



HAL
open science

De l'intérêt du D-mannose dans la prise en charge des infections bactériennes de l'appareil urinaire

Sébastien Keller

► **To cite this version:**

Sébastien Keller. De l'intérêt du D-mannose dans la prise en charge des infections bactériennes de l'appareil urinaire. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03215153

HAL Id: dumas-03215153

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03215153>

Submitted on 3 May 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2020

par

Monsieur KELLER Sébastien

Né le 17 décembre 1995 à Drancy

**De l'intérêt du D-mannose dans la prise en
charge des infections bactériennes de l'appareil
urinaire**

Président du jury : Monsieur le Docteur GARGALA Gilles

Membres du jury : Madame le Docteur THARASSE Christine

Madame le Docteur GUERARD Cécile

Monsieur le Docteur BARBET Philippe

REMERCIEMENTS

Je tiens dans un premier temps à adresser mes remerciements les plus profonds aux personnes qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse.

En tout premier lieu, je remercie **Madame le Docteur Christine Tharasse** qui a accepté d'être ma directrice de thèse. Je vous remercie d'avoir pu vous rendre aussi disponible pour moi, de m'avoir si bien aidé dans la réalisation de ce travail et de m'avoir permis de le mener à terme. Je vous remercie pour vos précieux conseils qui m'ont grandement aidé. Je vous remercie aussi pour votre très grande gentillesse et votre faculté d'écoute. Ce travail marque la fin d'une étape dans ma vie. Sachez, Madame, que ce fut un grand honneur et une grande fierté de le faire sous votre direction.

Merci à **Monsieur le Docteur Gilles Gargala** qui me fait l'honneur d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse et d'évaluer mon travail.

Merci à **Madame le Docteur Cécile Guerard** qui me fait l'honneur d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à **Monsieur le Docteur Philippe Barbet** qui m'a fait le plaisir d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Dans un second temps, je tiens à remercier des êtres qui me sont chers sans qui je n'aurais jamais eu la chance de faire ces études et vous présenter ce travail de thèse en ce jour.

Ces personnes m'accompagnent, m'aident, m'encouragent, me portent parfois ; elles n'en sont et n'en seront jamais assez remerciées pour cela. Puissent ces prochaines lignes me permettre de vous montrer mon plus grand attachement à vous...

À mes Parents, Catherine et Bruno,

Merci de m'avoir transmis vos valeurs,

Merci d'avoir su me faire progresser,

Merci pour tout ce temps passé à m'aider dans ce travail et dans tellement d'autres,

Merci de votre investissement. Comme à chaque fois et dans un si grand nombre de situations, vos remarques et vos conseils m'ont été d'une aide des plus précieuses.

Merci pour tous les moments passés à vos côtés et déjà merci pour ceux à venir...

À mes sœurs, Amélie, Fanie et Juliette,

À mon frère, Philippe,

Merci à vous de me supporter. Votre simple présence, votre bonne humeur et votre humour suffisent à mon bonheur. Je fais le vœu de votre plus grande réussite et votre plus grand bonheur aussi bien personnel que professionnel.

Merci à vous quatre.

À Anaïs, Marie et Mélanie,

Merci à vous trois pour ces formidables moments passés en votre compagnie durant nos années d'études en Pharmacie. Merci pour tous ces souvenirs gravés en moi.

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	Herbiers HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

<u>TABLE DES ABREVIATIONS</u>	<u>20</u>
<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	<u>22</u>
<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	<u>28</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>29</u>
<u>1. LE MANNOSE</u>	<u>30</u>
1.1 Propriétés physico-chimiques	30
1.1.1 Propriétés chimiques	30
1.1.1.1 La chimie des sucres	30
1.1.1.2 D/L-mannose	32
1.1.1.3 Alfa/bêta D-mannose	32
1.1.2 Propriétés physiques	33
1.2 Production du D-mannose	34
1.2.1 Production par extraction	35
1.2.2 Autres voies d'obtention	37
1.2.3 Comparaison du D-mannose issu des différents modes de production	38
1.3 Le D-mannose dans l'organisme	39
1.3.1 Pharmacocinétique	40
1.3.2 Pharmacodynamie	44

1.3.2.1	Pharmacodynamie du D-mannose à l'état physiologique	44
1.3.2.2	Pharmacodynamie du D-mannose lors d'une supplémentation exogène	46
1.4	Toxicologie du D mannose	49
1.4.1	Toxicité générale	49
1.4.1.1	Découverte chez l'Homme	49
1.4.1.2	Toxicité chez l'animal	53
1.4.2	Cas particuliers	53
1.4.2.1	Chez la personne diabétique	53
1.4.2.2	Chez la femme enceinte	56
1.4.2.3	Chez la femme allaitante	58
1.4.2.4	Chez la personne insuffisante rénale	59
1.4.2.5	Chez l'enfant	59
1.4.2.6	Chez la personne âgée	59
2.	<u>PRISE EN CHARGE DES CYSTITES</u>	61
2.1	Définition des infections urinaires	61
2.1.1	Généralités	61
2.1.2	Classification des infections urinaires	61
2.1.3	Epidémiologie	63
2.1.4	Le diagnostic	63
2.1.5	Agents bactériologiques en cause	65
2.2	La prise en charge par antibiothérapie	65
2.2.1	Infections urinaires chez la femme	65
2.2.1.1	Cystite aiguë simple	65

2.2.1.2	Cystite récidivante	66
2.2.1.3	Cystite à risque de complications (hors cystites gravidiques)	66
2.2.1.4	Cystite gravidique (à risque de complications)	68
2.2.2	Evolution des résistances aux antibiotiques	69
2.3	Les alternatives à l'antibiothérapie	71
2.3.1	Alternatives recommandées par la SPILF	71
2.3.1.1	Les règles hygiéno-diététiques	72
2.3.1.2	Les œstrogènes	72
2.3.1.3	La canneberge (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	73
2.3.2	Alternatives non recommandées par la SPILF	76
2.3.2.1	La phytothérapie	76
2.3.2.2	Les huiles essentielles	80
2.3.2.3	Les autres alternatives	80
2.4	Une nouvelle thérapeutique : le D mannose	84
2.4.1	Le mécanisme d'action	84
2.4.1.1	La vessie	84
2.4.1.2	<i>E. coli</i> uropathogène (UPEC)	89
2.4.1.3	Bénéfice d'une supplémentation en D-mannose en thérapeutique anti-infectieuse	98
2.4.2	Efficacité du D mannose	100
2.4.2.1	Efficacité du D mannose seul dans le traitement de la cystite aiguë simple	101
2.4.2.2	Efficacité du D mannose en association à une alternative à l'antibiothérapie	115
2.4.3	Les présentations disponibles sur le marché français	116
2.4.3.1	Des statuts juridiques différents	118
2.4.3.2	Composition	123

2.4.3.3	Formes galéniques	132
2.4.3.4	Indications	134
2.4.3.5	Populations ciblées	137
2.4.3.6	Posologies recommandées	141
2.4.3.7	Modalités d'utilisation	147
2.4.3.8	Précautions d'emploi et contre-indications éventuelles	149
2.4.3.9	Effets indésirables	156
2.4.3.10	Interactions éventuelles	158
2.4.3.11	Analyse critique des produits	161
2.5	Synthèse des données recueillies sur le D-mannose	164
2.5.1	Forme et présentation	164
2.5.2	Composition	164
2.5.3	Indications	164
2.5.4	Posologie et mode d'administration	165
2.5.5	Contre-indications	165
2.5.6	Mises en garde et précautions d'emploi	166
2.5.7	Interactions	166
2.5.8	Fertilité/grossesse/allaitement	166
2.5.9	Conduite et utilisation des machines	167
2.5.10	Effets indésirables	168
2.5.11	Surdosage	169
2.5.12	Pharmacocinétique	169
2.5.13	Pharmacodynamie	170
2.5.14	Incompatibilités	171

2.5.15	Précautions particulières de conservation	171
2.5.16	Utilisation/manipulation	171
2.5.17	Prescription/délivrance/prise en charge	171
2.6	Discussion sur l'emploi du D mannose dans la cystite	172
2.6.1	Intérêt	172
2.6.2	Limites	172
2.7	Fiche conseil type de prise en charge à l'officine d'une cystite	174
<u>CONCLUSION : LES ANTAGONISTES DE FIM H : UNE NOUVELLE</u>		
<u>CLASSE PHARMACOLOGIQUE ?</u>		177
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		179

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES :	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP :	adénosine triphosphate
AVK :	Anti-vitamine K
CA :	complément alimentaire
CDT :	toxine cytolétale de distension
CE :	conformité européenne
CNF1 :	facteur cytotoxique et nécrosant 1
DGCCRF :	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DM :	dispositif médical
ECBU :	examen cytbactériologique des urines
HbA1 :	Hémoglobine glyquée
INR :	International Normalized Ratio
KPS :	acide kéto-désoxy-glycéro-galacto-nononique-9-phosphate-synthase (ou synthétase)
LPS :	lipopolysaccharide
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PA :	principe actif
PAC :	proanthocyanidines
PMI :	phospho-mannose isomérase
PMM2 :	phosphomannose mutase
SPILF :	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

THP : protéine de Tamm-Horsfall
Treg : lymphocytes T régulateurs
UFC : unité formant colonie
UPEC : *E.coli* uropathogène

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Les formes isomériques du glucose (<i>Jeremy M. Berg et al. 2013</i>)	31
Figure 2 Projection de Fisher des deux stéréoisomères du mannose (<i>Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, s.d.</i>)	32
Figure 3 Projection de Haworth de l' α -D-mannose	33
Figure 4 Projection de Haworth du β -D-mannose	33
Figure 5 : Représentation structurale du glucomannane(<i>Rejsek et Petry, 2013</i>)	35
Figure 6 : Structure lignocellulaire (<i>Frölander et Rødsrud 2011</i>).	36
Figure 7 : schéma représentant les différentes étapes d'obtention du mannose appliqué à l'extraction à partir de restes de café (CRW)(<i>Nguyen et al. 2017</i>).	37
Figure 8 : Exemple de synthèse chimique du D-mannose (<i>Hu et al. 2016</i>).	38
Figure 9 : Graphique représentant la quantité de mannose dans le sang en fonction du temps et de la dose administrée (<i>Alton et al. 1998</i>).	43
Figure 10 : Schéma synthétisant les différentes voies métaboliques faisant intervenir le mannose-6-phosphate (<i>Go et al. 2006</i>).	46
Figure 11 : Graphiques représentant l'évolution de la glycémie et de la concentration plasmatique en D-glucose suite à l'administration de glucose chez le rat sain (graphique A) et le rat diabétique de type 2 (graphique C)(<i>Taguchi et al. 2005</i>)...	48

Figure 12: Graphiques représentant l'évolution de certains paramètres biologiques (antithrombine III, d'albumine et la quantité d'alfa 1 antitrypsine fécale) avant et après supplémentation en D-mannose chez une personne avec un déficit en PMI (<i>Harms et al. 2002</i>).....	51
Figure 13: Graphique représentant l'évolution de l'Hb1AC chez une personne ayant un déficit en PMI avant administration de D-mannose et après administration de D-mannose (Alfare® : protéines de lactosérum fortement hydrolysées) (<i>Harms et al. 2002</i>)	54
Figure 14: Graphiques représentant la quantité de D-mannose dans le sang et le lait de la souris allaitante et la quantité de D-mannose dans le sang des souriceaux en fonction de la quantité de D-mannose mis dans l'eau de l'alimentation (<i>Davis et Freeze 2001a</i>).....	59
Figure 15: Schéma synthétisant la classification des pathologies infectieuses de l'arbre urinaire. Les pathologies en rouge sont celles ayant une possible indication du D-mannose pour leur prise en charge thérapeutique.	62
Figure 16: Schéma d'interprétation d'une bandelette permettant son interprétation (<i>Acon®</i>)	64
Figure 17: Evolution de la sensibilité d' <i>E. coli</i> à différents antibiotiques(<i>ONERBA 2017</i>).....	70
Figure 18: Evolution de la proportion de bactéries BLSE dans les infections urinaires en fonction du temps (<i>Garnotel et al. 2017</i>).	70
Figure 19: Prévalence de la résistance d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques en France en 2017 (<i>SPILF 2018a</i>).....	71

<u>Figure 20</u> : photographie de <i>Vaccinium macrocarpon</i> (<i>Fotolia.com/Kent Sørensen</i>).....	73
<u>Figure 21</u> : Représentation moléculaire d'un dimère de pro anthocyanidine de type A et de type B (<i>Pharmatoka 2016</i>).....	73
<u>Figure 22</u> : Schéma explicatif du mécanisme d'action de la canneberge (<i>Bruyère et al. 2013</i>).....	74
<u>Figure 23</u> : Photographie de la busserole.....	77
<u>Figure 24</u> : Photographie d'une Bruyère cendrée (<i>P.poschadel</i>).	77
<u>Figure 25</u> : Photographie d'Hibiscus (<i>Spedona</i>).....	77
<u>Figure 26</u> : Photographie de romarin (<i>Jeantosti 2019</i>).....	78
<u>Figure 27</u> : Photographie d'un cassissier.....	78
<u>Figure 28</u> : Photographie d'échinacée (<i>Christian Amet 2005</i>).....	79
<u>Figure 29</u> : Photographie de pissenlit (<i>Ignacio 2015</i>).	79
<u>Figure 30</u> : Photographie de piloselle (<i>Prazak 2019</i>).	80
<u>Figure 31</u> : Représentation moléculaire de la méthionine.	81
<u>Figure 32</u> : Photographie d'abeilles dans une ruche.....	82
<u>Figure 33</u> : Représentation moléculaire de l'acide ascorbique.....	83

<u>Figure 34</u> : Description anatomique de l'appareil urinaire masculin.	84
<u>Figure 35</u> : Description anatomique de la vessie(<i>Larousse, légendes rajoutées</i>)	85
<u>Figure 36</u> : Observation microscopique de l'urothélium (<i>Abadjian, légendes rajoutées</i>).	86
<u>Figure 37</u> : Observation microscopique de plaques urothéliales de souris (<i>Wu et al. 2009</i>).	87
<u>Figure 38</u> : Représentation schématique d'une plaque d'uroplakine (<i>Wu et al. 2009</i>).	87
<u>Figure 39</u> : Représentation schématique de la colonisation ascendante par fixation des bactéries aux uroplakines (<i>Hung et al. 2002</i>).	87
<u>Figure 40</u> : Représentation de la protéine de l'uromoduline (<i>Wu et al. 2018</i>). ..	88
<u>Figure 41</u> : Représentation schématique du lipopolysaccharide comportant l'antigène O (<i>Marolda et al. 2007</i>).	90
<u>Figure 42</u> : Représentation schématique de la disposition des antigènes K, O, H (<i>Académie Montpellier</i>).	90
<u>Figure 43</u> : Représentation schématique du pili de type1(<i>Nishiyama et al. 2005</i>).	93
<u>Figure 44</u> : Représentation en 3 dimensions du site de fixation des alfa-D-mannosides (en vert les sites de liaison polaire, en orange les résidus hydrophobes) (<i>Krammer et al. 2018</i>).	93

Figure 45: Schéma représentant les liaisons entre FimH et un dérivé de D-mannose (<i>Wellens et al. 2008</i>).....	94
Figure 46: Représentation schématique de l'adhésion d' <i>E.coli</i> à l'uroplakine Ia en fonction de l'écoulement urinaire : sans écoulement (a) ou avec écoulement (b) (<i>Sauer et al. 2016</i>).....	95
Figure 47 Représentation de quelques facteurs de virulence exprimés par <i>E.coli</i> (<i>Johnson 1991</i>).	98
Figure 48 : Photographie par micrographie électronique à balayage montrant les bactéries <i>E.coli</i> nichées dans les sillons formés par la membrane apicale des cellules uroépithéliales superficielles (<i>Vaucher 2010</i>).	99
Figure 49: Photographie en microscopie électronique après cryofracture d' <i>E.coli</i> en contact avec l'épithélium urinaire explicitant l'interaction entre les pili de type 1 et les uroplakines (<i>Vaucher 2010</i>).	99
Figure 50: Représentation schématique du mécanisme d'action du D-mannose dans la prise en charge de la cystite (<i>FEMANNOSE®</i>).....	100
Figure 51: Schématisation du protocole de l'essai.	103
Figure 52: Représentation schématique du protocole de l'essai clinique (<i>Kranjčec et al. 2014</i>).....	105
Figure 53: tableau résumant le nombre de récurrences, les bactéries mises en cause et les effets secondaires observés (<i>Kranjčec et al. 2014</i>).	106
Figure 54: Graphique représentant le nombre de cystites récidivantes en fonction des mois et de la présence d'une prophylaxie ou non (<i>Kranjčec et al. 2014</i>).	106

<u>Figure 55</u> : Graphique représentant la durée moyenne de récurrence en fonction du type de prophylaxie (<i>Porru et al. 2014</i>).	109
<u>Figure 56</u> : Extrait de la notice de CYSTima® médical (<i>Forté pharma 2016</i>). 120	
<u>Figure 57</u> : Captures d'écrans des sites internet des produits Femannose® (DM) et Uritis® (complément alimentaire) mettant en avant la différence de mention que permettent les statuts juridiques (<i>Mélisana pharma; NHC0</i>).	122
<u>Figure 58</u> : Capture d'écran du site internet du laboratoire exploitant Cystirégul D-mannose® (<i>Nutréov laboratoire, 2020</i>)	125
<u>Figure 59</u> : Graphique synthétisant les différentes voies possibles d'obtention d'un comprimé en fonction de la rhéologie de la poudre.	130
<u>Figure 60</u> : photographie de comprimés d'Uritis® à gauche et de Doliprane® à droite.	132
<u>Figure 61</u> : Photographie du côté d'une boîte de CYS-CONTROL FORT (croix rajoutées).	138
<u>Figure 62</u> : Représentation schématique du mécanisme d'action du D-mannose (<i>Abgottspon et Ernst 2012</i>).	170
<u>Figure 63</u> : Fiche pratique : « Prise en charge de la cystite aiguë simple par le D-mannose à l'officine »	176

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> Résumé des propriétés physicochimiques du D-mannose (<i>Hu et al. 2016</i>).....	34
<u>Tableau 2</u> : Tableau représentant proportionnellement le devenir du mannose pris en charge par les transporteurs au mannose au niveau d'entérocytes aviaires <i>in vitro</i> (<i>Durán et al. 2004a</i>).....	41
<u>Tableau 3</u> : Tableau synthétisant les différents types d'adhésines présentes sur les souches d' <i>E.coli</i> impliquées dans les cystites (<i>Bidet et al. 2012</i>).....	92
<u>Tableau 4</u> : Nombre d'ECBU positifs et germes impliqués en fonction de la durée de temps de traitement après initiation du D-mannose. (<i>Porru et al. 2014</i>).....	110
<u>Tableau 5</u> : Tableau représentant les posologies utilisées dans trois études retrouvées dans la littérature.....	141
<u>Tableau 6</u> : Retranscription du tableau réalisé précédemment synthétisant les données toxicologiques obtenues lors de la recherche bibliographique.....	168

INTRODUCTION

Un des motifs fréquents de consultation médicale ou de demande de conseil en pratique officinale par la population concerne les infections urinaires et avant tout les cystites. Il est estimé qu'une femme sur trois aura dans sa vie au moins une infection urinaire. Pour répondre à ces besoins, de nombreux laboratoires ont mis au point des produits revendiquant la capacité à traiter ou encore à prévenir les cystites.

Récemment, une nouvelle molécule est apparue sur le marché officinal. Elle permettrait de limiter le recours aux antibiotiques et ainsi de limiter l'émergence de résistances. Cette molécule est fréquemment présentée comme très efficace par les laboratoires, quasiment sans effets secondaires. De plus, elle est d'origine naturelle. Cette molécule présentée comme la nouvelle « panacée » est un simple sucre très proche du glucose : c'est le D-mannose.

Face à cette nouvelle alternative, il m'est paru intéressant de faire la synthèse des données scientifiques existantes sur le D-mannose. Le but de ce travail est de chercher à répondre à la problématique suivante :

Quel peut être actuellement l'intérêt du D-mannose dans la prise en charge des infections bactériennes de l'appareil urinaire ?

Pour tenter de répondre à cette question, ce travail est composé d'une première partie dédiée à l'étude du D-mannose. Il sera explicité sa physico-chimie, son rôle en physiologie humaine, sa pharmacologie en cas d'apport exogène mais aussi sa toxicologie chez l'Homme et chez l'animal.

La seconde partie est d'abord consacrée aux différentes modalités de prise en charge des cystites : l'antibiothérapie et ses diverses alternatives. Elle comporte ensuite une présentation des différents produits disponibles dans les officines françaises contenant du D-mannose. Leur composition sera analysée au regard des données scientifiques précédemment recueillies.

A l'issue de ce travail sont présentées les principales caractéristiques du D-mannose afin de répondre à la problématique posée mais aussi pour orienter les professionnels de santé dans le meilleur choix thérapeutique pour leurs patients.

1. LE MANNOSE

1.1 Propriétés physico-chimiques

1.1.1 Propriétés chimiques

1.1.1.1 La chimie des sucres

Les glucides, aussi appelés sucres, font partie des principaux éléments moléculaires de base de la cellule au même titre que les lipides, les acides aminés ou encore les nucléotides. Les glucides représentent même l'élément moléculaire de base le plus abondant dans ces plus petites structures de vie bien qu'ils aient une composition atomique limitée avec des atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. Ces molécules sont des composés riches en hydrates de carbone, leur formule est $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Le terme glucide rassemble une large diversité de composés.

Pour commencer les glucides simples, les monosaccharides, sont des composés avec une fonction aldéhyde ou cétone qui présentent au minimum deux fonctions hydroxyle. Les glucides les plus simples sont le glycéraldéhyde (un aldose) et le dihydroxyacétone (un cétose). Au sein des monosaccharides, on différencie les différents glucides en fonction du nombre d'atomes de carbone qu'ils possèdent. Les monosaccharides à trois atomes de carbone sont nommés des trioses, ceux à quatre atomes de carbone des tétroses, ceux à cinq atomes de carbone des pentoses, ceux à six atomes de carbone des hexoses, et ainsi de suite. Le mannose lui est un hexose comme le glucose, il partage la même formule brute : $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

Les glucides ont une autre source de diversité structurale. Des molécules de même formule brute peuvent varier selon leur constitution. Par exemple, elles peuvent différer dans l'ordre d'attachement des atomes. Dans ce cas, ils sont appelés isomères constitutionnels. Ensuite au sein de ces isomères (même formule brute), il y a les stéréoisomères pour lesquels l'enchaînement des atomes se fait dans le même ordre mais ils diffèrent par leur stéréochimie, leur représentation spatiale. Les stéréoisomères sont ainsi des isomères qui ne se différencient que par leur représentation spatiale. Les monosaccharides possèdent des carbones asymétriques ce qui induit la différenciation au sein du groupe des stéréoisomères des diastéréoisomères (isomères qui ne sont pas

l'image l'un de l'autre dans un miroir) et des énantiomères (isomères qui sont l'image l'un de l'autre dans un miroir et ne sont pas superposables par simple rotation).

Le mannose et le glucose sont ainsi des diastéréoisomères. Comme on peut le voir sur la figure 1, ils se différencient au niveau du deuxième carbone asymétrique. Ce sont des épimères car ils se différencient seulement par la configuration d'un seul centre asymétrique (*Pratt et Cornely 2011; Jeremy M. Berg et al. 2013*).

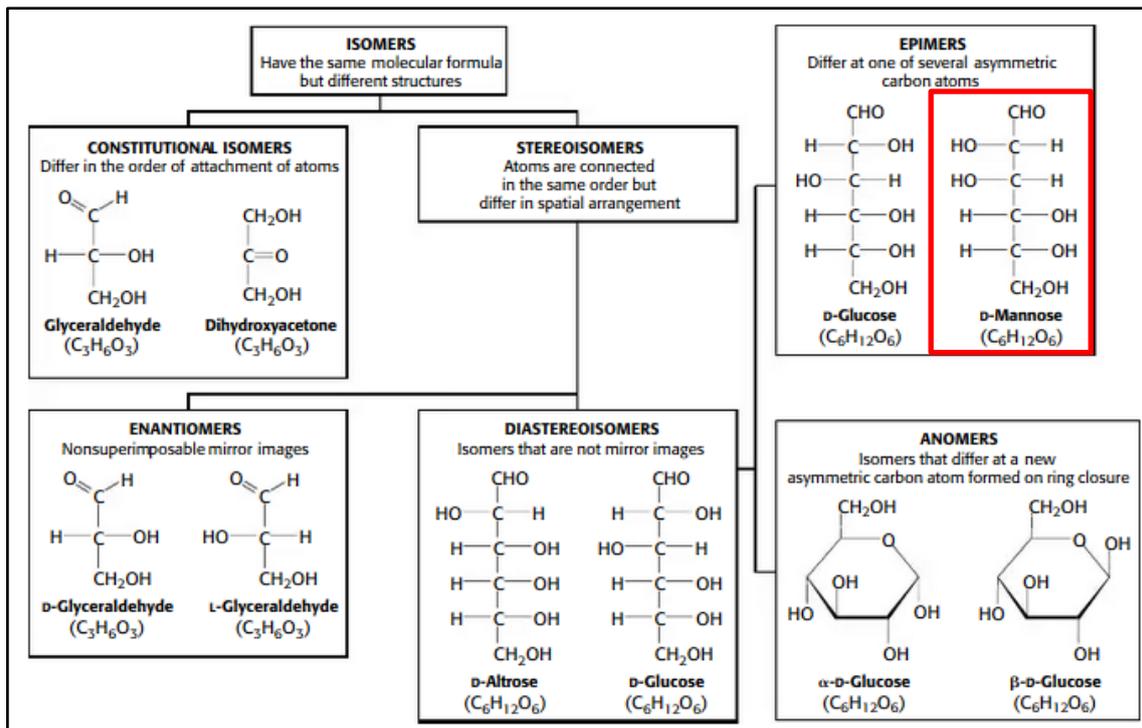


Figure 1 Les formes isomériques du glucose (*Jeremy M. Berg et al. 2013*)

Le mannose est un glucide simple (un monosaccharide), un hexose avec une fonction aldéhyde et cinq fonctions hydroxyles. C'est un diastéréoisomère et un épimère du glucose en C2.

1.1.1.2 D/L-mannose

Le glycéraldéhyde ne possède qu'un seul carbone asymétrique. La position de la fonction alcool permet ainsi de distinguer deux stéréoisomères : le L-glycéraldéhyde et le D-glycéraldéhyde. Par convention la série L (« levo » gauche en grec) ou D (« dextro ») est déterminée par la configuration de l'atome de carbone asymétrique le plus éloigné du groupe aldéhyde ou cétone (le carbone 5 dans le cas du mannose). Il est à noter que la plupart des sucres d'origine naturelle et des monosaccharides des vertébrés appartiennent à la série D (Pratt et Cornely 2011; Jeremy M. Berg et al. 2013).

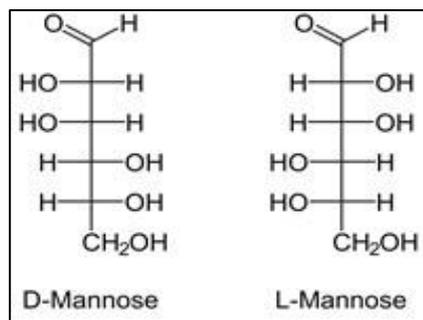


Figure 2 Projection de Fisher des deux stéréoisomères du mannose. (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, s.d.)

Seul le stéréoisomère de série D du mannose présente donc un intérêt dans le vivant.

1.1.1.3 Alfa/bêta D-mannose

Les monosaccharides, de par leur nombre important de fonctions alcool et la présence d'un groupement carboxyle, offrent des possibilités de cyclisation. Les formes cycliques sont ainsi très majoritaires en solution et dans les cellules si bien que l'on retrouve très peu de formes linéaires dans ces milieux. Concernant le mannose, et plus généralement les aldoses, cette réaction de cyclisation se fait entre la fonction aldéhyde et une fonction alcool permettant l'apparition de la forme héli-acétal. L'héli-acétal cyclique possède cinq (furanose) ou six sommets (pyranose) en fonction de la localisation de la fonction alcool ayant réagi, sur le carbone en C5 pour le premier et C6 pour le second.

Cette cyclisation engendre l'apparition d'une nouvelle notion qui est celle d'anomérie. Il existe ainsi deux types d'anomères : alfa et bêta qui se différencient par la

position haute ou basse de la fonction alcool portée par le carbone qui formait la fonction carboxyle avant cyclisation (C1 dans le cas du mannose) (voir les figures 3 et 4).

Pour l'anomère α : l'alcool porté par le carbone C1 est orientée sur le côté opposé du cycle par rapport à la fonction hydroxyle portée par le carbone en C6.

Pour l'anomère β : l'alcool porté par le carbone C1 est orientée du même côté du cycle par rapport à la fonction hydroxyle portée par le carbone en C6 (*Pratt et Cornely 2011; Jeremy M. Berg et al. 2013*).

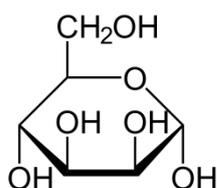


Figure 3 Projection de Haworth de l' α -D-mannose

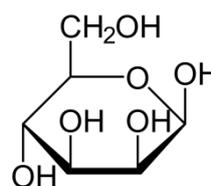


Figure 4 Projection de Haworth du β -D-mannose

1.1.2 Propriétés physiques

Le mannose est une poudre blanche cristalline. Cette poudre est facilement soluble dans l'eau à température ambiante. Il est à noter qu'en solution aqueuse à partir d'une poudre blanche cristalline, il y a approximativement 60% d' α -D-mannose et 40% de l'autre anomère soit le β -D-mannose.

D'un point de vue gustatif l' α -D-mannose a un goût plutôt doux et sucré avec un arrière-goût acidulé alors que le β -D-mannose a un goût plus amer.

Le D-mannose a un pouvoir sucrant qui est égal à 0,6 fois celui du saccharose. Par ailleurs, ce sucre possède une particularité : sa capacité de sucrage n'est pas proportionnelle à sa concentration en solution.

La valeur calorique du D-mannose est de 3,75 Kcal/g, ce qui en fait un sucre moins calorique que le glucose (4Kcal/g) (*Hu et al. 2016*).

PROPRIETES	VALEURS
Numéro cas (chemical abstracts service)	3458-28-4
Formule moléculaire	C ₆ H ₁₂ O ₆
Poids moléculaire	180.16 g/mol
Forme physique	Poudre cristalline blanche
Température d'ébullition	132°C
Rotation optique	Anomère β : -17° Anomère α : +34 or +35°
Solubilité	248g/100mL(17°C)
Valeur calorique	3.75kcal/g

***Tableau 1** Résumé des propriétés physicochimiques du D-mannose(Hu et al. 2016)*

1.2 Production du D-mannose

Les voies d'obtention du D-mannose sont multiples. La plus communément réalisée, est celle effectuée industriellement, consistant en son extraction à partir de plantes.

D'autres voies d'obtentions sont réalisables :

- une méthode chimique à partir du glucose, du mannitol ou encore de l'amidon
- une méthode utilisant des microorganismes, par fermentation bactérienne, ou encore grâce à des enzymes présents dans ces microorganismes pouvant le synthétiser.

Certaines sont à l'étude comme l'extraction du motif du D-mannose présent à la surface de la paroi de certaines bactéries.

1.2.1 Production par extraction

Ici, nous ne décrivons que la méthode de production la plus répandue industriellement, notamment dans l'industrie pharmaceutique, soit l'extraction du D-mannose à partir de végétaux et plus particulièrement de bois.

Le bois est constitué de trois grandes classes de composants :

- la lignine qui est un ensemble de chaînes de polymères ramifiés, elle ne contient pas de motif saccharidique
- la cellulose qui est un ensemble de longues chaînes monosaccharidiques avec un seul type de sucre : le glucose
- l'hémicellulose qui est composée de longues chaînes polysaccharidiques contenant notamment du mannose. Leur degré de polymérisation est compris entre 50 et 150.

Les chaînes polysaccharidiques composées de D-mannose et de D-glucose sont appelées glucomannanes.

Les arbres résineux présentent de plus grandes quantités de glucomannane et fournissent ainsi plus de mannose. Ce sont donc des résineux qui sont sélectionnés pour cette industrie. Les arbres à feuilles caduques fournissent pour leur part une prédominance de xylose (*Irving S. Goldstein 1978*).

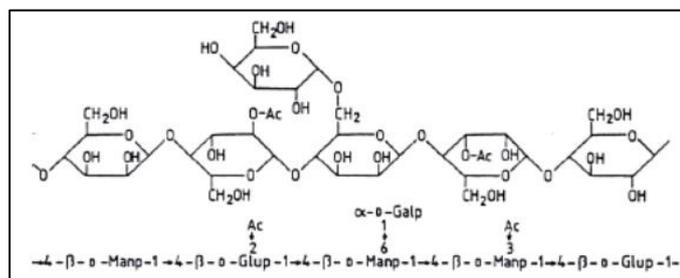


Figure 5 : Représentation structurale du glucomannane(Rejsek et Petry, 2013).

Cependant, il semblerait que le D-mannose présent actuellement sur le marché provienne de fagaceae et des bétulaceae. La famille des fagaceae regroupe les dicotylédones dont les espèces les plus connues sont les châtaigniers, les hêtres et les

chênes. La famille des bétulaceae regroupe aussi des dicotylédones avec la caractéristique de présenter des fleurs sous forme de chatons, avec notamment le bouleau. Le D-mannose serait extrait principalement à partir de bois de bouleau provenant du Nord de l'Europe (*Dupré*). Cette information a été obtenue à partir du site internet d'un revendeur français (apoticaria ®) et de l'appel téléphonique de son gérant, celui-ci se procurant le produit chez un des leaders mondiaux de la production de D-mannose qui est SWEET CURES ® basé dans la ville de York en Grande-Bretagne (*Sweet Cures®*).

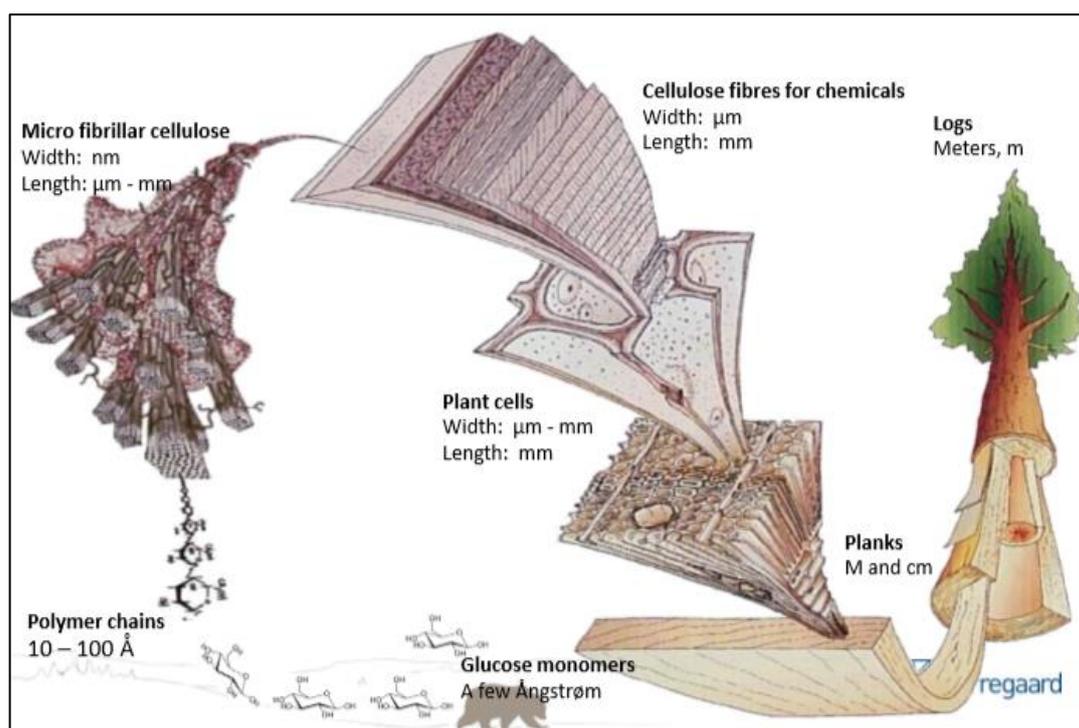


Figure 6: Structure lignocellulaire (*Frölander et Rødsrud 2011*).

C'est donc la partie héli-cellulosique des plantes qui sera utilisée pour l'extraction du D-mannose. Pour le séparer des autres constituants (xylose, arabinose, glucose, galactose, et du mannose) (*Rafiqul et Sakinah, 2013*), un pré-lavage acide (une hydrolyse) est effectué.

Le reste de l'opération est détaillé dans une étude publiée en 2017 (*Nguyen et al., 2017*) qui a relaté le processus de fabrication et de purification du D-mannose (et d'éthanol) à partir des déchets des résidus de café.

Ce processus comprend :

- un **prétraitement** avec de l'éthanol à haute température qui permet d'augmenter le contact entre les enzymes dégradant les composants lignocellulosiques et la paroi des cellules végétales (cette étape ne semble pas réalisée par tous les laboratoires pour éviter la présence résiduelle de solvant).
- une **hydrolyse enzymatique** dont le but est la libération de sucres sous forme de monomères suivie d'une filtration
- une **fermentation** avec des enzymes qui ont comme substrats le glucose et le galactose qui vont les transformer en éthanol tout en conservant dans le bouillon fermenté le D-mannose naturellement présent dans le produit d'origine,
- une élimination de la couleur (dans ce cas pour retirer la couleur du café)
- une pervaporation (procédé de séparation à travers une membrane).

