

---

**UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

---

**ANNÉE 2009**

**N°17**

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Antoine JOSSO**

---

*Présentée et soutenue publiquement le 30 avril 2009*

***Place de la busserole (*Artostaphylos uva-ursi L*) et de  
la canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) dans la  
prise en charge des cystites aiguës simples.***

**Président :** Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

**Membres du jury :** M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie  
M. Thomas GAMBART, Docteur en pharmacie.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>1 ère partie : Généralités.</b>	<b>5</b>
1. PRESENTATION DE LA PHYTOTHERAPIE.	6
2. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL URINAIRE FEMININ.	7
I. ANATOMIE.	7
II. PHYSIOLOGIE.	9
III. CYSTITE.	11
<b>2 ème partie : Place de la busserole (Artostaphylos uva-ursi L.) et de la canneberge (Vaccinium macrocarpon) dans le traitement des cystites aiguës simples.</b>	<b>30</b>
1. LA BUSSESOLE.	31
I. DESCRIPTION BOTANIQUE.	31
II. DROGUE	34
III. PRINCIPES ACTIFS.	35
IV. PROPRIETES THERAPEUTIQUES ET MECANISMES D'ACTION.	38
V. INDICATIONS.	39
VI. TOXICITE.	39
VII. EFFETS INDESIRABLES.	40
VIII. CONTRE INDICATIONS.	40
IX. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.	40
X. PREPARATIONS.	41
XI. EXEMPLES DE SPECIALITES EXISTANTES ET CARACTERISTIQUES.	41
X. RECOMMANDATIONS.	43
2. LA CANNEBERGE	44
I. DESCRIPTION BOTANIQUE.	47
II. DROGUES.	48
III. CONSTITUANTS ET PRINCIPES ACTIFS DE LA BAIE DE CANNEBERGE.	49
IV. PROPRIETES IN VITRO DE LA BAIE DE CANNEBERGE.	55
V. EVALUATIONS CLINIQUES DES PROPRIETES ANTIBACTERIENNE URINAIRE DES BAIES DE CANNEBERGE (24).	75
VI. INDICATIONS.	84
VII. SECURITES D'UTILISATION.	84
VIII. EFFETS INDESIRABLES.	92
IX. CONTRE INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOIS.	92
X. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.	93
XI. CONSOMMATION DE BAIES DE CANNEBERGE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE.	100
XII. RECOMMANDATIONS.	100
XIII. PRINCIPAUX COMPLEMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES BAIES DE CANNEBERGE ET CARACTERISTIQUES.	104
<b>CONCLUSION</b>	<b>112</b>

# Introduction

Depuis l'antiquité et dans toutes les régions du monde, les Hommes se sont toujours servis des plantes pour tous les actes de la vie quotidienne : se nourrir, s'habiller, se loger. Peu à peu, l'utilisation des végétaux s'est diversifiée dans des domaines comme la pratique religieuse mais surtout comme moyen thérapeutique.

Aujourd'hui, la phytothérapie offre un large éventail de possibilités thérapeutiques, avec notamment la prise en charge des infections urinaires.

Dans la pratique officinale, le pharmacien est confronté à de nombreuses demandes concernant la prévention ou le traitement d'infections urinaires dans l'attente d'une consultation médicale. Face à ces problèmes, la phytothérapie constitue un conseil de choix pour le pharmacien. Ces traitements peuvent être utilisés seuls mais sont aussi de bons compléments à une antibiothérapie. De plus, cette médecine dite "naturelle", est de plus en plus prisée par le public. C'est pourquoi il m'est paru intéressant de résumer les connaissances actuelles concernant les 2 plantes majeures utilisées dans ce domaine à l'officine : la canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) et la busserole (*Artostaphylos uva-ursi*).

Les troubles urinaires sont variés, mais cet exposé portera uniquement sur les cystites. Dans un premier temps, nous aborderons les généralités concernant les végétaux et la phytothérapie. Après avoir étudié l'anatomie et la physiologie de l'appareil urinaire féminin, nous développerons la cystite, son épidémiologie, sa physiopathologie, son aspect clinique, son diagnostic et ses différents traitements possibles.

