [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/17585>
7. Bertholom C. Épidémiologie des infections urinaires communautaires et nosocomiales. *Datarevues09925945v27i541-542S0992594516301167* [Internet]. 2 mai 2016 [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1051407>
8. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
9. Caron F. Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. *Médecine Mal Infect.* 1 sept 2003;33(9):438-46.
10. Gamé X, Rischmann P, Arnal J-F, Malavaud B. Rôle des estrogènes sur la physiologie et la physiopathologie du bas appareil urinaire. *Prog En Urol.* 1 juin 2013;23(8):502-10.
11. Netgen. Infection urinaire de l'adulte [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-292/Infection-urinaire-de-l-adulte#rb2>
12. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* août 2010;7(8):430-41.

13. nous M de l'Urologie : C. Reflux vésico-urétéral chez l'adulte (traitement endoscopique du) [Internet]. 2018 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/reflux-vesico-ureteral-chez-ladulte-traitement-endoscopique-du>
14. Caron F. Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. Médecine Mal Infect. 1 sept 2003;33(9):438-46.
15. v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf
16. Masson E. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1230469/pdf/practice-guidelines-for-the-management-of-adult-co>
17. infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
18. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires : ce qui a changé en pratique [Internet]. VIDAL. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15292/strategies_therapeutiques_dans_les_infections_urinaires_ce_qui_a_change_en_pratique/
19. v1-fm_cystite-femme_enceinte_cd-151116.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite-femme_enceinte_cd-151116.pdf
20. Ifergan J, Pommier R, Brion M-C, Glas L, Rocher L, Bellin M-F. Imagerie des infections du haut appareil urinaire. /data/revues/22115706/v93i6/S2211570612001403/ [Internet]. 21 juin 2012 [cité 20 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/733580>
21. Bourquia A. UN EXAMEN SIMPLE ET TRÈS UTILE. :3.
22. Dépistage de l'infection urinaire par la bandelette urinaire [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.efurgences.net/seformer/cours/breves/203-bandelette.html>
23. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79098/>
24. Utiliser_une_cellule_de_Malassez.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://lycee-etienne-oehmichen.fr/contenu/discipline/svt/01_Pour_Observation2/Utiliser_une_cellule_de_Malassez.pdf

25. Le Comptage Cellulaire [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ozyme.fr/ressources/cyberlettres/techozyme/techozyme34-comptage-cellulaire.asp>
26. Comment se préparer à l'ECBU et lire ses résultats ? [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/analyse/preparer-ecbu-lire-resultats>
27. Netgen. Traitement des infections urinaires simples : impact des résistances antibiotiques croissantes dans la communauté [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-338/Traitement-des-infections-urinaires-simples-impact-des-resistances-antibiotiques-croissantes-dans-la-communaute>
28. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : « E. coli entérohémorragiques (EHEC) » - septembre 2011 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/fiche-de-description-de-danger-biologique-transmissible-par-les-aliments-e-coli-0>
29. Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques - ScienceDirect [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210654517300030>
30. Anastay M, Lagier E, Blanc V, Chardon H. Épidémiologie des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) chez les entérobactéries dans un hôpital du sud de la France, 1999–2007. /data/revues/03698114/v61i2/S036981141200020X/ [Internet]. 20 avr 2013 [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/802876>
31. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention - EM|consulte [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/849084>
32. Philippon A, Arlet G. Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. /data/revues/03698114/v60i2/S0369811411001775/ [Internet]. 3 avr 2012 [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/703964>
33. Doublet J-D. À propos des recommandations actualisées pour le diagnostic et l'antibiothérapie des infections urinaires bactériennes de l'adulte. /data/revues/1761676X/v25i4/S1761676X15000528/ [Internet]. 26 nov 2015 [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1017853>
34. Butel M, Doléans-Jordheim A. Infections urinaires (IU) communautaires chez l'adulte. :5.
35. v1-fm_pyelonephrite_aigue_femme-171116.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_pyelonephrite_aigue_femme-171116.pdf
36. Caron F, Galperine T, Fleteau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018;48(5):327-58.

37. 2014-infections_urinaires-long.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf
38. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary Tract Infection in Male Veterans: Treatment Patterns and Outcomes. *JAMA Intern Med.* 14 janv 2013;173(1):62-8.
39. Arnal B, Bureau L, Jeune RI. La canneberge d'Amérique, propriétés et indications. *Phytothérapie.* 1 avr 2008;6(2):129-32.
40. Shaheen G, Ahmad I, Mehmood A, Akhter N, Usmanghani K, Shamim T, et al. Monograph of *Vaccinium macrocarpon*. *J Med Plants Res.* 16 oct 2011;5(22):5340-6.
41. Goetz P, Ghedira K. *Vaccinium macrocarpon* Ait. (Ericaceae): Canneberge à gros fruits. In: Goetz P, Ghedira K, éditeurs. *Phytothérapie anti-infectieuse* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2012 [cité 6 mai 2019]. p. 235-46. (Collection *Phytothérapie Pratique*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0058-5_13
42. Chase MW, Christenhusz MJM, Fay MF, Byng JW, Judd WS, Soltis DE, et al. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Bot J Linn Soc.* 1 mai 2016;181(1):1-20.
43. Universalis E. ÉRICALES [Internet]. *Encyclopædia Universalis.* [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/ericales/>
44. Canneberge [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.guide-phytosante.org/autres-soins/canneberge/>
45. Services publics et Approvisionnement Canada D générale des services intégrés. La culture des canneberges / [par] I.V. Hall, R.A. Murray, C.R. Blatt, C.L. Lockhart, R.W. Delbridge, G.W. Wood et C.J.S. Fox. : A53-1282/1981F-PDF - Publications du gouvernement du Canada - Canada.ca [Internet]. 2002 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://publications.gc.ca/site/fra/464673/publication.html>
46. Production de canneberges [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cannebergesatoka.com/production>
47. Bruyère F. Utilisation de la canneberge dans les infections urinaires récidivantes. /data/revues/0399077X/00360007/06001235/ [Internet]. [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/51110>
48. Les mycorhizes éricoïdes : état de l'art et application [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://prodinra.inra.fr/?locale=es#!ConsultNotice:256928>
49. Canneberge à gros fruits. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Canneberge_%C3%A0_gros_fruits&oldid=153601138