L'étude indique les rendements suivants avec des restes de café (déchets) : environ 15,7 g de poids sec de D-mannose (environ 46% du mannose) et environ 11,3 g d'éthanol à partir de 150 g de résidu de café

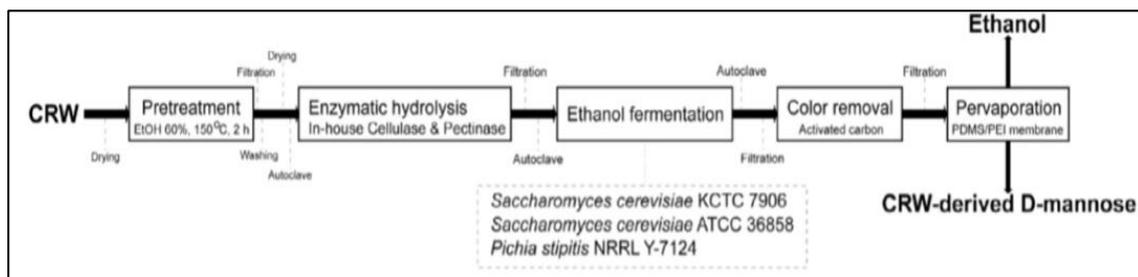


Figure 7: schéma représentant les différentes étapes d'obtention du mannose appliqué à l'extraction à partir de restes de café (CRW)(Nguyen et al. 2017).

1.2.2 Autres voies d'obtention

➤ Obtention par synthèse chimique :

Les voies de synthèse chimique reposent sur la capacité à produire du D-mannose à partir d'autres sucres en effectuant une isomérisation. Cette réaction se fait en milieu

acide et à température élevée pour certaines. Les sources possibles pour la synthèse de D-mannose sont du D-glucose, du sucrose, du D mannitol (Hu et al., 2016).

Avec un mode de préparation par synthèse du D-mannose, il n'est pas à exclure qu'il reste dans le produit fini d'autres éléments intervenant dans cette synthèse tels que des traces d'acides par exemple.

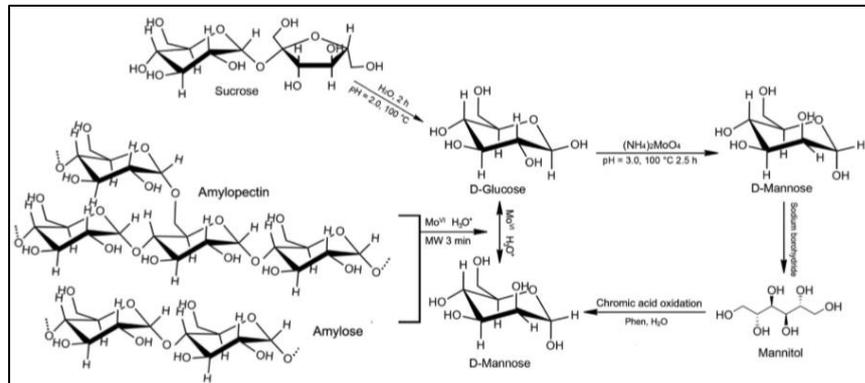


Figure 8: Exemple de synthèse chimique du D-mannose (Hu et al. 2016).

➤ Obtention par réaction enzymatique :

Il y a possibilité de convertir du D-fructose ou du D-glucose en D-mannose grâce à des enzymes spécifiques.

1.2.3 Comparaison du D-mannose issu des différents modes de production

Les voies de production, d'obtention du D-mannose faisant intervenir des solvants ou des réactifs sont à éviter pour ne pas engendrer la présence de sous-produits non désirés dans le produit final.

Dans l'objectif d'avoir un produit d'une grande pureté, l'extraction directe à partir de bois semble être la meilleure option à ce jour. Il est à noter que des recherches se

développent pour répondre à la demande croissante de ce marché. Des productions biologiques avec des microorganismes sont à l'étude.

Le D-mannose présent sur le marché est extrait de bois forestier, majoritairement de bouleau.

1.3 Le D-mannose dans l'organisme

L'étude des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du D-mannose est un sujet qui a très peu intéressé la recherche scientifique contrairement au glucose. Celui-ci en effet peut jouer un rôle dans de nombreuses pathologies et il a un fort retentissement dans des pathologies pour l'Homme telles que le diabète par exemple.

Cependant depuis quelques années, le D-mannose est de plus en plus étudié suite à la découverte d'un intérêt potentiel en thérapeutique comme le traitement des patients présentant un déficit de glycosylation avec une mutation de la phosphomannose isomérase ou encore son utilisation en thérapeutique anti-infectieuse.

D'un point de vue physiologique la concentration de D-mannose dans le sérum est de 20 à 50 μM . La présence d'un taux physiologique de cette molécule peut laisser penser qu'il existe un mécanisme chez les mammifères permettant une régulation fine de sa concentration. Il est à noter que la concentration dans le sérum de mannose est cent fois moins importante que celle du glucose dans ce même compartiment (*Panneerselvam et Freeze 1996*).

Le D-mannose est physiologiquement présent dans l'organisme à une concentration finement régulée de 20 à 50 μM dans le plasma.

1.3.1 Pharmacocinétique

➤ Devenir du D-mannose après ingestion par voie orale :

Pour permettre l'absorption de D-mannose, celui-ci doit être présent à l'état de monosaccharides pour être pris en charge par des transporteurs intestinaux.

Pour permettre la digestion des aliments en nutriments, et *in fine* permettre la libération de monosaccharides assimilables, deux enzymes ont été identifiées à la surface de différents types cellulaires. Ces enzymes capables de libérer du D-mannose libre sont les **mannosidases de type I** et les **mannosidases de type II**. Celles-ci ont notamment été identifiées en quantité importante au niveau du pôle apical et basolatéral microvillositaire des entérocytes du duodénum et du colon. Il est à noter que ces enzymes sont aussi présentes au niveau de l'appareil de Golgi dans différents types cellulaires (*Velasco et al. 1993*).

Le D-mannose présent dans la lumière intestinale est ensuite pris en charge par des transporteurs à la surface des entérocytes. Les entérocytes possèdent deux types de transporteurs du mannose : un **transporteur actif Na⁺ dépendant** et un **second transporteur passif Na⁺ dépendant**, ceux-ci ont été décrits chez les oiseaux (Durán et al. 2004a) et sur des cellules Caco 2 (lignées cellulaires dérivées d'un adénocarcinome du colon) (*Ogier-Denis et al. 1994*). On trouve également ces transporteurs transépithéliaux dans le rein de rat et de chien. Ces transporteurs de mannose sont insensibles aux variations de concentration en glucose, de fortes concentrations en glucose n'inhibent pas le passage du mannose (*Panneerselvam et Freeze 1996*).

En guise de remarque, chez l'Homme, lors de l'administration par voie orale de D-Mannose soit en solution, soit avec du glucose, du fructose (jus de fruits) ou de sucrose, il n'a pas été montré de différences d'absorption ; il n'y a pas de mécanisme de compétition pour l'absorption des différents types de sucres (*Alton et al. 1997*).

Les monomères de mannose ayant traversé les entérocytes, se retrouvent libres dans la circulation sanguine.

L'absorption du D-mannose est réalisée par des transporteurs spécifiques : un transporteur actif Na⁺ dépendant et un second transporteur passif Na⁺ dépendant.

➤ Devenir du D-mannose dans les entérocytes :

Une fois le mannose pris en charge par les entérocytes, il a été montré à partir d'entérocytes d'origine aviaire qu'il peut avoir plusieurs devenirs au sein de ces cellules. Le mannose au sein des entérocytes peut soit :

- Rester sous forme libre et subir un passage trans-entérocytaire pour rejoindre la circulation sanguine.
- Être phosphorylé
- Catabolisé en H₂O notamment
- Devenir un composant de la membrane plasmique pour conduire à la formation de glycoprotéines qui sont exprimées à la surface cellulaire.

Cette étude indique les proportions du devenir possible du mannose au sein de leur modèle animal in vitro, les résultats ont été synthétisés dans le tableau ci-dessous (*Durán et al. 2004a*) :

Devenir du mannose pris en charge par le transporteur cellulaire	Proportion de mannose au bout de 5 mins dans la cellule
Incorporation à la cellule	40% (proportion qui augmente proportionnellement avec le temps)
Phosphorylation	7% (taux stable dans le temps)
Dégradé en H₂O	16% (taux stable dans le temps)
Libre dans la cellule	36% (taux qui diminue dans le temps)

Tableau 2 : Tableau représentant proportionnellement le devenir du mannose pris en charge par les transporteurs au mannose au niveau d'entérocytes aviaires in vitro (*Durán et al. 2004a*).

Ces résultats montrent qu'une partie du D-mannose absorbé par les entérocytes reste sous forme de D-mannose libre dans le cytosol prêt à traverser de nouveau la membrane cytoplasmique pour rejoindre la circulation sanguine. Par conséquent, on en déduit que le mannose qui se retrouve dans le sang échappe à un métabolisme entérocytaire.

➤ Devenir du D-mannose dans le sang :

Le mannose libre dans la circulation sanguine peut ensuite être pris en charge par des transporteurs présents à la surface de certains types cellulaires. Les transporteurs du groupe SLC2A2 sont présents à la surface de la membrane plasmique des cellules des mammifères. Ce transporteur permet la diffusion facilitée des hexoses, il n'est pas spécifique au mannose.

Le mannose exogène apporté par voie orale échappe à un métabolisme entérocytaire, celui-ci se retrouve ensuite dans la circulation sanguine et peut être pris en charge par différents types cellulaires de l'organisme.

Une étude (*Alton et al. 1998*) s'intéressant au devenir du mannose dans l'organisme une fois administré *per os* a été réalisée chez l'Homme. Elle consiste en l'administration d'une dose unique à un groupe de personnes de 0,07 g de mannose/kg (courbe avec des carrés), un autre groupe de 0,14 g de mannose/kg (triangle), un groupe à 0,21 g de mannose/kg (rond clair) et un dernier groupe placebo (rond noir).

Calcul de la $\frac{1}{2}$ vie ($T_{max} - (T_{max} + 1/2 \text{vie})$) :

- 0,21 g de mannose/kg : 1-4 = 3
- 0,14 g de mannose/kg : 2,3-5,6 = 3,3
- 0,07 g de mannose/kg : 1- 7 = 6

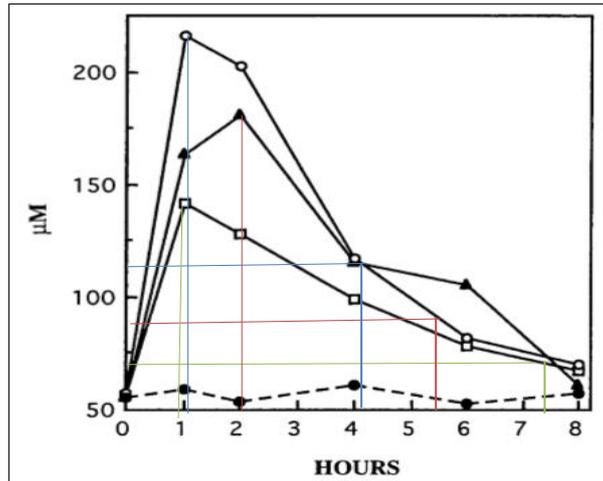


Figure 9 : Graphique représentant la quantité de mannose dans le sang en fonction du temps et de la dose administrée (Alton et al. 1998).

La dose maximale est atteinte en environ 1 à 2 heures. Il est à noter que l'étude stipule qu'il y eu de grandes variations de la dose maximale atteinte (du simple au double) entre les différents sujets d'un même groupe et que ces variations étaient les plus importantes chez les sujets ayant reçu la dose la plus faible. La moyenne des demi-vies calculées est de 4 heures.

L'ingestion de doses croissantes de D-mannose induit une augmentation proportionnelle de la concentration en D-mannose dans le sang chez l'Homme. Cela permet d'en déduire qu'en présence d'une supplémentation exogène par voie orale de ce monosaccharide, la très grande majorité de celui-ci se retrouve dans le sang.

À la suite de cette étude, il a été mis en évidence une demi-vie d'élimination d'environ 4 heures du D-mannose de l'organisme. Le D-mannose se retrouve très rapidement dans la circulation sanguine avec une dose maximale atteinte en 1 à 2 heures. L'élimination se fait en 8 heures environ pour retrouver son niveau basal.

- **Concentration maximale en 1 à 2 heures après la prise *per os***
- **Concentration sanguine dose dépendante**
- **Demi-vie d'environ 4 heures**
- **Élimination avec un retour à l'état basal en 8 heures**

➤ Élimination du D-mannose de l'organisme :

Les transporteurs présents au niveau rénal responsables de l'élimination sanguine du D-mannose font toujours l'objet de recherches (*Tazawa et al. 2005*). A l'heure actuelle, les connaissances indiquent que l'élimination de ce sucre impliquerait un transporteur au D-mannose sodium dépendant de haute affinité ($K_m 0.1 \text{ mM}$) et de forte spécificité. Les mécanismes permettant une homéostasie du mannose dans le compartiment sanguin seraient contrôlés par l'activité de celui-ci au niveau du tubule proximal (*Blasco et al. 2003*).

L'élimination urinaire du D-mannose est proportionnelle à la concentration sérique de celui-ci sans qu'il n'ait été mis en évidence l'existence d'un seuil plancher d'élimination maximale. Il ne semble pas y avoir de réabsorption active significative du D-mannose au niveau du rein (*Wood et Cahill 1963*).

La bordure en brosse de la membrane des tubules rénaux contiendrait des transporteurs au D-mannose Na-dépendant.

L'élimination du D-mannose ne serait pas saturable.

1.3.2 Pharmacodynamie

1.3.2.1 Pharmacodynamie du D-mannose à l'état physiologique

La biologie du D-mannose à l'état physiologique ne sera pas détaillée dans ce document. Nous nous limiterons à indiquer l'origine endogène et le devenir de ce composé.

Le D-mannose est formé dans sa très grande majorité de façon endogène soit à partir du glucose /glycogène via la glucose-6-phosphate isomérase soit à partir de la dégradation des chaînes de N-glycane (*Ichikawa et al. 2014*).

Le D-mannose a ainsi un rôle physiologique important dans différentes voies métaboliques via un élément pivot qui est le mannose-6-phosphate. Le mannose-6-phosphate est le substrat de trois enzymes différentes, chacune étant à l'initiation d'une voie métabolique propre :

- la phosphomannose isomérase : présente dans un compartiment intracellulaire séparé du mannose libre ce qui impliquerait que celui-ci ne rentre pas ou peu dans le métabolisme énergétique glucidique (glycolyse). Cette enzyme a un rôle important dans la formation de mannose-6-phosphate (*Sharma et al. 2014, Durán et al. 2004b*).
- la phosphomannose mutase (PMM2) : possède un rôle biologique très important dans la N-glycosylation, la C-glycosylation, la C-mannosylation ou encore la synthèse de glycosylphosphatidylinositol (GPI) (*Panneerselvam et Freeze 1996*). Le GPI est un glycolipide qui permet l'ancrage des protéines à la surface membranaire des cellules (*Sharma et al. 2014a*). Ces éléments ont des rôles multiples tel qu'entre autres, dans le contact inter cellulaire, l'adhésion cellulaire et peuvent être aussi le support d'une activité enzymatique. Cet élément est indispensable à la survie des organismes (*Paulick et Bertozzi 2008*).
- l'acide kéto-désoxy-glycéro-galacto-nononique-9-phosphate-synthase (ou synthétase) : (KPS) est une enzyme permettant la formation d'acide sialique dont le rôle n'a pas encore été complètement élucidé (*Inoue et Kitajima 2006, Go et al. 2006*).

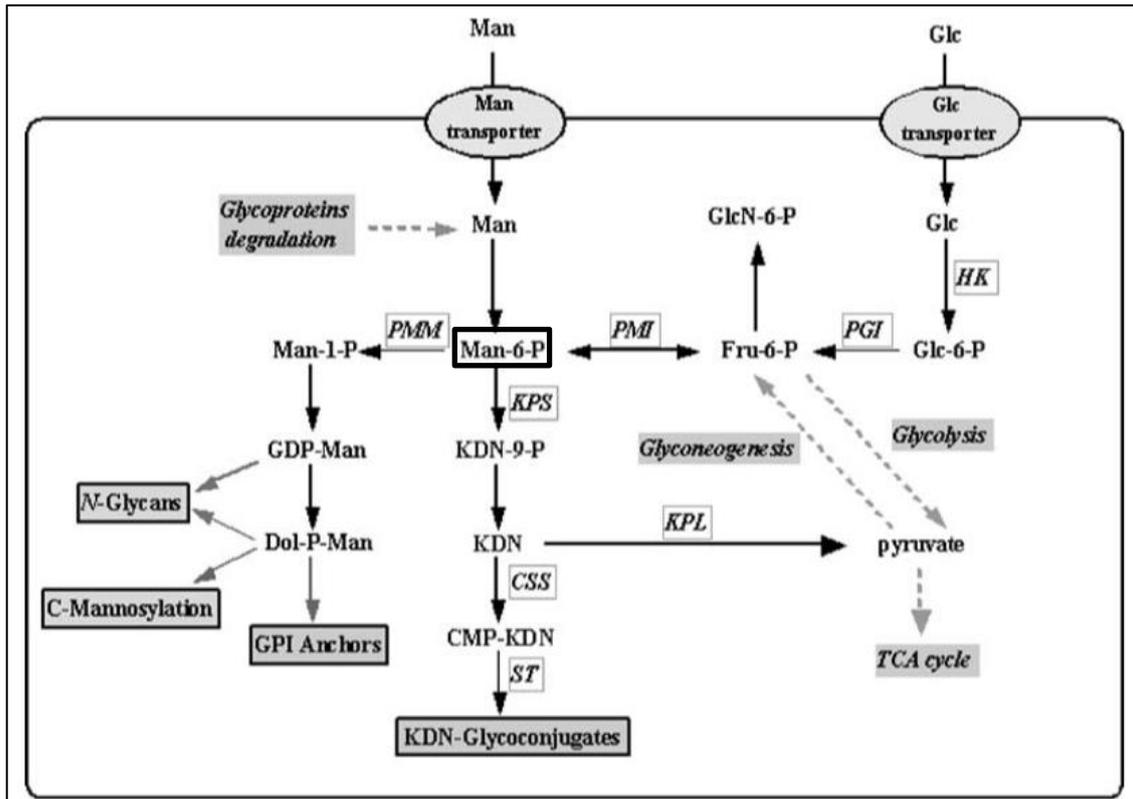


Figure 10: Schéma synthétisant les différentes voies métaboliques faisant intervenir le mannose-6-phosphate (Go et al. 2006).

A l'état physiologique le D-mannose dans le métabolisme cellulaire intervient dans :

- la N-glycosylation, la C-glycosylation, la C-mannosylation
- le contact inter cellulaire, l'adhésion cellulaire
- le support d'une activité enzymatique
- la formation d'acide sialique

1.3.2.2 Pharmacodynamie du D-mannose lors d'une supplémentation exogène

✓ Effets d'ordre immunologique

Les Lymphocytes T régulateurs (Treg) représentent une sous-population de lymphocytes TCD4. Ils ont une fonction suppressive et jouent un rôle important dans le contrôle de l'auto-immunité (*Béné et al. 2013*). Il a été démontré *in vitro* que des concentrations supra-physiologiques de D-mannose dans le sang induisent une augmentation de la proportion de lymphocytes Treg chez la souris et chez l'Homme. Cette étude a montré qu'une supplémentation en D-mannose induisait une augmentation de la différenciation de lymphocytes TCD4 naïfs en lymphocytes Treg (*Zhang et al. 2017*). Par exemple il a été démontré que la supplémentation en D-mannose permet la suppression efficace du diabète de type 1 et de l'inflammation bronchique chez les souris.

Une supplémentation en D-mannose induirait ainsi une activité immuno- régulatrice.

✓ Effet d'ordre hormonal :

▪ Action du D-mannose sur l'insuline :

Il a été étudié l'activité insuline-like du sérum de différentes personnes suite à l'administration de glucose à un groupe et de D-mannose à un autre groupe. Lors de cette expérimentation, le sucre a été perfusé et vingt minutes après, l'activité insuline-like du sérum a été mesurée. Pour le groupe ayant reçu du glucose, l'activité insuline-like fut augmentée de façon significative d'un facteur 100 à 440% chez tous les sujets sauf chez un. Cependant, pour le groupe recevant du D-mannose, les modulations de cette activité furent variables en fonction des individus. Pour aucun des participants du groupe recevant du D-mannose, la variation de l'activité insuline-like ne fut significative statistiquement (*Sheps et al. 1960*).

Le D-mannose contrairement au glucose n'induit pas une augmentation significative de la libération d'insuline par le pancréas.

- Effet de l'insulinémie sur la concentration en D-mannose

Chez le rat, il a été montré qu'une dose d'insuline administrée par voie intraveineuse commence à induire une diminution de la concentration plasmatique en mannose au bout de 5 minutes pour atteindre un niveau minimal à vingt minutes. L'insuline induit aussi logiquement une baisse de la glycémie puis un retour à l'état basal au bout de 45 minutes tout comme la concentration en D-mannose. Il est à noter que l'insuline met plus longtemps pour diminuer la concentration en mannose que la concentration en glucose (Taguchi et al. 2005).

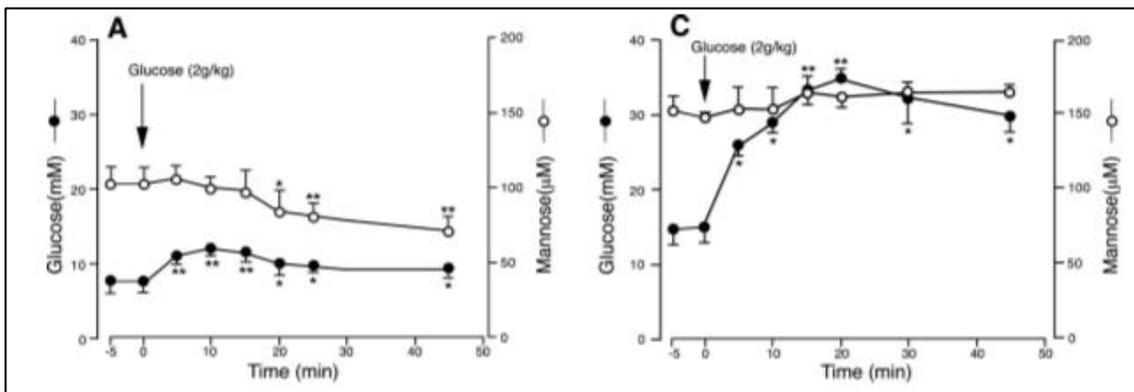


Figure 11: Graphiques représentant l'évolution de la glycémie et de la concentration plasmatique en D-glucose suite à l'administration de glucose chez le rat sain (graphique A) et le rat diabétique de type 2 (graphique C)(Taguchi et al. 2005).

Une seconde étude a démontré que les chiens diabétiques ont une augmentation significative de la concentration en D-mannose plasmatique, tout comme la concentration en glucose par rapport aux chiens témoins. De plus, la concentration en D-mannose plasmatique semble être sensible aux changements de la sécrétion d'insuline dans le contexte d'un test de tolérance au glucose (Mori et al. 2009).

Ces résultats suggèrent que l'insuline induirait une diminution de la concentration en mannose plasmatique chez le rat et chez le chien.

Une autre étude cette fois chez l'Homme abonde dans le même sens. Il y est observé que l'insuline induit une diminution de la concentration en glucose et en D-mannose. Ensuite, lors de la perfusion de glucose sous insuline, on observe une glycémie stable mais toujours de la même façon une diminution de la concentration en D-mannose dans le sang. La diminution de la concentration en D-mannose n'est donc pas secondaire à la diminution de la glycémie mais elle est bien le fait de l'action de l'insuline (*Wood et Cahill 1963*).

L'insuline induit une diminution de la concentration en D-mannose dans le sang. L'effet de l'insuline serait semblable pour le glucose et le D-mannose.

1.4 Toxicologie du D mannose

1.4.1 Toxicité générale

1.4.1.1 Découverte chez l'Homme

✓ Effet sur l'appareil digestif :

Une étude (*Alton et al. 1997*) réalisée en double aveugle chez l'Homme, chez des volontaires sains, a eu pour but de déterminer les seuils posologiques d'apparition de toxicité et d'effets indésirables. Dans cette étude, 6 adultes sains (4 hommes, 2 femmes, de 24 à 50 ans) ont été intégrés. Ils ont ingéré 0.1, 0.15, 0.2 ou 0.25g de D-mannose/kg de leur poids corporel. Il y a eu une prise par jour, chaque prise espacée de 3 jours et avec un maximum de 3 prises par personne.

- A des doses supérieures à 0.2g/Kg, la moitié des sujets ont développé des troubles gastro-intestinaux de type diarrhées ou ballonnements une à deux heures après ingestion.
- A 0.2g/Kg deux sujets ont présenté des vertiges transitoires légers.

La prise de D-mannose peut donner chez l'Homme des troubles gastro-intestinaux de type diarrhées ou des ballonnements.

✓ Effet sur la bilirubine :

La bilirubine est un produit de dégradation d'hémoprotéines telles que l'hémoglobine ou encore des cytochromes.

Il a été rapporté, dans une publication (*Wood et Cahill 1963*), une augmentation du niveau de bilirubine dans le sang lors de l'administration chez l'Homme de D-mannose à une dose de 0,5g/Kg. Le D-mannose induirait une diminution de la conjugaison de la bilirubine au niveau hépatique. La bilirubine conjuguée est la forme soluble, non toxique, éliminée via la vésicule biliaire dans les selles.

Cette observation est retrouvée dans une seconde publication (*Alton et al. 1997*). Dans cette étude le taux de bilirubine est mesuré avant administration du D-mannose et 8 heures après administration. Les auteurs de l'étude relatent une augmentation de l'ordre de 30% de celle-ci sans que d'autres précisions ne soient apportées.

Identification d'une augmentation de la bilirubine lors de l'administration chez l'Homme de D-mannose.

✓ Modification de la glycosylation de certaines glycoprotéines :

Une variation de certains paramètres biologiques fut observée lors d'une étude (*Harms et al. 2002*) chez un patient présentant un déficit en phospho-mannose isomérase (PMI). Cette pathologie congénitale induit un déficit en D-mannose dans la circulation sanguine. La supplémentation *per os* par du D-mannose à 100mg/kg pour avoir une correction de la concentration sanguine en D-mannose et même des valeurs au-delà de la normale (270-280 μ M) a induit :

- Une augmentation de la transferrine qui est une glycoprotéine impliquée dans le métabolisme martial.
- Une diminution de l'élimination fécale de l'alfa 1 antitrypsine qui est un inhibiteur de sérine protéase. Elle permet la protection de certains tissus des enzymes produites par les cellules inflammatoires.
- Une augmentation des IgG, composants du système immunitaire et permettant une protection de l'organisme.

- Une augmentation de l'HbA1 (cf. *infra* : cas particulier de la personne diabétique).
- Une augmentation de l'antithrombine III qui est une glycoprotéine impliquée dans l'hémostase, elle permet de limiter la coagulation.
- Une augmentation de l'albumine qui n'est **pas** une protéine glycosylée

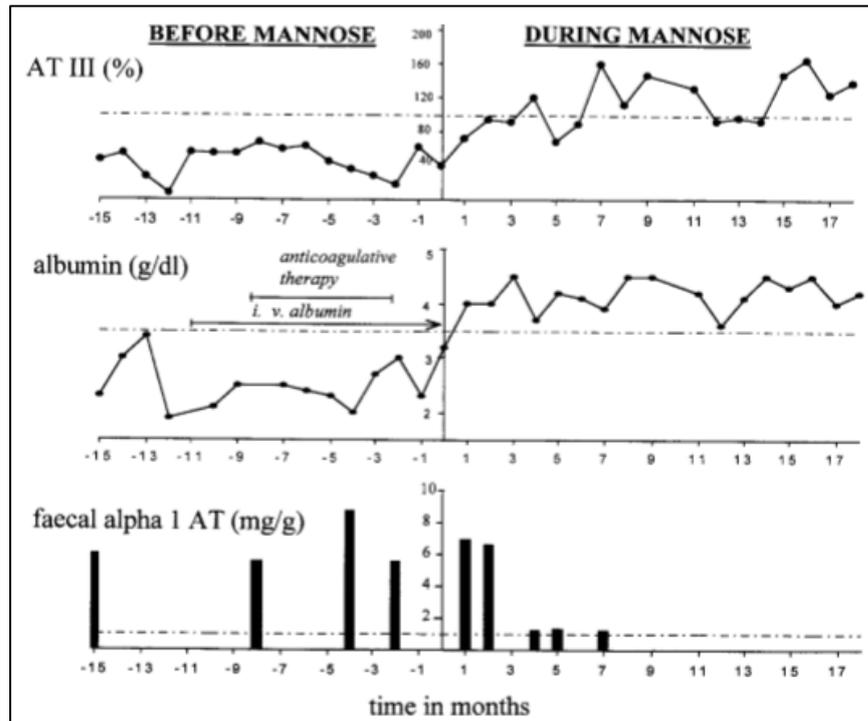


Figure 12: Graphiques représentant l'évolution de certains paramètres biologiques (antithrombine III, d'albumine et la quantité d'alfa 1 antitrypsine fécale) avant et après supplémentation en D-mannose chez une personne avec un déficit en PMI (Harms et al. 2002).

La supplémentation *per os* de D-mannose, chez la personne présentant un déficit en PMI, a permis de retrouver une glycosylation normale de certaines glycoprotéines explicitées ci-dessus avec parfois un dépassement des valeurs normales. On observe aussi une augmentation de l'albumine par un autre phénomène inconnu.

Aucune autre étude évaluant l'évolution de ces paramètres biologiques n'a été effectuée chez l'Homme sain selon nos recherches. Les questions que l'on peut se poser devant ces résultats sont :

- Y-a-t-il un effet dose dépendant de la glycosylation en fonction de la concentration en D-mannose dans le sang ? Cette augmentation de

glycosylation atteint-elle un plafond en fonction de l'augmentation des concentrations de D-mannose dans le sang ?

- L'augmentation de ces paramètres biologiques est-elle retrouvée chez les personnes saines sous supplémentation ?
- Une augmentation de ces paramètres biologiques a-t-elle des répercussions cliniques (majoration du risque de saignement par l'augmentation de l'antithrombine III par exemple) ?

Il convient de noter que l'état clinique de cette personne fut normal durant la supplémentation en D-mannose.

Une supplémentation en D-mannose induit une augmentation de certaines glycoprotéines chez la personne présentant un déficit en PMI, cependant à l'heure actuelle cela n'a jamais été étudié/mentionné chez les personnes saines.

✓ Action sur la fonction rénale :

Suite à une supplémentation durant quatre ans par du D-mannose chez une personne ayant un déficit en PMI, aucune modification de la fonction rénale n'a été observée, la clairance de la créatinine fut normale (*Harms et al. 2002*).

✓ Relation entre D-mannose et incidence de développement de pathologie cardiovasculaire :

Il a été démontré une relation entre un taux sanguin élevé de D-mannose et le risque de développer certaines maladies chroniques. En fait ce monosaccharide serait un marqueur biologique du risque de développer un diabète de type 2 ou une maladie cardiovasculaire. Cependant cette étude ne l'incrimine pas comme ayant un rôle direct dans le développement de ces pathologies bien que comme les auteurs le stipulent, cette observation nécessite une étude approfondie de l'implication causale du D-mannose dans des maladies métaboliques (*Mardinoglu et al. 2017*).

Le D-mannose est un bio-marqueur du risque de développer une pathologie chronique métabolique (pathologie cardio-vasculaire ou de diabète de type 2).

1.4.1.2 Toxicité chez l'animal

✓ Abeille :

La supplémentation en D-mannose des abeilles leur est toxique. Les abeilles, à la différence de l'Homme, possèdent en quantité plus faible la PMI permettant la transformation du mannose-6-phosphate en fructose-6-phosphate. Cela induit une accumulation de mannose-6-phosphate et une déplétion en ATP (*de la Fuente et al. 1986*).

1.4.2 Cas particuliers

1.4.2.1 Chez la personne diabétique

✓ La concentration sanguine en D-mannose chez la personne diabétique :

Chez la personne diabétique, la quantité de glucose dans le sang est plus élevée. Il a été observé que la quantité de D-mannose dans le sérum l'est tout aussi chez ces personnes. Cela laisse entendre que les concentrations en glucose et en D-mannose sanguin sont liées par un mécanisme qui est encore inconnu. Il est également concevable que la concentration plasmatique de D-mannose élevée rencontrée dans le diabète soit associée à une résistance à l'insuline dans le foie et / ou à une hyperactivité du glucagon au niveau du foie (*Taguchi et al. 2005*).

Il convient de remarquer que les questions que l'on peut se poser face à ces observations sont multiples.

Par exemple, la présence d'une concentration élevée en D-mannose traduit-elle une conséquence de la pathologie qu'est le diabète ou alors le D-mannose joue-t-il un rôle actif dans le développement de la maladie ?

Nous pouvons penser que cela s'explique par l'insulino-résistance car, comme cela a été démontré précédemment, l'insuline permet de diminuer la quantité de D-mannose dans le sang.

Une forte concentration de D-mannose est observée chez les personnes diabétiques.

✓ Action du D-mannose sur l'HbA1c :

Lors d'une supplémentation en D-mannose il a été rapporté une augmentation de l'HbA1c pouvant ainsi laisser penser que des complications diabétiques sont observables. L'importance de cette variation n'a pas été rapportée dans cette publication (Go et al. 2006).

Dans une autre étude précédemment mentionnée, un autre élément rapporté pourrait tempérer cette donnée. Le sujet étudié présente un déficit en PMI, provoquant des épisodes hypoglycémiques et une HbA1c faible. Après une supplémentation par D-mannose ces épisodes d'hypoglycémie disparaissent et une l'HbA1c augmente proportionnellement à la dose administrée. Il n'y a eu aucune hyperglycémie lors de la supplémentation (Harms et al. 2002).

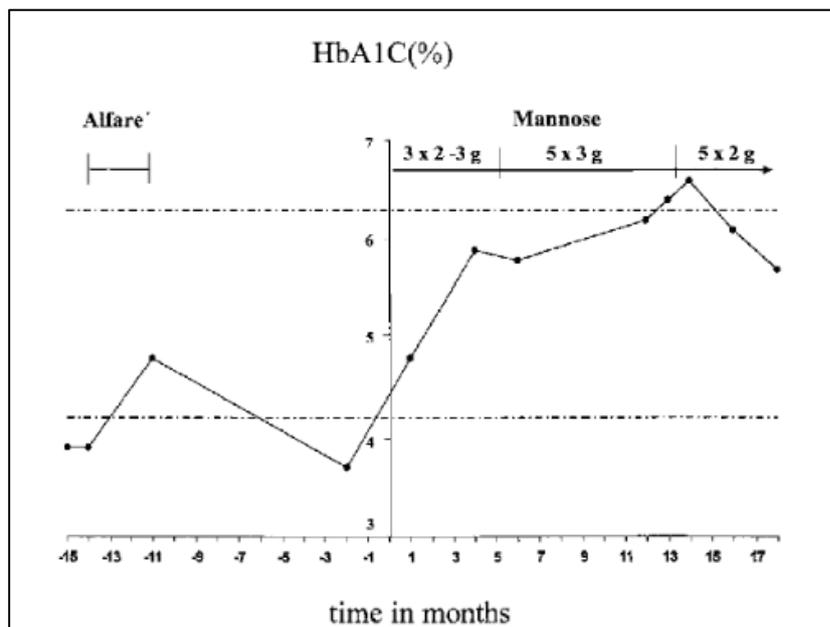


Figure 13: Graphique représentant l'évolution de l'Hb1AC chez une personne ayant un déficit en PMI avant administration de D-mannose et après administration de D-mannose (Alfare® : protéines de lactosérum fortement hydrolysées) (Harms et al. 2002).

L'augmentation de l'HbA1C pourrait ainsi s'expliquer par l'implication du D-mannose dans la glycation des protéines. Une augmentation de la concentration sanguine en D-mannose induirait ainsi une augmentation de son activité de glycosylation.

Une autre étude a été réalisée chez la souris pour observer l'ingestion de D-mannose lors d'une période de trois mois. Dans cette étude, la concentration sanguine en D-mannose variait selon les groupes de souris (en fonction de la quantité de mannose ajoutée dans leur eau) de 100 à 900 μM (soit 9 fois la normale). Dans tous les groupes de souris il n'a pas été rapporté d'apparition d'effets indésirables. Il n'y a pas eu de ballonnements, de diarrhée, de comportement anormal, de gain ou de perte de poids, ni d'augmentation de la glycation de l'hémoglobine (*Davis et Freeze 2001a*).

Ces résultats chez la souris vont ainsi à l'encontre de précédents résultats chez l'Homme. Il est à noter que cette étude fut réalisée sur une période plus courte que la précédente. Les auteurs de cette publication justifient l'absence d'augmentation de l'HbA1c en opposition à ce qui a été décrit chez l'Homme par la présence d'un renouvellement trois à quatre fois plus rapide du fer chez la souris que chez l'Homme. Par ailleurs, l'étude réalisée chez l'Homme ne concerne qu'une seule personne qui est de plus atteinte d'une anomalie du métabolisme du D-mannose, d'autres études semblent nécessaires pour pouvoir avoir une connaissance plus certaine sur ce point.

Une supplémentation en D-mannose induirait une augmentation de l'HbA1c chez l'Homme mais ce résultat n'a pas été retrouvé chez la souris.

Après ces observations, encore une fois, beaucoup de questions restent en suspens :

- Une augmentation de l'HbA1c due au D-mannose (et non au glucose) se traduit-elle forcément par une augmentation du risque de complications diabétiques ?
- Jusqu'à quelle importance peut aller l'augmentation de l'HbA1c ? Se stabilise-t-elle à un certain taux ?

Il est à noter par ailleurs que la capacité de glycation du D-mannose est environ cinq fois plus importante que le glucose pour les protéines non enzymatiques (*Davis et Freeze 2001b*).

Le D-mannose induit une glycation des protéines plus puissante que celle induite par le glucose. Ce phénomène pourrait-il favoriser le développement de complications chez la personne diabétique ?