Ensuite, nous détaillerons pour la busserole et la canneberge, leurs principales caractéristiques, leurs drogues, leurs propriétés, leurs mécanismes d'actions et les possibilités d'utilisations de ces 2 plantes.

# **1 ère partie : Généralités.**

# **1. PRESENTATION DE LA PHYTOTHERAPIE (1,2,3,4,5).**

Les plantes ont toujours été un élément indispensable à la vie des Hommes et des animaux. En plus de la nourriture potentielle qu'elles représentaient, les hommes en ont fait leurs principaux remèdes et ont appris, parfois à leurs dépens, à discerner les plantes toxiques des autres. Ainsi, pendant des milliers d'années, plus nettement durant l'Antiquité et le Moyen-âge mais également jusqu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, les principaux remèdes connus furent d'origine végétale.

Phytothérapie vient du grec « *PHUTON* » qui veut dire plante et de « *THERAPEUIN* » qui signifie soigner. Comme nous venons de le voir, c'est une des plus anciennes thérapeutiques du monde. La phytothérapie est le mode thérapeutique consistant à utiliser des plantes médicinales fraîches ou desséchées ainsi que leurs extraits afin de prévenir ou guérir un certain nombre d'affections. C'est en 1986 que la phytothérapie est reconnue par le ministère de la santé comme une médecine à part entière.

Une plante est qualifiée de médicinale lorsqu'elle est inscrite à la pharmacopée française. En réalité, ce sont les drogues végétales qui y sont inscrites, c'est-à-dire les parties de plantes utilisées. Chacune de ces drogues fait l'objet d'une monographie comportant le nom de la plante, la partie utilisée, la description, ainsi que les essais et contrôles effectués afin de garantir leur qualité. Les plantes médicinales font parties du monopole pharmaceutique. Selon l'article L. 4211-7 du code de la santé publique, seuls les pharmaciens et les herboristes encore en fonction, peuvent vendre au détail des plantes médicinales. Par contre, la vente en gros est libre.

Ce monopole remonte à la déclaration royale du 25 avril 1777. Celle-ci reconnaît à l'enseignement pharmaceutique la compétence, et réserve aux seuls maîtres en pharmacie, le monopole de la vente au détail des plantes médicinales. Depuis le décret n° 2008-841 du 22 août 2008, 148 plantes ou parties de plantes peuvent être vendues par des personnes autres que des pharmaciens. Toutes

publicité et mention d'indications thérapeutiques majeures sont néanmoins interdites hors du circuit pharmaceutique.

Dans le travail qui suit, la busserole est inscrite à la pharmacopée et est une plante médicinale tandis que la canneberge ne l'est pas et est considérée comme un complément alimentaire.

## 2. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL URINAIRE FEMININ.

### I. ANATOMIE.

Le système urinaire (figure 1) comprend les reins, la vessie, réservoir où l'urine est emmagasinée temporairement, et les organes tubulaires, c'est-à-dire les 2 uretères et l'urètre, conduits de transports de l'urine.

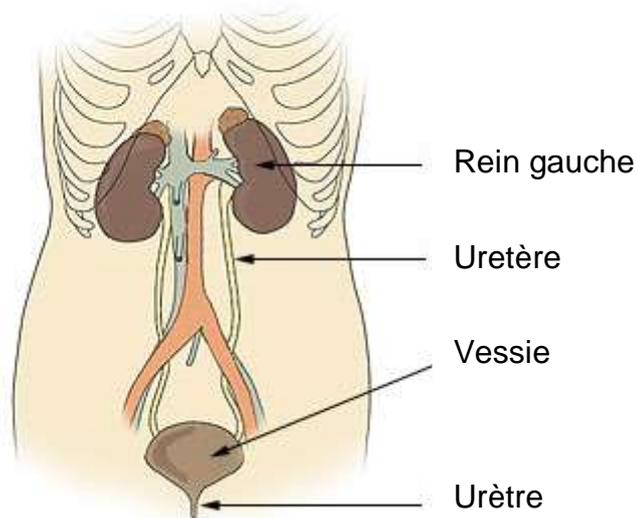


Figure 1 : schéma des voies urinaires.