50. Achat S. Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques [Internet] [thesis]. Avignon; 2013 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013AVIG0248>
51. Les Définitions Santé | Futura Santé [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/>
52. Sanoner P, BOCHARD V, CHARISSOU L, LASTIQUE B, JACOB M, THOMAS P. Extrait de canneberge utile dans le traitement et la prévention des infections urinaires [Internet]. EP2858654B1, 2016 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/EP2858654B1/fr>
53. Lavigne J-P, Bourg G, Botto H, Sotto A. Cranberry (Vaccinium macrocarpon) et infections urinaires : étude et revue de la littérature. /data/revues/03698114/00550008/07001277/ [Internet]. 5 nov 2007 [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/66880>
54. catalog_polyphenol_np_final[1].pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: http://www.biolinks.co.jp/pdf/catalog_polyphenol_np_final%5B1%5D.pdf
55. Acide benzoïque. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_benzo%C3%AFque&oldid=153212537
56. Polyphenols | Bio Flavonoids | Flavanols | Polyphenolic Natural Products [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.opc-1-2-3.com/polyphenol-classification.html>
57. Le dosage des proanthocyanidines (PAC) de cranberry dans les compléments alimentaires : enjeux et derniers développements 1 - PDF [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/62485693-Le-dosage-des-proanthocyanidines-pac-de-cranberry-dans-les-complements-alimentaires-enjeux-et-derniers-developpements-1.html>
58. Flavonol. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Flavonol&oldid=146054624>
59. Flavan-3-ol. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Flavan-3-ol&oldid=153376905>
60. Anthocyane. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anthocyane&oldid=156372396>
61. Lowe FC, Fagelman E. Cranberry juice and urinary tract infections: what is the evidence? *Urology*. mars 2001;57(3):407-13.
62. Jones GW, Richardson LA, Uhlman D. The invasion of HeLa cells by *Salmonella typhimurium*: reversible and irreversible bacterial attachment and the role of bacterial motility. *J Gen Microbiol*. déc 1981;127(2):351-60.
63. Magnusson KE. Hydrophobic interaction--a mechanism of bacterial binding. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1982;33:32-6.

64. adhésion e coli aux parois urothéliales - Recherche Google [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=adh%C3%A9sion+e+coli+aux+parois+uroth%C3%A9liales&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi8gZWYxobiAhVGUBoKHQtwAcoQ_AUIDigB&biw=1600&bih=740#imgrc=HilB7xaWf6E38M:
65. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R, et al. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic Escherichia coli: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci.* nov 2001;114(Pt 22):4095-103.
66. Dodson KW, Jacob-Dubuisson F, Striker RT, Hultgren SJ. Outer-membrane PapC molecular usher discriminately recognizes periplasmic chaperone-pilus subunit complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 avr 1993;90(8):3670-4.
67. Urinary tract infections revisited - *Kidney International* [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)52462-9/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)52462-9/abstract)
68. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol.* mai 1984;131(5):1013-6.
69. Bruyère F. Utilisation de la canneberge dans les infections urinaires récidivantes. /data/revues/0399077X/00360007/06001235/ [Internet]. [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/51110>
70. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios.* 1988;55(224-225):173-81.
71. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli in vitro - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942299005737?via%3Dihub>
72. mécanisme d'action des PAC sur e coli - Recherche Google [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?biw=1600&bih=740&tbm=isch&sa=1&ei=VvzPXP-VL87IaMm4kbAM&q=m%C3%A9canisme+d%27action+des+PAC+sur+e+coli&oq=m%C3%A9canisme+d%27action+des+PAC+sur+e+coli&gs_l=img.3...7711.15041..15305...0.0..0.121.3089.35j2.....1....1..gws-wiz-img.....35i39j0i8i30j0i24.o2eEt4fZxWY#imgrc=TtuWgaRnYiEfHM:
73. 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.* avr 2008;14(4):350-5.
74. Bruyère F, Boiteux J-P, Sotto A, Karsenty G, Bastide C, Guy L, et al. Les traitements anti-infectieux non médicamenteux en urologie.

/data/revues/11667087/v23i15/S1166708713006684/ [Internet]. 30 oct 2013 [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/847387>

75. 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*. 14 avr 2010;10:94.
76. Allais D. La canneberge d'Amérique. *Actual Pharm*. 1 janv 2009;48(481):53-5.
77. NUT2003sa0056.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2003sa0056.pdf>
78. NUT2003sa0352.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2003sa0352.pdf>
79. NUT2004sa0214.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2004sa0214.pdf>
80. NUT2005sa0171.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0171.pdf>
81. NUT2006sa0256.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0256.pdf>
82. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to proanthocyanidins from cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) fruit and defence against bacterial pathogens in the lower urinary tract (ID 1841, 2153, 2770, 3328), "powerful protectors of our gums" (ID 1365), and "heart health" (ID 2499) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2011;9(6):2215.
83. NUT2010sa0214.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0214.pdf>
84. Cranberries for preventing urinary tract infections [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: /CD001321/RENAL_cranberries-for-preventing-urinary-tract-infections
85. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to proanthocyanidins in Urell® and reduction of bacterial colonisation of the urinary tract by inhibition of the adhesion of P-fimbriated *E. coli* to uroepithelial cells pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2013;11(7):3326.
86. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to CranMax® and reduction of the risk of urinary tract infection by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2014;12(5):3657.
87. Bourlioux P. De quelles alternatives notre arsenal thérapeutique anti-infectieux dispose-t-il face aux bactéries multi-résistantes ? *Ann Pharm Fr*. mai 2013;71(3):150-8.

88. Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection? - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268913>
89. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2012;10:CD001321.
90. McMurdo MET, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 2009;63(2):389-95.
91. Sengupta K, Alluri KV, Golakoti T, Gottumukkala GV, Raavi J, Kotchrlakota L, et al. A Randomized, Double Blind, Controlled, Dose Dependent Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Proanthocyanidin Standardized Whole Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) Powder on Infections of the Urinary Tract [Internet]. *Current Bioactive Compounds*. 2011 [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/73628/article>
92. Panchev P, Slavov C, Mladenov D, Georgiev M, Yanev K, Paskalev E, et al. [A multicenter comparative observation on the effectiveness and the rapidness of the effect of Cystostop Rapid versus antibiotic therapy in patients with uncomplicated cystitis]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2012;51(7):49-55.
93. Shaheen G, Usmanghani K, Nazar H, Akhtar N. Clinical evaluation of herbal coded formulation Cran-off to Urixin in the treatment of urinary tract infection. *Pak J Pharm Sci*. mars 2015;28(2):557-9.
94. Deyra B, Ait Abdellah S, Leblanc A. Cystite et conseil officinal : intérêt d'un produit de phytothérapie associant des extraits de piloselle, de canneberge et d'orthosiphon. *Phytothérapie*. 1 oct 2016;14(5):321-4.
95. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol*. 2017;198(3):614-21.
96. 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*. 29 nov 2011;4:522.
97. de Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *Int J Mol Sci*. 27 mai 2015;16(6):12119-30.
98. Dugoua J-J, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin*. 2008;15(1):e80-86.
99. 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*. août 2005;174(2):590-4; quiz 801.

100. Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology*. janv 2001;57(1):26-9.
101. NUT2010sa0214.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0214.pdf>
102. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2012;10:CD001321.
103. NUT2010sa0214.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2010sa0214.pdf>
104. Shmueli H, Burger O, Neeman I, Yahav J, Samra Z, Niv Y, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to the antiadhesion activity of a high-molecular-weight constituent of cranberry. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 déc 2004;50(4):231-5.
105. 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*. avr 2005;10(2):139-45.
106. Philip N, Walsh LJ. Cranberry Polyphenols: Natural Weapons against Dental Caries. *Dent J*. 1 mars 2019;7(1).
107. Philip N, Bandara HMHN, Leishman SJ, Walsh LJ. Effect of polyphenol-rich cranberry extracts on cariogenic biofilm properties and microbial composition of polymicrobial biofilms. *Arch Oral Biol*. 1 juin 2019;102:1-6.
108. Alshaibani D, Zhang R, Wu VCH. Antibacterial characteristics and activity of *Vaccinium macrocarpon* proanthocyanidins against diarrheagenic *Escherichia coli*. *J Funct Foods*. 1 déc 2017;39:133-8.
109. Pourmasoumi M, Hadi A, Najafgholizadeh A, Joukar F, Mansour-Ghanaei F. The effects of cranberry on cardiovascular metabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* [Internet]. 11 avr 2019 [cité 24 mai 2019];0(0). Disponible sur: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(19\)30158-X/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(19)30158-X/abstract)
110. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. *Br J Nutr*. août 2006;96(2):357-64.
111. Chanu B. Douleurs musculaires survenant sous un traitement par statines. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 1 oct 2017;2017(261):19-20.
112. Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20467>
113. Narayansingh R, Hurta RA. Cranberry extract and quercetin modulate the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and I κ B α in human colon cancer cells. *J Sci Food Agric*. 2009;89(3):542-7.

114. Thimóteo NSB, Iryioda TMV, Alfieri DF, Rego BEF, Scavuzzi BM, Fatel E, et al. Cranberry juice decreases disease activity in women with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 1 avr 2019;60:112-7.
115. Smith TJ, Karl JP, Wilson MA, Whitney CC, Barrett A, Farhadi NF, et al. Glycaemic regulation, appetite and ex vivo oxidative stress in young adults following consumption of high-carbohydrate cereal bars fortified with polyphenol-rich berries. *Br J Nutr*. mai 2019;121(9):1026-38.
116. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
117. Vernhet A, Licznar-Fajardo P, Jumas-Bilak E. Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine ? *Actual Pharm*. 1 mai 2016;55(556):37-40.
118. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. *Actual Pharm*. 31 janv 2017;56:39-41.
119. Dalibon P. Cystites : une prise en charge adaptée pour prévenir la pharmacorésistance. /data/revues/05153700/v54i542/S0515370014004297/ [Internet]. 15 janv 2015 [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/951000>
120. Santé et dérives sectaires | Miviludes [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.derives-sectes.gouv.fr/publications-de-la-miviludes/guides/sant%C3%A9-et-d%C3%A9rives-sectaires>
121. R%C3%A9gime+juridique.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/155390/765191/version/2/file/R%25C3%25A9gime%2Bjuridique.pdf>
122. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
123. Règlement (UE) n o 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n o 1924/2006 et (CE) n o 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n o 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32011R1169 nov 22, 2011. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj/fra>
124. Règlement (CE) n o 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [Internet]. OJ L, 32006R1924 déc 30, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj/fra>

125. Compléments alimentaires - Quel étiquetage ? [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage>
126. Code de la santé publique - Article L5211-1. Code de la santé publique.
127. Décision d'exécution (UE) 2017/1445 de la Commission du 8 août 2017 concernant le groupe de produits dont l'action principale voulue, s'appuyant sur les proanthocyanidines (PAC) présentes dans la canneberge (*Vaccinium Macrocarpon*), est de prévenir ou de traiter les cystites [notifiée sous le numéro C(2017) 5341] [Internet]. OJ L, 32017D1445 août 10, 2017. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2017/1445/oj/fra
128. Les produits anti-cystites à base de canneberge ne sont pas des dispositifs médicaux ! [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/produits-anti-cystites-a-base-canneberge-ne-sont-pas-des-dispositifs-medicaux>
129. Les produits anti-cystites à base de canneberge ne sont pas des dispositifs médicaux - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-produits-anti-cystites-a-base-de-canneberge-ne-sont-pas-des-dispositifs-medicaux>
130. URISANOL Flash [Internet]. Naturactive. 2016 [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/urisanol-bien-etre-feminin/urisanol-flash>
131. Gyndelta® Flash - Laboratoire CCD [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.laboratoire-ccd.fr/product/gyndelta-prim/>
132. FEMINABIANE CBU Flash - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id13264n1-FEMINABIANE-CBU-Flash.html>
133. Cys-Control® Flash | Arkopharma [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/cys-control-flash>
134. URISANOL Gélules | Naturactive [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/urisanol-bien-etre-feminin/urisanol-gelules>
135. URELL® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14501n1-URELL.html>
136. GYNDELTA® - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id6522-GYNDELTA.html>
137. CYTALIA - Biocodex Symbiosys France [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/fr/equilibre-urinaire/cytalia/ou-trouver->

cytalia/?gclid=Cj0KCOjwitPnBRCQARIsAA5n84ln01Mql2HhpOe2Fumg_sm15dNdTdWWPH
oeHoly845-WnXScfR93J0aAjxsEALw_wcB