1.4.2.2 Chez la femme enceinte

✓ Chez la souris :

Une étude chez la souris a été réalisée. Durant 5 mois des femelles ont été supplémentées en D-mannose avec des doses journalières équivalentes à 20g/kg. Les souriceaux étaient normaux à la naissance, de taille normale (*Davis et Freeze 2001a*).

Il n'a été mis en évidence aucune anomalie (poids, organes, physiologie, comportement)

Une étude, avec un modèle de souris présentant un déficit en phosphomannose isomérase a été réalisée. Pour permettre leur survie, elles ont été supplémentées en D-mannose dans leur eau (2%). Le D-mannose a induit une réduction de 40% de la taille et de 60% de la survie de la portée. De plus 50% des survivants ont développé des anomalies oculaires débutées lors de la mi-gestation. Cependant, le D-mannose commencé après la fin du développement des yeux n'a entraîné aucune anomalie. Le mannose commencé à la naissance a également entraîné des défauts oculaires, mais n'a eu aucun effet lorsqu'il a été commencé une fois le développement oculaire terminé. La perturbation du métabolisme du D-mannose durant le développement embryonnaire induit des malformations irréversibles chez la souris présentant un déficit en phosphomannose isomérase (*Sharma et al. 2014b*).

Chez l'Homme entre 700 et 1000 cas de personnes présentant une anomalie congénitale de glycosylation ont été répertoriés (*de Lonlay et al. 2008*). Selon cette étude cela impliquerait une fœto-toxicité chez les mères ayant un enfant présentant une anomalie congénitale de glycosylation si l'on fait une extrapolation chez l'Homme. Il est tout de même important de rappeler que cette anomalie congénitale est extrêmement rare et qu'aucune publication à notre connaissance démontre ce même mécanisme chez l'Homme.

Une fœto -toxicité du D-mannose a été mis en évidence uniquement chez les souris ayant un fœtus présentant une anomalie de la PMI.

✓ Chez le rat :

Le D-mannose peut traverser la barrière fœto-placentaire chez le rat. Une étude l'a démontré en utilisant du D-mannose radioactif et le fœtus fut marqué (*Davis et Freeze 2001a*).

Lors de la gestation d'embryons de rat dans un sérum avec du D-mannose (3 ou 6 mg/ml) in vitro , il a été observé une inhibition de l'extension du sac vitellin, un retard de croissance comparé aux embryons témoins et une anomalie de fermeture du tube neural (*Moore et al. 1987*). Les anomalies du développement seraient la conséquence d'un appauvrissement en énergie intracellulaire dû à l'activité insuffisante de la PMI pour prendre en charge le D-mannose dans des voies métaboliques.

Une autre étude abonde dans ce sens (*Buchanan et al. 1985*). Trois groupes de rates gestantes ont été perfusées soit avec glucose, soit avec du D-mannose soit sans injection. Les perfusions ont été effectuées au moment où se forme la plaque neurale. Dans les groupes ayant reçu du glucose ou n'ayant rien reçu, aucune anomalie n'a été recensée chez les fœtus. Par contre, dans le groupe où les femelles gestantes ont reçu du D-mannose (concentrations plasmatiques maternelles de D-mannose comprises entre 150 et 200 mg / dl) :

- 8.9% des fœtus ont eu des modifications dysmorphiques (17 des 191 embryons) ; 14 embryons présentent un développement du cerveau anormal ou une anomalie de fermeture du tube neural dans 9 cas
- 4.2% embryons montrent une rotation axiale anormale
- 2.1% ont des lésions au cœur
- 1.6% présentent des vésicules optiques

Par ailleurs les embryons de femelles ayant eu du D-mannose présentaient un retard de croissance ainsi qu'une diminution du nombre total de protéines et d'ADN.

Chez le rat, le D-mannose retarde la croissance de l'embryon et perturbe la morphogénèse.

1.4.2.3 Chez la femme allaitante

Chez la souris, la supplémentation en D-mannose de la femelle allaitante a induit une augmentation de la quantité de D-mannose dans le lait de la souris ainsi que dans l'organisme du souriceau allaité. Lorsque les souris avaient à leur disposition de l'eau avec 20% de D-mannose, leur concentration sanguine en D-mannose fut multipliée par 9 et la quantité de D-mannose dans le lait fut multipliée par 7 (*Davis et Freeze 2001a*).

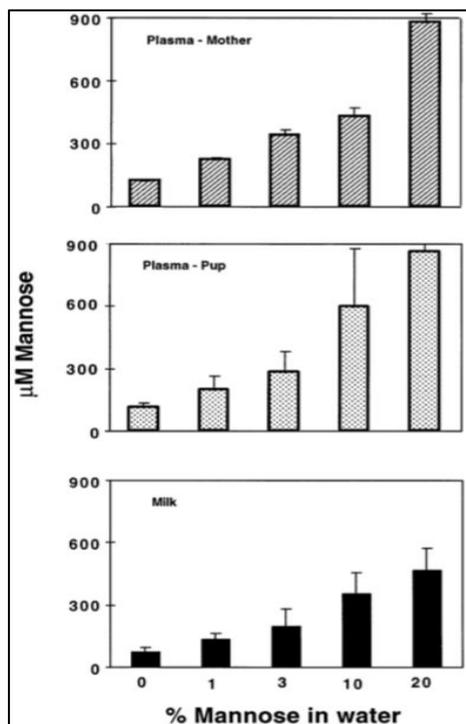


Figure 14: Graphiques représentant la quantité de D-mannose dans le sang et le lait de la souris allaitante et la quantité de D-mannose dans le sang des souriceaux en fonction de la quantité de D-mannose mis dans l'eau de l'alimentation (Davis et Freeze 2001a).

Chez la souris, le D-mannose passe dans le lait.

1.4.2.4 Chez la personne insuffisante rénale

A notre connaissance, il n'existe aucune publication scientifique dans la littérature sur l'administration du D-mannose chez les personnes en état d'insuffisance rénale à l'heure actuelle.

1.4.2.5 Chez l'enfant

Aucun élément sur cette population n'a été trouvé lors de notre recherche dans la littérature scientifique.

1.4.2.6 Chez la personne âgée

Aucun élément sur cette population n'a été trouvé lors de notre recherche dans la littérature scientifique.

**Résumé des données toxicologiques obtenues sur la supplémentation
en D-mannose via la recherche bibliographique :**

<u>Types d'affections</u>	<u>Modèles d'observation</u>	<u>Niveau de connaissance scientifique</u>
Affections gastro-intestinales		
Diarrhées, ballonnements (fréquents)	Homme	Fréquemment retrouvés dans la bibliographie Important
Affections hépatobiliaires		
Augmentation de la bilirubine dans le sang	Homme	Recensée dans deux publications Faible
Affections hématologiques :		
Augmentation de l'antithrombine III	Homme (avec un déficit de PMI), 1 seul sujet	1 seule publication Très faible
Affections du système immunitaire		
Augmentation des IgG Augmentation des LyT	Homme	Plusieurs publications Modéré
Affections du métabolisme martial		
Augmentation de la transferrine	Homme (avec un déficit de PMI), 1 seul sujet	1 seule publication Très faible
Affections du métabolisme glucidique		
Augmentation de l'Hb1Ac (fort pouvoir de glycation) avec suspicion de risque de complications de type diabète	Homme	Trois publications (dont une sur une personne présentant un déficit en PMI) Modéré
Affections cardio-vasculaires		
Corrélation entre la quantité de D-mannose et le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires	Homme	Une publication Faible
Modifications d'autres paramètres biologiques		
Augmentation de l'alfa 1 antitrypsine Augmentation de l'albumine	Homme (avec un déficit de PMI), 1 seul sujet	1 seule publication Très faible
Effets lors de la grossesse		
Retard de croissance et troubles importants de la morphogénèse	Rat	Aucune donnée chez l'Homme

2. PRISE EN CHARGE DES CYSTITES

2.1 Définition des infections urinaires

2.1.1 Généralités

Les infections urinaires représentent un problème médical majeur. Elles sont très fréquentes et se situent au second rang des motifs de consultations médicales et de prescriptions d'antibiotiques en ville.

Physiologiquement, l'urine est stérile grâce au pH, à la présence d'ammoniaque, d'urée, l'osmolarité et la vidange régulière de la vessie.

2.1.2 Classification des infections urinaires

Le terme infection urinaire regroupe différents types de manifestations cliniques et d'atteintes pathologiques.

La classification actuellement en vigueur proposée par un groupe de travail de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) date de 2015 (Caron et al. 2015) (*Association nationale des enseignants de pharmacie clinique et al. 2018*).

Elle distingue la **colonisation urinaire** qui est une bactériurie asymptomatique et les **infections urinaires**. Il n'y a pas de seuil bactériologique à partir duquel est déclarée une infection urinaire à l'exception de la femme enceinte ($>10^5$ UFC/ml).

Les **infections urinaires** sont divisées en quatre catégories :

- l'infection urinaire simple avec la cystite aiguë simple et la pyélonéphrite.
- l'infection urinaire à risque de complications. Les facteurs de complications sont les suivants :
 - présence d'une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
 - l'homme
 - la grossesse
 - la personne de plus de 65 ans avec trois critères de fragilité (critères de Fried) ou la personne de plus de 75 ans

- immunodépression grave
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance inférieure à 30ml/min)

Les critères de Fried sont les suivants (concept en gériatrie qui permet de prendre en compte à la fois l'âge et la fragilité de la personne) :

- perte de poids involontaire au cours de la dernière année
 - vitesse de marche lente
 - faible endurance
 - faiblesse/fatigue
 - activité physique réduite
- l'infection urinaire grave : regroupe les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires chez l'homme. Les signes de gravité sont :
- le sepsis grave
 - le choc septique
 - l'indication au drainage chirurgical ou interventionnel
- la cystite récidivante : elle se définit par la survenue de plus de quatre épisodes de cystite lors des douze derniers mois.

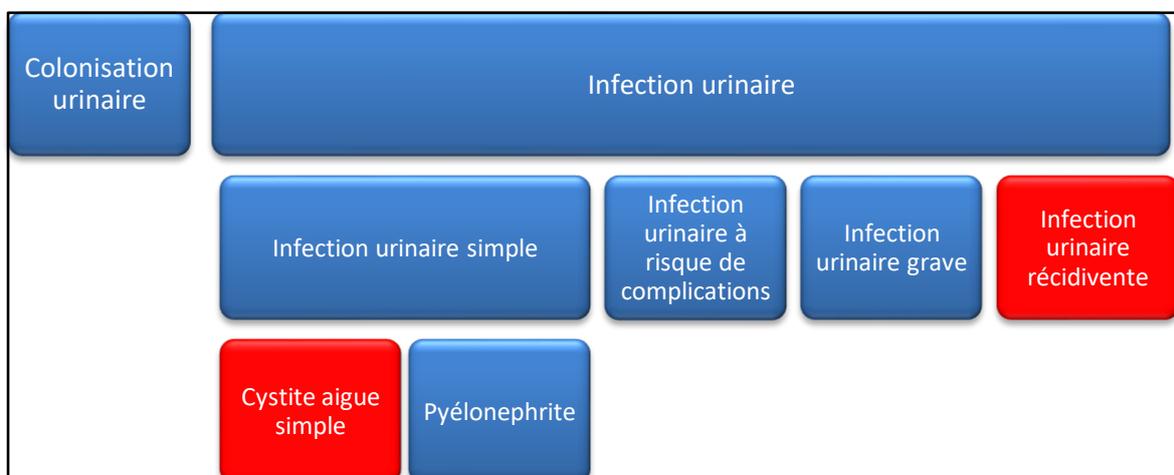


Figure 15: Schéma synthétisant la classification des pathologies infectieuses de l'arbre urinaire. Les pathologies en rouge sont celles ayant une possible indication du D-mannose pour leur prise en charge thérapeutique.

Pour la suite de cette étude, seules les cystites aiguës simples, les infections urinaires récidivantes et les cystites gravidiques seront étudiées. C'est un choix assumé d'exclure les autres types d'infections urinaires car elles nécessitent une prise en charge conventionnelle rapide et d'efficacité certaine en raison du risque de complications graves. Cela s'applique aussi pour les cystites gestationnelles mais des allégations sur des produits commercialisés à base de D-mannose laissent penser leur possible utilisation dans de telles configurations cliniques. Une analyse entre ces allégations et l'état des connaissances scientifiques actuelles sera conduite ultérieurement.

2.1.3 Epidémiologie

On estime qu'il y a environ 150 millions de cas d'infections urinaires dans le monde tous les ans et 2 millions en France. L'incidence est très largement supérieure chez la femme (70 à 85 % des cas). Chez la femme la fréquence de survenue est variable en fonction de l'âge, on observe deux moments de vie privilégiés : le début de l'activité sexuelle avec 0,5 à 0,7 épisode de cystite aiguë simple par an en moyenne et la période post-ménopausique.

La cystite aiguë simple n'affecte que la femme jeune sans pathologie ou contexte particulier (*Bertholom 2016*) (*Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales 2018*).

2.1.4 Le diagnostic

La cystite se caractérise par la présence des signes cliniques suivants (*Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales 2018*) :

- ✓ dysurie
- ✓ pollakiurie
- ✓ brûlures mictionnelles
- ✓ douleurs sus-pubiennes
- ✓ absence de fièvre et de douleurs lombaires

Dans le cas des cystites aiguës simples le diagnostic bactériologique est étayé par la réalisation d'une bandelette urinaire. Il se réalise sur des urines de milieu de jet. Cet examen permet de mettre en évidence la présence de nitrites (indique la présence de bactéries ayant le matériel enzymatique nécessaire à la réduction du nitrate) et d'estérases (signe de la présence de leucocytes, cellules de l'inflammation) dans les urines. La présence d'un de ces deux / ou de ces deux marqueurs positifs permet d'affirmer la présence de bactéries caractéristiques d'une cystite. Cependant, la bandelette urinaire ne permet pas de poser le diagnostic d'infection urinaire.

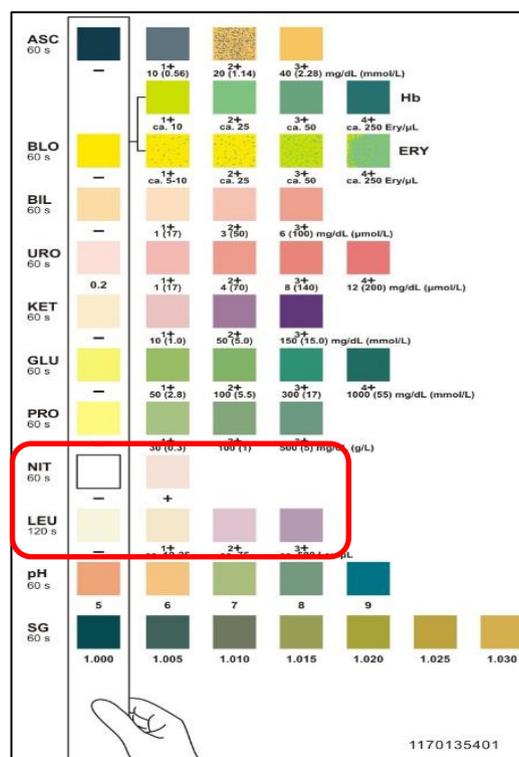


Figure 16: Schéma d'interprétation d'une bandelette permettant son interprétation (Acon®).

Pour les cystites aiguës simples, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) n'est pas recommandé.

2.1.5 Agents bactériologiques en cause

La bactérie *Escherichia coli* est la bactérie la plus fréquemment mise en cause dans les infections urinaires quel que soit le type de manifestation clinique. Elle est responsable de 70 à 95 % des cystites aiguës simples. On retrouve aussi dans ces infections :

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Proteus mirabilis*

D'autres bactéries sont plus rarement impliquées :

- *Klebsiella spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Serratia spp.*
- des entérocoques

2.2 La prise en charge par antibiothérapie

La prise en charge thérapeutique par antibiothérapie doit tenir compte des recommandations de la SPILF (SPILF 2018c) (SPILF 2018b).

2.2.1 Infections urinaires chez la femme

2.2.1.1 Cystite aiguë simple

Devant des signes cliniques évoquant une cystite aiguë simple, la réalisation d'une bandelette urinaire est à effectuer. En cas de positivité, une antibiothérapie probabiliste est mise en place. Elle concerne seulement les femmes jeunes sans facteurs de risque.

Première intention:
• fosfomycine trométamol, 3g en prise unique
Seconde intention
• Pivmecillinam durant 5 jours

2.2.1.2 Cystite récidivante

La cystite récidivante doit être différenciée de la cystite chronique à rechute occasionnée par la persistance de la présence de la colonisation bactérienne, dans ce cas un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) est recommandé.

La prise en charge thérapeutique par antibiothérapie des cystites récidivantes sans facteurs de complications repose sur différentes stratégies selon la fréquence des récurrences avec plus ou moins un épisode par mois.

La première des prises en charge consiste en la mise en place de mesures hygiéno-diététiques qui seront détaillées ultérieurement.

Moins d'un épisode par mois: traitement curatif	Plus d'un épisode par mois: traitement prophylactique
<ul style="list-style-type: none">• idem cystite aiguë simple• à la demande	<ul style="list-style-type: none">• <u>prise en continue</u>: triméthoprimé 150mg/j (ou triméthoprimé - sulfaméthoxazole 160-800mg/j) ou fosfomycine trométamol 3g tous les 7 jours• <u>soit péri-coïtale</u> : idem sans dépasser les posologies du schéma posologique en continu (prise deux heures avant ou après le rapport sexuel)

2.2.1.3 Cystites à risque de complications (hors cystites gravidiques)

Les cystites à risque de complication se définissent par la présence d'au moins un des éléments suivants pouvant induire une infection plus sévère ou plus difficile à éradiquer. Les critères sont les suivants :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'appareil urinaire (lithiase, malformation, acte chirurgical récent, ...)
- Sexe masculin

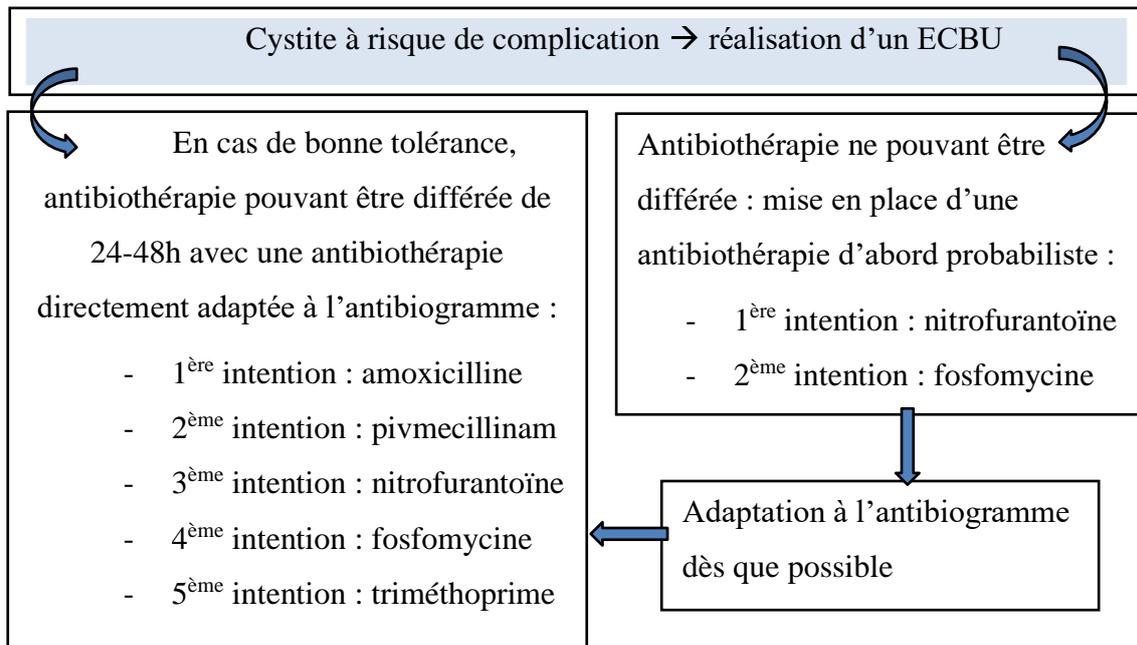
- Grossesse
- Jeune enfant
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min)
- Immunodépression grave
- Sepsis, choc septique
- Sujet âgé selon les critères de Fried (voir *infra*)

Les critères de Fried sont les suivants :

- sujet de plus de 75 ans ou
- sujet de plus de 65 ans avec au moins trois critères de fragilité :
 - Perte de poids involontaire au court de la dernière année
 - Vitesse de marche lente
 - Faible endurance
 - Fatigue/faiblesse
 - Activité physique réduite

Lors d'une cystite aiguë à risque de complication, la réalisation d'une bandelette urinaire est recommandée mais la réalisation d'un ECBU doit être systématiquement effectué. Dans ce sens la mise en place d'une antibiothérapie, doit le plus possible, être décalée dans le temps jusqu'à obtention des résultats de l'antibiogramme pour cibler au plus juste l'antibiotique à la sensibilité de la bactérie mise en cause et ayant l'impact écologique le plus faible. Cette précaution est importante du fait du risque de résistance plus élevé à cause des comorbidités pouvant induire des traitements antibiotiques répétés. Si la mise en place de la thérapeutique ne peut être différée, une antibiothérapie probabiliste est mise en place et une réévaluation de celle-ci devra être effectuée en fonction des résultats de l'antibiogramme.

La durée totale de traitement est de 5 jours sauf pour les β -lactamines (7jours) et la fosfomycine (J1, J3 et J5).



2.2.1.4 Cystite gravidique (à risque de complications)

Les cystites gravidiques sont fréquentes et sont à risque de complications pour la mère et pour le fœtus. Le diagnostic repose sur la réalisation d'un ECBU. Lors de la grossesse, il est recommandé de réaliser un dépistage via une bandelette urinaire tous les mois du 4^{ème} au 9^{ème} mois. Une bactériurie fera aussi l'objet d'une prise en charge par antibiothérapie.

Les recommandations relatives à l'antibiothérapie chez la femme enceinte sont les suivantes :

Antibiothérapie probabiliste initiée le plus rapidement possible:
<ul style="list-style-type: none">• 1^{ère} intention : Fosfomycine-trometamol• 2^{nde} intention: Pivmicillinam
En cas d'échec ou de résistance:
<ul style="list-style-type: none">• 1^{ère} intention : Amoxicilline• 2^{ème} intention : Triméthoprim (sauf les deux premiers mois de grossesse)• 3^{ème} intention (hiérarchisée selon l'impact écologique): nitrofurantoïne, triméthoprim-sulfaméthoxazole (sauf les deux premiers mois de grossesse), amoxicilline-acide clavulanique, céfixime

La durée de traitement recommandée est de 7 jours pour l'intégralité de ces antibiotiques, à l'exception de la fosfomycine-trométamol qui est mono-dose.

2.2.2 Evolution des résistances aux antibiotiques

E. coli est la bactérie la plus fréquemment responsable des infections urinaires. C'est une entérobactérie. Ces entérobactéries peuvent être porteuses de mécanismes de résistances naturelles mais aussi acquises à la suite de l'exposition à un antibiotique. Ainsi, les entérobactéries deviennent de plus en plus multi-résistantes.

Certaines entérobactéries sont ainsi capables de produire des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et parfois même des carbapénèmases.

Antibiotique <i>Antibiotic</i>	2015		2016		2017	
	n	%S	n	%S	n	%S
Amoxicilline /Ampicilline	9604	51,4	16452	58,6	27765	55,3
Céfixime	9379	94,1	10187	95,1	27360	95,0
Ceftriaxone	9605	95,0	16452	95,8	27765	95,8
Ceftazidime	9604	96,0	16452	96,9	27680	97,0
Ertapénème	9601	100,0	16448	100,0	27710	99,9
Ac. nalidixique	9604	84,0	16451	86,4	27764	84,5
Ofloxacine	9604	85,6	16451	87,5	27134	85,4
Ciprofloxacine	9604	89,9	16452	91,8	27682	90,1
Coltrimoxazole	9602	79,6	15443	85,6	27723	78,0
Nitrofurantoïne	9530	99,1	16371	99,2	27638	98,6
Fosfomycine	9354	99,1	10228	99,3	27277	99,1

Figure 17: Evolution de la sensibilité d'*E. coli* à différents antibiotiques(ONERBA 2017)

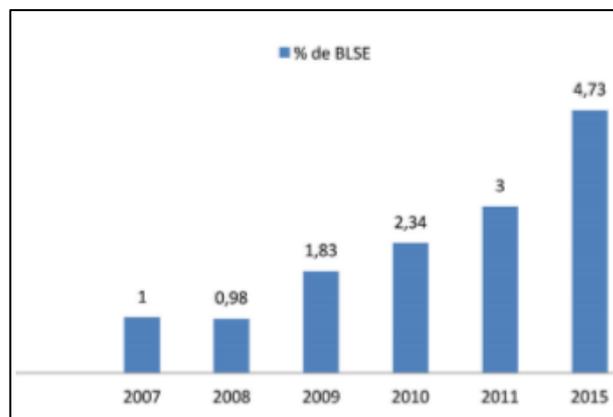


Figure 18: Evolution de la proportion de bactéries BLSE dans les infections urinaires en fonction du temps (Garnotel et al. 2017).

La proportion d'*E.coli* BLSE est en permanente augmentation au cours des années (Garnotel et al. 2017).

PREVALENCE DE LA RESISTANCE	ANTIBIOTIQUES	POPULATION / SITUATIONS CLINIQUES
< 5 %	Fosfomycine trométamol	population générale
	Nitrofurantoïne	population générale
	Aminosides	population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	population générale
< 10 %	Ciprofoxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillinam	cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillinam	cystite à risque de complication
	Ciprofoxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	population générale
	Amoxicilline-clav	population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et cotrimox (SMX-TMP)	IU à risque de complication

Figure 19: Prévalence de la résistance d'*E.coli* aux antibiotiques en France en 2017 (SPILF 2018a).

L'augmentation de la prévalence de souches multi-résistantes impose donc l'utilisation des antibiotiques de façon raisonnée et le recours à d'autres modes de prises en charge.

2.3 Les alternatives à l'antibiothérapie

2.3.1 Alternatives recommandées par la SPILF

Diverses mesures en complément de l'antibiothérapie, en prophylaxie ou même comme alternatives thérapeutiques peuvent être proposées. Cependant leur efficacité n'est pas toujours certaine.

Actuellement seules certaines mesures sont recommandées par la SPILF comme prophylaxie en cas de cystites récidivantes (*Caron et al. 2018*).

2.3.1.1 Les règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques recommandées par la SPILF sont :

- favoriser des apports hydriques suffisants (1,5 litre quotidiennement). Une étude randomisée non aveugle a démontré qu'une augmentation de 1,5 litre de la quantité quotidienne d'eau bue en plus des apports normaux a diminué chez des femmes non ménopausées les récurrences de cystites (3,2 versus 1,7 récurrences sans apport d'eau supplémentaire) (Hooton et al. 2018).
- mictions non retenues
- régulation du transit intestinal
- arrêt des spermicides

2.3.1.2 Les œstrogènes

La ménopause se caractérise par une diminution de la sécrétion d'œstrogènes par les ovaires. La diminution de la quantité d'œstrogènes induit une diminution de la stimulation de la prolifération des *Lactobacillus* de l'épithélium vaginal ce qui induit une diminution du pH vaginal et favorise la colonisation vaginale par des entérobactéries. Cette carence physiologique en œstrogènes induit ainsi un risque plus important de colonisation de l'appareil urinaire par des entérobactéries à cause de la création d'un milieu vaginal plus propice au développement de ces bactéries (Raz 2011).

L'application locale chez la femme ménopausée d'œstrogènes après avis d'un gynécologue est ainsi recommandée par la SPILF

2.3.1.3 La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*)

- Description botanique

La canneberge est une plante de la famille des *Ericaceae*, c'est une plante rampante formant des buissons et donnant des fruits rouges. Elle est originaire d'Amérique du Sud.



Figure 20: photographie de Vaccinium macrocarpon (Fotolia.com/Kent Sørensen):

Les parties utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques sont les baies sous forme fraîche ou sèche (Allais 2009).

- Composition des baies

Les composants majoritaires sont les suivants :

- proanthocyanidines (PAC) (tanins) : ce sont des oligomères condensés pour la plupart par des liaisons de type A (avec des liaisons doubles) ou des liaisons de type B (avec une liaison simple) comme le montre la figure 21. Seules des proanthocyanidines de type A inhibent l'adhérence d'*E.coli* à la paroi vésicale (Arnal et al. 2008).

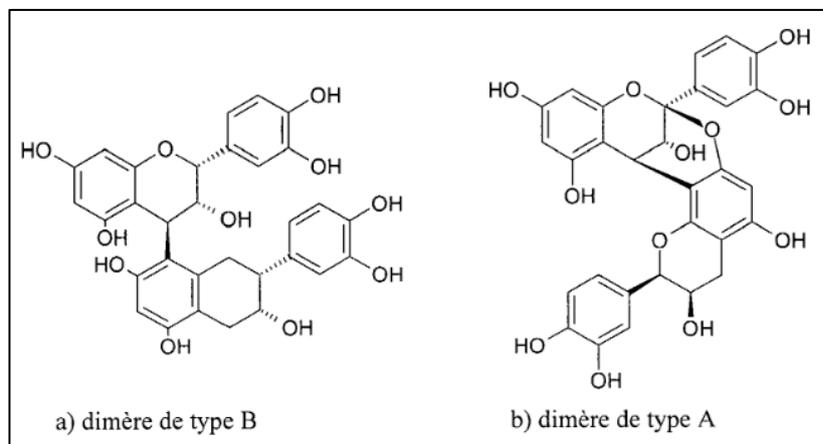


Figure 21: Représentation moléculaire d'un dimère de pro anthocyanidine de type A et de type B (Pharmatoka 2016).

- anthocyanosides : ce sont des pigments hydrosolubles responsables de la pigmentation de la plante et dotés d'une activité vitaminique P. Ils permettent

une action sur la circulation veineuse et la perméabilité des vaisseaux sanguins (dictionnaire Larousse 2019).

- des acides organiques
- vitamine C
- fructose

- Mode d'action :

La canneberge aurait une action au niveau des pili des bactéries *E. coli* uropathogènes par modification de leur conformation par contact. Ce sont les PAC qui sont à l'origine de l'activité anti infectieuse de la canneberge ainsi que potentiellement le fructose (Lavigne et al. 2007).

Les PAC induisent :

- une inhibition de la synthèse des pili et en cas d'exposition prolongée peuvent induire la disparition totale des adhésines
- une déformation de la surface de la bactérie de type élévation
- un changement des propriétés à la surface de la bactérie (modification du potentiel électrique)

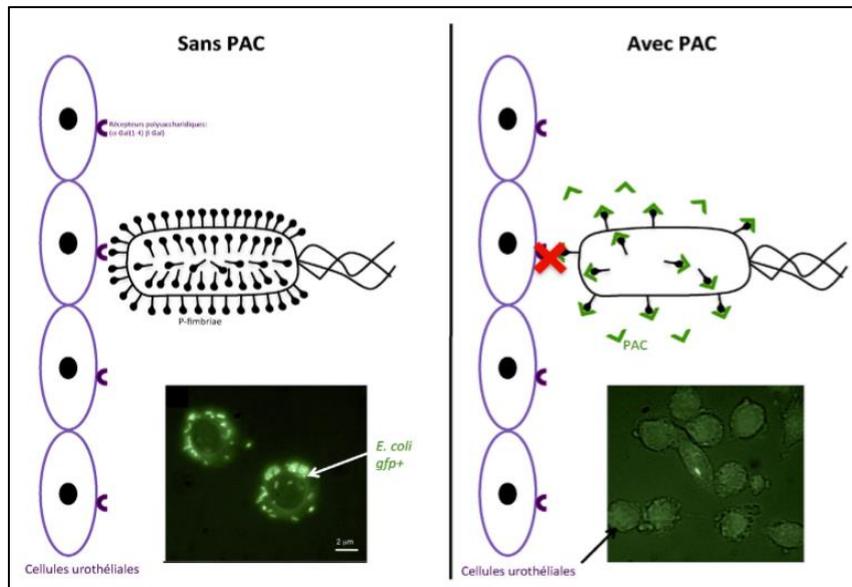


Figure 22 : Schéma explicatif du mécanisme d'action de la canneberge (Bruyère et al. 2013)

Ce mécanisme induit une diminution de l'adhérence des bactéries à la surface de la vessie. De plus la canneberge induit une acidification des urines. L'action de la canneberge a été démontrée pour tous les types d'*E.coli*. L'efficacité de la canneberge débute 2 heures après la prise et se prolonge durant 10 heures avec un pic d'activité entre 4 et 6 heures (*Bruyère et al. 2013*). Selon les études, il est observé une différence d'efficacité de la canneberge. Cette variabilité peut s'expliquer par l'absence de méthode de dosage standardisée des proanthocyanidines de type A responsables de l'activité thérapeutique, chaque laboratoire peut utiliser sa méthode de dosage. La méthode de dosage n'étant pas toujours mentionnée par le laboratoire, il est difficile de pouvoir comparer les présentations disponibles sur le marché (*Arnal et al. 2008*).

- Effets indésirables :
 - effet laxatif dose dépendant
 - augmentation de l'excrétion d'acide urique
 - possibilité de formation de calculs par augmentation de l'oxalate lié à l'acidification des urines. Pour éviter la formation de ces calculs il serait préférable de boire beaucoup d'eau.

- Interaction médicamenteuse :

Il a été répertorié des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) chez des patients sous warfarine induisant une augmentation du risque de saignement. Un contrôle plus régulier de l'INR doit être pratiqué chez les patients sous anticoagulants et ils doivent être informés de ce risque (*Williamson et al. 2009*).

- Utilité en pratique clinique et officinale :

Son efficacité **prophylactique** par une prise au long cours dans le cadre de cystites récidivantes a été démontrée et s'avère efficace surtout chez la femme jeune (*Pillon et Allaert 2012*) (*Lavigne et al. 2007*). Selon les recommandations de la SPILF, la dose nécessaire pour avoir une activité est de **36 mg/j de proanthocyanidines de type A** (*Caron et al. 2018*). En revanche, l'utilisation de la canneberge dans la prise en charge curative de la cystite aiguë simple n'a jamais été démontrée.

On peut remarquer qu'il a été montré *in vitro* que le fructose présent dans la canneberge était capable d'inhiber l'adhérence des pili de type 1 (mannose-sensible). Cependant aucune étude ne montre l'efficacité de celui-ci dans la prise en charge des infections urinaires.

La question que l'on peut se poser est de savoir si le fructose est capable de se fixer *in vivo* sur des récepteurs au mannose, ce qui est peu probable puisque qu'aucune efficacité n'a été démontrée à ce jour. L'autre question, si tant est qu'il y ait une fixation du fructose sur des récepteurs au mannose, est de savoir s'il n'y aurait pas un antagonisme d'action entre le fructose et le D-mannose pour les récepteurs au D-mannose.

Aucune étude à ce jour ne permet de répondre à cette interrogation.

2.3.2 Alternatives non recommandées par la SPILF

D'autres alternatives non recommandées par la SPILF sont souvent retrouvées dans la littérature ou mis en avant par les laboratoires pharmaceutiques. Le but de la partie suivante est de présenter succinctement ces autres alternatives. Dans cette partie, il est également présenté d'autres éléments présents dans les produits pharmaceutiques sélectionnés possédant du D-mannose dans leur formulation.

2.3.2.1 La phytothérapie

Dans la famille des *Ericaceae* avec la canneberge on retrouve aussi la busserole et la bruyère qui possèdent une activité contre les infections urinaires.

➤ Busserole (*Arctostaphylos uva-ursi*)

Les feuilles de busserole sont traditionnellement utilisées en cas d'infections urinaires. Leur composant actif principal est l'arbutoside, hydroxylé dans les urines en hydroquinone qui possède des propriétés antiseptiques. Elles possèdent aussi du PAC et des flavonoïdes. Elles exercent une action diurétique et antibactérienne (*Berthélémy 2014*) (*Williamson et al.*).



Figure 23: Photographie de la busserole.

➤ Bruyère

La bruyère commune (*Calluna vulgaris*) et la bruyère cendrée (*Erica cinerea*) peuvent être utilisées lors d'une infection urinaire. Pour cette famille de plantes, ce sont les sommités fleuries qui vont être utilisées. Celles-ci contiennent des proanthocyanidines et des flavonoïdes. Cette plante possède un effet diurétique qui faciliterait l'élimination des germes lors de l'infection et un effet anti-inflammatoire (*Berthélémy 2014*) (*Clere 2016*).



Figure 24: Photographie d'une Bruyère cendrée (P.poschadel).

➤ Hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*)

La partie utilisée en thérapeutique est le calice séché. Il contient principalement des proanthocyanidines, des anthocyanes et des flavonoïdes. Ces molécules permettent de limiter le développement d'*E.coli*. La présence d'acide protocatéchique peut aussi être responsable d'une activité antibactérienne (*Allaert 2010*). L'hibiscus induit en outre une acidification des urines. Lors d'une infection urinaire, les bactéries comme *E. coli* induisent la formation de nitrites. L'acidification urinaire conduit à la dégradation du



Figure 25 : Photographie d'Hibiscus (Spedona).

nitrate et produit du monoxyde de carbone (CO) qui a des propriétés antimicrobiennes (Garcia Larrosa et Alexe 2016).

Pour les plantes contenant des PAC, il n'a pas été retrouvé, lors de la recherche dans la littérature, de données concernant la teneur de cette molécule.

➤ Romarin (*Rosmarinus officinalis*)

Les parties utilisées en phytothérapie sont les feuilles et les sommités fleuries qui possèdent un effet diurétique (Haloui et al. 2000). Il peut être aussi utilisé sous forme d'huile essentielle qui a des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires (Petrolini et al. 2013).