## I.1. Rein.

Les reins ont pour fonction principale le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Pour cela, ils filtrent le plasma afin de le débarrasser de ses toxines qu'ils excréteront dans l'urine et renvoient les substances nécessaires : eau, minéraux et éléments nutritifs dans le sang. De plus, ils régulent le volume sanguin et règlent sa composition chimique.

Les reins ont aussi pour rôles de produire la rénine, enzyme régulant la pression artérielle et la fonction rénale, ainsi que l'érythropoïétine, hormone stimulant la formation des globules rouges dans la moelle rouge des os.

## I.2. Uretère.

Les uretères sont de minces et longs conduits rétro-péritonéaux. Leur longueur est de 25 cm environ et leur diamètre de 0,6 cm en moyenne. Les uretères sont au nombre de 2 : un pour chaque rein. Les uretères jouent un rôle actif dans le transport de l'urine des reins à la vessie.

## I.3. Vessie.

La vessie est sac musculaire lisse et rétractile dans lequel s'accumule temporairement l'urine entre les mictions. Chez la femme, elle est située devant le vagin et l'utérus.

Lorsqu'elle est vide ou qu'elle contient peu d'urine, la vessie est contractée et de forme pyramidale. Quand l'urine s'accumule, la vessie se dilate, prend une forme convexe et remonte dans la cavité abdominale. La vessie peut emmagasiner jusqu'à 300 mL d'urine sans que sa pression interne ne s'élève de façon significative.

## I.4. Urètre.

L'urètre est un conduit musculaire aux parois minces. Il va du col vésical au méat urinaire. Il a donc pour fonction de véhiculer l'urine hors de l'organisme.

Il existe des différences fondamentales entre l'urètre féminin et l'urètre masculin. En effet, longueur et fonctions de l'urètre varie en fonction du sexe.

Chez la femme, l'urètre mesure 3 à 4 cm de long environ. Il sert exclusivement à conduire l'urine de la vessie à l'extérieur de l'organisme. Il est fermement attaché à la paroi antérieure du vagin par du tissu conjonctif. Son orifice externe, le méat urétral est situé en avant de l'ouverture du vagin et en arrière du clitoris. L'urètre étant très court et son orifice proche de l'anus, les bactéries fécales y ont facilement accès.

Chez l'homme, l'urètre est beaucoup plus long puisqu'il mesure environ 20 cm. Son trajet est complexe puisqu'il passe par la prostate et le pénis. Outre le fait de véhiculer l'urine hors de l'organisme, il a pour autre fonction le transport du sperme hors de l'organisme. Il est donc à la fois conduit urinaire et génital sur la quasi-totalité de son trajet.

## II. PHYSIOLOGIE.

### II.1 Formation de l'urine.

Chaque rein renferme environ un million d'unités microscopiques appelées les néphrons. Le néphron est l'unité fonctionnelle des reins.

Le sang arrive dans les reins par l'artère rénale et pénètre dans le réseau de vaisseaux capillaires, appelées glomérules, du néphron. Le rôle du glomérule est de produire, dans la capsule de Bowman (structure entourant le glomérule), une urine très diluée, véritable filtrat du plasma sanguin. Cette urine primitive sort de la capsule de Bowman par le tube contourné distal. Durant ce cheminement dans les différents tubes du néphron, l'urine se concentre, par un mécanisme de différence de gradient de pression, en certains éléments essentiellement urée et protons. De plus certains éléments nécessaires à l'organisme sont réabsorbés et passent dans des vaisseaux capillaires entourant le néphron. L'urine initiale se transforme ainsi en urine définitive.

Cette urine circule ensuite dans le tube collecteur qui va s'ouvrir sur des calices mineurs. Ces derniers se regroupent en calices majeurs qui déversent l'urine dans le bassinnet. Le bassinnet ou pelvis rénal, en forme d'entonnoir aplati, communique avec l'uretère.