138. Cys-Control® [Internet]. Arkopharma. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/cys-control>
139. CRANBERRY [Internet]. Naturactive. 2016 [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/cranberry>
140. Arkogélules® Cranberryne [Internet]. Arkopharma. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-cranberryne>
141. Les produits superdietet [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.superdietet.fr/page-produits.php?idProduit=177>
142. Définition | Phytothérapie | Futura Santé [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-phytotherapie-8129/>
143. CTOP005_WEB_OK.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf
144. La phytothérapie dans le traitement des troubles urinaires - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite.html?pb=phytotherapie-plantes>
145. BUSSESOLE [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacien-giphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-phytotherapie/busserole>
146. BRUYERE CENDREE [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacien-giphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-phytotherapie/bruyere-cendree>
147. Duhamel M. Les infections urinaires chez la femme : conseils à l'Officine. 2 avr 2013 [cité 6 mai 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00824974>
148. Tea-Tree Bio | PHYTOSUN arômes [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.phytosunaroms.com/tea-tree-bio>
149. Capsules confort urinaire | PHYTOSUN arômes [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.phytosunaroms.com/capsules-confort-urinaire>
150. Silva F, Ferreira S, Queiroz JA, Domingues FC. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: its antibacterial activity and mode of action evaluated by flow cytometry. *J Med Microbiol.* oct 2011;60(Pt 10):1479-86.
151. Deniau DJ. CONSEILS HOMÉOPATHIQUES. :76.

152. SERUM ANTICOLIBACILLAIRE [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-homeopathie/serum-anticolibacillaire>
153. L'homéopathie et les cystites [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/appareil-urinaire/cystite/homeopathie-et-cystites>
154. Moreau F, Sarembaud A. Cystite de la femme enceinte, propositions homéopathiques. Rev Homéopathie. 1 juin 2014;5(2):62-4.
155. Efficacité de l'homéopathie : que dit la science ? [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/visuel/2018/09/21/efficacite-de-l-homeopathie-que-dit-la-science_5358516_4355770.html
156. B. H. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Popul Fr Ed. oct 1950;5(4):764.
157. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
158. Schneider SM. Probiotiques. Médecine Mal Métaboliques. 1 sept 2008;2(4):363-7.
159. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. Actual Pharm. 1 sept 2013;52(528):22-6.
160. Lepargneur J-P. *Lactobacillus crispatus*, biomarqueur de l'écosystème vaginal sain. Ann Biol Clin (Paris). 1 juill 2016;74(4):421-7.
161. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. /data/revues/03682315/00310005/485/ [Internet]. 9 mars 2008 [cité 4 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114512>
162. Mogna L, Del Piano M, Deidda F, Nicola S, Soattini L, Debiaggi R, et al. Assessment of the in vitro inhibitory activity of specific probiotic bacteria against different Escherichia coli strains. J Clin Gastroenterol. oct 2012;46 Suppl:S29-32.
163. de Arellano AR, Sánchez M, Vera R, Jara S, González M, Castro E. Effect of orally-administered Lactobacillus plantarum LPLM-O1 strain in an immunosuppressed mouse model of urinary tract infection. Benef Microbes. 1 mars 2012;3(1):51-9.
164. Traitement par Mannose [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: https://www.santeweb.ch/Sujets_Prioritaires/Cystite_Infection_urinaire/Traitement_par_Mannose/
165. 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. févr 2014;32(1):79-84.

166. D-Mannose | Substance active & dosage - Femannose® [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: https://www.femannose.com/d-mannose.html?gclid=Cj0KCQjwitPnBRCQARIsAA5n84lBV7hMlbbzUz3nAiBg2oNo0wjIJeAxLN40_OjQgAH2IG1WOz_QftYaAoXOEALw_wcB

Annexe 1 : Caractéristiques de l'urine normale/anormale, tableau et signification

Caractéristique	Observations normales	Observations anormales	Significations possibles des observations anormales
Volume par 24 h	0,8 à 2L.	Moins de 0,8 L	Déshydratation, insuffisance rénale
		Plus de 2 L	Hydratation excessive, diabète
Couleur	Jaune ambré	Foncée	Hématurie, déshydratation
		Jaune-brun à vert olive	Quantité excessive de bilirubine
		Rouge-orange à brun-orange	Certains médicament ou certains aliments
		Trouble sur miction fraîche	Infection
		Claire à incolore	Ingestion importante de liquide
Odeur	Légèrement aromatique	Ammoniac	Urine demeurée exposée à l'air
		Désagréable	Infection urinaire
pH	4,0 à 8,0	Supérieur à 8,0	Infection urinaire
		Inférieur à 4,0	Régime riche en protéine, acidose
Densité	1,003 à 1,030	Faible	Urine diluée
		Élevée	Déshydratation, diabète
Présence de protéines	Nulle à traces	Présence de protéines persistante	Régime élevé en protéines, exercice intense, déshydratation, fièvre, maladie rénale, pré-éclampsie
Présence de créatinine	Variable selon les individus	Présence faible dans l'urine et élevé dans le sang	Insuffisance rénale
Présence de glucose	Nulle	Présence	Diabète, régime pauvre en hydrate de carbone
Présence d'érythrocytes	De 0 à 4 par champs à fort grossissement	Plus de 4 par champs à fort grossissement	Calculs, cystite, glomérulonéphrite, tumeur des voies urinaires, traumatisme
Présence de leucocytes	De 0 à 5 par champs à fort grossissement	Plus de 5 par champs à fort grossissement	Infection urinaire, inflammation
Présence de bactéries	Nulle ou inférieure à 10^4	Supérieure à 10	Infection bactérienne des voies urinaires ou des reins
Présence de nitrites	Nulle	Présence	Infection urinaire
Présence de corps cétoniques	Nulle	Présence	Diabète, déshydratation, diarrhée sévère, jeûne
Présence de bilirubine	Nulle	Présence	Obstruction biliaire, hépatite

Annexe 2 : Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite (Fiche mémo)



Fiche Mémo Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

Colonisation urinaire chez la femme enceinte

→ Dépistage :

- chez les femmes sans risque particulier d'infection urinaire : bandelette urinaire (BU) mensuelle à partir du 4^e mois de grossesse. Si BU positive (leucocytes ou nitrites positifs), un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé ;
- chez les femmes à risque d'infection urinaire (uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, diabète, antécédents de cystite aiguë récidivante) : un ECBU est réalisé (bactériurie $\geq 10^5$ UFC/ml quel que soit le germe) à la première consultation de suivi de grossesse, puis tous les mois à partir du 4^e mois.