Figure 26: Photographie de romarin (Jeantosti 2019)

➤ Cassis (*Ribes nigrum*)

Les parties de la plante du cassissier utilisées en phytothérapie sont les feuilles. Elles sont composées notamment de flavonoïdes et de proanthocyanidines responsables de propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Cette plante est particulièrement intéressante dans les pathologies rhumatismales. Son mécanisme d'action repose sur une inhibition de la synthèse de certains facteurs de transcription pro inflammatoires tels que NFκB, TNFα ou l'IL-6 (Tabart et al. 2011) et aussi sur une modulation de la migration leucocytaire. Il est à noter que le cassis est contre-indiqué en cas de pathologie cardiaque ou rénale importante et doit être utilisé avec précaution en cas de traitement par diurétique (Institut Européen des Substances Végétales 2016).



Figure 27: Photographie d'un cassissier.

➤ Echinacée (*Echinacea purpurea*)

La partie de la plante utilisée en phytothérapie est la racine ou la partie aérienne. Cette plante a une activité immunomodulatrice qui est reconnue dans plusieurs études via une action sur les leucocytes, les lymphocytes dont les lymphocytes Natural Killer (NK) (Barrett 2003). Elle stimule aussi la phagocytose, une stimulation de la production de properdine (substance P) qui est



Figure 28: Photographie d'échinacée (Christian Amet 2005).

un des éléments intervenant dans le système du complément, notamment dans la lyse des agents infectieux. L'OMS reconnaît une activité en prophylaxie de l'échinacée via une action stimulatrice sur le système immunitaire. Elle peut être utilisée lors d'infections des voies aériennes ou urinaires (*Organisation mondiale de la santé*). Il n'est pas recommandé de l'utiliser durant de longues périodes (plus de 6 semaines) en cas de pathologie auto-immune (sclérose en plaques ou tuberculose) à cause de ses effets immunomodulateurs (Barrett 2003).

➤ Pissenlit (*Taraxacum officinal*)

La partie de la plante utilisée en thérapeutique est la racine. Cette plante a des propriétés diurétiques (Clare et al. 2009), une action hépato-protectrice, hypoglycémiant (entre autre par inhibition de l'alfa glucosidase), anti-inflammatoire (par inhibition de l'expression de COX 2 (Hye-Jin et al. 2007)), antioxydante (par inhibition de la production de NO) et anti-coagulante (Janggyoo et al. 2017).



Figure 29: Photographie de pissenlit (Ignacio 2015).

➤ Piloselle (*Hieracium pilosella*)

Cette plante appartient à la famille des *asteraceae*. Les parties utilisées en phytothérapie sont les parties aériennes. Elle possède des propriétés diurétiques (Beaux et al. 1998; Gawrońska-Grzywacz et al. 2011) et bactériostatique urinaire notamment sur la bactérie *E.coli* (Frey et Meyers 2010).



Figure 30: Photographie de piloselle (Prazak 2019).

2.3.2.2 Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont classées selon les composants chimiques majoritaires qui forment leurs chimiotypes. Le pouvoir antibactérien de nombreuses huiles essentielles est reconnu (Clere 2017). On distingue notamment parmi celles-ci :

- ✓ les huiles essentielles à phénols. Dans cette famille on retrouve entre autres :
 - le thym (*Thymus vulgaris*) (thymol)
 - l'origan (*Origanum vulgare*)

Les huiles essentielles de thym et d'origan sont celles qui sont les plus actives contre la bactérie *E.coli* (Burt et Reinders 2003). Ces huiles essentielles sont capables d'induire une lyse de la bactérie.

- ✓ les huiles essentielles à aldéhydes cinnamiques avec la cannelle possèdent une activité antibactérienne sur *E.coli* (Zhang et al. 2016) .

2.3.2.3 Les autres alternatives

➤ Les probiotiques

La flore vaginale est colonisée par des *Lactobacillus* qui sont des bactéries produisant de l'acide lactique. Lors de la ménopause leur quantité diminue. L'apport de *Lactobacillus* permettrait de reconstituer la flore vaginale et d'augmenter l'acidité du

milieu via la production d'acide lactique. Le mécanisme d'action repose ainsi sur une diminution du pH de la flore vaginale pour éviter la prolifération d'entérobactéries dans ce milieu. L'efficacité par voie orale est controversée mais des études lors d'une utilisation par voie vaginale ont montré une efficacité (Bruyère et al. 2013).

➤ La vaccination

Il a deux types de vaccination : les vaccins polymicrobiens et les vaccins ciblés.

Des vaccins polymicrobiens sont à l'heure actuelle sur le marché dans certains pays. Ils reposent sur l'utilisation de souches uropathogènes sélectionnées. Les spécialités concernées sont : le Solco-urovac® (voie intravaginale et intra musculaire), l'Uro-vaxcom® (voie orale), l'Urkavol® et l'Urostim®.

Une autre voie possible dans une stratégie de vaccination est l'utilisation de vaccins ciblés contre un motif précis d'une bactérie. Cette voie d'action est actuellement encore à l'état de recherche.

➤ L-méthionine

La L-méthionine est un acide-aminé essentiel. L'OMS recommande un apport journalier d'environ un gramme qui est normalement apporté par une alimentation équilibrée. Cette molécule étant soufrée, elle possède des propriétés antioxydantes et intervient dans la synthèse protéique. Ce groupement soufré lui a valu le fait d'être proposé dans le traitement de la chute de cheveux car ceux-ci sont composés de kératine (composé soufré).

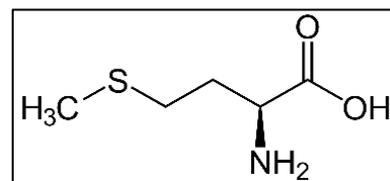


Figure 31: Représentation moléculaire de la méthionine.

Depuis 2012, l'Union Européenne (l'EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) a interdit toute allégation de santé sur les produits présentant de la L-méthionine (Vidal 2014). La supplémentation en L-méthionine provoque une augmentation de la quantité sanguine d'homocystéine qui est un facteur de risque cardiovasculaire (Ditscheid et al. 2005).

Des études ont démontré qu'une supplémentation en L-méthionine permet, via une acidification des urines, une diminution significative des récives des cystites (Vahlensieck et al. 2016).

➤ Propolis

La propolis est un composé fabriqué par les abeilles à partir de résine présente dans les plantes, elle permet d'aseptiser et de colmater les ruches.

Dans la propolis, on retrouve des flavonoïdes, des composés phénoliques, des minéraux et des vitamines (Huder).



Figure 32 : Photographie d'abeilles dans une ruche.

La propolis a de multiples propriétés dont les suivantes sont intéressantes en infectiologie de l'appareil urinaire (Grange et Davey 1990) (Blanc 1986):

- antibactérienne : il a été démontré qu'elle permet d'inhiber la prolifération de certaines bactéries dont *E.coli*.
- anti-inflammatoire grâce à la présence de composés phénoliques. Elle facilite aussi la régénération des tissus.

D'autres études ont aussi mis en évidence une potentialisation de l'activité de la canneberge en prophylaxie des infections urinaires récidivantes lors de son association avec de la propolis. La synthèse du biofilm lors d'une prise isolée de canneberge ne donne pas de résultats probants sur toutes les souches bactériennes mais l'association de canneberge et de propolis permet d'avoir une action sur l'intégralité des souches d'*E.coli* uropathogène (UTEK) étudiées. L'association de ces deux produits induit ainsi une potentialisation de l'action antibactérienne intéressante (Ranfaing et al. 2018).

➤ Vitamine C

La vitamine C (acide ascorbique) est un élément intervenant dans de nombreuses fonctions physiologiques. Il est recommandé d'avoir un apport journalier de 110 mg/j.

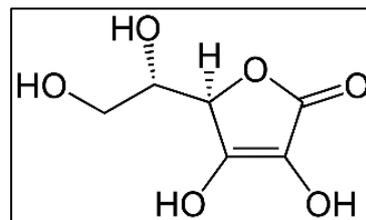


Figure 33: Représentation moléculaire de l'acide ascorbique.

A l'état physiologique, l'acide ascorbique a différents effets physiologiques (Vasson 2015) :

- Rôle dans l'immunité : favorise le chimiotactisme des cellules polynucléaires
- Rôle de cofacteur dans de multiples voies de synthèse
- Rôle d'anti-oxydant
- Rôle dans l'absorption du fer chez les personnes ayant une carence martiale

Il a aussi été étudié une possible utilisation de l'acide ascorbique dans la prophylaxie des infections urinaires. Le mécanisme d'action reposerait alors sur une acidification urinaire. Cependant, lors d'études en comparaison avec placebo, il n'a pas été observé de modification significative du pH urinaire (Nahata *et al.* 1977) (Castelló *et al.* 1996). Il convient toutefois de signaler que toutes les études ne vont pas dans ce même sens. En effet, une étude réalisée chez des femmes enceintes a montré une baisse significative des récurrences en prenant 100mg de vitamine C par jour (Ochoa-Brust *et al.* 2007). Sur ce point d'autres études doivent être réalisées pour avoir une plus grande connaissance de ces possibles effets.

Il a aussi été démontré que la vitamine C (injectée par voie intra-veineuse dans l'étude) a une possible action antibactérienne par une modulation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, la stimulation des cellules NK. Une supplémentation en vitamine C pourrait ainsi être intéressante durant les périodes d'infection (Chambial *et al.* 2013).

2.4 Une nouvelle thérapeutique : le D mannose

2.4.1 Le mécanisme d'action

2.4.1.1 La vessie

➤ Anatomie de l'appareil urinaire :

L'appareil urinaire est composé de deux parties : le haut appareil urinaire et le bas appareil urinaire. Le haut appareil urinaire est composé des reins qui possèdent de nombreux rôles :

- épuration du sang
- élimination des déchets mais conservation de l'eau, des électrolytes et des métabolites importants
- maintien de la constance des volumes et de l'osmolarité du liquide extracellulaire
- équilibre acido-basique
- sécrétion endocrine (érythropoïétine, calcitriol, rénine)

Les éléments filtrés sont ensuite éliminés via les uretères et atteignent la vessie. Le canal excréteur de la vessie est l'urètre. La vessie et l'urètre forment le bas appareil urinaire.

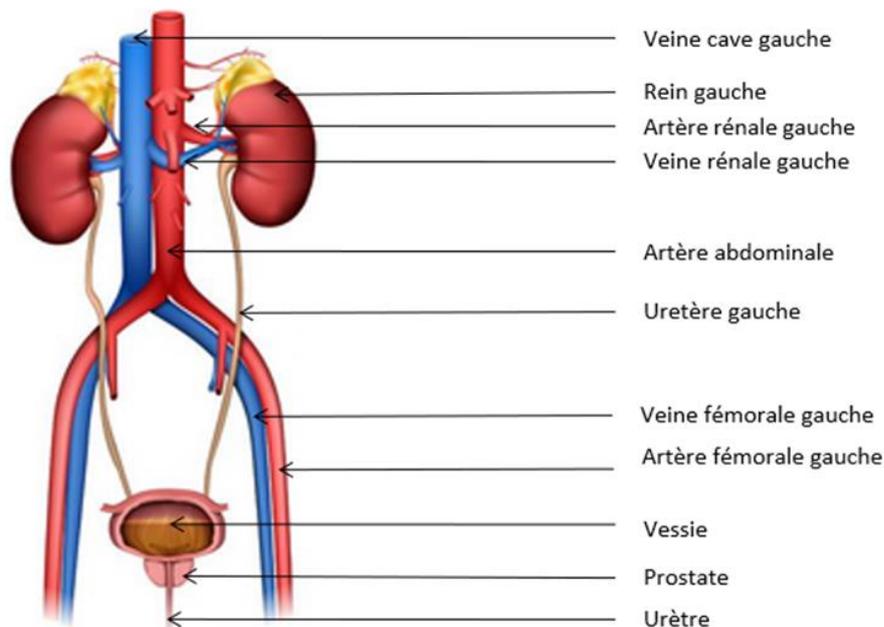


Figure 34 : Description anatomique de l'appareil urinaire masculin.

➤ Anatomie de la vessie :

La vessie a une forme pyramidale avec le sommet en position antérieure, elle se trouve en position immédiatement postérieure à la symphyse pubienne. Le volume de la vessie peut varier de 300 mL à 3 litres. La paroi vésicale est composée d'une muqueuse vésicale à l'intérieur, d'une adventice à l'extérieur et de fibres musculaires lisses entre ces deux entités. Les fibres musculaires appelées aussi détrusor sont à commande involontaire.

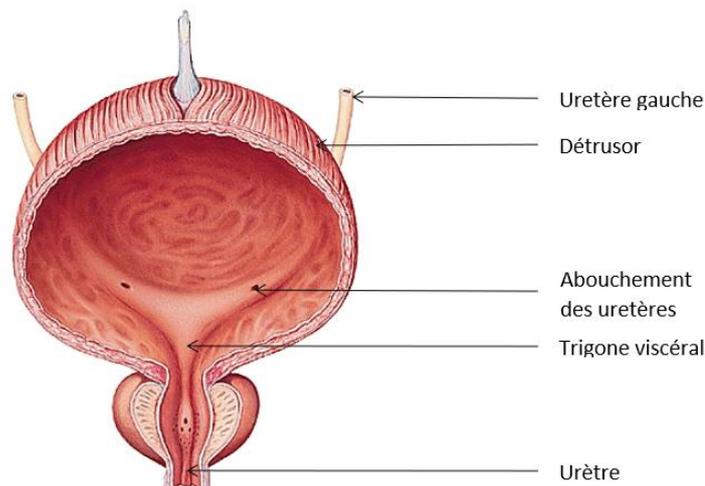


Figure 35: Description anatomique de la vessie (Larousse, légendes rajoutées).

➤ Histologie de la vessie :

Sur le plan histologique, l'épithélium vésical, appelé aussi urothélium est un épithélium pluristratifié. C'est un épithélium capable de réaliser de grandes extensions en fonction de la quantité d'urine présente dans la vessie. Il est constitué de plusieurs couches cellulaires (Balas 2008; Abadjian 2019) :

- la couche basale (membrane basale) : couche de cellules sur laquelle reposent les autres couches cellulaires
- la couche médiane constituée de cellules en forme de raquette
- la couche superficielle constituée de cellules de forme aplatie. La membrane plasmique apicale de ces cellules est épaissie permettant une protection de

celles-ci contre l'urine qui est hypertonique, les composés toxiques et empêche le passage de l'eau en provenance des cellules épithéliales. La face apicale comprend aussi de nombreux replis et de nombreuses protéines pour permettre la distension de la vessie. Ces protéines appartiennent à la famille des **uoplakines**.

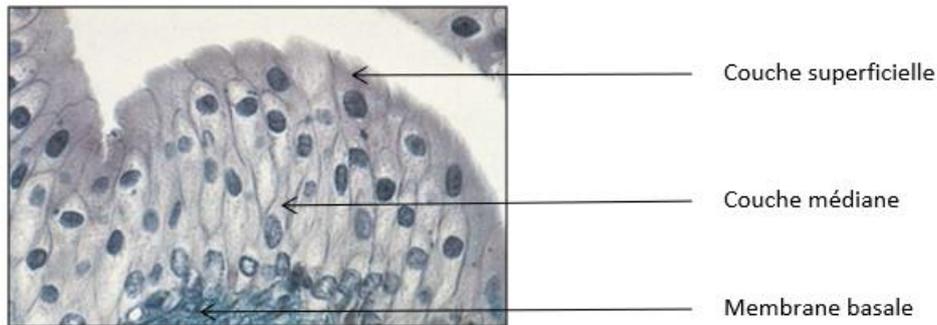


Figure 36: Observation microscopique de l'urothélium(Abadjian, légendes rajoutées).

➤ Pharmacologie moléculaire de la vessie :

▪ Les uoplakines :

Les uoplakines sont des protéines transmembranaires avec un important domaine extra-membranaire interagissant avec les filaments d'actine et permettant de garder la cohésion et la stabilisation de la paroi vésicale face aux étirements de celle-ci (Balas 2008). Ces protéines s'organisent en plaques hexagonales de 12nm d'uoplakines de quatre types différents : les uoplakines Ia (27 kDa), Ib (28 kDa), II (15 kDa) et IIIa (47 kDa).

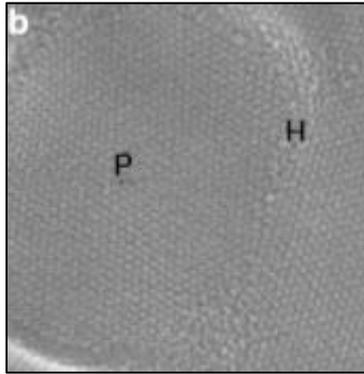


Figure 37: Observation microscopique de plaques urothéliales de souris (Wu et al. 2009).

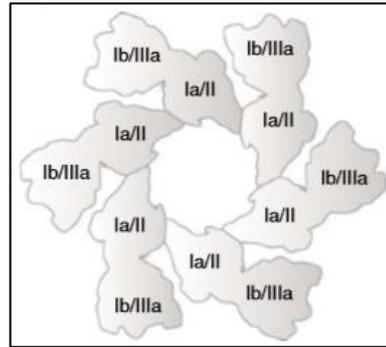


Figure 38: Représentation schématique d'une plaque d'uroplakine (Wu et al. 2009).

Les sous unités d'uroplakine de types Ia et Ib contiennent des résidus mannosilés formant des récepteurs reconnus par les adhésines bactériennes (FimH) présentes sur les pili de type I d'*E.coli* (structures décrites plus tardivement) (Hung et al. 2002 ; Wu et al. 2009; Sorbonne université Médecine 2020).

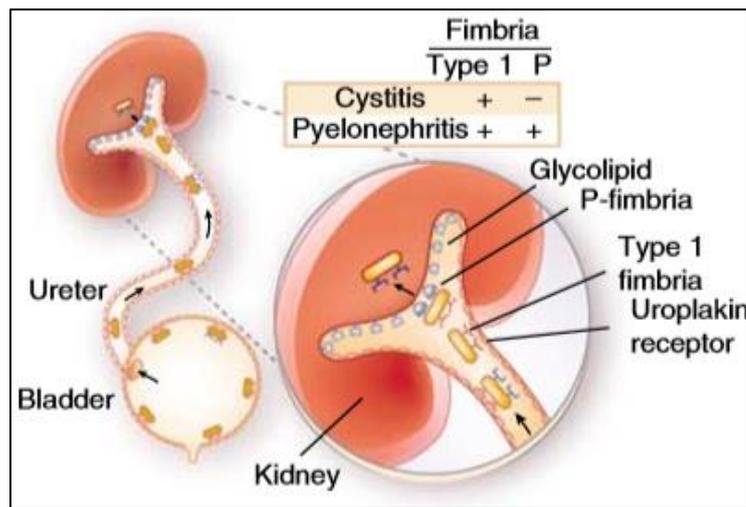


Figure 39: Représentation schématique de la colonisation ascendante par fixation des bactéries aux uroplakines (Hung et al. 2002).

L'épithélium vésical possède des structures spécifiques appelées plaques d'urolakines assemblées en forme hexagonale. Les urolakines de type Ia et Ib sont des glycoprotéines présentant des motifs de D-mannose. Ces motifs de D-mannose ont une affinité avec la sous-unité FimH des pili de type 1 d'*E.coli*.

Les urolakines permettent la fixation de la bactérie *E.coli* à la paroi vésicale.

- La protéine de Tamm-Horsfall (THP) ou uromoduline :

La protéine de Tamm-Horsfall est une glycoprotéine synthétisée exclusivement par les reins au niveau de la branche ascendante de Henlé et présente physiologiquement dans la vessie. C'est la protéine la plus abondamment sécrétée dans les urines. Elle possède de nombreux fragments de mannose lui conférant la capacité d'avoir une affinité importante pour le motif FimH des pili de type I d'*E.coli* uropathogène. Cette liaison est de forte affinité et saturable. Son efficacité protectrice contre UPEC pourrait être inhibée par la présence dans le contenu vésical de D-mannose. Cette protéine permet de diminuer l'adhésion d'UPEC aux urolakines de types Ia et Ib (Pak et al. 2001) ; (Rampoldi et al. 2011)

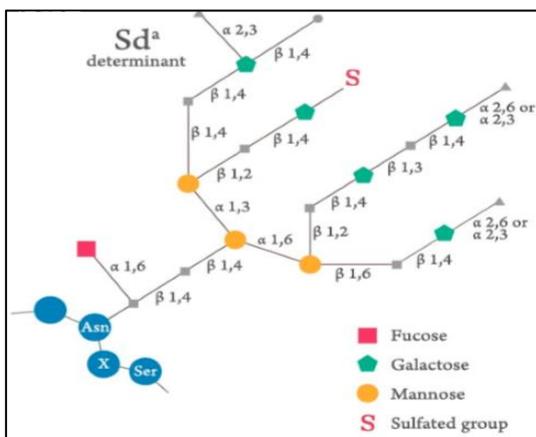


Figure 40: Représentation de la protéine de l'uromoduline (Wu et al. 2018).

La protéine de Tamm-Horsfall ou uromoduline est un élément physiologique d'auto-défense de l'organisme contre les infections urinaires à UPEC.

2.4.1.2 *E. coli* uropathogène (UPEC)

➤ La famille des *Enterobacteriaceae* :

E. coli appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce sont des bacilles Gram négatif aérobies/anaérobies facultatifs. Ces bactéries peuvent être mises en culture sur milieu ordinaire.

- ✓ D'un point de vue biochimique les *Enterobacteriaceae* :
 - possèdent une enzyme capable de réduire le nitrate
 - ne possèdent pas d'oxydase
 - sont capables de fermenter le glucose
 - possèdent une catalase (enzyme permettant la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène)

- ✓ Les *Enterobacteriaceae* possèdent plusieurs structures antigéniques :
 - **antigène K** : antigène capsulaire des *Enterobacteriaceae*
 - **antigène O** : endotoxine capable de provoquer des manifestations pathologiques chez l'Homme (Université Sorbonne 2020). Il est présent au niveau d'un lipopolysaccharide (LPS) de surface sur la paroi de la bactérie. Ce lipopolysaccharide est composé de trois parties distinctes : le corps interne lié au lipide A, le corps externe et une partie terminale qui est la plus variable correspondant à l'antigène O. Cette antigène permet de définir le séro groupe des *Enterobacteriaceae* (CISMeF).

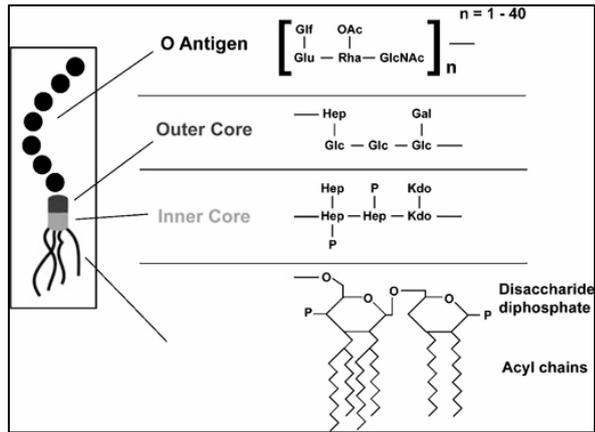


Figure 41: Représentation schématique du lipopolysaccharide comportant l'antigène O (Marolda et al. 2007).

- **antigène H** : antigène flagellaire de nature protéique

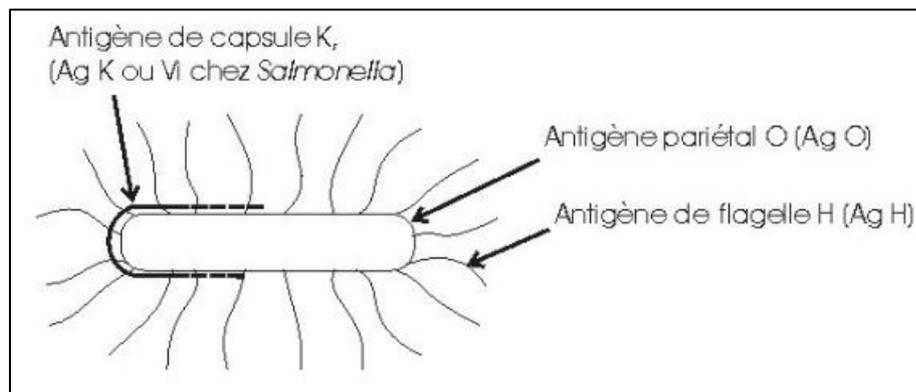


Figure 42: Représentation schématique de la disposition des antigènes K, O, H (Académie Montpellier).

Dans cette famille se trouve le genre *Escherichia* qui a été découvert et nommé par le médecin allemand Theodor Escherich en 1885 (Mainil 2003). La bactérie *E.coli* est couramment retrouvée dans le tube digestif de l'Homme. C'est l'espèce prédominante de la flore aérobie-anaérobie facultative du tube digestif. La plupart des souches sont inoffensives.

➤ Les différentes souches d'*E.coli* :

A la vue de la multitude d'antigènes différents (173 antigènes O, 80 antigènes K et 56 antigènes H différents) il est estimé qu'il existe environ 700 000 souches d'*E.coli* différentes (Mariani-Kurkdjian et Bingen 2012).

L'acquisition de certains facteurs de virulence par des souches d'*E.coli* leur confère un pouvoir pathogène. Les souches ayant un pouvoir pathogène sont séparées en deux groupes :

- les souches responsables d'infections intestinales
- les souches responsables d'infections extra-intestinales : elles peuvent être responsables de bactériémies, de méningites, d'infections abdominales ou encore d'infections urinaires.

Concernant les souches responsables d'infections intestinales, il a été regroupé dans différents tableaux les signes cliniques répertoriés en fonction des facteurs de virulence exprimés par les souches d'*E.coli* mises en cause. Ces groupes sont appelés pathovar (pathotypes). Il existe ainsi plusieurs pathovars différents :

- *E. coli* entéro-pathogènes (EPEC)
- *E. coli* entéro-invasifs (EIEC)
- *E. coli* entéro-agrégatifs (EAgg ou EAEC)
- *E. coli* entéro-toxinogènes (ETEC)
- *E. coli* à adhésion diffuse (DAEC)
- *E. coli* enterohémorragiques (EHEC)

Concernant les infections extra-intestinales, les souches d'*E.coli* responsables des infections urinaires sont appelées *E.coli* uropathogènes (UPEC). Pour la suite de ce document, ne seront étudiées que les souches d'*E.coli* uropathogènes.

➤ Les facteurs de virulence retrouvés dans les souches d'*E.coli* uropathogènes :

Un facteur de virulence est un élément de la bactérie responsable d'un pouvoir pathogène chez l'hôte (*Bidet et al. 2012*). Il en existe de plusieurs types. Seuls seront étudiés ceux retrouvés dans les cystites.

✓ Les adhésines :

Ce sont des composants de la surface cellulaire qui facilitent l'adhérence à d'autres cellules ou à d'autres surfaces (*CISMeF*). Le tableau suivant résume les différents types d'adhésines retrouvés dans les souches d'*E.coli* impliquées dans les cystites.

Types d'adhésines	Récepteurs	Proportions d' <i>E.coli</i> porteurs
PapGIII (pili de type P)	(Gal(α 1- 4 β)Gal)	22%
FimH (pili de type 1)	D-mannose	100%
SfaS (pili de type S)	NeuNAc(α 2- 3)Ga	13%
FocG (pili F1C)	?	39%

Tableau 3: Tableau synthétisant les différents types d'adhésines présentes sur les souches d'*E.coli* impliquées dans les cystites (*Bidet et al. 2012*).

Les pili de type 1 sont composés d'environ 500 à 3000 unités de FimA disposées sous forme hélicoïdale. Cette structure est ensuite surmontée par la sous-unité FimF, FimG et enfin son extrémité par FimH (Rocheleau 2010). Les pili de type 1 avec l'adhésine FimH sont exprimés par l'intégralité des souches d'*E.coli* mises en cause dans les infections urinaires. Chaque pili dépasse dans le milieu extracellulaire de 1 à 3 µm de longueur et de 2 à 10 nm de diamètre (Chahales et Thanassi 2015). Cela implique que les bactéries *E.coli* uropathogènes

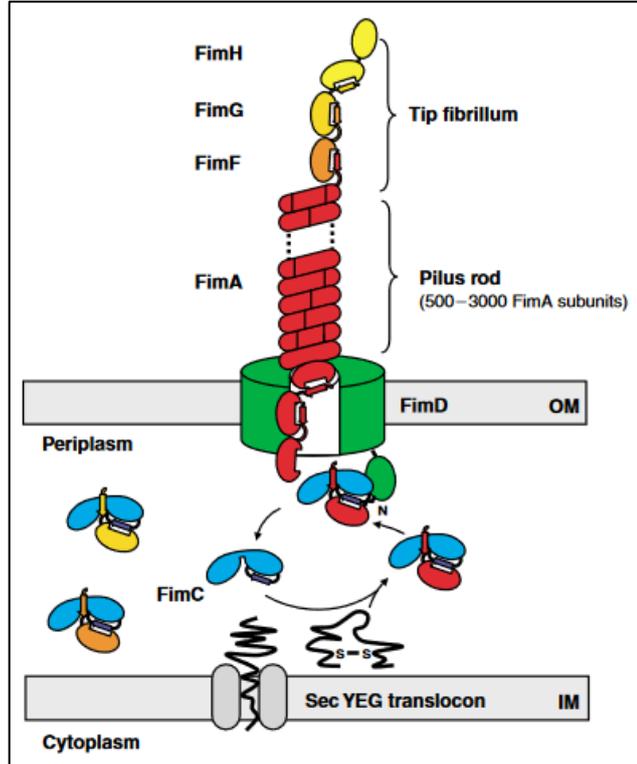


Figure 43: Représentation schématique du pili de type 1 (Nishiyama et al. 2005).

sont toutes capables de se fixer sur des motifs D-mannose comme par exemple, ceux présents sur des glycoprotéines de la paroi vésicale : les uroplakines. Une publication étudiant précisément le motif FimH (Dumych et al. 2018) indique que c'est l'anomère α-D-mannose qui est capable de se fixer spécifiquement.

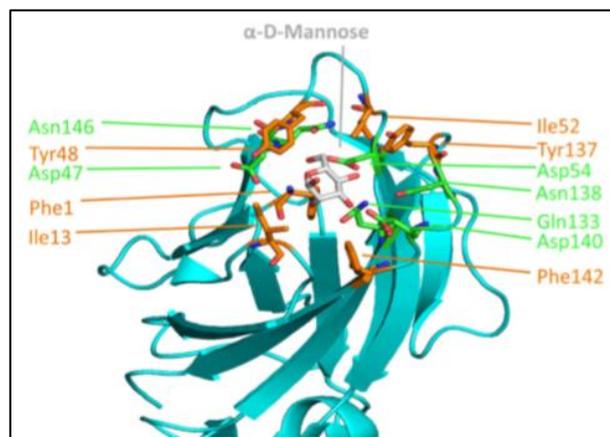


Figure 44: Représentation en 3 dimensions du site de fixation des alfa-D-mannosides (en vert les sites de liaison polaire, en orange les résidus hydrophobes) (Krammer et al. 2018).

Le mannose vient se lier dans une poche profonde et polaire à l'extrémité N-terminale de FimH où les acides aminés Phe1, Asn46, Asp47, Asp54, Gln133, Asn135, Asp140 et Phe142 induisent la création d'un ensemble de liaisons hydrogène avec chaque groupement hydroxyle du D-mannose (à l'exception de l'hydroxyle en position anomérique). Cette configuration forme un réseau de 12 liaisons hydrogène avec les fonctions hydroxyles de la molécule de D-mannose. Par ailleurs, il n'y a pas de liaison hydrogène avec le groupe hydroxyle qui est en position anomérique alfa du mannose. A l'entrée de cette poche deux tyrosines (Tyr48 and Tyr137) forment ce qui est appelé la « tyrosine gate » (porte de tyrosine) qui permet une affinité avec des éléments hydrophobes par la création de liaisons de Van-der-Waals. Cet élément est particulièrement étudié pour former des antagonistes spécifiques au FimH à partir de résidus de D-mannose (*de Ruyck et al. 2016 ; Rabbani et al. 2017*).

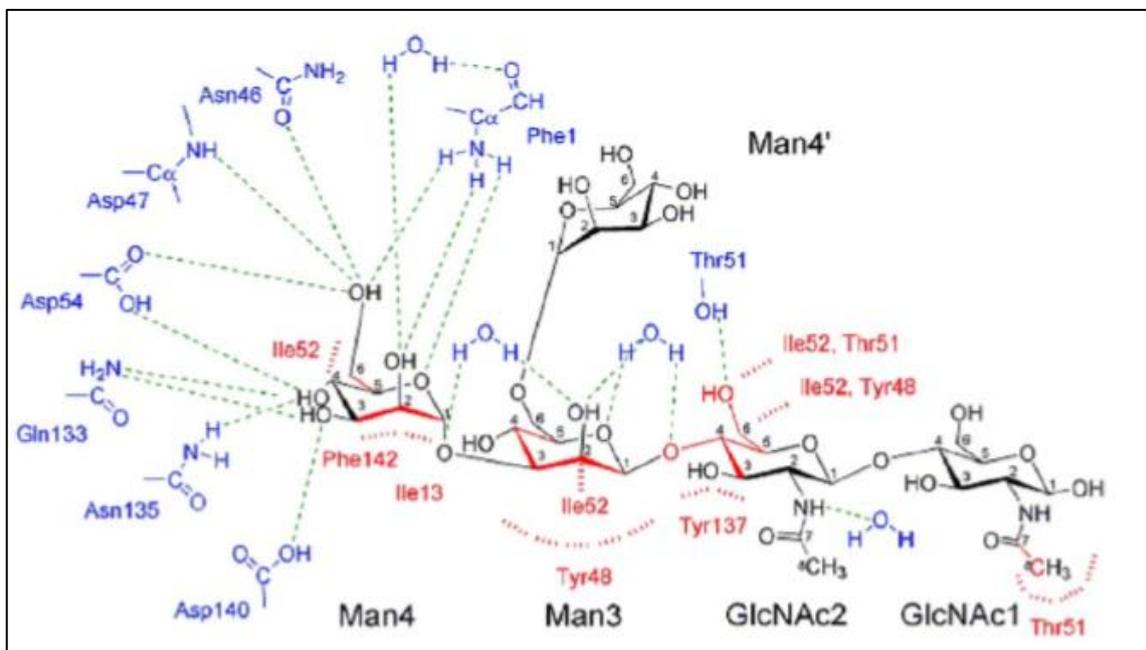


Figure 45 : Schéma représentant les liaisons entre FimH et un dérivé de D-mannose (*Wellens et al. 2008*).

La liaison de la bactérie à la paroi vésicale doit lui permettre de rester dans la vessie durant le moment où des forces d'écoulement sont en action comme au moment de la miction. Cependant la fixation ne doit pas être trop importante, la liaison doit pouvoir être rompue par le simple mouvement de son flagelle pour pouvoir se mouvoir et coloniser un autre milieu, par exemple accéder à l'appareil urinaire haut.

La sous-unité FimH est une protéine à deux domaines :

- FimH_L : présent à l'extrémité terminale des pili de type 1
- FimH_P : possède une extrémité C-terminale se liant à la sous-unité FimG

L'état des interactions entre ces deux domaines détermine l'affinité de la structure de FimH_L pour son ligand. La sous unité FimH peut prendre deux types de conformation qui sont la forme comprimée ou la forme étendue :

- la forme comprimée de FimH_L présente des interactions avec le domaine FimH_P et la zone de fixation pour le ligand ouverte. Le domaine FimH_P accélère par 100 000 fois la libération du ligand par FimH_L par régulation allostérique. La régulation allostérique correspondant à la fixation d'une molécule sur son site et induit la modification de la capacité de fixation d'une autre molécule sur un autre récepteur présent sur la même protéine.
- la forme étendue de la sous-unité FimH_L induit la fermeture de la poche du ligand présent sur celle-ci. Il n'y a pas d'interactions entre la sous-unité FimH_L avec le domaine FimH_P.

La liaison au D-mannose est dépendante de la séparation des sous-domaines présents dans FimH. La force mécanique exercée par les urines déplace l'affinité de liaison vers celle de FimH_L isolé par un mécanisme qui resterait inconnu (Sauer *et al.* 2016).

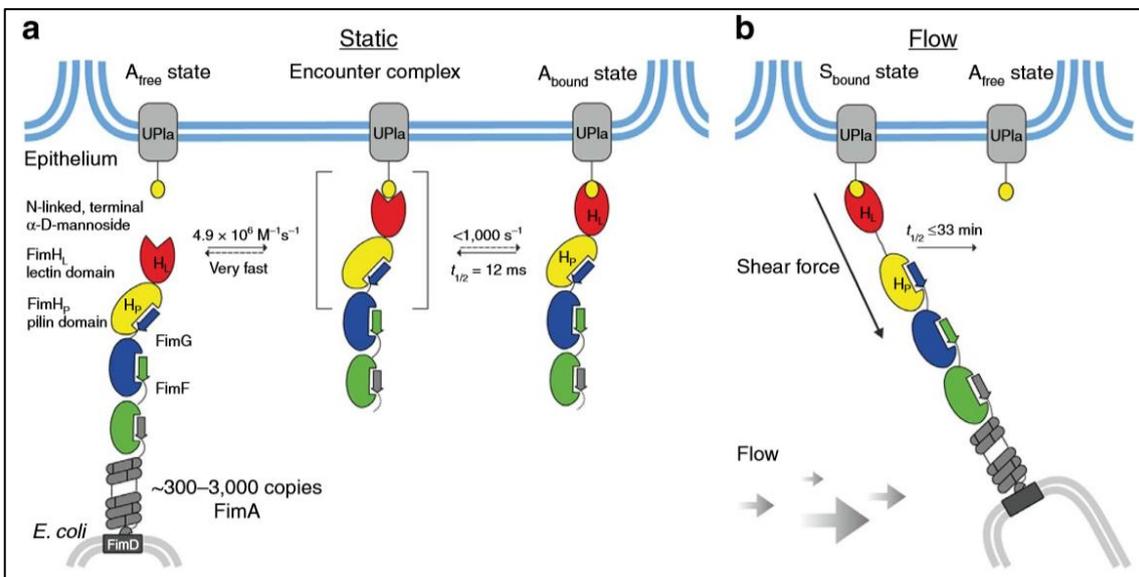


Figure 46: Représentation schématique de l'adhésion d'E.coli à l'uropoitrine Ia en fonction de l'écoulement urinaire : sans écoulement (a) ou avec écoulement (b) (Sauer *et al.* 2016).