## II.2. Caractéristiques de l'urine.

### II.2.1. Caractéristiques physiques.

- Couleur.

Fraîchement émise, l'urine est claire, de couleur jaune due à l'urochrome, pigment résultant de la transformation de la bilirubine provenant de la destruction de l'hémoglobine. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de l'urine. L'urine sortant de la vessie est normalement stérile. Une urine trouble peut traduire une infection bactérienne de voies urinaires.

- Odeur.

L'urine fraîche est légèrement aromatique, tandis que l'urine que l'on laisse reposer dégage une odeur d'ammoniac due à la décomposition ou à la transformation des substances azotées par les bactéries qui contaminent l'urine à sa sortie de l'organisme.

- pH.

Le pH physiologique de l'urine est d'environ 6 mais peut varier entre 4.5 et 8 en fonction du métabolisme et du régime alimentaire.

### II.2.2. composition chimique.

L'urine est composée à 95 % d'eau et à 5% de solutés.

Les solutés principaux, par ordre décroissant de concentration, sont les suivants :

- l'urée provenant de la dégradation des acides aminés
- les ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ .
- la créatinine, métabolite de la créatine phosphate.
- l'acide urique, produit final du métabolisme des acides nucléiques.

Des ions calcium, magnésium et bicarbonates peuvent être présents en faibles quantités. Des valeurs anormalement élevées de ces constituants peuvent traduire un état pathologique.

La production d'énergie par le corps humain entraîne la création de déchets. Pour éviter que ces derniers ne s'accumulent dans les tissus, ils sont filtrés par le rein qui récupère les éléments sanguins nutritifs et élimine les particules nuisibles et inutiles dans l'urine. Produite de façon continue, l'urine est la principale voie d'excrétion des déchets du métabolisme de l'azote. Les excédents de sodium, potassium, calcium, magnésium, fer, sulfates, phosphates et bicarbonates sont également excrétés par l'urine.

### III. CYSTITE.

#### III.1 Définition (6).

Les termes d'infections urinaires (IU) basses et hautes longtemps utilisés sont aujourd'hui abandonnés. On distingue les IU en IU simples ou IU compliquées afin de prendre en compte les facteurs de risque de complication qui sont :

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...).
- une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...).
- un terrain physiologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme).

##### III.1.1. Les IU simples.

Les IU dites simples (IU sans facteurs de risques de complications) ne concernent que la femme jeune sans risques particuliers et la femme de plus de 65 ans sans comorbidité. Elles regroupent :

- les cystites aiguës simples.
- les pyélonéphrites aiguës simples.

La cystite récidivante correspond à la survenue d'au moins 4 épisodes de cystite aiguës simples par an. Le traitement de chaque cystite récidivante est le même qu'une cystite aiguë simple en veillant à ne pas utiliser toujours les mêmes molécules.

### III.1.2. Les IU compliquées.

Les IU compliquées (avec un ou plusieurs facteurs de risques) de complication regroupent :

- les cystites compliquées.
- les pyélonéphrites compliquées.
- les prostatites.

Par définition, les hommes ne peuvent avoir d'infections urinaires. Toute cystite survenant chez un homme doit être considérée et traitée comme une prostatite aiguë.

Le sujet âgé est le plus souvent arbitrairement défini par un âge supérieur à 65 ans. Cependant, bien plus que l'âge civil, c'est l'âge physiologique qu'il convient de prendre en compte. La cystite de la femme de plus de 65 ans n'ayant aucune comorbidité est donc à considérer et à traiter comme une cystite simple (Accord professionnel).

Les espèces bactériennes n'interviennent pas dans cette classification en IU simples ou IU compliquées. *Escherichia coli* reste toujours la bactérie la plus souvent isolée, toutes formes cliniques confondues et quels que soient l'âge et le sexe du patient.