→ Traitement adapté aux résultats de l'antibiogramme, à commencer dès réception des résultats (pas de traitement probabiliste).

→ Les traitements recommandés sont :

1 ^{re} intention	amoxicilline, 1 g x 3/j, pendant 7 jours
2 ^e intention	pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours
3 ^e intention	fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique
4 ^e intention	triméthoprim, 300 mg/j pendant 7 jours, à éviter pendant les 2 premiers mois de la grossesse
5 ^e intention	<ul style="list-style-type: none">nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours, traitements itératifs contre-indiqués (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise > 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques),cotrimoxazole, 1 cp x 2/j, pendant 7 jours,amoxicilline + acide clavulanique, 1 g x 3/j, pendant 7 jours,céfixime, 200 x 2/j ou ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, pendant 7 jours.

→ ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

Cystite aiguë de la femme enceinte

→ Diagnostic clinique : brûlures et douleurs à la miction, mictions impérieuses, pollakiurie. Une hématurie est possible.

→ Réalisation d'un examen cytbactériologique des urines (ECBU) avec antibiogramme.

- ▶ Le diagnostic est posé si leucocyturie $\geq 10^4$ /ml et bactériurie $\geq 10^3$ UFC/ml pour *E. coli* ou *Staphylococcus saprophyticus* et $\geq 10^4$ UFC/ml pour les autres entérobactéries, entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa* et *S. aureus*.

→ Traitement probabiliste, à débiter sans attendre le résultat de l'antibiogramme* :

1 ^{re} intention	fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique
2 ^e intention	pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours
3 ^e intention	nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours, traitements itératifs contre-indiqués (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise > 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques)

* Pour les autres alternatives préconisées au-delà de la 3^e intention, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « Infections urinaires au cours de la grossesse » 2015.

→ Traitement de relais à 48 heures, après réception de l'antibiogramme :

1 ^{re} intention	amoxicilline 1 g x 3/j, pendant 7 jours
2 ^e intention	fosfomycine trométamol, 3 g en prise unique, ou pivmécillinam, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours
3 ^e intention	triméthoprim, 300 mg/j, pendant 7 jours, à éviter pendant les 2 premiers mois de la grossesse
4 ^e intention	<ul style="list-style-type: none">• nitrofurantoïne, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours, traitements itératifs contre-indiqués (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, si prise > 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques),• cotrimoxazole, 1 cp x 2/j, pendant 7 jours,• amoxicilline + acide clavulanique, 1 g x 3/j, pendant 7 jours,• céfixime, 200 x 2/j, ou ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, pendant 7 jours.

→ ECBU de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

HAS

www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

Annexe 3 : Principales études évaluant les activités de la canneberge *in vitro* et *ex vivo*

Référence	Produit testé	Modèle cellulaire	Bactérie testée	Résultats
Sobota, 1984	nectar de jus de canneberge (NJC) contenant 33% de jus de canneberge (JC)	Cellules épithéliales exfoliées collectées dans des urines de femmes sans antécédent d'IU et cellules buccales	77 échantillons urinaires d' <i>E. coli</i> (types de <i>fimbriae</i> non spécifiques)	Inhibition de 75 % dans 60 % des échantillons par rapport au contrôle (solution de pH identique)
Schmidt & Sobota, 1988	NJC	Cellules épithéliales exfoliées collectées dans des urines d'individus sains sans antécédent d'IU	Echantillons urinaires et non urinaires d' <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> et <i>Pseudomonas</i> (types de <i>fimbriae</i> non spécifiques)	Après incubation des bactéries avec le NJC, diminution significative de l'adhésion par rapport au contrôle (solution de même pH que le NJC) pour toutes les souches, sauf <i>Proteus</i> Après incubation des cellules uropathogènes avec le NJC, diminution significative de l'adhésion des échantillons urinaires, effet non significatif sur les échantillons non urinaires
Zafiri et al., 1989	NJC (25% de JC)	<ul style="list-style-type: none"> - levures - cultures de tissus animaux - érythrocytes humains - macrophages de souris 	Echantillons de 14 souches pathogènes d' <i>E. coli</i> (7 souches uropathogènes et 7 souches issues de diarrées), dont 5 à <i>P-fimbriae</i>	Effet inhibiteur de l'adhésion des souches à <i>P-fimbriae</i> et à <i>fimbriae</i> de type 1, pas d'effet sur les souches isolées de diarrée exprimant l'adhésine CFAI
	JC			Effet inhibiteur de l'adhésion des souches à <i>P-fimbriae</i> et à <i>fimbriae</i> de type 1, pas d'effet sur les souches isolées de diarrée exprimant l'adhésine CFAI
	jus d'ananas			Effet inhibiteur de l'adhésion des souches à <i>fimbriae</i> de type 1, pas d'effet sur les souches à type P ou isolées de diarrée exprimant l'adhésine CFAI
	jus d'orange			Effet inhibiteur de l'adhésion des souches à <i>fimbriae</i> de type 1, pas d'effet sur les souches à type P ou isolées de diarrée exprimant l'adhésine CFAI
Foo et al., 2000a	PAC de canneberge	Surfaces présentant les mêmes récepteurs alpha-gal(1-4)beta-gal que l'épithélium urinaire	Echantillons d' <i>E. coli</i> uropathogènes à <i>P-fimbriae</i>	Détermination de la structure moléculaire des PAC présentant l'activité inhibitrice : épicatechines de DP 4 et 5 avec au moins une liaison de type A
Foo et al., 2000b	6 PAC de canneberge	Surfaces présentant les mêmes récepteurs alpha-gal(1-4)beta-gal que l'épithélium urinaire	Echantillons d' <i>E. coli</i> uropathogènes à <i>P-fimbriae</i>	3 PAC trimères de type A présentent l'activité inhibitrice 1 PAC trimère de type A présente une activité inhibitrice faible 1 PAC monomère et 1 dimère de type B sont inactifs
	PAC isolées de NJC, de jus de pomme, de jus de raisin, de thé vert et de chocolat			Seuil d'activité anti-adhérence de 60 µg/mL PBS pour le NJC, 1200 µg/mL pour les PAC de jus de raisin, pas d'activité des autres PAC
Gupta et al., 2007	Poudre de canneberge (9 mg/g PAC)	cultures de cellules de vagin	Echantillons d' <i>E. coli</i> uropathogènes à <i>P-fimbriae</i>	Diminution de l'adhésion aux cellules de 18,6 à 1,8 bactéries par cellule pour une concentration de poudre de 3 mg/mL
	PAC de canneberge	cultures de cellules de vessie		Diminution de l'adhésion aux cellules dose-dépendant entre 5 et 75 µg/mL de PAC