Actuellement, des études sont en cours pour évaluer la possibilité de développer un vaccin anti-FimH (*Tchesnokova et al. 2011*).

Sous l'action de forces de cisaillement par un phénomène appelé « liaison de rattrapage » (« catch-bond »), la liaison entre l'uropakine et FimH est renforcée.

En l'absence de force de traction, la dissociation spontanée du ligand de FimH est accélérée de 100 000 fois ce qui induit une faible affinité de la liaison entre l'uropakine et FimH.

L'anomère α du D-mannose présente une liaison spécifique à FimH.

Les autres classes de facteurs de virulence ci-après sont moins détaillées du fait de leur moindre implication dans le sujet traité ici. Cependant, cela ne traduit pas l'importance qu'elles peuvent avoir dans le développement de la physiopathologie des infections urinaires. Ces autres facteurs de virulence sont les suivants :

✓ Les invasines :

Les invasines concernent peu le pathovar *E.coli* uropathogène (UPEC). L'invasine IbeA se fixe au récepteur vimentine et permet l'invasion des cellules endothéliales.

✓ Les toxines :

Elles induisent une modification de la conformation ou de la fonction des cellules de l'hôte (Bidet et al. 2012). Parmi celles-ci sont recensées :

- Hémolysine alfa
- Facteur cytotoxique et nécrosant 1 (CNF1)
- Toxine cytoléthale de distension (cytolethal distending toxin, CDT)

✓ Les récepteurs au fer :

Le fer est un élément indispensable à la vie d'*E.coli* pour sa synthèse d'ADN, le transport de l'oxygène ou encore le transport d'électrons. Le fer ferrique est insoluble dans les liquides biologiques, il est présent dans l'organisme en concentration inférieure à sa concentration dans la bactérie. Pour cela la bactérie a dû mettre en place des systèmes pour survivre en ayant développé la capacité de captation du fer ferrique via des récepteurs spécifiques (IutA, IroN, IreA, Iha).

L'aérobactine et la salmochétine sont des molécules appelées sidérophores. Un sidérophore est une molécule capable de chélater le fer ferrique présent chez l'hôte. Ces facteurs de virulence sont sécrétés par la bactérie, et une fois complexés au fer³⁺, ils vont venir se fixer sur leur récepteurs et une internalisation du fer dans la bactérie est effectuée.

✓ Les protectines :

Ces molécules permettent à la bactérie de pouvoir se défendre contre le système immunitaire de l'hôte (capsule K1, TraT, Iss, OmpT) (*Bidet et al. 2012*).

Ces facteurs de virulence permettent à la bactérie de pouvoir survivre chez un hôte et peuvent être responsables du développement de la pathologie et des signes cliniques associés.

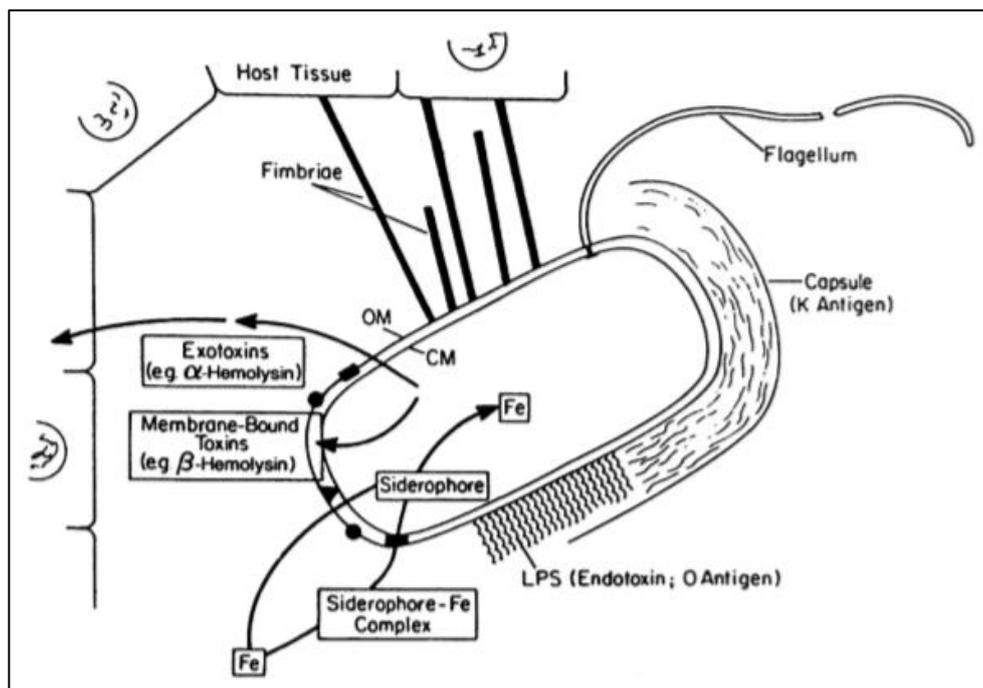


Figure 47: Représentation de quelques facteurs de virulence exprimés par *E.coli* (Johnson 1991).

2.4.1.3 Bénéfice d'une supplémentation en D-mannose en thérapeutique anti-infectieuse

L'adhérence des bactéries *E.coli* uropathogènes responsables des infections urinaires dépend de trois facteurs (Pak et al. 2001) clés :

- les adhésines d'*E.coli* avec le pili de type 1 présentant le motif FimH à son extrémité avec une affinité spécifique au D-mannose
- les récepteurs vésicaux à cette adhésine avec les uroplakines qui présentent des motifs de D-mannose.
- les mécanismes de défense de l'hôte avec la protéine de Tamm-Horsfall (uromoduline) possédant des motifs de D-mannose.

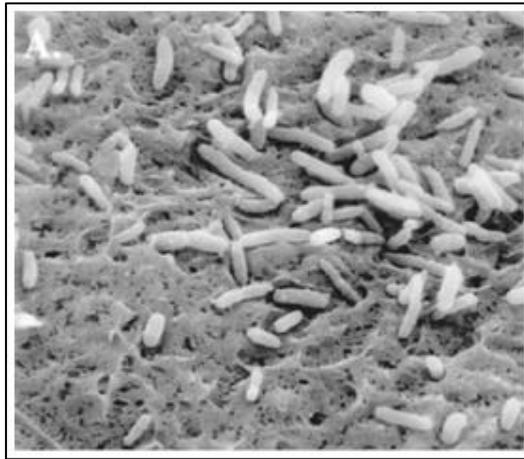


Figure 48: Photographie par micrographie électronique à balayage montrant les bactéries *E.coli* nichées dans les sillons formés par la membrane apicale des cellules uroépithéliales superficielles (Vaucher 2010).

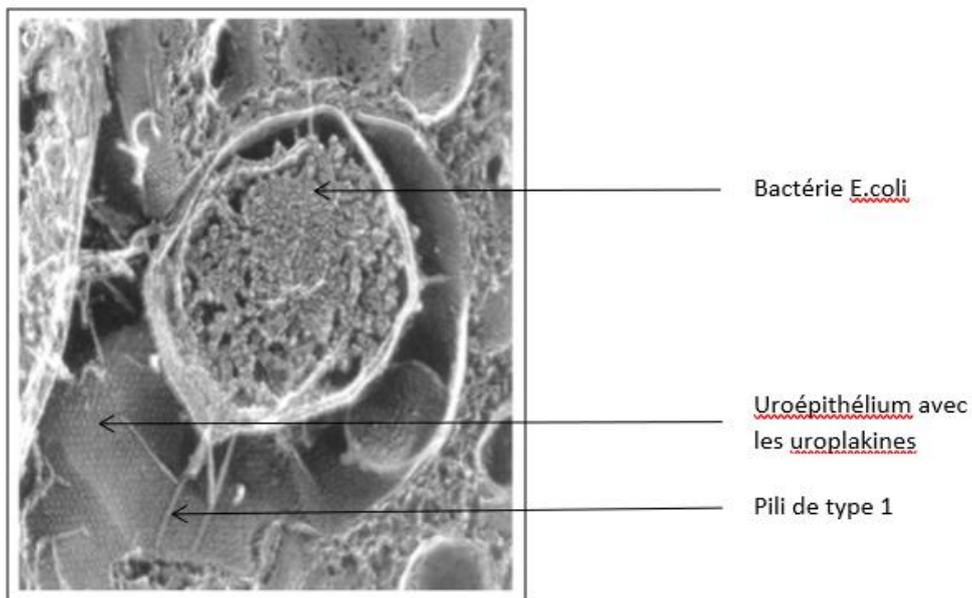


Figure 49: Photographie en microscopie électronique après cryofracture d'*E.coli* en contact avec l'épithélium urinaire explicitant l'interaction entre les pili de type 1 et les uroplakines (Vaucher 2010).

Le mécanisme physiopathologique des cystites est due à une colonisation par des bactéries *E.coli* uropathogènes exprimant toutes les pili de type 1. Ces pili permettent ainsi l'adhésion des bactéries à la paroi vésicale via les uroplakines et évite leur élimination naturelle lors des mictions. L'organisme possède par ailleurs un moyen de défense contre ce phénomène grâce aux uromodulines qui jouent le rôle de faux substrat vis à vis de l'uroplakine. Les uromodulines, en se fixant sur les motifs FimH des pili de type 1, évitent l'adhésion de la bactérie à la paroi vésicale et provoquent leur élimination naturelle.

Dans ce sens, l'apport d'une supplémentation en D-mannose par voie orale éliminée par voie rénale permet de jouer le même rôle que l'uromoduline et ainsi de renforcer l'élimination naturelle des bactéries *E.coli* uropathogènes. Le D-mannose exogène présent dans le contenu vésical vient se fixer dans la cavité de FimH. La cavité de FimH étant occupée, celui-ci ne peut plus venir se fixer sur une uroplakine. La bactérie a ainsi une probabilité plus importante d'être éliminée naturellement.

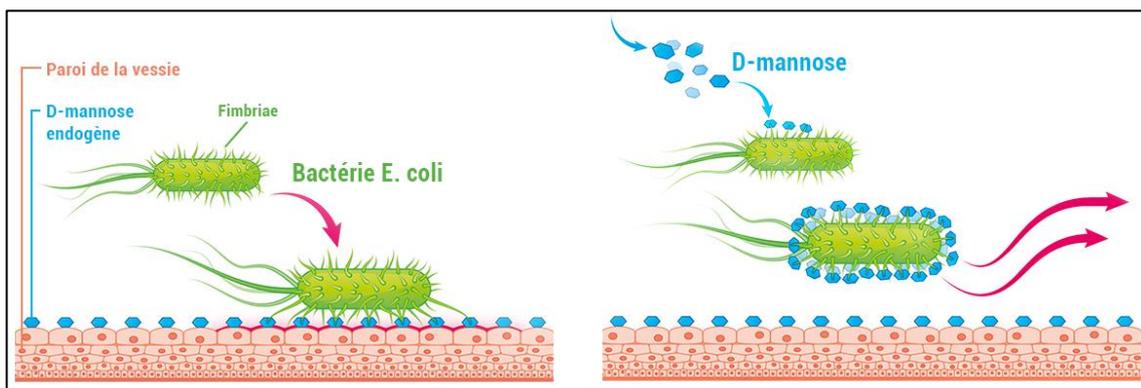


Figure 50: Représentation schématique du mécanisme d'action du D-mannose dans la prise en charge de la cystite(FEMANNOSE®).

2.4.2 Efficacité du D mannose

En guise d'introduction à l'étude des preuves scientifiques d'une possible efficacité clinique du D-mannose dans la prise en charge des cystites aiguës simples, il peut être noté qu'il a été démontré, par des études in vivo et in vitro, la capacité de ce saccharide à diminuer par deux l'adhésion des bactéries dans l'appareil urinaire (Domenici et al. 2016).

2.4.2.1 Efficacité du D mannose seul dans le traitement de la cystite aiguë simple (revue des publications existantes)

❖ Etude de l'efficacité du D-mannose seul versus l'absence de traitement (Domenici et al. 2016) :

Une étude datant de 2016 a porté sur l'efficacité de la prise de D-mannose seul. Cette étude s'est attachée à évaluer l'efficacité et la sécurité de la prise de D-mannose lors de cystites aiguës non compliquées et en prévention de ses récurrences.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Femmes âgées de 18 à 65 ans présentant des symptômes de cystite aiguë ou présentant une simple colonisation bactérienne asymptomatique ($> 10^3$ UFC/ml)

Ont été exclues les personnes suivantes :

- Femmes enceintes ou voulant l'être, femmes allaitantes
- Présence d'une anomalie anatomique de l'appareil urinaire
- Symptômes d'une durée supérieure à une semaine avant la visite
- Présence de symptômes d'une infection urinaire haute (fièvre $>38^{\circ}\text{C}$, hyperleucocytose)
- Femmes prenant des traitements hormonaux
- Femmes présentant le syndrome de la vessie douloureuse
- Personnes diabétiques
- Personnes cathétérisées à demeure ou occasionnellement
- Personnes ayant déjà reçu une antibioprophylaxie

Le protocole de l'étude est basé sur l'administration de doses(s) de 1,5 g de D-mannose. Les patientes ayant les symptômes d'une cystite aiguë simple ont reçu : 2 doses par jour durant 3 jours puis 1 dose par jour durant 10 jours.

Dans un second temps, ces personnes ont été randomisées et certaines personnes ont continué la prise de D-mannose durant 6 mois à visée prophylactique avec une dose par jour, une semaine par mois.

Toutes les personnes incluses sont symptomatiques et 88,4% d'entre elles (38) ont un ECBU positif.

Parmi les personnes incluses, 5 présentent des hématuries avant la mise en place du protocole. Deux d'entre elles ont nécessité la mise sous antibiotiques, ces deux personnes ont ainsi dû sortir de la cohorte.

Les résultats de ce protocole, 15 jours après son initiation, permettent d'évaluer l'efficacité du D-mannose dans le traitement de la cystite aiguë simple. Cette étude montre une diminution significative de nombreux signes cliniques et biologiques des cystites à l'exception des hématuries et des douleurs dorsales. Les auteurs expliquent les douleurs lombaires par un manque de spécificité de ce signe clinique et l'absence d'effet sur les hématuries par une mise en cause d'infection plus sévère.

Par ailleurs, il est bon de noter qu'en règle générale, il n'y a pas de douleurs lombaires dans les cystites aiguës simples à la différence des pyélonéphrites. Le choix par les auteurs de l'étude de prendre en compte ce signe clinique dans le cas actuel ne semble donc pas pertinent.

Un nouvel ECBU est réalisé à la fin de ces 15 jours. Il est négatif dans 90,7% des cas (38 personnes). Le D-mannose permet ainsi une diminution significative du nombre de personnes présentant une colonisation urinaire lors de la prise en charge de la cystite aiguë simple.

Dans le second volet de cette étude, le groupe de 43 femmes est séparé en deux groupes randomisés un mois après le début de l'essai :

- Un groupe de 21 personnes ne recevant aucune prophylaxie
- Un groupe de 22 personnes recevant une prophylaxie au D-mannose

Après 6 mois, les résultats obtenus sont les suivants :

- Pour le groupe recevant du D-mannose, une personne présente des cystites récidivantes avec un temps médian de réapparition de 43 jours
- Pour le groupe sans prophylaxie, 7 personnes ont des cystites récidivantes avec un temps médian de réapparition de 28 jours

La différence de réapparition d'une cystite n'a pas de valeur strictement significative ($p=0,05$ alors que pour avoir une différence significative la p doit être inférieure à $0,05$). Cependant la durée médiane de réapparition des cystites est significativement plus longue lors d'une prophylaxie de D-mannose.

Aucun effet secondaire du au D-mannose n'a été relevé durant toute la période de l'essai.

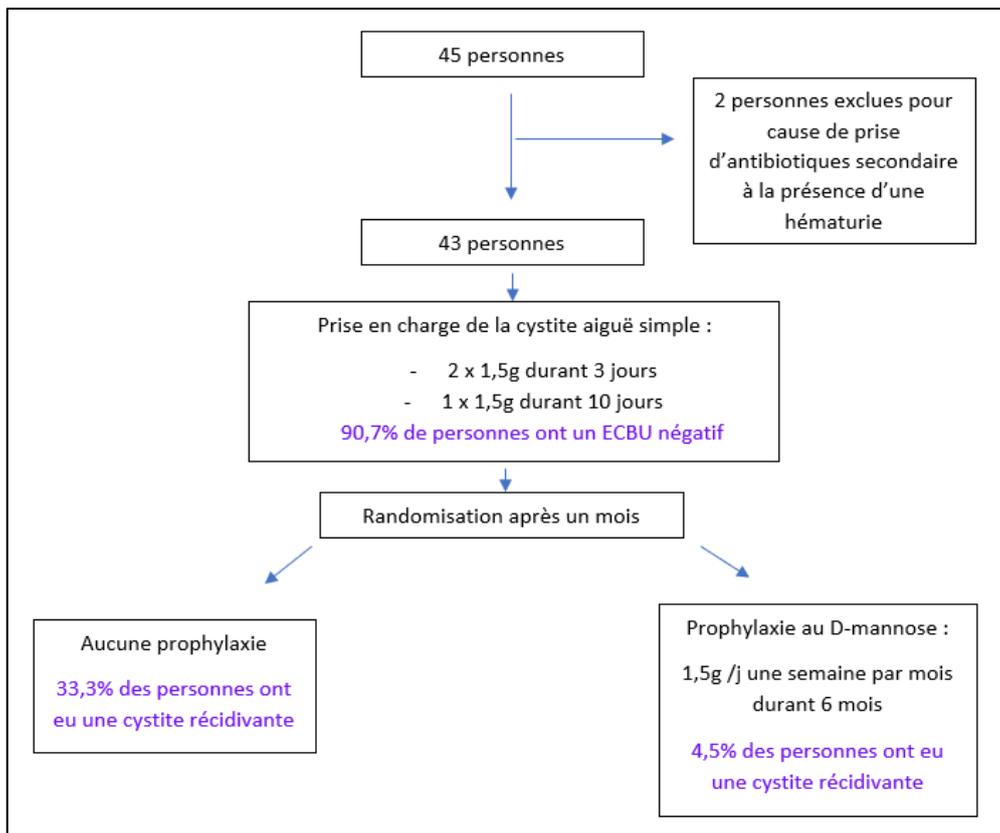


Figure 51: Schématisation du protocole de l'essai.

Cette étude possède plusieurs limites :

- Il n'y a pas d'information sur le type d'anomère qui est utilisé (α/β D-mannose)
- Pas d'information sur le type de bactéries mises en cause. Il aurait été intéressant de savoir quel type de bactéries étaient présentes chez la personne où le D-mannose n'a pas fonctionné ou celle induisant une bactériurie.

- Pas d'information sur le nombre de récurrences durant les 6 mois
- Faible nombre de personnes incluses dans la cohorte
- Les femmes ayant un traitement hormonal sont exclues, cela inclue-t-il les femmes sous contraception hormonale ce qui limiterait la représentativité de la cohorte vis-à-vis de la population cible réelle ?

Cette étude a permis de mettre en évidence une diminution significative du portage bactérien lors de la prise de D-mannose en traitement curatif et une durée médiane de réapparition d'une nouvelle cystite significativement plus longue avec une prise de D-mannose en prophylaxie.

❖ Etude de l'efficacité du D-mannose seul versus antibiothérapie en prophylaxie

✓ D-mannose versus nitrofurantoïne en prophylaxie (Kranjčec et al. 2014) :

Cette étude porte sur une cohorte de 308 femmes incluses suite à un épisode de cystite aiguë et après une antibiothérapie. Toutes ces femmes présentaient des antécédents de récurrences. Cette cohorte est randomisée en trois groupes :

- Un groupe recevant 2g de D-mannose dans 200 ml d'eau, une fois par jour durant 6 mois
- Un groupe recevant 50 mg de nitrofurantoïne par jour durant la même période
- Un groupe ne recevant aucune thérapeutique

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Femmes âgées de plus de 18 ans
- Femmes ayant un antécédent de cystites avec au moins deux épisodes lors des 6 derniers mois et au moins 3 lors de la dernière année

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Femmes enceintes ou souhaitant le devenir
- Femmes allaitantes
- Femmes ayant des signes cliniques d'infection urinaire haute ou d'infection systémique (hyperleucocytose, fièvre $>38^{\circ}\text{C}$)
- Prise de contraceptif
- Hormonothérapie
- Syndrome de la vessie douloureuse
- Anomalie anatomique de l'appareil urinaire
- Antécédent d'antibioprophylaxie

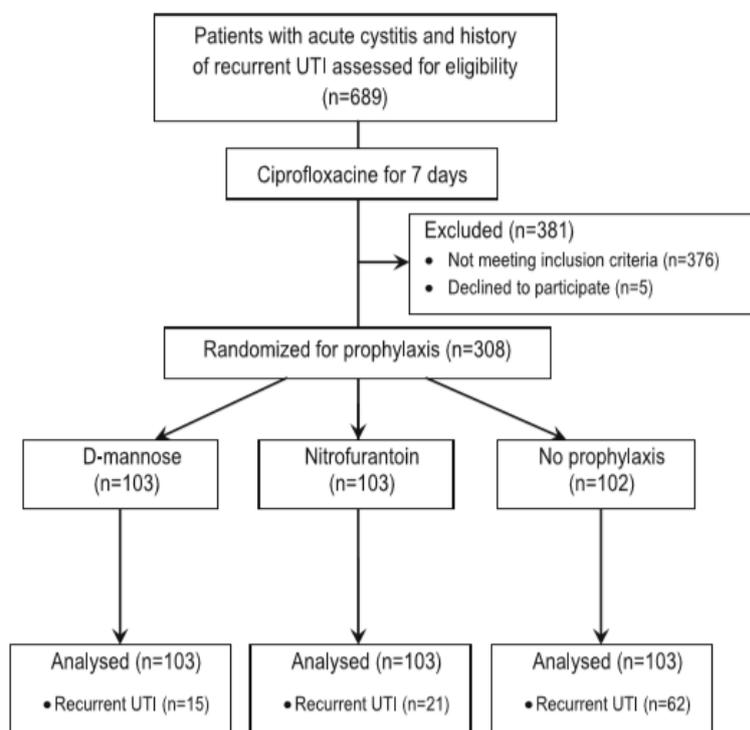


Figure 52: Représentation schématique du protocole de l'essai clinique (Kranjčec et al. 2014).

Au début de l'essai clinique, les femmes présentant une infection urinaire sont traitées par ciprofloxacin 500mg deux fois par jour durant une semaine. A l'issue de cette antibiothérapie, ces femmes sont réparties dans les trois groupes pour commencer l'étude. En cas de présence d'une récurrence durant ces six mois, la personne sort de l'étude, prend une antibiothérapie et n'est pas réintégrée dans celle-ci.

Les signes définissant une infection urinaire sont la présence de bactéries supérieure à 10^3 UFC (unité de formation des colonies) / ml et la présence d'au moins deux des signes cliniques suivants : dysurie (difficulté pour l'émission de l'urine), pollakiurie, le caractère urgent des mictions, la douleur sus-pubienne, miction nocturne, hématurie.

L'âge médian de la cohorte est de 49 ans. Les résultats de cette étude sont les suivants :

	D-mannose group (n = 103)	Nitrofurantoin group (n = 103)	No prophylaxis group (n = 102)	P
Isolated bacteria in acute cystitis n (%)				0.98
<i>E. coli</i>	81 (78.6)	78 (75.7)	77 (75.5)	
Other	13 (12.6)	18 (17.5)	17 (16.7)	
Two microorganisms	9 (8.8)	7 (6.8)	8 (7.8)	
Recurrent acute cystitis during prophylaxis, n (%)	15 (14.6)	21 (20.4)	62 (60.8)	0.001
Median time from prophylactic therapy start to cystitis symptoms onset (days) median (IQ range)	43 (15–50)	24 (15–36)	28 (20–42)	0.12
Complications during prophylaxis, n (%)	8 (7.8)	29 (27.2)		0.001
Diarrhea	8 (100)	10 (34.4)		
Nausea		6 (20.7)		
Headache		3 (10.3)		
Skin rash		1 (3.6)		
Vaginal burning		9 (31.0)		

Figure 53: tableau résumant le nombre de récurrences, les bactéries mises en cause et les effets secondaires observés (Kranjčec et al. 2014).

Dans l'étude, 31,8% de personnes ont eu une récurrence avec la répartition suivante :

- 14,6% des personnes dans le groupe prenant du D-mannose
- 20,4% des personnes prenant un antibiotique
- 60,8% des personnes sans aucun traitement

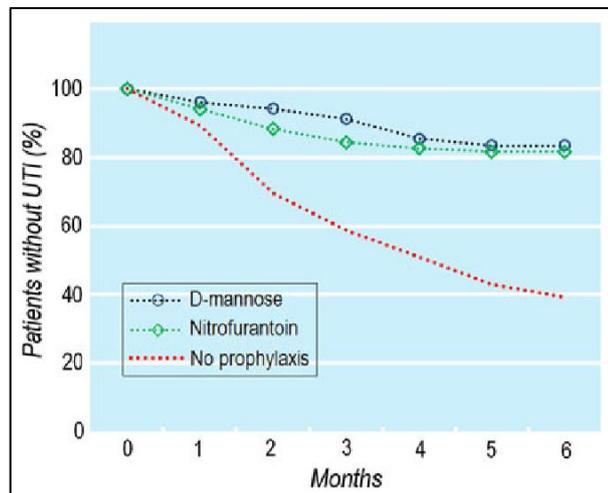


Figure 54: Graphique représentant le nombre de cystites récurrentes en fonction des mois et de la présence d'une prophylaxie ou non (Kranjčec et al. 2014).

La durée moyenne de réapparition des cystites récidivantes n'est pas significativement différente entre les trois groupes.

Concernant les effets indésirables dus aux thérapeutiques, 17,9% des personnes recevant une thérapeutique (D-mannose ou antibiotique) en ont développé. Ces effets indésirables ont été sans conséquence particulière pour le patient et ne nécessitaient pas l'arrêt de l'essai. Les patients inclus dans le groupe prenant du D-mannose ont significativement moins d'effets indésirables déclarés que ceux du groupe sous antibiotique. Le seul effet indésirable déclaré chez les personnes prenant du D-mannose est la présence de diarrhées pour 7,8% de ces personnes. Pour les sujets ayant reçu l'antibiotique, 28% ont rapporté des effets indésirables. Ces effets indésirables sont détaillés dans le tableau 49, ils sont de type diarrhées, nausées, maux de tête, un rash cutané ou encore des brûlures vaginales.

Cette étude présente une cohorte importante ce qui la rend particulièrement intéressante. Seulement certaines remarques peuvent être formulées :

- parmi les signes cliniques retenus pour poser le diagnostic de cystite figure la dysurie qui n'est pas un signe mais qui témoigne d'un obstacle à l'écoulement de l'urine.
- la nitrofuradantine n'est actuellement plus recommandée en prophylaxie des cystites récidivantes
- La proportion d'anomères α/β du D-mannose n'est pas mentionnée

Cette étude démontre que le D-mannose permet une diminution significative des récurrences de cystites comparativement à l'absence de thérapeutique sans différence significative avec la nitrofurantoïne.

L'utilisation de D-mannose induit significativement moins d'effets indésirables que le la nitrofurantoïne.

✓ D-mannose versus triméthoprim-sulfaméthoxazole (Porru et al. 2014):

Cette étude compare l'efficacité du D-mannose à celle d'un autre antibiotique, le triméthoprim-sulfaméthoxazole en traitement curatif et préventif de la cystite aiguë simple.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Femmes de plus de 18 ans
- Femmes présentant des antécédents de cystites récidivantes avec au moins 3 épisodes lors des 12 derniers mois documentés par un examen bactériologique des urines
- Absence de prise de traitement antibiotique lors des 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Femmes enceintes ou voulant le devenir
- Infection urinaire haute
- Température supérieure à 38°C
- Douleur ou sensibilité lombaire
- Maladie rénale
- Anomalie de l'appareil urinaire
- Chirurgie gynécologique antérieure
- Prise de traitement immunosuppresseur ou pathologie

Dans cette étude les participants sont randomisés et croisés en deux groupes de 30 personnes :

- Un groupe recevant du triméthoprim-sulfaméthoxazole à 160mg/800mg deux fois par jour durant 5 jours pour le traitement de crise puis une dose unique le matin durant une semaine tous les mois durant les 23 semaines suivantes

- Un groupe recevant du D-mannose à la posologie de 1g trois fois par jour durant deux semaines pour le traitement de crise, et ensuite deux prises de 1g par jour durant les 22 semaines suivantes à visée prophylactique

Au bout des 24 semaines, les personnes des deux groupes sont échangées, les personnes recevant l'antibiotique reçoivent du D-mannose à la place et *vice-versa*. La durée totale de l'étude est donc d'un an.

Le protocole de cette étude prévoit une surveillance régulière du pH urinaire. Les auteurs de cette publication indiquent que l'activité du D-mannose est meilleure lors d'un pH urinaire neutre sans renvoyer à une autre publication explicitant cette affirmation. Au cours de nos recherches, aucune donnée n'a été retrouvée sur l'influence du pH sur l'activité du D-mannose proprement dite.

Le protocole prévoit, suite à la réalisation des contrôles du pH urinaire, une correction de celui-ci via la prise orale de bicarbonate de sodium ou de citrate de potassium comme agent alcalinisant si le pH est inférieur à 7.

Le diagnostic de cystite est posé lors de la présence d'une symptomatique évocatrice et de la présence d'une bactériurie (>100 000 UFC/ml).

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Lors d'une infection urinaire, les personnes ayant reçu un antibiotique ont toutes un ECBU négatif une semaine après.
- Concernant la période moyenne de récurrence des infections urinaires elle est de 52,7 jours lors d'une prophylaxie par antibiothérapie, et de 200 jours lors de la prise de D-mannose. La moyenne du temps de récurrence des cystites est statistiquement plus importante lors d'une prophylaxie par le D-mannose.

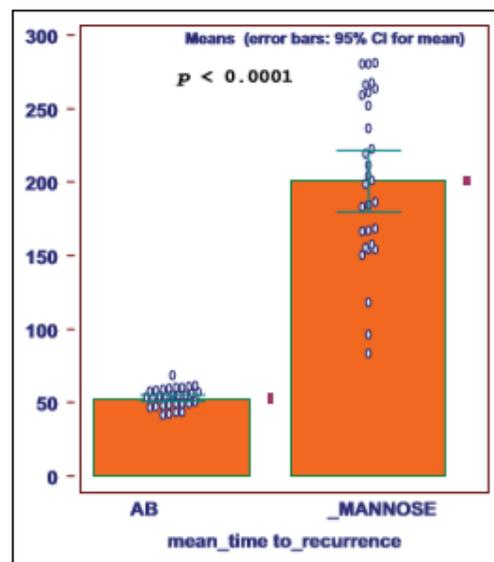


Figure 55: Graphique représentant la durée moyenne de récurrence en fonction du type de prophylaxie (Porru et al. 2014).

Une autre donnée intéressante concerne les déviations standards (écart-type) de ces résultats. L'écart-type correspond ici au nombre d'écarts de jours avec la valeur médiane englobant 95% des valeurs obtenues. Elle est de 11,2 jours lors d'une antibioprophylaxie et de 50,7 jours pour la prophylaxie au D-mannose. Cette donnée indique une plus forte disparité des effets du D-mannose chez les individus.

- Lors de la réalisation des ECBU chez les personnes recevant du D-mannose on observe aussi une action sur d'autres germes que *E.coli* sans que les auteurs de la publication ne soient en mesure de donner une explication. Concernant *Proteus mirabilis*, cette bactérie Gram négatif présente différents types de fimbriae en fonction des souches, dont des pili de type I. La présence de ce facteur de virulence pourrait être à l'origine de l'explication de cet effet (Rocha et al. 2007). Il est à noter qu'il existe aussi des pili mannose résistants qui ne seront pas détaillés dans ce travail.

Urine culture	Time 0	6 weeks	12 weeks	24 weeks
<i>E. Coli</i>	40	28	20	10
<i>Klebsiella pneumonia</i>	10	12	6	2
<i>Proteus</i>	4	4	6	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	2	0	0
Enterococcus	2	0	0	0
No. of patients	60	46	32	12

Tableau 4: Nombre d'ECBU positifs et germes impliqués en fonction de la durée de temps de traitement après initiation du D-mannose. (Porru et al. 2014).

Aucun effet indésirable à long terme n'a été relevé chez les personnes prenant du D-mannose.

Cette étude est intéressante par sa méthodologie en double aveugle et croisée, cependant quelques remarques peuvent être faites :

- Les recommandations de la SPILF définissent le seuil de positivité de la bactériurie par la présence de plus de 10^3 UFC/ml pour *E.coli* et *S.saprophyticus* à la différence des autres entérobactéries pour lesquelles un seuil de positivité est de 10^4 UFC/ml. Dans cette étude c'est un seuil de 10^4 UFC/ml qui a été retenu pour définir la bactériurie.

Ce choix semble peu adéquat et est différent des autres études. Il y a un risque possible de sous-évaluer le diagnostic de bactériurie.

- Une absence d'informations sur le nombre de récurrences par femme lors de la prise de D-mannose
- Il n'y a pas, dans la publication, d'exposition des résultats obtenus sur l'efficacité de la prise de D-mannose à des posologies curatives en début de protocole dans le traitement de la cystite récurrente.
- Il peut aussi être regretté le choix de l'antibiotique (qui n'est pas celui utilisé en traitement probabiliste de première intention dans les cystites aiguës simples mais qui reste tout de même une des deux antibiothérapies recommandées en prophylaxie au long cours des cystites à la dose de 400/80 mg une fois par jour).
- Aucun élément n'est apporté concernant la justification de la grande disparité de réponses lors d'une prise en charge thérapeutique par du D-mannose.

Cette étude permet de démontrer qu'une prophylaxie au D-mannose à une posologie de 1g deux fois par jour permet un allongement significatif de la durée moyenne de récurrence des cystites comparée à une antibioprophylaxie au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Cette étude apporte aussi un autre élément intéressant : la variabilité de l'efficacité du D-mannose en fonction des personnes, qui n'est pas observée sous antibioprophylaxie.

Il semble aussi que le D-mannose ait un effet sur d'autres bactéries telles que par exemple *Proteus mirabilis* qui est le deuxième germe mis en cause dans les cystites aiguës simples.

Il n'a été retrouvé aucune étude concernant l'utilisation du D-mannose chez l'homme ou chez les personnes de moins de 18 ans. Cet élément constitue ainsi une restriction importante de la population cible pour cette molécule.

Résumé des données obtenues sur l'efficacité de la prise de D-mannose seul dans la prise en charge curative et prophylactique de la cystite simple via la recherche bibliographique :

Publications	<i>Domenici et al. 2016</i>		<i>Kranjčec et al. 2014</i>	<i>Porru et al. 2014</i>
Critères d'inclusion	Femmes âgées de 18 à 65 ans présentant des symptômes d'une cystite aiguë ou présentant une simple colonisation bactérienne asymptomatique ($>10^3$ ufc/ml)		Femmes de plus de 18 ans ayant un antécédent de cystites avec au moins deux épisodes lors des 6 derniers mois et au moins 3 lors de la dernière année	Femmes de plus de 18 ans présentant des antécédents de cystites récidivantes avec au moins 3 épisodes lors des 12 derniers mois documentés par un examen bactériologique des urines et l'absence de prise de traitement antibiotiques lors des 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude
Type de comparaison	D-mannose versus aucun traitement dans le cadre d'une prise en charge à visée curative	D-mannose versus aucun traitement dans le cadre d'une prise en charge à visée prophylactique	Comparaison de trois groupes randomisés : -un recevant du D-mannose -un recevant 50mg de nitrofurantoïne par jour -un ne recevant aucune thérapeutique Etude à visée prophylactique	Comparaison de deux groupes randomisés : -un groupe recevant du triméthoprim-sulfaméthoxazole à 160mg/800mg deux fois par jour durant 5 jours pour le traitement de crise puis une dose unique le matin durant une semaine tous les mois durant les 23 semaines suivantes -un groupe recevant du D-mannose Etude à visée curative puis à visée prophylactique

Posologie en D-mannose	-1,5g 2 fois par jour durant 3 jours -puis 1,5g par jour durant 10 jours	1,5g par jour une semaine par mois durant 6 mois	2g de D-mannose une fois par jour durant 6 mois	Traitement de crise : 1g trois fois par jour durant deux semaines	Prophylaxie : deux prises de 1g par jour durant les 22 semaines suivantes
Nombres de personnes incluses	45 personnes	-21 personnes sans traitement -22 personnes avec du D-mannose	308 personnes randomisées en 3 groupes	60 personnes	60 personnes
Résultats	90,7% des personnes ont un ECBU négatif au bout de 15 jours.	4,5% des personnes avec du D-mannose ont eu des cystites récidivantes dans les 6 mois versus 33,3% des personnes dans le groupe témoin	31,8% de personnes ont eu une récurrence avec la répartition suivante : -14,6% des personnes dans le groupe prenant du D-mannose -20,4% des personnes prenant un antibiotique -60,8% des personnes sans aucun traitement	Aucun résultat n'est formulé dans la publication.	La période moyenne de récurrence des infections urinaires lors d'une prophylaxie par antibiothérapie est de 52,7 jours et de 200 jours lors de la prise de D-mannose. L'écart-type est de 11,2 jours lors d'une antibioprophylaxie et de 50,7 jours pour la prophylaxie au D-mannose.