Les colonisations urinaires (ou bactériuries asymptomatiques selon la terminologie classique encore très usitée notamment pour la femme enceinte) correspondent aux situations de portage, c'est-à-dire de présence de microorganismes (détectés lors d'un examen correctement réalisé) sans que ceux-ci ne génèrent de manifestations cliniques.

Le travail qui suit ne s'intéresse qu'aux cystites aiguës simples et ne concerne donc que les infections urinaires chez les femmes puisque une infection urinaire chez un homme est par définition toujours compliquée.

La cystite aigue simple est un terme qui comprend à la fois la colonisation microbienne asymptomatique de l'urine et l'infection symptomatique avec l'invasion microbienne et l'inflammation de la vessie. Les micro-organismes proliférants et les cellules inflammatoires présentes dans l'urine constituent la caractéristique de cette affection. Les principaux mécanismes de défense contre l'infection sont représentés par la dynamique du flux urinaire (vidange) et les propriétés anti-bactériennes de l'épithélium bordant l'appareil urinaire (urothélium).

### III.2. Epidémiologie.

De toutes les infections humaines bactériennes, celles affectant l'arbre urinaire se singularisent par leur grande fréquence et leur ambivalence.

Les infections urinaires sont, en effet, à l'origine de 3,5 millions de consultations par an. Les femmes sont majoritairement concernées par cette infection puisque les hommes ne représentent que très peu de cas. La cystite aigue simple par l'intermédiaire des cystites récidivantes représente 80 % de l'ensemble des infections urinaires : c'est de loin la plus fréquente.

Les cystites aiguës simples représentent un réel problème de santé publique du fait de leur fréquence : environ 50 % des femmes souffriront de cette infection au cours de leur vie. Le pic de survenue de cette infection se situe entre 20 et 30 ans.

Environ la moitié des infections nosocomiales proviennent de l'appareil urinaire, essentiellement en rapport avec la mise en place de cathéter urinaire et des procédures urologiques.

Les risques de cystites aiguës simples sont importants lors des premiers rapports sexuels, de la grossesse et de la ménopause.

Au cours de la grossesse, les infections de l'appareil urinaire sont les infections les plus fréquentes. Par ordre de fréquence décroissant se trouve : la bactériurie asymptomatique, la cystite aiguë simple et la pyélonéphrite aiguë simple. L'incidence globale des infections urinaires au 3<sup>ème</sup> mois de grossesse ne diffère pas de ce qui est observé chez les femmes non enceintes d'âge comparable mais ces infections exposent à des complications maternelles ou fœtales potentiellement graves.

La cystite aigue simple peut être isolée mais est très souvent récidivante. Parmi les femmes qui ont des cystites, une sur deux a des cystites récidivantes. Les perturbations engendrées dans la vie des femmes par cette pathologie sont réelles, leur impact étant davantage marqué dans la vie sociale, puis familiale et enfin dans la vie professionnelle.

### III.3. Physiopathologie.

Les surface épithéliales de l'appareil urinaire sont contiguës, s'étendant depuis le début du tube proximal jusqu'au méat urétral. En l'absence d'infection ces structures sont baignées dans un courant commun d'urine stérile. L'urine vésicale bien que stérile, est un milieu dans lequel la multiplication des germes est aisée et rapide. Le processus infectieux peut atteindre le rein, le pelvis rénal, les uretères, la vessie et l'urètre. Les bactéries sont de loin les micro-organismes infectants les plus fréquents.

#### III.3.1. voies de pénétration des bactéries.

La colonisation de l'appareil urinaire par des germes de la flore endogène ou exogène peut se faire de plusieurs façons :

- **par voie ascendante ou rétrograde** : c'est la voie habituelle. Les germes pénètrent dans l'urètre, arrivent à la vessie puis, en cas de reflux vésico-rénal, envahissent les voies urinaires hautes (uretères et rein). Ces bactéries proviennent de la flore cutanée, vaginale, périnéale ou fécale. L'infection peut aussi être d'origine iatrogène, lors de gestes invasifs (cathéters ou sondage urinaire).
- **Par voie sanguine** : les bactéries vont diffuser à partir d'un foyer infectieux existant et parviennent au rein ou à la vessie par voie sanguine. Cette voie représente moins de 10% des cas et se produit lors de lésion au niveau du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale.