Référence	Produit testé	n	Consommations	Modèle cellulaire	Bactérie testée	Résultats
Sobota, 1984	Urine de souris recueillie après consommation de NJC	30 (dont 15 contrôles eau)	NJC en substitution de l'eau du régime pendant 14 j	Cellules épithéliales exfoliées collectées dans des urines de femmes sans antécédent d'IU et cellules buccales	77 échantillons urinaires d' <i>E. coli</i> (types de <i>fimbriae</i> non spécifiés)	80 % d'inhibition Différence significative par rapport aux urines contrôles Inhibition observée au contact de 15/22 urines
	Urine humaine recueillie 1 à 3 h après consommation de NJC	22 (9 H et 13 F) 18-45 ans	450 mL de NJC (1 prise)			
Schmidt & Sobota, 1988	Urine recueillie après consommation de NJC	non précisé	350 mL	Cellules épithéliales exfoliées collectées dans des urines d'individus sains sans antécédent d'IU	Echantillons urinaires et non urinaires d' <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> et <i>Pseudomonas</i> (types de <i>fimbriae</i> non spécifiés)	Diminution significative de l'adhésion par rapport au contrôle (urines recueillies avant consommation) pour toutes les souches
	Cellules épithéliales exfoliées dans les urines recueillies après consommation de NJC	non précisé	350 mL			
Howell, 2002	Urines recueillies avant et après consommation	femmes saines (n non précisé)	240 mL de NJC	Cellules uroépithéliales isolées	39 échantillons d' <i>E. coli</i> à <i>P-fimbriae</i> , dont 24 antibioterésistants	Diminution significative de l'adhésion par rapport au contrôle (cellules recueillies avant consommation) pour toutes les souches sauf 2 faiblement pathogènes Au contact des urines après consommation de NJC, l'adhésion de 80 % (31/39) des échantillons était inhibée Effet observé dès 2 h après consommation et persistant 10 h
Howell et al., 2005	Urine recueillie avant et après consommation toutes les 2h jusqu'à 8 h après consommation	6 sujets sains de 25-45 ans (4 F et 2 H)	Consommations successives en prise unique de 240 mL de NJC (83 mg de PAC type A), jus de pomme (0,27 mg PAC), jus de raisin (39,1 mg PAC), thé vert (4,4 mg PAC), 40 g de chocolat (106 mg PAC) avec intervalles de 3 j entre chaque consommation	Mannose-resistant human red blood cell hemagglutination assay specific for <i>P-fimbriae</i> bacteria	Echantillons d' <i>E. coli</i> uropathogènes à <i>P-fimbriae</i>	Après consommation de NJC : activité anti-adhésion croissante jusqu'à un pic à 4-6 h, activité persistant au moins 8 h après consommation Aucune activité détectée dans les urines après les autres consommations (jus de pomme, jus de raisin, thé vert ou chocolat)
Di Martino et al., 2006	1 ^{ère} urine lendemain de la consommation	20 (10 H et 10 F) de 21-25 ans	4 régimes successifs espacés de 6 j, pris dans un ordre randomisé, en double aveugle : (1) 250 mL placebo+500 mL eau, (2) 750 mL placebo, (3) 250 mL JC + 500 mL eau, (4) 750 mL JC	Culture de cellules épithéliales T24	Echantillons urinaires de 6 souches d' <i>E. coli</i> , 3 exprimant les <i>P-fimbriae</i> et 3 ne les exprimant pas	Pas de différence de pH entre urines Sur l'ensemble des souches : diminution significative de l'adhésion après consommation de JC (-62% avec (4) par rapport à (1)), dose-dépendant Effet également observé sur chaque souches Après consommation du placebo : meilleure adhésion des souches à <i>P-fimbriae</i> au contact des urines par rapport aux souches non <i>P-fimbriae</i> , différence NS après consommation du JC
Lavigne et al., 2008	1 ^{ère} urine lendemain de la consommation	8 femmes saines de 30-42 ans	3 régimes successifs espacés de 6 j, pris dans un ordre randomisé, en double aveugle : (1) 3 CA canneberge (108 mg PAC) (2) 3 CA placebo (3) 1 CA canneberge (36 mg PAC) + 1 CA placebo	Culture de cellules épithéliales T24	Echantillons de 4 souches d' <i>E. coli</i> uropathogènes, 2 souches à <i>p-fimbriae</i> et 2 souches n'exprimant pas les <i>p-fimbriae</i>	Effet anti-adhésion significatif dans les urines après consommation d'EC comparé au placebo, dose-dépendant, quelle que soit la souche