<p>Effets indésirables du D-mannose</p>	<p>Aucun</p>	<p>Aucun</p>	<p>Diarrhées pour 7,8% de ces personnes</p> <p>Significativement moins d'effets indésirables versus groupe avec antibiotique.</p>	<p>Aucun</p>
<p>Éléments démontrés</p>	<p>Diminution significative du portage bactérien lors de la prise de D-mannose</p>	<p>La durée médiane de réapparition d'une nouvelle cystite est significativement plus longue avec une prise de D-mannose en prophylaxie</p>	<p>Diminution significative des récurrences de cystites comparativement à l'absence de thérapeutique sans différence significative avec la nitrofurantoïne</p>	<p>La moyenne de temps de récurrences des cystites est statistiquement plus importante lors d'une prophylaxie au D-mannose.</p> <p>Une plus forte disparité des effets du D-mannose chez les individus est observée comparée à l'antibiothérapie.</p>

Il faut remarquer que l'efficacité du D-mannose dans le traitement des cystites récurrentes n'a pas été étudiée. Seule l'efficacité d'une prophylaxie par D-mannose des cystites récurrentes a été étudiée et prouvée

2.4.2.2 Efficacité du D mannose en association à une alternative à l'antibiothérapie

✓ D-mannose associé à la canneberge

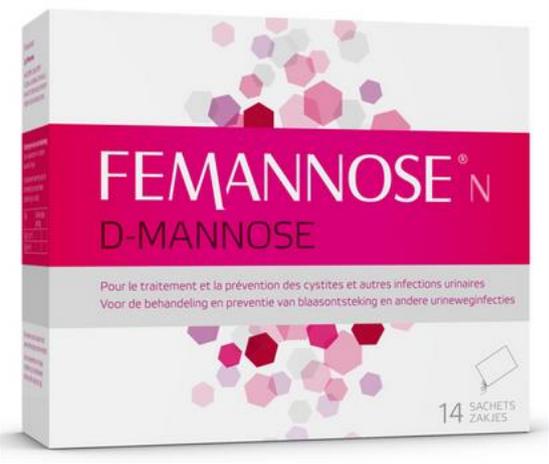
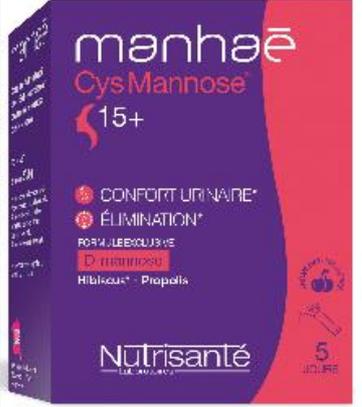
D'après nos recherches, aucune étude à l'heure actuelle n'a été réalisée pour comparer l'efficacité de la canneberge avec celle du D-mannose. Cependant des études destinées à évaluer l'efficacité de l'association du D-mannose et de la canneberge comparativement à l'absence de toute thérapeutique ont été effectuées.

Ces études existantes sont réalisées avec des produits contenant non seulement ces deux composants mais aussi d'autres tels que de la propolis ou encore des probiotiques.

Ce type d'étude a peu d'intérêt pour notre sujet car il ne permet pas de dire si l'association de D-mannose à de la canneberge permet une potentialisation ou une diminution de l'efficacité par rapport à du D-mannose seul. De plus, l'ajout d'autres composants rend cette comparaison impossible.

2.4.3 Les présentations disponibles sur le marché français

Les principales présentations disponibles en officine en 2019 comportant du D-mannose sont regroupées dans le tableau ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive.

Nom du produit	Laboratoire	Conditionnement
FEMANNOSE®	Melisana pharma	 <p>The image shows a white box with a red band. The text on the box reads 'FEMANNOSE^N D-MANNOSE'. Below this, it says 'Pour le traitement et la prévention des cystites et autres infections urinaires' and 'Voor de behandeling en preventie van blaasontsteking en andere urineweginfecties'. At the bottom right, it indicates '14 SACHETS ZAKJES'.</p>
CYS-CONTROL® FORT	Arkopharma	 <p>The image shows a white box with a pink and red design. The text includes 'Arkopharma LABORATOIRES', 'CYS-CONTROL[®] CONFORT URINAIRE¹ FORT', 'CANNEBERGE 36 mg PACs**', 'D-MANNOSE 2000 mg', and 'BRUYÈRE* 250 mg'. It also features a 'FORMULE INTENSIVE' badge and '100% D'ORIGINE VÉGÉTALE'.</p>
MANHAE CYS CONTROL ®	Nutrisanté	 <p>The image shows a purple and red box. The text includes 'manhaë CysMannose 15+', 'CONFORT URINAIRE¹', 'ÉLIMINATION²', 'FORMULE EXCLUSIVE D-MANNOSE', 'Hibiscus* - Propolis', and 'Nutrisanté'. It also indicates '5 JOURS'.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Conditionnement</i>
URITIS®	NHCO	 <p>Uritis™ Complexes Adhèsi-p1 & Urocléense - D-Mannose 3000 mg (U70R2,006,600)</p> <p>4</p> <p>Défenses du système urinaire</p> <p>Solution de micronutrition concentrée grâce aux extraits de romarin et de cassia, draineurs naturels, à l'extrait d'échinacée contribuant au maintien de la bonne santé urinaire et à la vitamine C pour le bon fonctionnement immunitaire.</p> <p>20 comprimés - 4 jours</p> <p>NHCO</p>
CYSTIREGUL D-MANNOSE®	Nutréov	 <p>Cystirégul D-Mannose</p> <p>CONFORT URINAIRE</p> <p>Favorise l'élimination <i>Bruyère, pissenette</i></p> <p>Maintient le confort urinaire <i>Pissenette</i></p> <p>Maintient les défenses immunitaires normales <i>Vitamine C</i></p> <p>7 STICKS À DÉSILVER Goût Fruits Rouges 1 stick / jour</p> <p>40mg de PACS * D-Mannose</p> <p>treov LABORATOIRES</p>
CYSTImma médical®	Forté pharma laboratoires	 <p>FORTÉ PHARMA LABORATOIRES</p> <p>CYSTIma MÉDICAL</p> <p>POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES RÉCURRENTES - CYSTITES causées par <i>E. Coli</i></p> <p>14 sachets de 2 grammes D-MANNOSE</p> <p>En prévention : 1 sachet par jour En traitement : 2 sachets par jour</p> <p>SANS ANTIBIOTIQUES</p>

2.4.3.1 Des statuts juridiques différents

Les présentations disponibles sur le marché français à base de D-mannose présentent deux types de statut juridique : complément alimentaire ou dispositif médical.

Nom du produit	Statut juridique
FEMANNOSE®	Dispositif médical (DM) avec marquage CE
CYS-CONTROL® FORT	Complément alimentaire (CA)
MANHAE CYS CONTROL®	Complément alimentaire (CA)
URITIS®	Complément alimentaire (CA)
CYSTIREGUL D-MANNOSE®	Complément alimentaire (CA)
CYSTima médical®	Dispositif médical (DM) avec marquage CE fabriqué par PK benelux

➤ Le statut de complément alimentaire :

Sa définition juridique est mentionnée dans le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires :

*« 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 »(2006).*

En France, les compléments alimentaires sont régis par le code de la consommation. Les compléments alimentaires doivent faire l'objet d'une déclaration de première mise sur le marché délivrée par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Pour la première mise sur le marché, l'industriel doit transmettre l'étiquetage. De plus, lorsqu'un produit est déjà présent dans un pays membre de l'Union européenne, l'absence de réponse de la DGCCRF dans les deux mois vaut autorisation de mise sur le marché.

Depuis 2009, il existe un dispositif de déclaration d'effets indésirables imputé à la prise de compléments alimentaires appelé nutri-vigilance piloté par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES).

Il existe une réglementation spécifique de l'étiquetage de ces produits. La dénomination « complément alimentaire » doit apparaître et leur vente au détail ne peut se faire que sous forme pré-emballée. Leur présentation et la publicité du produit ne doivent pas les faire apparaître comme possédant des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une pathologie. Le cas contraire les ferait basculer dans la définition juridique du médicament par présentation.

Les mentions obligatoires à faire figurer sur l'emballage sont :

- nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit
- portion journalière de produit dont la consommation est recommandée
- avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée
- déclaration visant à éviter que les CA ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié
- avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.

➤ Le statut juridique des dispositifs médicaux :

La définition juridique du dispositif médical (DM) est la suivante : « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie (...) et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* » (directive 93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, modifiée par le Règlement européen sur les dispositifs médicaux (UE) 2017/745 applicable le 26/05/2020).

Les dispositifs médicaux sont divisés en quatre classes (I, IIa, IIb, III) en fonction du risque lié à leur utilisation et pour la santé publique. La classe III regroupe les DM ayant le risque le plus important. La classification relève de la responsabilité du fabricant selon le type de produit en concordance avec la réglementation européenne.

Dans les présentations retenues, seules deux ont le statut de DM de classe IIa, Femannose® et CYSTima médicale®.

Dispositif médical : Cystima Medical est un dispositif médical de classe IIa conformément à la Directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.			
La date de péremption est visible sous l'emballage.			
Date de dernière révision de ces instructions : novembre 2016 Notice : CMDO 11-2016		 Fabricant : PK Benelux BV Vluchtoord 17 5406 XP Uden, NL	Distributeur : Laboratoires Forté Pharma 41, Avenue Hector Otto 98000 Monaco

Figure 56: Extrait de la notice de CYSTima® médical (Forté pharma 2016).

La mise sur le marché s'effectue selon le cadre réglementaire européen. Avant la mise sur le marché le produit doit obtenir le marquage CE (conformité européenne) qui est l'élément permettant au laboratoire de démontrer sa conformité réglementaire (essais sur le produit, audit, dossier clinique, normes techniques, ...). Le dépôt de ce marquage ne peut se faire qu'après l'obtention (sauf pour la classe I des DM) du certificat CE qui est réalisé par un organisme notifié habilité par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Une fois le marquage obtenu, l'entreprise fait l'objet d'audits par l'organisme notifié et doit procéder au renouvellement régulier de son marquage.

Une fois sur le marché, l'ANSM grâce à la matériovigilance s'assure de la surveillance des effets indésirables ou des incidents survenus. Elle peut aussi effectuer des inspections sur les sites de production et assurer le contrôle de la publicité qui est autorisée pour les DM de classe I et IIa.

Une réforme importante à l'échelle européenne de la réglementation des DM avec mise en application en 2020 est en cours. Celle-ci vise, entre autres, à renforcer les exigences notamment de sécurité avec la création d'un identifiant unique pour chaque DM, les organismes notifiés seront sous contrôle européen, le champ des DM sera élargi, (ANSM 2017b) ...

Les principales différences entre les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux sont résumées dans le tableau ci-dessous (*Syndicat National des Compléments Alimentaires 2013*), (*Ordre national des pharmaciens 2014*) :

	Complément alimentaire	Dispositif médical
Définition	denrées alimentaires	instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine)
Indications	compléter le régime alimentaire normal	diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie
Objectifs	effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés	utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'Homme
Conditions de mise sur le marché	déclaration à la DGCCRF	obtention du marquage CE et déclaration à l'ANSM
Vigilance	ANSES	ANSM
Population visée	personne saine	personne malade

La présence de ces deux statuts pour des produits à base de D-mannose peut s'expliquer par des raisons financières, par un choix du laboratoire de ne pas réaliser de dossier dans le but d'obtenir le marquage CE et ainsi de bénéficier de la réglementation plus souple du statut juridique de complément alimentaire.

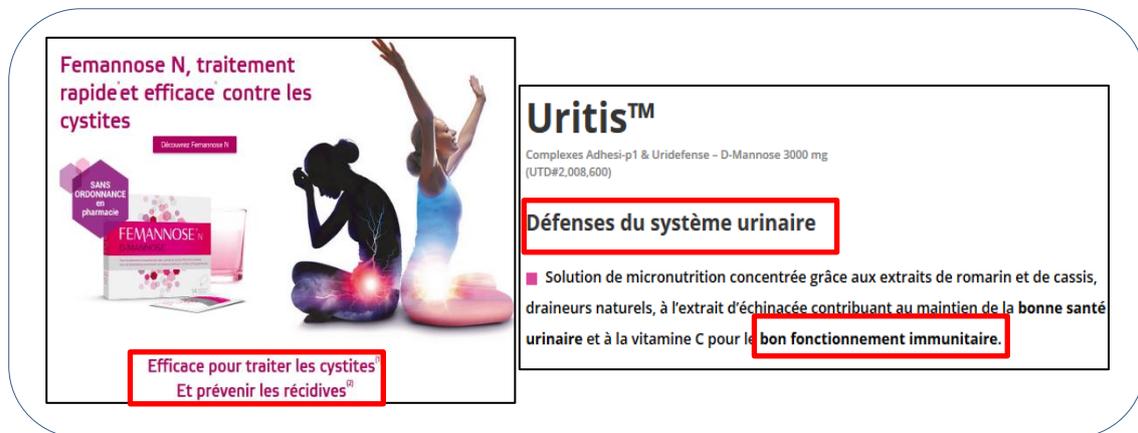


Figure 57: Captures d'écran des sites internet des produits Femannose® (DM) et Uritis® (complément alimentaire) mettant en avant la différence de mention que permettent les statuts juridiques (Mélisana pharma; NHCO).

Pour le patient, il apparaît plus sécurisant de privilégier des produits possédant le marquage CE car des évaluations de données cliniques sur des personnes malades sont réalisées et des contrôles sont effectués par un organisme notifié. Pour les compléments alimentaires, le laboratoire doit fournir des études de toxicité mais celles-ci ne concernent que les populations saines.

Pour le laboratoire, le statut de DM permet de faire valoir dans la présentation des effets thérapeutiques alors que le statut de complément alimentaire ne permet que des allégations de santé, ce qui peut être un atout au plan de la communication.

A l'heure où ce travail est rédigé, une réforme du statut de dispositif médical est en cours au niveau de l'Union Européenne avec un durcissement de la réglementation actuelle. Cette nouvelle réglementation entrera en vigueur le 26/05/2020. Il serait intéressant de voir l'évolution que prendront ces produits.

2.4.3.2 Composition

Le tableau suivant résume les compositions en principes actifs (PA) des produits pharmaceutiques à base de D-mannose disponibles dans les officines :

Nom du produit	Composants	Dosage
FEMANNOSE®	D-mannose	2g
CYS-CONTROL® FORT	D-mannose	2g
	Canneberge :	36 mg de proanthocyanidine (PAC)
	extrait de bruyère	250mg
MANHAE CYS MANNOSE ®	D-mannose	2g
	extrait d'hibiscus	200mg
	extrait de propolis	100mg
URITIS ® Dosage pour 6 unités (dose journalière recommandée)	D-mannose	3g
	L-Méthionine	600mg
	extrait de fruits de cranberry	180mg standardisé en PAC (36mg)
	extrait de feuilles de romarin	standardisé à 5% en acide rosmarinique : 285 mg
	extrait de feuilles de cassis	150 mg
	extrait de parties aériennes d'échinacée	150mg
	extrait de racines de pissenlit :	80mg
	vitamine C	80 mg

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Composants</i>	<i>Dosage</i>
CYSTIREGUL D-MANNOSE®	D-mannose	2g
	extrait sec de bruyère	325mg
	extrait sec de cranberry :	264 mg (soit 40 mg PAC)
	Extrait sec de Piloselle Hieracium Pilosella L.	45 mg
	Vitamine C	120 mg (150% VNR)
	Extrait de marron d'Inde ? <i>Équivalent en plante sèche</i>	77 mg ? 617 mg
CYSTima médical®	D-mannose	2g

Concernant la spécialité Cystirégul D-mannose ®, il existe une incohérence concernant la description de la composition en principe actif de cette spécialité. En effet sur le site internet du laboratoire, un tableau indiquant les valeurs nutritionnelles mentionne la présence d'extrait de marron d'Inde mais la description de tous les constituants ne le mentionne pas. Il n'est donc pas certain qu'il y ait ce constituant dans ce produit. De plus, la justification de la présence d'extrait de marron d'Inde dans cette spécialité ne semble pas être justifiée dans le cadre de la prise en charge des infections urinaires. Ces informations incohérentes sont préjudiciables pour le produit, ne sachant pas avec certitude les principes actifs qui le composent.

Ingrédients :

D-Mannose – Extrait sec de bruyère *Calluna vulgaris L. Hull* sur dioxyde de silicium [nano] – Extrait sec de cranberry *Vaccinium macrocarpon Aiton* sur cellulose microcristalline – Acidifiant : acide citrique – Arôme fruits rouges – Vitamine C (Acide L-ascorbique) – Agent de charge : maltodextrine – Extrait sec de piloselle *Hieracium pilosella L.* – Antiagglomérant : diglycérides d'acide gras E471 – Edulcorant : sucralose.

SANS DIOXYDE DE TITANE

Composition nutritionnelle	Pour 1 stick	% VNR
D-Mannose	2000 mg	
Extrait de bruyère	325 mg	
Extrait de cranberry	264 mg	
Soit PACs*	40 mg	
Extrait de piloselle	45 mg	
Extrait de marron d'Inde	77 mg	
Équivalent en plante sèche	617 mg	
Vitamine C	120 mg	150%

*D-Mannose 2g
VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence

Figure 58: Capture d'écran du site internet du laboratoire exploitant Cystirégul D-mannose® (Nutréov laboratoire, 2020)

A l'heure actuelle, d'après notre recherche bibliographique, il n'existe pas de données comparant l'efficacité du D-mannose seul et celle du D-mannose associé à un autre élément. Il n'est donc pas possible d'étudier qualitativement les compositions autres que le D-mannose. Il faut tout de même noter que certaines études s'attachent à démontrer l'efficacité d'une association du D-mannose avec d'autres composants, mais jamais en comparaison avec le D-mannose seul. Il est ainsi impossible de déterminer rigoureusement l'efficacité de chacun des constituants.

Il serait intéressant d'effectuer d'autres études analysant une éventuelle potentialisation de l'association de différents composants présentés comme ayant une efficacité contre les infections urinaires.

Une augmentation de l'efficacité obtenue grâce à une association de composants n'a pas été démontrée.

La seule chose certaine est qu'elle majore le risque de développer une hypersensibilité à un constituant ou de présenter d'éventuelles contre-indications.

✓ Excipients des produits renfermant du D-mannose disponibles en officine :

Nom du produit	Excipients	Excipient à effet notoire
FEMANNOSE®	<p><u>édulcorants</u> : fructose, sucralose,</p> <p><u>acidifiant</u> : acide citrique</p> <p><u>colorant</u> : rouge de betterave</p> <p><u>anti-agglomérant</u> : dioxyde de silicium;</p> <p><u>arôme</u></p>	fructose
CYS-CONTROL® FORT	<p><u>agent de charge</u> : maltodextrine</p> <p>Arôme naturel</p> <p><u>acidifiant</u> : Poudre de jus de Citron</p> <p><u>édulcorant</u> : extrait de stévia = glycosides de stéviol.</p>	
MANHAE CYS MANNOSE ®	<p>gomme d'acacia</p> <p><u>acidifiant</u>: acide citrique</p> <p><u>arôme naturel</u>: cerise;</p> <p><u>anti-agglomérant</u> : carbonate de magnésium.</p>	

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Excipients</i>	<i>Excipient à effet notoire</i>
URITIS ®	<u>agent de charge</u> : sorbitol, <u>antiagglomérants</u> : carbonate et stéarate de magnésium	
CYSTIREGUL D-MANNOSE®	<u>acidifiant</u> : Acide Citrique, <u>arôme</u> : fruits Rouges, <u>agent de charge</u> : Maltodextrine, <u>édulcorant</u> : Sucralose, <u>anti-agglomérant</u> : Diglycérides d'Acide Gras E471.	
CYSTima médical®	<u>agents de charge</u> : dextrose, sorbitol, inuline, phosphate tricalcique <u>arôme</u> : fruits de la forêt <u>édulcorant</u> : stévia <u>antiagglomérants</u> : stéarate de magnésium	sorbitol

Les excipients sont des composants auxiliaires associés à un ou plusieurs principes actifs dans une formulation médicamenteuse, dans le cas présent le D-mannose et les extraits de plantes. Ils assurent des rôles divers dans la composition d'un médicament comme par exemple de permettre la mise en forme galénique, faciliter l'administration du médicament au patient, assurer le transport du principe actif vers sa cible thérapeutique, avoir un rôle de conservateur. Ils sont dénués d'activité pharmacologique propre. Dans les produits sélectionnées, les excipients peuvent être regroupés en différentes catégories.

✓ Les édulcorants :

Les édulcorants sont des substances ayant pour fonction de donner une saveur sucrée au produit. Ils ont la particularité d'avoir un pouvoir sucrant très intense (glycosides de stéviol, fructose, sucralose).

▪ Glycoside de stéviol :

Il est extrait à partir des feuilles de la plante de stévia (*Stevia rebaudiana*). Il possède une activité sucrante 100 à 300 fois supérieure au saccharose et n'a aucune valeur calorique (Educolorant.eu; Goyal et al. 2010).

▪ Fructose :

Le fructose est un sucre naturel présent dans les fruits et dans le miel. Il possède un indice glycémique faible (10 contre 100 pour le glucose) (*Lefèvre-Balleydier 2016*).

▪ Sucralose (E955) :

C'est une molécule d'hémisynthèse obtenue à partir du saccharose. Il possède un pouvoir sucrant extrêmement important d'environ 600 fois plus important que le saccharose (*Educolorant.eu*).

✓ Les acidifiants : l'acide citrique (E330)

L'acide citrique est un excipient très utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il possède de nombreuses propriétés : c'est un agent acidifiant, antioxydant, chélatant, tampon et un exhausteur de goût. Il est aussi utilisé dans l'élaboration des formes effervescentes (*ANSM 2017a*).

✓ Les agents liants :

Un agent liant est un excipient permettant de lier des particules de poudres entre elles sous forme de grains au cours d'une granulation et d'en assurer la cohésion. Ces grains deviennent ainsi plus aptes à une compression qu'un mélange de poudres pour donner des comprimés.

- dextrose

C'est un produit issu de l'hydrolyse de l'amidon de maïs.

- sorbitol

Cet adjuvant de formulation peut être utilisé comme édulcorant, agent humectant (*Drug.com 2018*) ou encore diluant. Pour la formulation de comprimés, comme pour Uritis®, le sorbitol peut être un excipient diluant agissant comme agent de charge lors d'une compression directe et comme excipient liant lors d'une granulation par voie humide.

Le laboratoire NHCO commercialisant Uritis®, n'indique pas quel processus de fabrication est utilisé pour la fabrication des comprimés. Le schéma suivant représente les choix de formulation de comprimé possibles en fonction de la rhéologie du mélange de poudres obtenu.

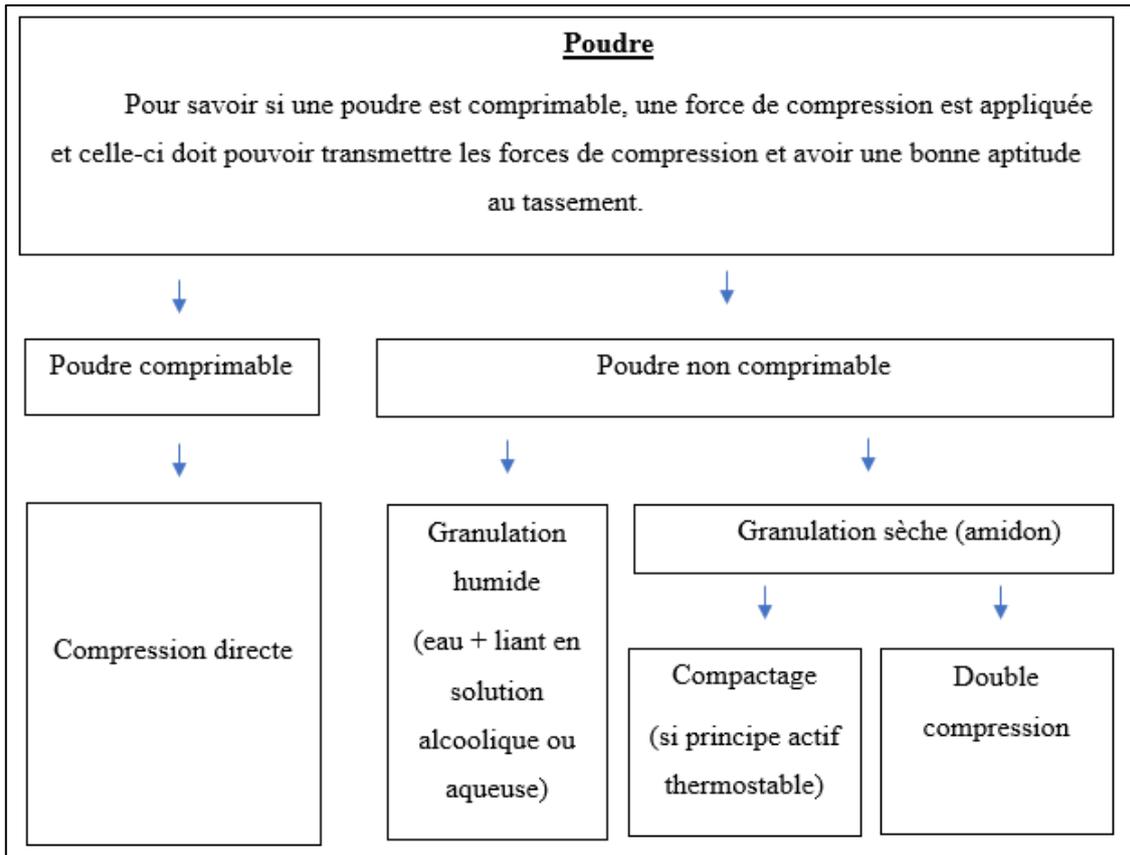


Figure 59 : Graphique synthétisant les différentes voies possibles d'obtention d'un comprimé en fonction de la rhéologie de la poudre.

La composition en excipients d'Uritis® semble en faveur d'une fabrication de comprimés par compression directe.

- inuline

L'inuline est extraite de la racine de chicorée. Elle possède des propriétés édulcorantes mais aussi épaississantes et peut être utilisée comme excipient liant lors d'une granulation pour la fabrication des comprimés (Fauran 2011).

- maltodextrine

C'est un polymère composé d'unités de D-glucose. Il est issu de l'hydrolyse partielle de d'amidon. Cet agent est utilisé lors de l'enrobage de comprimés ou encore en tant qu'agent liant ou diluant (Rowe et al. 2009).

Dans le produit Cystiregul D-mannose®, cet excipient remplirait un rôle d'agent diluant et non d'agent d'enrobage ou de liant car il s'agit d'une forme médicamenteuse poudre.

✓ Les antiagglomérants :

- phosphate tricalcique (E341)

Cet excipient est utilisé lors de la fabrication des comprimés comme antiagglomérant et comme lubrifiant d'écoulement (*Rowe et al. 2009*). Pour un médicament sous forme de poudre, ce composant servira donc principalement à éviter l'agglomération des poudres entre elles pour conserver une certaine uniformité.

- stéarate de magnésium (E572)

Le stéarate de magnésium est utilisé principalement comme agent anti-adhérent et anti-agglomérant. Il a deux origines possibles : animale ou végétale (*Rowe et al. 2009*).

Concernant le produit Uritis®, le stéarate de magnésium est vraisemblablement d'origine végétale car il est mentionné sur l'emballage du produit qu'il est utilisable chez les personnes véganes.

Concernant le produit Cystima medical®, aucun élément probant ne permet de trancher quant à l'origine de cet excipient.

- carbonate de magnésium (E504)

Le carbonate de magnésium a des fonctions multiples dans une forme galénique comme, servir d'agent absorbant, de régulateur de l'acidité, de diluant ou d'anti-agrégant. Il peut avoir un effet laxatif (*Rowe et al. 2009*).

Manhae cys mannose® comporte, entre autres, de l'acide citrique et du carbonate de magnésium qui possède comme propriété d'être un agent antiacide. Comme le produit se présente sous forme de stick dont le contenu est à dissoudre dans l'eau, l'acide citrique peut contribuer ici à améliorer la solubilisation du carbonate de magnésium et aussi à améliorer le goût (Skiba 2020).

- Diglycérides d'Acide Gras (E471).

Cet excipient est utilisé comme émulsifiant, antiadhérent ou lubrifiant (*Food and Drug administration (FDA) 2018*).

- Dioxyde de silicium (E551), « colloidal silicon dioxyde »

Cet excipient peut remplir un rôle antiagglomérant ou désintégrant pour des comprimés ou encore d'agent stabilisant pour les émulsions (*Rowe et al. 2009*).

2.4.3.3 Formes galéniques

Nom du produit	Présentation galénique
FEMANNOSE®	Sachets (14)
CYS-CONTROL® FORT	Sachets (14)
MANHAE CYS MANNOSE ®	Sticks (10)
URITIS ®	Comprimés (20)
CYSTIREGUL D- MANNOSE®	Sticks (5)
CYSTima médical®	Sachets (14)

Concernant le produit Uritis®, les comprimés mesurent 2,2 cm de longueur sur 0,7cm. En guise de comparaison, les comprimés de Doliprane® mesurent 2,1cm sur 0,9cm. Ces deux types de produits sont du même ordre de



Figure 60: photographie de comprimés d'Uritis® à gauche et de Doliprane® à droite.

grandeur. Cela peut servir de comparaison pour conseiller ou non Uritis® en questionnant la patiente pour savoir si celle-ci rencontre des difficultés à avaler les comprimés de Doliprane® qui est un médicament très connu et répandu.

Pour les personnes ayant des difficultés d'ingestion, la forme comprimé ne sera pas adaptée et les autres produits sous forme de poudres seront donc à privilégier car plus faciles d'utilisation et avec une action plus rapide.

2.4.3.4 Indications

Nom du produit	Indications revendiquées sur l'emballage extérieur du produit ou la notice	Analyse critique
<p>FEMANNOSE® (DM)</p>	<p>Femannose® N est un dispositif médical indiqué dans le traitement et la prévention des cystites et d'autres infections urinaires bactériennes.</p> <p>Le D-mannose peut réduire les symptômes les plus fréquents des infections des voies urinaires basses (brûlures lors de la miction, mictions fréquentes, impériosité mictionnelle, etc.), quand elles sont déclenchées par des bactéries du type Escherichia coli.</p>	<p>Manque de précisions et de clarté dans la notion « des autres infections urinaires bactériennes ». Une telle affirmation peut laisser penser que ce type de produit peut être utilisé en première intention dans les infections urinaires chez la femme enceinte ou pour les cystites à risque de complications par exemple.</p>
<p>CYS-CONTROL® FORT (CA)</p>	<p>Santé naturelle Confort urinaire</p>	<p>Impossibilité de revendiquer des indications claires de par leur statut juridique.</p> <p>Les allégations de santé choisies sont très vagues.</p>
<p>MANHAE CYS MANNOSE ® (CA)</p>	<p>Favorise l'élimination urinaire Aide à lutter contre les désagréments urinaires féminins</p>	<p>Impossibilité de revendiquer des indications claires de par leur statut juridique.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Indications revendiquées sur l'emballage extérieur du produit ou la notice</i>	<i>Analyse critique</i>
URITIS® (CA)	Uritis™ combine deux complexes aux actions ciblées : - favorise l'élimination urinaire par une action drainante : extraits de cassis, de romarin et de pissenlit. - participe au système de défense immunitaire : vitamine C, extraits de romarin et d'échinacée. - contribue à la santé du système urinaire : extraits d'échinacée et de pissenlit.	Impossibilité de revendiquer des indications claires de par leur statut juridique.
CYSTIREGUL D- MANNOSE® (CA)	Confort urinaire - favorise l'élimination - maintient le confort urinaire - maintient les défenses immunitaires normales	Impossibilité de revendiquer des indications claires de par leur statut juridique.
CYSTima médical® (DM)	CYSTima Médical est destiné au traitement des infections urinaires de la vessie (provoquées par <i>E. coli</i>) et à la prévention des infections récurrentes du tractus urinaire (infections de la vessie ou cystite).	Ce produit semble avoir la présentation la plus claire de l'indication. Cependant, aucune étude ne permet d'affirmer l'efficacité du D-mannose dans le <u>traitement</u> des cystites récidivantes. Seule est démontrée son efficacité dans la <u>prophylaxie</u> des cystites récidivantes. Elle stipule aussi une action ciblée sur <i>E.coli</i> . Une mention précisant la seule prise en charge des infections urinaires simples semblerait intéressante.

- Les indications concernant les produits ayant le statut de complément alimentaire :

Comme cela a été explicité dans la partie réglementaire, les produits relevant du statut de complément alimentaire ne peuvent pas revendiquer d'indications explicites. Les termes retrouvés sont réglementés, ils regroupent les notions suivantes qui peuvent être expliquées par :

- « confort urinaire » : se justifie par la capacité du D-mannose à éliminer certaines bactéries qui permet de guérir la patiente et ainsi de la soulager de ce désagrément, mais aussi par l'action anti-inflammatoire prouvée des certaines plantes
- « santé naturelle » : le D-mannose est obtenu à partir de bois et l'intégralité des excipients pour le produit concernée (Cys-Control® Fort) sont issus de produit végétaux
- « favoriser l'élimination urinaire » : certaines plantes sélectionnées ont une action diurétique. Cette association peut être intéressante.
- « participe aux défenses immunitaires » : cela a été démontré pour les plantes sélectionnées dans le produit (Uritis ®) revendiquant cette propriété.
- « santé du système urinaire » : cette affirmation présente dans le produit Uritis® s'explique par les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes du pissenlit et les propriétés stimulantes sur le système immunitaire de l'échinacée.

- Les indications concernant les produits ayant le statut de dispositif médical :

Pour ces produits, les indications sont explicites.

Pour le produit Femannose®, il est mentionné sur l'emballage extérieur du produit la mention suivante : « Traitement et prévention des cystites et des autres infections urinaires bactériennes ». On peut se demander si la seconde partie de l'indication est justifiée. De quel autre type d'infection bactérienne est-il question : les prostatites, les pyélonéphrites, les infections urinaires gravidiques ? Cette formulation semble peu précise pour le patient.

Les mentions figurant sur la notice à l'intérieur de la boîte sont beaucoup plus prudentes. En effet, il est stipulé que : « Vous ne devez utiliser Femannose® N qu'après avoir consulté votre médecin ou votre pharmacien [...] Femannose® N ne remplace pas un traitement antibiotique en cas d'infection urinaire. [...] Pendant la grossesse et l'allaitement, il est recommandé de ne prendre le produit qu'après avoir consulté son médecin » (Melissana pharma).

Il est probable que peu de personnes lisent entièrement la notice, ce manque de clarté sur l'emballage extérieur est donc préjudiciable pour le patient.

Il est intéressant de remarquer que les deux produits ayant le statut de DM (Femmanose® et CYSTima médical®) limitent l'indication de leur produit aux infections urinaires ayant pour agent pathogène *E.coli*. Bien que cette bactérie soit le plus souvent impliquée, il semblerait intéressant de confirmer la présence de celle-ci par une bandelette urinaire avant une initiation de ce traitement. Concernant cette restriction d'utilisation, celle-ci est tout à fait justifiée comme cela a été démontré dans des études précédemment mentionnées. Par ailleurs, une étude démontre aussi une efficacité sur d'autres germes ne possédant pas de récepteurs au D-mannose sans que l'origine de cette action ne soit comprise par les auteurs de l'étude (Porru et al. 2014).

2.4.3.5 Populations ciblées

Nom du produit	Informations indiquées sur les notices	Analyse critique
FEMANNOSE® (DM)	<ul style="list-style-type: none"> -Adultes et enfants de plus de 14 ans -Pendant la grossesse et l'allaitement, il est recommandé de ne prendre le produit qu'après avoir consulté son médecin 	Lors de la recherche bibliographique aucune publication ne fait mention d'un âge pivot à 14 ans pour sa sécurité d'emploi. Par ailleurs, aucune étude n'a été faite chez des personnes de moins de 18 ans.

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Informations indiquées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>CYS-CONTROL® FORT (CA)</p>	<p>-Réservé à l'adulte.</p> <p>-Peut-être conseillé chez les femmes enceintes et allaitantes.</p> <div data-bbox="501 855 783 1568" data-label="Image"> </div> <p><i>Figure 61: Photographie du côté d'une boîte de CYS-CONTROL FORT (croix rajoutées).</i></p>	<p>La mention « réservé à l'adulte » est intéressante car les seules études réalisées ont porté chez des personnes de plus de 18 ans.</p> <p>La mention « Peut être conseillé chez les femmes enceintes et allaitantes » est plus inquiétante. En effet, au regard de la synthèse toxicologique effectuée, il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du D-mannose chez la femme enceinte. Chez le rat, il a été observé lors d'une supplémentation en D-mannose des troubles importants de la morphogénèse.</p> <p>Concernant l'allaitement, chez la souris, le D-mannose passe dans le lait maternel.</p> <p>Au vu des données toxicologiques recensées, il serait plus prudent de le contre-indiquer chez la femme enceinte et durant l'allaitement en l'absence d'études chez l'Homme. Les données chez l'animal invitent à être prudent. La présence de cette mention est problématique.</p> <p>Pour pouvoir ainsi la mentionner, il faudrait avoir des données chez la femme enceinte : données qui aujourd'hui sont inexistantes et non rassurantes chez le rat.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Informations indiquées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>MANHAE CYS MANNOSE® (CA)</p>	<p>A partir de 15 ans</p>	<p>Aucune étude n'a été faite chez les personnes de moins de 15 ans. Selon l'étude bibliographique, cet âge pivot de 15 ans n'est mentionné dans aucune étude. Il est justifié de se demander sur quel argument se fonde cette indication.</p> <p>Par ailleurs, il n'y a aucune mention sur le site internet du laboratoire d'une utilisation possible chez la femme enceinte. Cette absence d'information laisse la patiente sans information et peut induire sa consommation durant la grossesse faute de mention explicite. Ce point est à regretter.</p>
<p>URITIS® (CA)</p>	<p>Réservé à l'adulte exceptée la femme enceinte ou allaitante, sauf avis médical contraire.</p>	<p>La population ciblée est en parfaite concordance avec les données scientifiques existantes concernant le D-mannose.</p> <p>Il aurait été intéressant de mentionner que ce traitement n'est pas recommandé chez les hommes car ceux-ci doivent être dirigés directement chez leur médecin en raison du risque de complications.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Informations indiquées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>CYSTIREGUL D-MANNOSE® (CA)</p>	<p>Ne convient pas aux enfants et adolescents encore en croissance, aux femmes enceintes ou en période d'allaitement</p>	<p>Ces informations sont cohérentes vis-à-vis des informations scientifiques collectées.</p> <p>La mention « ne convient pas aux enfants en croissance » est intéressante. Celle-ci semble faire référence aux troubles de la morphogénèse observés chez le modèle animal (rat). De plus aucune étude n'a été faite chez la personne en croissance. Il n'est pas exclu qu'une supplémentation en D-mannose interfère dans ce processus.</p> <p>Cependant, la mention « contre-indiqué chez les enfants » serait plus appropriée sachant qu'il n'existe aucune étude clinique chez les personnes de moins de moins de 18 ans.</p>
<p>CYSTima médical® (DM)</p>	<p>Réservé à l'adulte et aux enfants de plus de 18 ans.</p> <p>On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de Cystima Medical pendant la grossesse ou l'allaitement.</p> <p>Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser ce produit.</p>	<p>Ces mentions sont tout à fait correctes</p> <p>Les mentions concernant la grossesse et l'allaitement le sont également et sont aussi transparentes en faisant état de l'absence d'étude chez cette population.</p>

2.4.3.6 Posologies recommandées

A partir des publications précédemment étudiées, il a été cherché à déterminer les posologies adéquates en D-mannose lors d'une utilisation curative ou prophylactique.