- **Par voie lymphatique** : cette voie est contestée. Les germes intestinaux traverseraient les anastomoses entre colon et rein droit.

### III.4. facteurs favorisant le développement de bactéries.

#### III.4.1. facteurs liés aux bactéries.

- **Phénomène d'adhérence bactérienne** : certaines bactéries (*E.coli*, staphylocoques, corynébactéries, mycoplasmes) possèdent la propriété d'adhérer aux cellules du tractus urinaire. *E.coli*, bactérie la plus fréquemment rencontrée, possède à sa surface des pilis ou fimbriae, formations protéiques, codées par des plasmides, qui lui permettent de se fixer aux glycoprotéines ou aux glycolipides des cellules épithéliales.  
On différencie les pilis de type I qui reconnaissent les résidus du mannose (dit mannose dépendants) des pilis de type II qui reconnaissent les résidus digalactose (dit mannose indépendants). Ces pilis jouent un rôle très important dans le pouvoir pathogène des bactéries et notamment les pilis de type II qui sont essentiels à la colonisation des voies urinaires supérieures.
- **Productions d'enzymes** : certaines bactéries (*Proteus*, *Klebsiella*) possèdent une uréase qui métabolise l'urée en ammoniac. Ce phénomène entraîne une augmentation du pH, une précipitation d'ions normalement solubles (cristaux de phosphate ammoniac-magnésien) et une stase rénale qui favorise le développement microbien.
- **Productions de toxines** : ces toxines inhibent les synapses noradrénergiques des fibres musculaires lisses, ce qui entraîne une diminution du péristaltisme urétéral et une stase urinaire.
- **Cas des bactéries d'origine entérique à gram négatif** : les bactéries d'origine entérique à gram négatif s'adaptent à l'hypertonie de la vessie en captant des substances osmoprotectrices (bétaine, glycine et proline bétaine) existant dans l'urine.

### III.4.2. Facteurs liés au sujet.

#### III.4.2.1. Facteurs liés à l'anatomie et physiologie féminine.

La proximité du méat urétral et de l'anus favorise l'infection urinaire par les germes de la flore fécale. De plus, la brièveté de l'urètre facilite l'intrusion intravésicale de la flore microbienne colonisant normalement le périnée et l'urètre. L'ouverture de l'urètre lors de rapports sexuels favorise le passage des agents microbiens. Les menstruations sont aussi un facteur de risque. Enfin, les modifications hormonales pendant certaines périodes de la vie d'une femme (grossesse, ménopause) entraînent une certaine fragilité due à une modification du pH urinaire (cf. pH urinaire). Après la ménopause, l'atrophie de la muqueuse réduit les défenses naturelles et la diminution du taux d'oestrogènes augmente le risque de cystite.

#### III.4.2.2. L'âge.

La prévalence de bactériurie chez la personne âgée est de 10 % chez les hommes et de 20 % chez les femmes. Cette bactériurie disparaît souvent de façon spontanée, sans traitement. Les bactériuries asymptomatiques ne doivent pas être traitées, car aucun bénéfice n'a été démontré en terme de récurrence, de morbidité et/ou de mortalité (d'après les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps, juin 2008). Par contre, une infection symptomatique doit être traitée.

#### III.4.2.3. La présence de glycosurie.

Les urines contenant des petites quantités de sucre représentent un excellent milieu de culture pour les bactéries. C'est un des facteurs expliquant les complications infectieuses urinaires chez le diabétique. De plus, les diabétiques ont souvent une flore bactérienne de la peau et des muqueuses anormale.

#### III.4.2.4. Le pH urinaire.

Le pH urinaire est normalement acide. Chez la femme, le pH dépend en partie de son imprégnation oestrogénique. Plus le pH augmente et plus il favorise le développement des bactéries. Cette augmentation se rencontre chez la femme enceinte ou lors de la ménopause.