Référence	Produit testé	n	Consommations	Modèle cellulaire	Bactérie testée	Résultats
Jass & Reid, 2009	Urines recueillies 24 h et 1 semaine après consommations	12 femmes saines de 19-45 ans, pas d'antécédent d'IU l'année précédente	Contrôle : 2 x 500 mL/j d'eau Régime 1 : 2 x 500 mL/j JC Régime 2 : 500 mL JC + 500 mL eau Régime 3 : 1600 mg d'EC + 500 mL eau 2 fois par jour En cross over 1 s par régime espacés d'1 semaine sans intervention, groupes randomisés	Culture de cellules épithéliales T24	Echantillons de 5 souches d' <i>E. coli</i> et 1 souche d' <i>E. faecalis</i> , à <i>fimbriae</i> de type 1 et/ou P	Réduction significative de l'adhésion des <i>E. coli</i> uropathogènes à <i>P-fimbriae</i> avec les régimes 1 et 3, pas d'effet du régime 2
Howell et al., 2010	1 ^{ère} urine lendemain et surlendemain de la consommation	32 femmes saines de plus de 18 ans multicentrique	Extrait de canneberge (EC) standardisé en PAC 16 sujets : 0, 36 ou 72 mg/j PAC 16 sujets : 0, 18 ou 36 mg/j PAC en cross over avec 6 j d'intervalle double aveugle groupes randomisés	Culture de cellules épithéliales T24	Echantillons d' <i>E. coli</i> exprimant les <i>P-fimbriae</i>	Effet anti-adhésion significatif au contact des urines après consommation d'EC comparé au placebo, dose-dépendant Au contact des urines recueillies 6 h après consommation différence significative entre 18mg et 36 ou 72 mg. Pas de différence entre 36 et 72 mg Au contact des urines recueillies 24 h après consommation, différence significative entre 72 mg et 36 ou 18 mg

Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires

Référence	Population (à l'inclusion)	Design	Intervention	Contrôle	Durée	Abandons	Paramètres mesurés	Résultats
Avorn et al., 1994	153 femmes de plus de 45 ans (âge moyen 78.5 ans), institutionnalisées en long séjour dans des résidences pour personnes âgées	2 bras parallèles double aveugle randomisation	300 mL/j NJC (concentré 30 %)	placebo : 300 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 mois	12 JC, 20 placebo	Bactériurie (> 10 ⁵ /mL)	Diminution significative des bactériurie avec pyurie (28 % contre 22 %)
Haverkorn et al., 1994	38 sujets d'âge moyen 81 ans (9 H et 29 F)	cross-over randomisation	30 mL/j JC	30 mL/j d'eau	8 semaines (4 sem JC puis 4 sem eau)	22	Bactériurie (> 10 ⁵ /mL)	Données analysées pour 17 sujets 7 sujets ont eu 1 ou plus IU significativement moins d'IU avec le JC apport hydrique total supérieur pendant la période canneberge
Foda et al., 1995	40 enfants de 1,4-18 ans (moyenne 9 ans) avec vessie neurologique	cross-over simple aveugle	15 mL/kg/j NJC (concentré 30%)	15 mL/kg/j d'eau	1 an (6 mois NJC puis 6 mois eau)	19 dont 12 liés à la canneberge	1. Nombre de mois de cultures positives + 1 IU symptomatique 2. Nombre de mois de cultures positives + 1 IU asymptomatique	Pas de différence entre les 2 périodes
Walker et al., 1997	19 femmes de 28-44 ans (médiane 37 ans) sexuellement actives, ayant eu des IU récurrentes (>4 l'année précédente ou au moins 1 les 3 mois précédents)	cross-over double aveugle	CA contenant 400 mg d'EC 2 fois par jour	CA placebo	6 mois (3 m EC+3 m placebo)	9 (causes non précisées)	nombre d'IU symptomatique	Différence significative 21 IU chez les 10 sujets ayant complété l'étude, 6 pendant la période canneberge, 15 pendant la période contrôle
Schlager et al., 1999	15 enfants avec une vessie neurologique âgés de 2-18 ans	cross over double aveugle randomisation	300 mL/j NJC (concentré 30%)	placebo : 300 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 mois (3 m NJC+3 m placebo)	0	1. Bactériurie (> 10 ⁵ /mL) 2. IU symptomatique	Aucune différence entre les 2 périodes

Référence	Population (à l'inclusion)	Design	Intervention	Contrôle	Durée	Abandons	Paramètres mesurés	Résultats
Kontiokari et al., 2001	150 femmes (moyenne 30 ans) 1 antécédent d'IU à <i>E. coli</i> pas de traitement antibiotique	3 bras parallèles ouvert randomisation	bras 1 : 50 mL/j jus canneberge-lingonberry (7,5 g canneberge+1,7 g lingonberry) bras 2 : 100 mL <i>Lactobacillus GG</i> 5j/semaine	pas d'intervention	6 mois jus 12 mois <i>Lactobacillus</i>	13	1 ^{ère} récurrence d'IU symptomatique sur 1 an	Différence significative : à 6 mois 16 % (6/50) du bras canneberge et 39 % (19/50) du bras <i>Lactobacillus</i> et 36 % (18/50) du contrôle ont eu au moins une IU Réduction du risque absolu de 20 % dans le bras canneberge comparé au contrôle
Stothers 2002	150 femmes saines, sexuellement actives de 21-72 ans (moyenne 42 ans) au moins 2 IU symptomatiques l'année précédente, bactériurie négative	3 bras parallèles double aveugle randomisation	bras 1 : 750 mL/j jus placebo + EC (1:30 jus concentré) bras 2 : 750 mL/j JC + CA placebo bras 3 : contrôle	placebo : 750 mL/j jus placebo + CA placebo	1 an	6 (4 placebo, 2 JC)	1. nombre d'IU symptomatique/an 2. prise annuelle d'antibiotiques 3. bénéfice/coût du traitement	1. diminutions significatives du nombre de sujet ayant au moins 1 IU dans l'année dans les bras 1 (18 %) et 2 (20 %) comparé au contrôle (32 %) et du nombre d'IU moyen par groupe (0,72 contrôle, 0,3 JC, 0,39 EC) 2. durées de traitements antibiotiques diminuées dans les 2 bras par rapport au contrôle 3. comparativement au coût, EC 2 fois plus efficace que JC
Lisenmeyer et al., 2004	21 sujets avec vessie neurologique	cross over double aveugle	400 mg/j d'EC	placebo	9 semaines (4 s par traitement + 1 s d'intervalle)	16	Nombre de bactéries et de globules blanc dans les urines	Aucune différence significative entre les 2 périodes
McMurdo et al., 2005	376 personnes âgées de plus de 60 ans (moyenne 81 ans), hospitalisées sans traitement antibiotique, sans IU symptomatique, non consommateurs réguliers de JC	2 bras parallèles double aveugle randomisation	300 mL/j JC	placebo : 300 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	8 J de traitement 6 mois de suivi	115 (62 placebo, 53 JC)	1. temps d'apparition de la 1 ^{ère} IU symptomatique (bactériurie > 10 ⁵ cfu/mL) 2. compliance, prescription d'antibiotiques, bactéries responsables de l'IU	Différence non significative du nombre d'IU chez 21/376 (5,6%) : 14/189 dans le groupe contrôle, 7/187 dans le groupe canneberge Significativement moins d'IU à <i>E. coli</i> dans le groupe canneberge (4 contre 13)
Waites et al., 2004	74 individus > 16 ans ayant une vessie neurologique avec bactériurie négative	2 bras parallèles double aveugle	2 g/j d'EC sous forme de CA	CA placebo	6 mois	26	Bactériurie (>10 ⁵ /mL) tous les mois, pH urinaire, IU symptomatiques et asymptomatiques	Aucune différence entre les 2 groupes