✓ A visée curative :

A partir de l'analyse des trois publications précédemment étudiées, une seule étude s'est intéressée à la prise du D-mannose dans un but curatif et a donné les résultats. Cette étude (*Domenici et al. 2016*) a démontré une diminution significative de la colonisation bactérienne de la vessie à des doses de :

- 1,5g deux fois par jour (soit 3g/j) durant trois jours
- Puis 1,5g/j durant 10j

Le schéma posologique à visée curative étudié à l'heure actuelle et ayant démontré une efficacité par voie orale du D-mannose concerne les seulement les cystites aiguës simples et est de :

- **1,5g deux fois par jour (soit 3g/j) durant trois jours**
- **Puis 1,5g/j durant 10j**

✓ A visée préventive :

Concernant, l'utilisation du D-mannose à but prophylactique, les doses utilisées dans les publications sont les suivantes :

Publications	Posologie en utilisation prophylactique
(<i>Domenici et al. 2016</i>)	1,5g/j une semaine par mois durant 6 mois
(<i>Kranjčec et al. 2014</i>)	2g/j durant 6 mois
(<i>Porru et al. 2014</i>)	1g 2/j (2g/j) durant 22 semaines

Tableau 5: Tableau représentant les posologies utilisées dans trois études retrouvées dans la littérature.

Les trois études réalisées ont démontré une efficacité du D-mannose. La posologie moyenne à dose prophylactique ayant démontré une efficacité serait de **deux grammes par jour en une ou deux prises**. Une étude a démontré une durée médiane de récurrence des cystites significativement supérieure avec une prise par jour durant une semaine par mois. En analysant et en comparant le pourcentage de récurrences dans ces deux études, il est observé les résultats suivants :

- L'étude de (*Domenici et al. 2016*) montre un taux de 33,33% des femmes qui ont eu au moins une récurrence dans les 6 mois
- L'étude de (*Kranjčec et al. 2014*) obtient un taux de récurrence de 14,6% dans les 6 mois.

D'un point de vue méthodologie, il est discutable de notre part de comparer les résultats de deux études totalement différentes. Mais celles-ci laissent supposer qu'une prise en continu permettrait un meilleur résultat sans majorer la survenue d'effets indésirables. Cette affirmation est à confirmer par d'autres études, notamment concernant l'innocuité d'une utilisation au long cours. La plus longue utilisation est de 6 mois. Ces deux études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables particuliers.

A la lumière des faibles données collectées, il semble que la meilleure option pour le traitement à visée prophylactique de la cystite récurrente soit de 2g par jour en une ou deux prises sans dépasser 6 mois de traitement.

Les protocoles thérapeutiques proposés par les différents laboratoires sont détaillés dans le tableau ci-dessous ainsi que notre analyse à partir de la recherche bibliographique. Il est à noter que dans ces produits seules les doses en D-mannose ont été étudiées et analysées. Les autres composants issus par exemple de plantes n'en ont pas fait l'objet.

Nom du produit	Traitement de crise		Traitement prophylactique	
	Dose en fonction de la forme galénique	Dose en équivalent D-mannose	Dose en fonction de la forme galénique	Dose en équivalent D-mannose
FEMANNOSE® (DM)	Le traitement de crise se fait sur 5 jours : - <u>J1 à J3</u> : 3 sachets/j (matin, midi et soir) - <u>J4 à J5</u> : 2 sachets/j (matin et soir)	- <u>J1 à J3</u> : 6g/j en 3 prises (matin, midi et soir) - <u>J4 à J5</u> : 4g/j en 2 prises (matin et soir)	Un sachet par jour Durée de traitement totale de 1 mois	2g/j durant un mois
	La dose de charge pour les trois premiers jours semble élevée. Aucune étude à notre connaissance n'a testé une telle posologie. Il serait intéressant de faire des études complémentaires pour savoir s'il est nécessaire de mettre en place un protocole avec des doses d'attaque pour saturer tous les récepteurs au mannose.		La dose recommandée est en concordance avec les résultats trouvés dans la bibliographie.	

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Traitement de crise</i>		<i>Traitement prophylactique</i>	
	<i>Dose en fonction de la forme galénique</i>	<i>Dose en équivalent D-mannose</i>	<i>Dose en fonction de la forme galénique</i>	<i>Dose en équivalent D-mannose</i>
CYS-CONTROL® FORT (CA)	« Prendre 1 sachet le matin et 1 sachet le soir à diluer dans un verre d'eau (200 ml) » Cela correspond à 1 gramme de D-mannose matin et soir (2g/j).			
	<p><u>Analyse</u> : Il n'existe aucune mention concernant la durée d'utilisation recommandée, ni de différence éventuelle de posologie en cas d'utilisation curative ou prophylactique de la part du laboratoire.</p> <p>Les études existantes ont démontré une efficacité lors d'une utilisation curative à 3 grammes par jour. La quantité de D-mannose dans le sachet est inférieure.</p> <p>Cependant, en cas d'utilisation prophylactique la posologie est en concordance avec les études effectuées.</p>			
MANHAE CYS MANNOSE® (CA)	Phase d'attaque : 2 sticks par jour pendant 5 jours.	4g par jour durant 5 jours	Ce produit n'est pas présenté comme étant utilisable en traitement prophylactique.	
	Analyse : la posologie curative semble conforme à l'analyse bibliographique bien que la dose de 4g journalière soit supérieure à celle testée (3g/j durant 3 jours puis 1,5g durant 10j).		-	

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Traitement de crise</i>						<i>Traitement prophylactique</i>	
	<i>Dose en fonction de la forme galénique</i>			<i>Dose en équivalent D-mannose</i>			<i>Dose en fonction de la forme galénique</i>	<i>Dose en équivalent D-mannose</i>
URITIS® (CA)		matin	soir		matin	soir	Ce produit n'est pas conçu pour une utilisation prophylactique.	-
	J1 et J2	3cp	3cp	J1 et J2	1,5g	1,5g		
	J3 et J4	4cp		J3 et J4	2g	-		
	Le schéma posologique en D-mannose est proche de celui ayant fait la preuve de son efficacité clinique. La question est de savoir si une cure de 4 jours est suffisante car à l'heure actuelle selon notre recherche dans la littérature, il n'y a pas de données concernant le délai d'action du D-mannose. Le nombre de comprimés par jour à prendre est important (jusqu'à 6 comprimés par jour)							

Nom du produit (suite)	Traitement de crise		Traitement prophylactique	
	<i>Dose en fonction de la forme galénique</i>	<i>Dose en équivalent D-mannose</i>	<i>Dose en fonction de la forme galénique</i>	<i>Dose en équivalent D-mannose</i>
CYSTIREGUL D-MANNOSE® (CA)	1 stick / j durant 7 jours, Soit 2g par jour durant 7 jours			
	Analyse : Le laboratoire ne fait aucune mention de son utilisation possible à visée prophylactique ou curative probablement à cause du statut juridique du produit. Cet élément pose problème pour l'utilisation du produit. La présentation du produit laisse toutefois penser à une utilisation à visée curative du produit (« fonction d'élimination »). Dans ce cas, la dose journalière est inférieure aux doses ayant démontré une efficacité clinique au début du traitement car le protocole ne prévoit pas de dose de charge.			
CYSTima médical® (DM)	2 sachets par jour	4 g par jour	1 sachet par jour	2g par jour
	Durée d'utilisation : Ne pas utiliser Cystima Medical pendant plus de 30 jours pour une période de traitement. Le traitement peut être recommencé au bout de 4 jours.			
	La posologie est en concordance avec la posologie ayant démontré une efficacité bien que le dosage ayant démontré une efficacité curative est de 3g par jour. Il est regrettable de ne pas indiquer clairement la durée recommandée de traitement en phase curative.		La posologie recommandée en phase prophylactique correspond exactement à celle ayant démontré une efficacité. Il est à noter que ce laboratoire est le seul à recommander de faire une fenêtre thérapeutique. Il serait intéressant de mentionner qu'une exposition au-delà de 6 mois n'a jamais été étudiée.	

2.4.3.7 Modalités d'utilisation

Nom du produit	Modalités d'utilisation mentionnées sur les notices	Analyse critique
FEMANNOSE® (DM)	Dissoudre le contenu d'un sachet dans un verre d'eau. Il est conseillé de boire au moins 2 litres d'eau par jour pour faciliter la miction.	Il est intéressant de rappeler un des conseils de prévention des récurrences de cystites qui est d'assurer des apports hydriques suffisants ($\geq 1,5L/J$) pour faciliter l'élimination des bactéries par voie naturelle. Cette notion est d'autant plus importante à préciser que le mécanisme d'action du D-mannose repose sur son élimination par voie naturelle.
CYS-CONTROL® FORT (CA)	Diluer les sachets dans un verre d'eau (200 ml) En cas d'inconfort urinaire, il est recommandé de boire 1,5 litre d'eau par jour.	Il est intéressant de mentionner un conseil de base en cas d'infection urinaire qui est d'assurer des apports hydriques suffisants ($\geq 1,5L$) pour faciliter l'élimination bactérienne par l'augmentation du nombre de mictions.
MANHAE CYS MANNOSE® (CA)	Dissoudre le contenu d'un stick dans un verre d'eau.	-
URITIS® (CA)	-	-

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Modalités d'utilisation mentionnées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>CYSTIREGUL D-MANNOSE® (CA)</p>	<p>Dès les premières gênes, prendre 1 stick par jour à diluer dans un grand volume d'eau (200 ml) pendant 7 jours. Renouveler la prise d'1 stick par jour si de nouveaux désagréments apparaissent. Il est conseillé de boire abondamment tout au long de la journée.</p>	<p>Remarque : lors de la première phase d'étude de ce produit, la préconisation était de prendre le sachet tout au long de la journée. Cette recommandation a été supprimée par le laboratoire.</p>
<p>CYSTima médical® (DM)</p>	<p>Mélanger le contenu du sachet dans un verre d'eau (200 ml) et agiter. Boire immédiatement</p>	<p>-</p>

2.4.3.8 Précautions d'emploi et contre-indications éventuelles

Nom du produit	Précautions d'emploi et contre-indications mentionnées sur les notices	Analyse critique
<p>FEMANNOSE® (DM)</p>	<p>« Vous ne devez utiliser Femannose® N qu'après avoir consulté votre médecin ou votre pharmacien.</p> <p>Femannose® N ne remplace pas un traitement antibiotique en cas d'infection urinaire.</p> <p>N'utilisez pas Femannose® N en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance connue à l'un des composants.</p> <p>Pendant la grossesse et l'allaitement, il est recommandé de ne prendre le produit qu'après avoir consulté son médecin [...].</p>	<p>La mention stipulant que le Femannose® ne remplace pas un antibiotique en cas d'infection urinaire dans la notice est surprenante. En effet sur la page internet il est clairement indiqué que c'est « Un mode d'action complet pour traiter les cystites et prévenir les récurrences » (<i>en juin 2020</i>). Cette mention est contradictoire et peut induire en erreur le patient.</p> <p>Au regard de la synthèse toxicologique effectuée précédemment, il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation du D-mannose chez la femme enceinte. Chez le rat, il a été observé lors d'une supplémentation en D-mannose des troubles importants de la morphogénèse.</p>

<p>FEMANNOSE® (DM) (suite)</p>	<p>Femannose® N n'a pas d'influence significative sur la glycémie et peut donc être utilisé sans danger en cas de diabète.</p>	<p>Concernant l'allaitement, chez la souris, le D-mannose passe dans le lait maternel.</p> <p>Au vu des données toxicologiques recensées, il serait plus prudent de le contre-indiquer chez la femme enceinte et durant l'allaitement en l'absence d'études chez l'Homme. Les données chez l'animal invitent à être prudent.</p> <p>La mention « ne pas prendre durant la grossesse et l'allaitement » aurait été plus judicieuse.</p> <p>Il a été observé une concentration sanguine en D-mannose plus élevée chez les personnes diabétiques. De plus il a été démontré que chez l'Homme, une supplémentation en D-mannose induit une augmentation de l'HbA1c. Ce sucre induit une glycation des protéines plus importantes que le glucose. Ces données invitent à le déconseiller chez les personnes diabétiques.</p>
---	--	--

<p>FEMANNOSE® (DM) (suite)</p>	<p>Ne pas dépasser la posologie recommandée ! Si après trois jours d'utilisation vous n'avez enregistré aucune amélioration sensible des symptômes, il est préférable d'arrêter la prise et de consulter un médecin. Tenir hors de portée des enfants.</p> <p>N'utilisez pas Femannose® N pendant plus de 30 jours. Si les symptômes persistent, consultez un médecin.</p> <p>Tous les sachets sont à usage unique et ils ne doivent être ouverts qu'au moment de leur utilisation. »</p>	<p>On peut se demander si une augmentation de la concentration sanguine en D-mannose pourrait favoriser le développement de complications chez les personnes diabétiques.</p> <p>La mention « peut être utilisé sans danger chez la personne diabétique » n'est pas pertinente.</p> <p>Par précaution il faut le déconseiller chez ces personnes ou limiter leur durée d'utilisation.</p> <p>Des études ont été effectuées avec une exposition au D-mannose durant 6 mois et n'ont pas relevé d'effets indésirables en dehors des diarrhées.</p> <p>A l'heure actuelle, selon les recherches bibliographiques, il n'y a pas de limites claires de durée d'utilisation et de durée à partir de laquelle la balance bénéfice risque n'est plus favorable.</p>
--	---	--

<i>Nom du produit</i>	<i>Précautions d'emploi et contre-indications mentionnées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>CYS-CONTROL® FORT (CA)</p>	<p>La consommation prolongée de Canneberge est déconseillée chez les individus sujets aux calculs rénaux.</p> <p>Déconseillé en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.</p> <p>Si l'inconfort urinaire persiste après 48h, un médecin doit être consulté.</p> <p>Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.</p> <p>Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants.</p> <p>Un complément alimentaire ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.</p>	<p>Il n'existe pas selon nos recherches de données précises concernant le délai d'action du D-mannose. Il est seulement démontré qu'il est efficace à 15 jours sans avoir plus de précisions. Cette limite de temps avant de consulter son médecin semble justifiée pour réagir vite en cas d'inefficacité afin d'éviter d'éventuelles complications ou une erreur d'appréciation diagnostique.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Précautions d'emploi et contre-indications mentionnées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>MANHAE CYS MANNOSE® (CA)</p>	<p>Ne pas dépasser la dose recommandée.</p> <p>À conserver dans un endroit sec et frais.</p> <p>À consommer dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain.</p> <p>À garder hors de portée des enfants.</p>	<p>Il est regrettable de n'avoir aucune mention concernant la conduite à tenir en cas d'absence d'amélioration et de délai après lequel une consultation médicale est nécessaire.</p>
<p>URITIS® (CA)</p>	<p>Ce complément alimentaire n'est pas un médicament.</p> <p>Il est recommandé de respecter la dose journalière indiquée, de le consommer dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée, d'un mode de vie sain, et de le tenir hors de portée des enfants.</p> <p>Les personnes sous contrôle médical doivent demander conseil à leur médecin traitant.</p> <p>L'usage prolongé est déconseillé.</p>	<p>Les mentions présentes sont cohérentes et utiles pour le patient.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Précautions d'emploi et contre-indications mentionnées sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
<p>CYSTIREGUL D- MANNOSE® (CA)</p>	<p>Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.</p> <p>Vigilance en cas de calculs rénaux ou lors de prise de traitement anticoagulant : demandez conseil à votre médecin et/ou pharmacien.</p> <p>Garder hors de portée des jeunes enfants.</p> <p>Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.</p>	<p>Cette mention est présente à cause de la présence de canneberge.</p>
<p>CYSTima médical® (DM)</p>	<p>Les symptômes d'une infection de la vessie sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une sensation de brûlure ou de douleur pendant la miction ; - Un besoin pressant d'uriner ; - Des mictions fréquentes ; - Des douleurs abdominales. <p>Consultez votre pharmacien ou votre médecin généraliste si vous présentez des symptômes d'une infection de la vessie.</p>	<p>Ce laboratoire est le seul à rappeler clairement dans sa notice les signes cliniques d'une infection urinaire. Cela est particulièrement intéressant et évite un mésusage en cas d'automédication ou d'erreur diagnostique.</p> <p>Cette mention laisse sous-entendre que pour chaque infection urinaire une consultation médicale ou pharmaceutique est nécessaire.</p> <p>Cette mention est très intéressante pour éviter toute erreur diagnostique ou passer à côté d'une cystite à risque de complications.</p>

<p>CYSTima médical® (DM) (suite)</p>	<p>Ne pas utiliser si vous êtes allergique à l'un des ingrédients.</p> <p>Tenir hors de portée des jeunes enfants.</p> <p>Si vous présentez des réactions allergiques, arrêtez d'utiliser Cystima Medical.</p> <p>Consultez votre médecin ou votre pharmacien :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si vous découvrez des traces de sang dans l'urine ; - Si les symptômes s'aggravent ou persistent au-delà de 7 jours ; - Si vous avez une pathologie médicale existante ou si vous prenez d'autres médicaments ; - Si vous avez des symptômes d'infection de la vessie ou des voies urinaires supérieures tels qu'une fièvre d'au moins 38 °C, des frissons incontrôlables, des nausées (sensation de malaise), des vomissements ou de la diarrhée. Vous pourriez souffrir d'une infection du tractus urinaire supérieur qui nécessite un traitement supplémentaire ; - Si vous avez des antécédents de calculs rénaux ; <p>Conserver à température ambiante (15 à 25 °C) dans un endroit sec et à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine et hors de portée des jeunes enfants.</p>	<p>Le laboratoire dans sa notice informe aussi le patient des limites et des signes cliniques pouvant laisser penser à une inefficacité de son produit.</p> <p>Il décrit aussi les signes cliniques possibles en cas de complications de la cystite telle la pyélonéphrite.</p>
---	--	---

2.4.3.9 Effets indésirables

Nom du produit	Effets indésirables mentionnés sur les notices	Analyse critique
FEMANNOSE® (DM)	<p>« Les composants de Femannose® N sont sûrs, totalement biocompatibles et bien tolérés, comme l'ont montré les résultats de tests spécifiques. Aux doses nécessaires à l'obtention d'un effet thérapeutique, aucun effet indésirable n'a été rapporté, hormis des réactions d'intolérance isolées telles que des nausées, des ballonnements et des selles molles. Si les symptômes des effets indésirables persistent, veuillez consulter votre médecin. »</p>	<p>Les informations mentionnées sont cohérentes avec celles trouvées dans la littérature.</p> <p>Il aurait été intéressant de définir précisément la signification du mot « biocompatible ».</p>
CYS-CONTROL® FORT (CA)	-	<p>Il est regrettable que la possible apparition de diarrhées liées au D-mannose ne soit pas mentionnée. Celle-ci ont été observées dans plusieurs études.</p>
MANHAE CYS MANNOSE® (CA)	-	<p>Il est regrettable que la possible apparition de diarrhées liées au D-mannose ne soit pas mentionnée. Celle-ci ont été observées dans plusieurs études.</p>
URITIS® (CA)	<p>Une consommation excessive peut avoir un effet laxatif.</p>	<p>Cette mention est cohérente avec celles trouvées dans la littérature.</p>

<i>Nom du produit (suite)</i>	<i>Effets indésirables mentionnés sur les notices</i>	<i>Analyse critique</i>
CYSTIREGUL D- MANNOSE® (CA)	-	Il est regrettable que la possible apparition de diarrhées liées au D-mannose ne soit pas mentionnée. Celles-ci ont été observées dans plusieurs études.
CYSTima médical® (DM)	Cystima Medical est bien toléré et entraîne peu d'effets secondaires. La diarrhée peut être un effet secondaire, mais est très rare. Des effets indésirables peuvent survenir en cas de surdosage, tels que flatulences, douleurs d'estomac ou diarrhée.	Les effets indésirables observés dans les études cliniques sont bien mentionnés.

2.4.3.10 Interactions éventuelles

Nom du produit	Modalités d'utilisation mentionnées sur les notices	Analyse critique
<p>FEMANNOSE® (DM)</p>	<p>« Il n'existe aucune interaction connue des composants de Femannose® N avec des compléments alimentaires.</p> <p>Mais, en règle générale, tous les compléments alimentaires, y compris les vitamines, les nutriments, les produits à base de plantes et les produits homéopathiques, devraient être ingérés au moins deux heures avant ou deux heures après la prise de Femannose® N.</p> <p>Interactions avec des médicaments : L'utilisation concomitante de Femannose® N et d'antibiotiques n'affecte pas l'efficacité des antibiotiques.</p> <p>L'effet anti-adhésion du D-mannose n'induit pas de résistance.</p>	<p>Aucune étude n'a étudié l'utilisation du D-mannose en association avec d'autres médicaments. Cependant, au regard du mécanisme d'action de cette molécule, il est peu probable qu'il existe des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques avec d'autres médicaments.</p> <p>A l'heure actuelle est difficile de se positionner par rapport à cette affirmation.</p> <p>Une modification des récepteurs au D-mannose sur les pili d'<i>E.coli</i> ne permettrait pas à la bactérie de rester dans la vessie.</p>

<p>FEMANNOSE® (DM) (suite)</p>	<p>Le mannose n'étant pas métabolisé, il n'interfère pas avec d'autres substances.</p>	<p>Il semble donc peu probable qu'il y ait une sélection de mutants au D-mannose. Cependant, il est envisageable qu'il y ait la sélection de mutants qui seraient capables de se fixer à l'épithélium vésical via d'autres récepteurs. Il est difficile à l'heure actuelle de se positionner sur ce point.</p> <p>Cette affirmation n'est pas exacte. Comme cela a été démontré, la concentration sanguine en mannose est finement régulée. De plus le mannose intervient dans le métabolisme cellulaire.</p> <p>Ce qui n'est pas connu et qu'il serait intéressant de rechercher est de savoir si l'apport exogène de mannose a un impact sur son métabolisme basal.</p> <p>Par ailleurs, le D-mannose pris par voie orale, ne semble pas subir de biotransformation endogène et est éliminé sans modification. Dans ce sens, il n'est donc pas métabolisé (ou à la marge pour une infime quantité).</p> <p>Là encore d'autres études devront le confirmer.</p>
---	--	--

CYS-CONTROL® FORT (CA)	En cas de prise d'anticoagulants de la classe des anti-vitamines K, demandez conseil à votre médecin.	Cette mention ne concerne pas le D-mannose mais la canneberge. Il a été observé une modification de l'aire sous la courbe de S-warfarine (AVK) sans modification de l'effet anticoagulant (<i>Université de Grenoble</i>).
MANHAE CYS MANNOSE® (CA)	-	-
URITIS® (CA)	-	-
CYSTIREGUL D-MANNOSE® (CA)	-	Remarque : lors de la précédente version du produit, il était mentionné que le D-mannose n'était pas assimilable par l'organisme. Cette mention a depuis été supprimée.
CYSTima médical® (DM)	Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez des anticoagulants	Aucune donnée à ce jour ne permet d'affirmer que le D-mannose influe sur l'INR ou interfère avec les anticoagulants.

2.4.3.11 Analyse critique de produits

Nom du produit	Points clés de l'analyse critique des produits
FEMANNOSE® (DM)	<p>Ce produit est un dispositif médical. Ce statut juridique permet la mention d'indication claire. Il est dommage que cet atout soit terni par une formulation hasardeuse de l'indication sur l'emballage. La notice présente de nombreuses informations mais celles-ci ne sont pas toujours exactes selon notre recherche.</p> <p>Le dosage par unité de prise est cohérent mais la dose de charge recommandée semble élevée. Pour une utilisation prophylactique, elle est conforme.</p>
CYS-CONTROL® FORT (CA)	<p>Ce complément alimentaire ne comporte pas une mention claire de l'indication, ce qui induit un manque de clarté concernant une utilisation prophylactique possible ou non.</p> <p>Ce produit est clairement présenté comme pouvant être pris durant la grossesse et l'allaitement. Les infections chez les femmes enceintes peuvent être graves et doivent être étroitement surveillées. Cette mention semble rédhitoire et peut présenter un risque potentiel pour la patiente. Ce produit est à écarter de la pratique officinale.</p>
MANHAE CYS MANNOSE® (CA)	<p>Très peu d'informations et celles présentes sont vagues (posologie, pas de mentions d'effets indésirables)</p> <p>Aucune mention concernant l'utilisation chez la femme enceinte et durant l'allaitement. Cette lacune peut induire sa consommation chez ces personnes.</p>

<p>URITIS® (CA)</p>	<p>Ce complément alimentaire présente la composition la plus complexe. Cette formulation complexe majore le risque de réactions à l'un des constituants, d'interactions et d'effets indésirables.</p> <p>Schéma posologique clair et cohérent concernant le dosage en D-mannose. Le nombre de comprimés est important à prendre. La posologie est complexe.</p> <p>Il est à noter qu'aucune interaction n'est stipulée pour ce produit malgré la présence de nombreuses plantes.</p>
<p>CYSTIREGUL D-MANNOSE® (CA)</p>	<p>Ce complément alimentaire présente un schéma posologique avec une prise de 2g/j (quid d'une dose de charge pour saturer les récepteurs au D-mannose ?)</p> <p>Type d'utilisation peu claire (curative / prophylactique)</p> <p>Pas de mention du risque de diarrhée possible.</p> <p>La confusion sur la composition précise de la spécialité est un problème.</p>
<p>CYSTima médical® (DM)</p>	<p>Ce dispositif médical présente l'indication la plus claire pour le patient bien qu'il faille remarquer qu'il n'y a aucune efficacité clinique démontrée dans le traitement des infections urinaires récidivantes (faute d'étude). La population cible est bien définie. La notice très bien détaillée, c'est le plus complet des produits étudiés dans ce travail. Les signes cliniques devant amener à une consultation médicale sont mentionnés. Un rappel des signes cliniques caractéristiques d'une cystite simple est aussi présent.</p> <p>La formulation est simple, ce qui limite le risque de réactions à l'un des composants (allergie, hypersensibilité).</p> <p>Il existe cependant un manque de précisions concernant la durée de traitement en utilisation à visée curative. Une dose de charge de 3g au lieu de 4g aurait été préférable car c'est la dose ayant démontré une efficacité clinique. Il est dommage que cette présentation ne permette pas au patient de prendre une dose de 3g par jour.</p> <p>Une mention concernant l'utilisation chez les personnes diabétiques aurait été souhaitable.</p>

L'analyse de ces six produits contenant du D-mannose a permis de mettre en évidence que le produit CYSTima médical® des laboratoires Forté pharma se distingue des autres sur différents points :

- son statut juridique,
- ses recommandations d'utilisation pertinentes,

Il est par ailleurs regrettable que les posologies recommandées en dose curative soient de 4g journalière au lieu de 3g et que la durée de ce traitement curatif ne soit pas mentionnée. Il est aussi dommage que l'indication thérapeutique ne soit pas totalement correcte.

Ce produit est toutefois celui à conseiller en priorité par les pharmaciens officinaux.

Aucun produit ne mentionne la proportion d'anomère (α ou β) dont elle est composée. Les études cliniques relevées dans la littérature ne mentionnent pas non plus cet élément.

La disparité des informations présentes sur les notices et les boîtes, montre les limites du statut de complément alimentaire et même de celui de dispositif médical. Pour plusieurs produits des informations fausses, possiblement dangereuses, sont inscrites (*grossesse*).

Grâce aux connaissances que le pharmacien possède, il doit avoir un regard critique sur les informations des laboratoires commercialisant ce type de produits afin de conseiller au mieux ses patients.

Par ailleurs, aucun des produits étudiés ne s'avère être parfait et une information complémentaire du pharmacien pour tous ces produits est indispensable. En effet, il n'existe pas encore sur le marché un produit parfait offrant au patient une sécurité d'utilisation optimale et ayant des posologies exactement conformes à celles ayant démontré une efficacité clinique. Il semble que seule une spécialité ayant le statut juridique de médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) puisse répondre à tous ces enjeux. La mise sur le marché d'un tel médicament paraît aujourd'hui indispensable.

2.5 Synthèse des données recueillies sur le D-mannose

La synthèse des principales caractéristiques du D-mannose a été réalisée afin de définir l'intérêt et les limites de ce produit.

2.5.1 Forme et présentation

Les produits sur le marché à base de D-mannose contiennent la forme galénique de comprimés à avaler ou de forme poudre en sachets.

2.5.2 Composition

Le D-mannose est un sucre simple dont seul le stéréoisomère de série D présente un intérêt pour le vivant. Le D-mannose présent sur le marché est obtenu par extraction à partir de bois forestier, majoritairement le bouleau ou de maïs.

2.5.3 Indications

Chez les femmes âgées de 18 à 75 ans :

- Traitement des infections urinaire simples (cystite aiguë simple) induites par une contamination par *E.coli*.
- Traitement prophylactique d'infections urinaires récidivantes induites par une colonisation par *E.coli*.

En l'absence d'étude, l'utilisation chez des femmes de moins de 18 ans n'est pas recommandée chez celles-ci.

2.5.4 Posologie et mode d'administration

Les formes disponibles (sachets de poudre ou comprimés) doivent être administrées par voie orale.

- Le seul schéma posologique à visée curative à l'heure actuelle étudié et le seul ayant démontré une efficacité par voie orale de D-mannose est de : 1,5g deux fois par jour (soit 3g/j) durant trois jours puis 1,5g/j durant 10j

- A la lumière des faibles données collectées, il semble que la meilleure option pour une utilisation prophylactique soit une dose journalière de 2g de D-mannose en une ou deux prises par jour sans dépasser 6 mois de traitement (faute d'étude).

2.5.5 Contre-indications

- Femme enceinte ou voulant l'être.
- Allaitement
- Toute personne présentant des facteurs de risque de complications d'une cystite :
 - présence d'une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
 - l'homme
 - la grossesse
 - la personne de plus de 65 ans avec trois critères de fragilité (critères de Fried) ou la personne de plus de 75 ans
 - immunodépression grave
 - insuffisance rénale chronique sévère (clairance inférieure à 30ml/min)

Les critères de Fried sont les suivants :

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

2.5.6 Mises en garde et précautions d'emploi

- Personnes diabétiques :

La prise au long cours lors d'un usage à visée prophylactique est déconseillée chez les personnes diabétiques. En effet, une supplémentation en D-mannose induirait une augmentation de l'HbA1. Ce monosaccharide induit une glycation des protéines qui est plus puissante que le glucose. Ainsi, il n'est pas exclu qu'une utilisation prolongée de D-mannose puisse favoriser le développement de complications chez la personne diabétique.

Une forte concentration de D-mannose est observée chez les personnes diabétiques.

2.5.7 Interactions

Absence de données

2.5.8 Fertilité/grossesse/allaitement

- Fertilité :

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature sur un possible effet du D-mannose sur la fertilité.

- Grossesse :

Chez la souris, l'utilisation de D-mannose chez la femelle n'a induit aucune apparition de malformation chez le fœtus.

Chez le rat, un retard de croissance et des troubles de la morphogénèse ont été observés dans une étude chez des femelles exposées au D-mannose.

Il n'existe actuellement aucune donnée chez la femme enceinte concernant la prise de D-mannose durant la grossesse et les conséquences éventuelles pour le fœtus.

Au vu des données recueillies et peu rassurantes chez le rat et en l'absence de données chez l'Homme, l'utilisation de D-mannose est contre-indiquée chez la femme enceinte.

➤ Allaitement :

Il a été démontré chez la souris que le D-mannose passe dans le lait. A l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée chez l'Homme. Aussi, par mesure de précaution, il est déconseillé de l'utiliser chez la femme allaitante.

2.5.9 Conduite et utilisation des machines

Le D-mannose ne présente aucun effet sur la vigilance et l'attention.

2.5.10 Effets indésirables

<u>Type d'affections</u>	<u>Modèle d'observation</u>	<u>Niveau de connaissance scientifique</u>
Affections gastro-intestinales		
Diarrhées, ballonnements (fréquent)	Homme	Fréquemment retrouvés dans la bibliographie Important
Affections hépatobiliaires		
Augmentation de la bilirubine dans le sang	Homme	Recensée dans deux publications Faible
Affections hématologiques :		
Augmentation de l'antithrombine III	Homme (avec un déficit de PMI), 1 seul sujet	1 seule publication Très faible
Affections du système immunitaire		
Augmentation des IgG Augmentation des LyT	Homme	Plusieurs publications Modéré
Affections du métabolisme martial		
Augmentation de la transferrine	Homme (avec un déficit de PMI), 1 seul sujet	1 seule publication Très faible
Affections du métabolisme glucidique		
Augmentation de l'Hb1Ac (fort pouvoir de glycation) avec suspicion de risque de complications de type diabète	Homme	Trois publications (dont une sur une personne présentant un déficit en PMI) Modéré
Affections cardio-vasculaires		
Corrélation entre la quantité de D-mannose et le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires	Homme	Une publication Faible
Modifications d'autres paramètres biologiques		
Augmentation de l'alfa 1 antitrypsine Augmentation de l'albumine	Homme (avec un déficit de PMI), 1 seul sujet	1 seule publication Très faible

Tableau 6: Retranscription du tableau réalisé précédemment synthétisant les données toxicologiques obtenues lors de la recherche bibliographique.

2.5.11 Surdosage

Absence de données

2.5.12 Pharmacocinétique

➤ Le rôle physiologique du D-mannose dans l'organisme :

D'un point de vue physiologique, le D-mannose est présent dans le sang avec une concentration finement régulée de 20 à 50 μM . L'absorption de ce monosaccharide est réalisée par des transporteurs spécifiques dont un premier transporteur actif Na^+ dépendant et un second transporteur passif Na^+ dépendant. Une fois dans les entérocytes, le D-mannose peut avoir plusieurs devenir. Il peut être transformé en eau, incorporé dans la cellule (dans la membrane par exemple pour le contact inter-cellulaire, l'adhésion cellulaire), phosphorylé, être le support d'une activité enzymatique ou encore rester libre dans le cytosol et traverser de nouveau la membrane et se retrouver dans le sang.

➤ L'utilisation du D-mannose à des fins thérapeutiques :

Lors d'une supplémentation exogène, la pharmacocinétique du D-mannose est la suivante. Le mannose exogène apporté par voie orale échappe à un métabolisme entérocytaire, celui-ci se retrouve ensuite dans la circulation sanguine et peut être pris en charge par différents types cellulaires de l'organisme. La concentration maximale sérique est obtenue en 1 à 2 heures à la suite de sa prise orale. La concentration sanguine est dose-dépendante et la demi-vie est d'environ 4 heures. Le D-mannose présent dans le sang se retrouve ensuite dans les urines via la bordure en brosse de la membrane des tubules rénaux qui contiendrait des transporteurs Na -dépendant non saturables. Le retour à l'état basal de la concentration sérique en D-mannose est observé après un délai de 8 heures.

2.5.13 Pharmacodynamie

- Lors d'une supplémentation en D-mannose par voie orale, ce monosaccharide est éliminé par voie rénale. L'épithélium vésical possède des structures spécifiques appelées uroplakines assemblées en forme hexagonale. Les uroplakines de types Ia et Ib sont des glycoprotéines présentant des motifs de D-mannose avec une conformation spécifique proche de celle de FimH présent sur les pili d'*E.coli*. Le D-mannose permet de jouer le rôle de faux récepteur soluble du même type que l'uromoduline présente physiologiquement dans l'urine. Les récepteurs au D-mannose présents à la surface des pili d'*E.coli* se retrouvent saturés et ne peuvent pas se fixer sur les motifs de D-mannose présents sur les uroplakines de la paroi vésicale. Le D-mannose vient alors renforcer l'élimination par voie urinaire naturelle des bactéries *E.coli* uropathogènes. C'est l'anomère α du D-mannose qui présenterait une liaison spécifique à FimH.

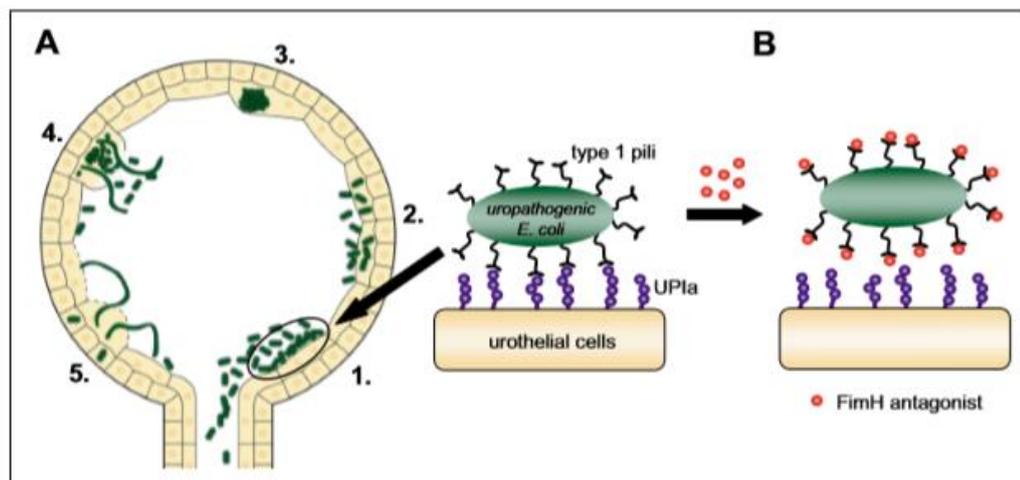


Figure 62 : Représentation schématique du mécanisme d'action du D-mannose (Abgottspon et Ernst 2012).

- Le D-mannose induirait une activité immuno- régulatrice.
- D'un point de vue hormonal, contrairement au glucose, le D-mannose n'induit pas d'augmentation significative de la libération d'insuline par le pancréas. Par ailleurs, une sécrétion d'insuline induit une diminution de la concentration

en D-mannose dans le sang. L'effet de l'insuline serait semblable pour le glucose et le D-mannose.

- Chez les personnes présentant un déficit en PMI, une supplémentation en D-mannose induit une augmentation de certaines glycoprotéines, cependant à l'heure actuelle cela n'a jamais été étudié ni mentionné chez les personnes saines.

2.5.14 Incompatibilités

Absence de données

2.5.15 Précautions particulières de conservation

Concernant les précautions particulières de conservation, il convient de se référer à chaque produit. Ces produits doivent par ailleurs être conservés à température ambiante dans un endroit sec et à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine.

2.5.16 Utilisation/manipulation

L'administration est réalisée par voie orale. La forme comprimé est à avaler avec de l'eau et la forme sachet à dissoudre dans un verre d'eau.

2.5.17 Prescription/délivrance/prise en charge

Il s'agit d'un produit non listé, non soumis à prescription médicale et non pris en charge par la solidarité nationale. Le D-mannose est présent dans des produits relevant du statut juridique de complément alimentaire ou de dispositif médical.

2.6 Discussion sur l'emploi du D mannose dans la cystite

2.6.1 Intérêt

- ✓ Suite à l'analyse bibliographique effectuée, le D-mannose semble être une alternative intéressante à l'antibiothérapie pour la **cystite aiguë simple** sans facteur de risque de complication chez la femme. En effet, en l'absence d'études complémentaires il est préférable de limiter son indication à cette infection.
- ✓ Ce monosaccharide présente une **efficacité comparable aux antibiotiques** tels que la nitrofurantoïne et le sulfaméthoxazole-triméthoprimine dans le traitement prophylactique de la cystite récidivante.
- ✓ Le D-mannose aux posologies étudiées dans les études retrouvées dans la littérature ne présente comme seuls effets indésirables que les diarrhées et les ballonnements.
- ✓ Son usage en tant qu'alternative à l'antibiothérapie conventionnelle pourrait **réduire l'émergence de résistances secondaires à l'utilisation d'antibiotiques**.
- ✓ L'utilisation du D-mannose a montré son **efficacité chez les personnes adultes**. Par mesure de précaution il est préférable de ne pas l'utiliser chez les personnes de moins de 18 ans.

2.6.2 Limites

- ✓ Une des premières limites du D-mannose repose sur son mécanisme d'action. En effet, celui-ci ne peut se fixer que sur le motif FimH présent sur les pili des bactéries *E.coli*. Son spectre d'action est donc très limité. Cependant, comme cela a été mentionné précédemment, une efficacité a été observée sur d'autres germes impliqués dans des infections urinaires sans qu'aucune justification scientifique n'ait été apportée.

- ✓ Il n'existe pas actuellement d'étude portant sur une éventuelle possibilité d'utilisation du D-mannose chez l'homme et chez les personnes de moins de 18 ans. Il conviendrait de démontrer qu'une supplémentation en D-mannose n'interfère pas dans le développement chez ce type de population. Une interférence dans le processus de développement et de morphogénèse est tout à fait envisageable sachant qu'il a été démontré que le D-mannose exogène peut entrer dans le métabolisme. Il serait ainsi intéressant que de telles études chez l'homme soient menées pour justifier ou non sa sécurité d'emploi.
- ✓ Le D-mannose influe sur l'HbA1c qui est un marqueur de routine utilisé dans le suivi des personnes diabétiques. Il est le reflet de la glycémie des trois derniers mois. La prise de D-mannose perturberait ce marqueur biologique et risquerait d'induire en erreur le prescripteur dans la prise en charge médicamenteuse avec un risque d'escalade thérapeutique et un effet délétère pour le patient.
- ✓ Il n'y a pas de données concernant son utilisation chez la femme enceinte ou allaitante. Les données chez l'animal ne sont pas rassurantes.
- ✓ Il n'existe aucune étude portant sur son utilisation durant une période supérieure à 6 mois.
- ✓ Il semblerait que c'est l' α -D-mannose qui porterait l'activité antibactérienne via une liaison spécifique à FimH. Or aucun des produits sur le marché n'indique la proportion de chaque anomère.
- ✓ Il n'existe pas d'étude comparant l'efficacité du D-mannose à celle de la fosfomycine qui est l'antibiotique de référence dans la prise en charge des cystites aiguës simples.
- ✓ Il n'existe pas d'étude concernant une éventuelle efficacité du D-mannose dans le traitement curatif des cystites récidivantes.

2.7 Fiche conseil type de prise en charge à l'officine d'une cystite

Une fiche d'aide à la dispensation de D-mannose lors d'une cystite aiguë simple a été réalisée. Elle permet lors de la prise en charge officinale d'une infection urinaire de s'enquérir rapidement que tous les éléments clefs de la prise en charge soient respectés pour garantir la qualité de la prise en charge.

Un rappel des signes cliniques de la cystite aiguë simple et des facteurs de risque de complications y est mentionné pour pouvoir orienter, s'il le faut, la patiente vers son médecin traitant. Ensuite, les contre-indications et effets indésirables possibles lors de l'utilisation du D-mannose sont indiqués et un protocole de prise en charge est proposé à partir des données obtenues dans la littérature ayant démontré une efficacité clinique. Enfin, cette fiche conseil comporte un rappel des règles hygiéno-diététiques à conseiller.

Prise en charge de la cystite aiguë simple par le D-mannose à l'officine

1) Une patiente entre 18 et 75 ans se présente à l'officine avec les signes suivants :

- dysurie
- pollakiurie
- brûlures mictionnelles
- douleurs sus-pubiennes
- absence de fièvre et de douleurs lombaires
- absence de pertes vaginales



2) Vérifier l'absence de facteurs de risque de complications et de contre-indications à l'utilisation de D-mannose :

- Au moins 4 épisodes sur les 12 derniers mois
- présence d'une anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- la grossesse / allaitement
- diabète
- âge supérieur à 65 ans avec trois critères de fragilité (critère de Fried) ou âge supérieur à 75 ans
- immunodépression grave / traitement par immunosuppresseurs
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance inférieure à 30ml/min)

→ En la présence d'un de ces facteurs de risque : **consultation médicale**

3) Si c'est la première fois que la personne présente ce type de symptômes une consultation médicale est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Si la patiente a déjà présenté ces symptômes une prise en charge par le pharmacien est possible.

4) Réalisation d'une bandelette urinaire pour confirmer la présence d'une infection urinaire à *E.coli*.

→ En cas de bandelette négative : **consultation médicale**, il convient de rechercher une autre étiologie des symptômes.

5) Prise en charge avec du D-mannose :

- Utilisation dans un but curatif :
 - ✓ 1,5g deux fois par jour (soit 3g/j) durant trois jours
 - ✓ Poursuivre avec 1,5g/j durant 10 jours
- ➔ En cas de persistance de signes cliniques de la cystite au-delà de 3 jours :
consultation médicale.
- En cas de cystites récidivantes, prise du D-mannose à visée prophylactique :
 - ✓ 2g de D-mannose en une ou deux prises par jour sans dépasser 6 mois de traitement

6) Rappel des règles hygiéno-diététiques (Julien 2017; Amélie.fr 2020):

- favoriser des apports hydriques suffisants (1,5 litre quotidiennement)
- mictions non retenues
- régulation du transit intestinal
- arrêt des spermicides
- ne pas prendre de douches vaginales
- mettre des sous-vêtements en coton
- éviter les pantalons moulants
- miction post-coïtale
- s'essuyer d'avant en arrière



7) Prévenir le patient des effets indésirables possibles :

- Diarrhées possibles
- Ballonnements
- ➔ Prévenir le médecin traitant en cas de prise de sang (HbA1c)

Figure 63 : Fiche pratique : « Prise en charge de la cystite aiguë simple par le D-mannose à l'officine »

CONCLUSION : LES ANTAGONISTES DE FIM H : UNE NOUVELLE CLASSE PHARMACOLOGIQUE ?

Les infections urinaires sont des infections fréquentes chez la femme. Elles se situent au second rang des motifs de consultations médicales et de prescriptions d'antibiotiques en ville. La bactérie retrouvée dans 70 à 95 % des épisodes de cystite aiguë simple est *E.coli*.

A l'heure actuelle, il est recommandé de recourir une antibiothérapie quand un diagnostic d'infection urinaire est posé. Or l'utilisation systématique d'antibiotiques favorise l'apparition de souches bactériennes résistantes.

A la vue de ce constat, il semble majeur de découvrir de nouvelles alternatives à l'antibiothérapie, afin de limiter l'émergence de résistances. C'est dans ce contexte, qu'il est apparu intéressant de recenser et d'analyser les données actuellement disponibles sur le D-mannose.

A la lueur de ce travail, il semble que le D-mannose soit une alternative présentant une efficacité comparable aux antibiotiques utilisés conventionnellement dans la prise en charge curative des cystites aiguës simples et prophylactique des cystites récidivantes (mais sans efficacité démontrée en traitement curatif de ces dernières). L'utilisation de cette molécule paraît, selon les études réalisées chez l'Homme, générer peu d'effets indésirables. Ceux-ci se limitent à des troubles digestifs de type diarrhées et ballonnements. Ce travail a aussi permis de comparer les différents produits disponibles sur le marché contenant du D-mannose. L'analyse de six produits disponibles en officine a révélé que les posologies et les recommandations d'utilisation sont très variables d'un produit à l'autre. Parfois des informations présentes sur le conditionnement sont fausses et même potentiellement dangereuses pour la patiente.

Ce travail incite donc tous les professionnels de santé mais aussi leurs patients à avoir un esprit critique vis à vis des informations communiquées par les laboratoires. Les données disponibles pour une utilisation chez l'Homme sont encore assez peu nombreuses. Il serait intéressant de mettre en place d'autres études pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du D-mannose (notamment chez la femme enceinte).

Concernant la place du D-mannose dans le conseil officinal, son positionnement pourrait être perturbé par la mise place en France prochainement d'un protocole de dispensation sans ordonnance d'antibiotiques dans la prise en charge de la cystite aiguë simple. Certains patients préféreront sûrement bénéficier d'un antibiotique tel que la fosfomycine en prise unique pour laquelle on dispose d'un recul suffisant pour garantir son efficacité et sa sécurité d'emploi. Peut-être que le D-mannose trouvera alors principalement sa place en utilisation prophylactique pour éviter une utilisation au long cours ou réitérée d'antibiotiques dans la prise en charge des cystites récidivantes.

Alors que le D-mannose n'est actuellement disponible que sous le statut juridique de complément alimentaire ou de dispositif médical, l'obtention d'une AMM pourrait marquer un tournant majeur dans la place de cette molécule en thérapeutique anti-infectieuse. En effet, des équipes de chercheurs travaillent actuellement à augmenter l'affinité du D-mannose pour sa cible (FimH) en rajoutant des groupements à cette structure de base (*Abgottspon et Ernst 2012 ; Jarvis et al. 2016*). Cette augmentation d'affinité permettrait d'accentuer la force de liaison entre le ligand et son récepteur, et ainsi d'accroître son efficacité. Des études précliniques chez la souris ont déjà été publiées. Une des études indique que le pouvoir antibactérien serait comparable à celui des antibiotiques. Peut-être que ces travaux aboutiront un jour à la découverte d'une molécule innovante ouvrant la porte à la création d'une nouvelle classe pharmacologique dénommée : les **antagonistes de FimH** ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Abadjian G. Histologie de l'appareil urinaire [Internet]. 2019. Disponible sur : http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/urin2.pdf
2. Abgottspon D, Ernst B. In vivo Evaluation of FimH Antagonists ; A Novel Class of Antimicrobials for the Treatment of Urinary Tract Infection [Internet]. 2012 [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ingentaconnect.com/content/scs/chimia/2012/00000066/00000004/art00004%3bjsessionid=1wn46u4oxg40h.x-ic-live-03>
3. Académie Montpellier. Le sérotypage de bacilles Gram-.
4. Allaert FA. Prévention des cystites récurrentes de la femme : étude en double aveugle contre placebo d'un extrait d'Hibiscus sabdariffa L. – Prevention of recurrent cystitis in women double-blind, placebo-controlled study of Hibiscus sabdariffa L. extract. 2010;5.
5. Allais D. La canneberge d'Amérique. Actualités Pharmaceutiques. 1 jan 2009;48(481):53-5.
6. Alton G, Hasilik M, Niehues R, Panneerselvam K, Etchison JR, Fana F, et al. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. Glycobiology. 1 mars 1998;8(3):285-95.
7. Alton G, Kjaergaard S, Etchison JR, Skovby F, Freeze HH. Oral Ingestion of Mannose Elevates Blood Mannose Levels: A First Step toward a Potential Therapy for Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome Type I. Biochemical and Molecular Medicine. 1 avr 1997;60(2):127-33.
8. Amélie.fr. Prévenir l'infection urinaire et les récurrences de cystite [Internet]. 2020 [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cystite/prevention-recidives>
9. ANSM. Acide citrique. 2017a;.

10. ANSM. Nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017b [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouveaux-reglements-europeens-relatifs-aux-dispositifs-medicaux-Point-d-information>
11. Arnal B, Bureau L, Jeune RI. La canneberge d'Amérique, propriétés et indications. *Phytothérapie*. 1 avr 2008;6(2):129-32.
12. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, Cazin J, Démoré B. Traitement des infections urinaires bactériennes. In: *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 5ème. France: Elsevier Masson; 2018.
13. Balas PD. *Histologie de l'appareil urinaire*. 2008;50.
14. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: A critical review [Internet]. 2003 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0944711304701993?token=76B1BB182C5D4056846732A883C07D7F910A0928953C8552893EF4C81C6A3211E0887CF25FF938878CE40EDF93574AAF>
15. Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* benth, *Hieracium pilosella* l., *Sambucus nigra* l. and *Arctostaphylos uva-ursi* (l.) spreng. in rats. *Phytotherapy Research*. 1998;12(7):498-501.
16. Béné M-C, Lebranchu Y, Lemoine F, Seillès E. Immunité adaptative: Lymphocyte T régulateurs et notion de tolérance. In: *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. Elsevier-masson; 2013. p. 89.
17. Berthélémy S. Une patiente souffrant d'une infection urinaire. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mai 2014;53(536):41-4.
18. Bertholom C. Épidémiologie des infections urinaires communautaires et nosocomiales. *Option/Bio*. 1 avr 2016;27(541):23-4.

19. Bidet P, Bonarcorsi S, Bingen E. Facteurs de pathogénicité et physiopathologie des Escherichia coli extra-intestinaux. Archives de Pédiatrie. nov 2012;19:S80-92.
20. Blanc M. Propriétés et usage médical des produits de la ruche. 1986.
21. Bruyère F, Boiteux J-P, Sotto A, Karsenty G, Bastide C, Guy L, et al. Les traitements anti-infectieux non médicamenteux en urologie. Progrès en Urologie. 1 nov 2013;23(15):1357-64.
22. Buchanan T, Freinkel N, Lewis NJ, Metzger BE, Akazawa S. Fuel-mediated teratogenesis. Use of D-mannose to modify organogenesis in the rat embryo in vivo. J Clin Invest. juin 1985;75(6):1927-34.
23. Burt SA, Reinders RD. Antibacterial activity of selected plant essential oils against Escherichia coli O157:H7. Letters in Applied Microbiology. 2003;36(3):162-7.
24. Caron F, Galperine T, Etienne M. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>
25. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections [Internet]. EM-Consulte. 2018 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1230469/pdf/practice-guidelines-for-the-management-of-adult-co>
26. Castelló T, Girona L, Gómez MR, Mena Mur A, Garcia L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. Spinal Cord. oct 1996;34(10):592-3.
27. Chahales P, Thanassi DG. Structure, Function, and Assembly of Adhesive Organelles by Uropathogenic Bacteria. Microbiol Spectr [Internet]. oct 2015 [cité 23

janv 2019];3(5). Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4638162/>

28. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. oct 2013;28(4):314-28.

29. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 10 sept 2019a]. Disponible sur:
<http://www.chu-rouen.fr/page/antigenes-o>

30. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 19 sept 2019b]. Disponible sur:
<http://www.chu-rouen.fr/page/adhesines-bacteriennes>

31. Clare BA, Conroy RS, Spelman K. The Diuretic Effect in Human Subjects of an Extract of *Taraxacum officinale* Folium over a Single Day. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1 août 2009;15(8):929-34.

32. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2016 [cité 7 août 2019]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370016304931?token=77051CAFFEFEF9A7CDF3122D803DABB2F091BC15A8CA7819BA2F36018FD811AEC4FF401CC7B4179029A10EB167F8C081>

33. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2017;56(562):39-41.

34. Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. E.Pilly, *Maladie infectueuse et tropicales*. 26ème. AlinéaPlus; 2018.

35. Davis JA, Freeze HH. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 3 oct 2001a;1528(2):116-26.

36. Davis JA, Freeze HH. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 3 oct 2001b;1528(2):116-26.

37. dictionnaire Larousse. Définitions : anthocyanoside - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. 2019 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anthocyanoside/3847>
38. Ditscheid B, Fünfstück R, Busch M, Schubert R, Gerth J, Jahreis G. Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *European Journal of Clinical Nutrition*. juin 2005;59(6):768-75.
39. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920-5.
40. Drug.com. Sorbitol (Inactive Ingredient) [Internet]. Drugs.com. 2018 [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/inactive/sorbitol-119.html>
41. Dumych T, Bridot C, Gouin SG, Lensink MF, Paryzhak S, Szunerits S, et al. A Novel Integrated Way for Deciphering the Glycan Code for the FimH Lectin. *Molecules* [Internet]. 28 oct 2018 [cité 23 janv 2019];23(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278545/>
42. Dupré B. Les réponses à toutes vos questions sur le D-Mannose [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.d-mannose.fr/questions-reponses.php>
43. Durán JM, Cano M, Peral MJ, Ilundáin AA. D-mannose transport and metabolism in isolated enterocytes. *Glycobiology*. 2004a;14(6):495-500.
44. Durán JM, Cano M, Peral MJ, Ilundáin AA. D-mannose transport and metabolism in isolated enterocytes. *Glycobiology*. 1 juin 2004b;14(6):495-500.
45. EducOLORANT.eu. Glycosides de stéviol (E960) | Basses calories [Internet]. Édulcorants.eu. [cité 20 août 2019a]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/stevia/>

46. Educolorant.eu. Sucralose (E955) | Basses calories [Internet]. Édulcorants.eu. [cité 20 août 2019b]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/sucralose/>
47. Fauran F. Compositions pharmaceutiques utilisant l'insuline comme excipient de granulation [Internet]. MyScienceWork. 2011 [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mysciencework.com/patent/show/compositions-pharmaceutiques-utilisant-linuline-comme-excipient-de-granulation-EP2367534B1>
48. Food and Drug administration (FDA). CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. 2018 [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1505>
49. Forté pharma. Notice. 2016.
50. Frey FM, Meyers R. Antibacterial activity of traditional medicinal plants used by Haudenosaunee peoples of New York State. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 6 nov 2010;10(1):64.
51. Frölander A, Rødsrud G. Conversion of cellulose, hemicellulose and lignin into platform molecules: biotechnological approach [Internet]. 2011. Disponible sur: http://eurobioref.org/Summer_School/Lectures_Slides/day3/Lectures/L06_A.Frolander.pdf.pdf
52. de la Fuente M, Peñas PF, Sols A. Mechanism of mannose toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 15 oct 1986;140(1):51-5.
53. Garcia Larrosa A, Alexe O. Efficacy and Safety of a Medical Device versus Placebo in the Early Treatment of Patients with Symptoms of Urinary Tract Infection: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Microbiology: Open Access* [Internet]. 2016 [cité 7 août 2019];05(01). Disponible sur: <http://www.esciencecentral.org/journals/efficacy-and-safety-of-a-medical-device->

versus-placebo-in-the-early-treatment-of-patients-with-symptoms-of-urinary-tract-infection-2327-5073-1000233.php?aid=67021

54. Garnotel E, Astier H, Surcouf C, Bayette J, Bouige A, Dieudonné A, et al. Sensibilité aux antibiotiques d'Escherichia coli isolé des infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO, 2015. Revue Francophone des Laboratoires. 1 nov 2017;2017(496):66-73.

55. Gawrońska-Grzywacz M, Krzaczek T, Nowak R, Los R, Malm A, Cyranka M, et al. Biological activity of new flavonoid from Hieracium pilosella L. Open Life Sciences [Internet]. 1 janv 2011 [cité 19 août 2019];6(3). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/biol.2011.6.issue-3/s11535-011-0017-9/s11535-011-0017-9.xml>

56. Go S, Sato C, Furuhashi K, Kitajima K. Oral ingestion of mannose alters the expression level of deaminoneuraminic acid (KDN) in mouse organs. Glycoconj J. 1 juill 2006;23(5):411-21.

57. Goyal SK, Samsher, Goyal RK. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition. févr 2010;61(1):1-10.

58. Grange JM, Davey RW. Antibacterial Properties of Propolis (Bee Glue). Journal of the Royal Society of Medicine. mars 1990;83(3):159-60.

59. Haloui M, Louedec L, Michel J-B, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea. Journal of Ethnopharmacology. 1 août 2000;71(3):465-72.

60. Harms HK, Zimmer K-P, Kurnik K, Bertele-Harms RM, Weidinger S, Reiter K. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. Acta Paediatrica. 2002;91(10):1065-72.

61. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary

Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 nov 2018;178(11):1509-15.

62. Hu X, Shi Y, Zhang P, Miao M, Zhang T, Jiang B. d-Mannose: Properties, Production, and Applications: An Overview. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 1 juill 2016;15(4):773-85.

63. Huder M. La propolis | apitherapiefrancophone [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.apitherapiefrancophone.com/la-propolis/>

64. Hung C-S, Bouckaert J, Hung D, Pinkner J, Widberg C, DeFusco A, et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Molecular Microbiology.* 2002;44(4):903-15.

65. Hye-Jin J, Hyun-Jun K, Hyun-Joo J, Young-Sook K, Chang-Jin L, Young-Myeong K, et al. Anti-inflammatory activity of *Taraxacum officinale* [Internet]. 2007 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0378874107004850?token=37BEC82145FECC907335D9C5B396556001DB23E2BFF64DD6F3838EB7AAD1EE3937D06D0805A26A40A3CE63FA8B8910DE>

66. Ichikawa M, Scott DA, Losfeld M-E, Freeze HH. The Metabolic Origins of Mannose in Glycoproteins♦. *J Biol Chem.* 7 mars 2014;289(10):6751-61.

67. Institut Européen des Substances Végétales. *Phytothérapie individualisée à l'officine.* 2016.

68. Irving S. Goldstein. *Unasylva - No. 125 - La chimie du bois - La chimie du bois - Coup d'oeil sur l'avenir* [Internet]. 1978 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/n5525f/n5525f01.htm>

69. Janggyoo C, Kee Dong Y, Jinwoog K. Chemical constituents from *Taraxacum officinale* and their $\hat{\pm}$ -glucosidase inhibitory activities | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2017 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0960894X17311745?token=A17AAEFA>

2B36C9C66E81A92FD53B542024ACA0A45047E2D8D8B4FEC6223850CD1838
BD5D443925670F8A797F8D706338

70. Jarvis C, Han Z, Kalas V, Klein R, Pinkner JS, Ford B, et al. Antivirulence Isoquinolone Mannosides: Optimization of the Biaryl Aglycone for FimH Lectin Binding Affinity and Efficacy in the Treatment of Chronic UTI. *ChemMedChem*. 17 févr 2016;11(4):367-73.
71. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer, Gregory J. Gatto, Jr. Les glucides. In: *Biochimie*. 7ème édition. Lavoisier; 2013. p. 319-24.
72. Johnson JR. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. janv 1991;4(1):80-128.
73. Julien A. Cystites récidivantes : des moyens de prévention non médicamenteux. *Progrès en Urologie*. 1 nov 2017;27(14):823-30.
74. 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*. 1 févr 2014;32(1):79-84.
75. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - Vessie [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Vessie/1005277>
76. Lavigne J-P, Bourg G, Botto H, Sotto A. Cranberry (Vaccinium macrocarpon) et infections urinaires : étude et revue de la littérature. [//www.em-premium.com/data/revues/03698114/00550008/07001277/](http://www.em-premium.com/data/revues/03698114/00550008/07001277/) [Internet]. 5 nov 2007 [cité 4 févr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/66880/resultatrecherche/46>
77. Lefèvre-Balleydier A. Le fructose des fruits meilleurs que celui de l'industrie ? 11 mai 2016 [cité 20 août 2019]; Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/05/11/24958-fructose-fruits-meilleurs-que-celui-lindustrie>

78. de Lonlay P, Valayannopoulos V, Dupré T, Vuillaumier-Barrot S, Seta N. Anomalies congénitales de glycosylation. *Archives de Pédiatrie*. 1 juin 2008;15(5):602-5.
79. Mainil J. Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'Escherichia coli. 2003;
80. Mardinoglu A, Stančáková A, Lotta LA, Kuusisto J, Boren J, Blüher M, et al. Plasma Mannose Levels Are Associated with Incident Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Cell Metabolism*. 1 août 2017;26(2):281-3.
81. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Escherichia coli producteurs de shiga-toxines (STEC). 2012;67.
82. Marolda CL, Lahiry P, Vinés E, Saldías S, Valvano MA. Micromethods for the Characterization of Lipid A-Core and O-Antigen Lipopolysaccharide. In: Brockhausen I, éditeur. *Glycobiology Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 10 sept 2019]. p. 237-52. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: <https://doi.org/10.1385/1-59745-167-3:237>
83. Melissana pharma. RCP femannose.
84. Moore DCP, Stanisstreet M, Beck F, Clarke CA. The effects of mannose on rat embryos grown in vitro. *Life Sciences*. 19 oct 1987;41(16):1885-93.
85. Mori A, Sato T, Lee P, Furuuchi M, Tazaki H, Katayama K, et al. Clinical significance of plasma mannose concentrations in healthy and diabetic dogs. *Vet Res Commun*. 1 juin 2009;33(5):439-51.
86. Nahata MC, Shrimp L, Lampman T, McLeod DC. Effect of ascorbic acid on Urine pH in Man. *Am J Hosp Pharm*. 1 nov 1977;34(11):1234-7.
87. Nguyen QA, Cho E, Trinh LTP, Jeong J, Bae H-J. Development of an integrated process to produce d-mannose and bioethanol from coffee residue waste. *Bioresource Technology*. 1 nov 2017;244:1039-48.

88. Nutréov laboratoire. Capture d'écran du site internet de Cystirégul D-mannose ®, le 31/05/2020. Disponible sur : <https://nutreov.com/produit/cystiregul-d-mannose/>
89. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1 janv 2007;86(7):783-7.
90. Ogier-Denis E, Blais A, Hourri J-J, Voisin T, Trugnan G, Codogno P. (PDF) The emergence of a basolateral 1-deoxymannojirimycin-sensitive mannose carrier is a function of intestinal epithelial cell differentiation. Evidence for a new inhibitory effect of 1-deoxymannojirimycin on facilitative mannose transport [Internet]. ResearchGate. 1994 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/14891294_The_emergence_of_a_basolateral_1-deoxymannojirimycin-sensitive_mannose_carrier_is_a_function_of_intestinal_epithelial_cell_differentiation_on_evidence_for_a_new_inhibitory_effect_of_1-deoxymannojirimycin
91. Ordre national des pharmaciens. Médicaments, dispositifs médicaux, compléments alimentaires : quelles sont les règles applicables ? 2014.
92. Organisation mondiale de la santé. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Herba Echinaceae Purpureae [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js2200e/16.html#Js2200e.16>
93. 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.
94. Panneerselvam K, Freeze HH. Mannose Enters Mammalian Cells Using a Specific Transporter That Is Insensitive to Glucose. *J Biol Chem*. 19 avr 1996;271(16):9417-21.

95. Paulick MG, Bertozzi CR. The Glycosylphosphatidylinositol Anchor: A Complex Membrane-Anchoring Structure for Proteins. *Biochemistry*. 8 juill 2008;47(27):6991-7000.
96. Petrolini FVB, Lucarini R, Souza MGM de, Pires RH, Cunha WR, Martins CHG. Evaluation of the antibacterial potential of *Petroselinum crispum* and *Rosmarinus officinalis* against bacteria that cause urinary tract infections. *Brazilian Journal of Microbiology*. sept 2013;44(3):829-34.
97. Pillon F, Allaert F-A. Intérêt de la canneberge pour lutter contre la gêne urinaire. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2012;51(512):35-6.
98. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *Journal of Clinical Urology*. mai 2014;7(3):208-13.
99. Pratt C, Cornely K. Les glucides. In: *Biochimie de boeck*; 2011. p. 279-83.
100. Rabbani S, Krammer E-M, Roos G, Zalewski A, Preston R, Eid S, et al. Mutation of Tyr137 of the universal *Escherichia coli* fimbrial adhesin FimH relaxes the tyrosine gate prior to mannose binding. *IUCrJ*. 1 janv 2017;4(1):7-23.
101. Rafiqul ISM, Sakinah AMM. Processes for the Production of Xylitol—A Review. *Food Reviews International*. 13 mars 2013;29(2):127-56.
102. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm–Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney International*. 2 août 2011;80(4):338-47.
103. Raz R. Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. *Korean Journal of Urology*. 2011;52(12):801.
104. Rejsek A, Petry J. Bioraffinerie, biomasse lignocellulosique, lignine, hémicellulose, procédé [Internet]. grenoble INP agora. 2013 [cité 3 mars 2019].

Disponible sur: <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire/2013/bioraffinerie-usine-pate-papier.htm>

105. Rocha SPD, Elias WP, Cianciarullo AM, Menezes MA, Nara JM, Piazza RMF, et al. Aggregative adherence of uropathogenic *Proteus mirabilis* to cultured epithelial cells. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. nov 2007;51(2):319-26.

106. Rocheleau S. Conception et synthèse de Mannopyrannosides comme inhibiteurs sélectifs du FimH chez les souches uropathogènes d'Escherichia coli. 2010;197.

107. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. In: 6ème. Pharmaceutical press; 2009.

108. de Ruyck J, Lensink MF, Bouckaert J. Structures of C-mannosylated anti-adhesives bound to the type 1 fimbrial FimH adhesin. *IUCrJ*. 1 mai 2016;3(3):163-7.

109. Sauer MM, Jakob RP, Eras J, Baday S, Eriş D, Navarra G, et al. Catch-bond mechanism of the bacterial adhesin FimH. *Nat Commun*. avr 2016;7(1):10738.

110. Sharma V, Ichikawa M, Freeze HH. Mannose metabolism: More than meets the eye. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 17 oct 2014a;453(2):220-8.

111. Sharma V, Nayak J, DeRossi C, Charbono A, Ichikawa M, Ng BG, et al. Mannose supplements induce embryonic lethality and blindness in phosphomannose isomerase hypomorphic mice. *The FASEB Journal*. 13 janv 2014b;28(4):1854-69.

112. Sheps MC, Nickerson RJ, Dagenais YM, Steinke J, Martin DB, Renold AF. Measurement of small quantities of insulin-like activity using rat adipose tissue. Ii. Evaluation of performance. *J Clin Invest*. sept 1960;39(9):1499-510.

113. Skiba M. Renseignement concernant la partie formulation et galénique pour relecture analyse du rôle des excipients présents dans les produits. 2020.

114. Sorbonne université Médecine. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. 2020 [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.8.2.html>
115. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2018a.
116. SPILF. Info-antibio : Infections urinaires communautaires de l'adulte. 2018b.
117. SPILF. Recommandations [Internet]. 2018c [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
118. Sweet Cures®. About Sweet Cures | Sweet-Cures.com | +44 (0) 1904 789559 [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sweet-cures.com/about-us.htm>
119. Syndicat National des Compléments Alimentaires. Compléments alimentaires et dispositifs médicaux : Quelles différences ? Comment s'y retrouver ? 2013.
120. Tabart J, Franck T, Kevers C, Pincemail J, Serteyn D, Defraigne J-O, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of Ribes nigrum extracts | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2011 [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0308814611013537?token=988FE41EF1BBA3EEC44792219049E9A45A5C589C0D885A068836723DF2C342727564EDB2824715740EA24EE1FB938DA5>
121. Taguchi T, Yamashita E, Mizutani T, Nakajima H, Yabuuchi M, Asano N, et al. Hepatic glycogen breakdown is implicated in the maintenance of plasma mannose concentration. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 1 mars 2005;288:E534-40.
122. Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, Hiratochi M, Itoh F, Tomae M, et al. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential

transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose. *Life Sciences*. 14 janv 2005;76(9):1039-50.

123. Tchesnokova V, Aprikian P, Kisiela D, Gowey S, Korotkova N, Thomas W, et al. Type 1 Fimbrial Adhesin FimH Elicits an Immune Response That Enhances Cell Adhesion of *Escherichia coli*. McCormick BA, éditeur. *Infect Immun*. oct 2011;79(10):3895-904.

124. Université de Grenoble. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Herbs [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/107>

125. Université Sorbonne. FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. 2020 [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>

126. Vahlensieck W, Perepanova T, E.Bjerklund Johansen T, Tenke P, G.Naber K, M.E. Wagenlehner F. Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2016 [cité 14 août 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1569905616300537?token=449DB42A8400B17E537B814E2D2E8E0E182E22708E95E16B8AD27E6C645613934D442F8C7DF13844281029EC7D27527A>

127. Vasson M-P. Fiche 22 : Vitamine C. In: Compléments alimentaire: les clés pour conseiller à l'officine. *Le moniteur des pharmacies*. 2015. p. 118. (Pro-officina).

128. Vaucher J. Synthèse de mannosides inhibiteurs de l'adhésion des souches uropathogéniques d'*Escherichia coli*. 2010;171.

129. Velasco A, Hendricks L, W. Moremen K, Tulsiani, Touster O, Gist Farquhar M. Cell type-dependent variations in the subcellular distribution of alpha-mannosidase I and II. *J Cell Biol*. 1 juill 1993;122(1):39-51.

130. Vidal. Méthionine - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2014 [cité 14 août 2019]. Disponible sur:

<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-methionine.html>

131. Williamson E, Driver S, Baxter Karen. Cranberry. In: Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical press; 2009.

132. Williamson E, Driver S, Baxter Karen. Bearberry. In: Stockley's Herbal Medecines Interactions. Pharmaceutical press;

133. Wood FC, Cahill GF. Mannose utilization in man. J Clin Invest. août 1963;42(8):1300-12.

134. Wu X-R, Kong X-P, Pellicer A, Kreibich G, Sun T-T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. Kidney International. juin 2009;75(11):1153-65.

135. Zhang D, Chia C, Jiao X, Jin W, Kasagi S, Wu R, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. Nature Medicine. sept 2017;23(9):1036-45.

136. Zhang Y, Liu X, Wang Y, Jiang P, Quek S. Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. Food Control. janv 2016;59:282-9.

137. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement. D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



KELLER Sébastien

De l'intérêt du D-mannose dans la prise en charge des infections bactériennes de l'appareil urinaire.

Résumé :

Ce travail de thèse vise à répertorier les données scientifiques disponibles concernant l'utilisation chez l'Homme du D-mannose pour évaluer son efficacité et sa sécurité d'emploi pour les patients.

La première partie de ce travail est entièrement consacrée à l'étude de ce monosaccharide. Elle comporte la fabrication, la physicochimie et la physiologie du D-mannose dans l'organisme. Ensuite est développée sa pharmacocinétique, pharmacodynamie et sa toxicologie dans le cadre d'un apport exogène.

La seconde partie de ce travail est dédiée à la prise en charge thérapeutique des infections urinaires et plus particulièrement des cystites aiguës. Il est développé la prise en charge par antibiothérapie selon les recommandations de la SPILF puis les alternatives à celle-ci dont le D-mannose. Une analyse des différents produits disponibles sur le marché contenant du D-mannose et leur comparaison ont été effectuées, suivies d'une présentation des principales caractéristiques du D-mannose afin d'évaluer son intérêt dans la prise en charge des infections urinaires et permettre aux professionnels de santé de conseiller au mieux leurs patients.

Le D-mannose semble être une alternative intéressante en traitement curatif des cystites aiguës simples et en traitement prophylactique des cystites récidivantes en raison de son efficacité et de sa sécurité d'emploi. Cependant, certaines incertitudes demeurent, notamment concernant son utilisation durant la grossesse, l'allaitement ou encore chez la personne diabétique.

Mots clés :

D-mannose – infection urinaire – cystite – complément alimentaire – dispositif médical – monosaccharide - sucre

Jury :

Président : Monsieur GARGALA Gilles

Membres du jury :

- Madame THARASSE-BLOCH Christine
- Madame GUERARD Cécile
- Monsieur BARBET Philippe

Date de soutenance : 26 juin 2020