Référence	Population (à l'inclusion)	Design	Intervention	Contrôle	Durée	Abandons	Paramètres mesurés	Résultats
Bailey et al., 2007	12 femmes de 25 à 70 ans, au moins 6 IU l'année précédente	1 bras ouvert	CA contenant 200 mg d'EC 2 fois par jour	pas de contrôle	3 mois de traitement 2 ans de suivi	0	nombre d'IU	Aucune IU pendant le traitement Absence d'IU pendant 2 ans chez 8 sujets (ayant continué à consommé des CA contenant de la canneberge)
Wing et al., 2008	188 femmes enceintes de moins de 16 semaines	2 bras parallèles randomisation double aveugle	Bras 1 : 3 x 240 mL/j de NJC contenant 27 % de JC Bras 2 : 240 mL/j NJC + 2 x 240 mL/j placebo	placebo : 3 x 240 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 semaines	73 (39 %) pour troubles gastro-intestinaux	nombre d'IU	27 IU chez 18 sujets : 6 IU chez 4/58 sujets bras 1, 10 IU chez 7/87 sujets bras 2, 11 IU chez 7/63 sujets placebo
Ferrara et al., 2009	84 filles de 3 à 14 ans (moyenne 7,5), au moins 1 IU à <i>E. coli</i> l'année précédente Bactériurie négative	3 bras parallèles randomisation	Bras 1 : 50 mL/j JC (7,5 g de concentré de JC) Bras 2 : 100 mL/j <i>Lactobacillus</i> 5 j/semaine	Pas d'intervention	6 mois	4 (1 bras 1, 1 bras 2, 2 contrôles)	nombre d'IU	34 IU : 5/27 (18,5 %) bras 1, 11/26 (42,3 %) bras 2, 18/27 (48,1 %) contrôle Réduction du risque significative dans le groupe canneberge comparé aux 2 autres groupes 1 traitement antibiotique dans le groupe canneberge, 5 dans le groupe <i>Lactobacillus</i> et 7 dans le contrôle
Hess et al., 2008	57 hommes de 28-79 ans (moyenne 53 ans) ayant une vessie neurologique	cross over randomisation double aveugle	500 mg d'EC sous forme de CA 2 fois par jour	CA placebo	6 mois EC 6 mois placebo	10	nombre d'IU	Diminution significative des épisodes d'IU période canneberge : 7 IU chez 6 sujets période placebo : 21 IU chez 16 sujets Meilleurs résultats chez les sujets avec des taux de filtration glomérulaire > 75 mL min ⁻¹
McMurdo et al., 2009	137 femmes de plus de 45 ans, au moins 2 IU traitées par antibiotique l'année précédente	2 bras parallèles randomisation double aveugle	bras 1 : 500 mg d'EC sous forme de CA 1 fois par jour bras 2 : 1 comprimé/j de 100 mg de triméthoprime	pas de contrôle	6 mois	17 (6 bras 1, 11 bras 2)	nombre d'IU symptomatique	Différence non significative IU chez 25/69 sujets du groupe canneberge, 14/68 sujets du groupe triméthoprime

Référence	Population (à l'inclusion)	Design	Intervention	Contrôle	Durée	Abandons	Paramètres mesurés	Résultats
Barbosa-Cesnik et al., 2010	319 femmes de 18-40 ans avec une IU, sans traitement antibiotique	2 bras parallèles randomisation double aveugle	250 mL/j de NJC contenant 27 % de JC	placebo : 250 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 mois	89 (mêmes effectifs dans les 2 bras)	1 ^{ère} récurrence d'une nouvelle IU (>1000 cfu/mL)	54 IU (31 dans le groupe canneberge et 23 dans le groupe placebo) Présence de symptômes à 3 j, 1 s, 2 s et après 1 mois similaires entre les 2 groupes Pas de différence de risque de récurrence après ajustement sur activité sexuelle et historique d'IU

DUPENT Séverine

Intérêt de la canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon*) dans le traitement des infections urinaires

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2019

Mots clés : Infection urinaire, cystite, pyélonéphrite, récurrence, antibiotique, canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon*), effet anti-adhésion, proanthocyanidines de type A, compléments alimentaires.

RESUME

Les recommandations de prise en charge des infections urinaires ont été actualisées récemment. Elles tiennent compte de la constante augmentation des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, en ville et dans les hôpitaux, depuis quelques années. La canneberge d'Amérique, *Vaccinium macrocarpon*, apparaît comme une alternative thérapeutique intéressante, qui présente de nombreux avantages. Riche en proanthocyanidines type A, elle inhibe l'adhésion d'*Escherichia coli*, bactérie responsable de 90% des cystites chez la femme, aux cellules uroépithéliales. Elle fait aujourd'hui partie des recommandations officielles de la Haute Autorité de Santé dans le traitement préventif des cystites récurrentes. Elle est disponible en officine sous forme de compléments alimentaires principalement, parfois associée à d'autres thérapies complémentaires (plantes, huiles essentielles, probiotiques...).

JURY

Président : Madame Alexandra Dassonville-Klimpt, Maître de conférences

Directrice de thèse : Madame Catherine Demailly, Maître de conférences, Docteur en pharmacie

Membres : Madame Valérie Le Nancq, Docteur en pharmacie

Madame Léa Kostrzewski, Docteur en pharmacie