#### III.4.2.5. Facteurs liés au terrain.

La couche oestrogénodépendante de mucopolysaccharides recouvrant la muqueuse vulvo-vaginale empêche partiellement l'adhérence des colibacilles aux cellules uro-génitales. La comparaison des femmes sujettes aux infections urinaires et des témoins montre une différence majeure d'adhérence aux cellules vaginales des colibacilles de souches identiques. Le rôle des anticorps locaux est probablement important. En effet, leur présence à la surface des colibacilles urinaires diminue l'adhérence de ces derniers à la muqueuse vaginale. Les sécrétions vaginales des femmes ne présentant pas de cystites récidivantes possèdent très souvent des anticorps dirigés contre les principales espèces de colibacilles de leur intestin, ce qui est le cas de la moitié des femmes seulement sujettes aux infections urinaires. Enfin, la flore saprophyte valvulaire semble jouer un rôle protecteur.

#### III.4.2.6. Facteurs mécaniques.

Le nombre de bactérie dans la vessie double en 45 minutes. Pour éviter cette multiplication, la diurèse doit être abondante, les mictions fréquentes et il ne doit pas y avoir de résidu post-mictionnel. Toute stase urinaire (qui peut arriver pendant la grossesse, avec le port de jeans serrés, lors de gestes invasifs au niveau urinaire ou la présence de corps étrangers et à cause de tumeurs de la vessie) permet le développement de germes.

#### III.4.2.7. Facteurs histologiques.

Une lésion des muqueuses du tractus urinaire favorise la fixation du germe et son implantation. Un acte chirurgical ou endoscopique, la mise en place d'une sonde

urinaire, la présence de calculs ou de tumeurs, ou le simple déséquilibre de la flore endogène (hygiène douteuse ou utilisation de savons trop agressifs) peuvent provoquer ces lésions.

#### III.4.2.7. Certaines pathologies.

Les troubles digestifs comme la constipation, entraînent une stase fécale générant une fermentation intestinale anaérobie, d'où le risque de migration vers les voies urinaires toutes proches. En cas d'immunodépression, les infections urinaires comme les autres infections surviennent plus facilement.

#### III.4.2.8. Autres facteurs.

- les relations sexuelles : au cours d'un rapport sexuel, la pénétration de la verge dans le vagin peut entraîner une ouverture momentanée de l'urètre. Les bactéries présentes à l'entrée de l'orifice vaginal peuvent alors pénétrer dans la vessie.
- un reflux vagino-vésical.
- une succession de traitements antibiotiques est responsable d'un décapage de la flore intestinale et/ou vaginale.
- en cas d'hygiène défectueuse : l'absence d'hygiène peut être mise en cause mais le plus souvent le problème est l'excès d'hygiène. L'utilisation de savons désinfectants et de douches vaginales risque de détruire les bactéries saprophytes et favoriser la multiplication des bactéries les plus virulentes et résistantes.
- les apports hydriques insuffisants font qu'on urine moins souvent ce qui donne plus de temps aux bactéries pour se multiplier.
- les bains en baignoire ou piscine qui exposent au contact avec le maillot de bain mouillé, produits désinfectants et produits de bain parfois agressifs.
- le tabagisme.

### III.5. Description et fréquence des bactéries responsables des infections urinaires.

Les bactéries rencontrées dans les infections urinaires contractées en ville ou en milieu hospitalier sont les mêmes mais leur fréquence de responsabilité varie entre les deux milieux.

#### III.5.1. Principales bactéries responsables des infections urinaires.

##### III.5.1.1. Bacilles à gram négatif.

- **Entérobactéries :**

Elles sont responsables de la plupart des infections urinaires. On retrouve des germes de la flore commensale endogène et de la flore exogène. Ce sont des bacilles, dépourvus d'oxydase, aérobies-anaérobies facultatifs, cultivant sur milieux ordinaires.

*E.coli*, bactérie de la flore du tube digestif, est responsable de 85 à 90% des infections urinaires rencontrées en ville. Les *Proteus*, commensaux de la flore intestinale, représentent chez l'homme le 2<sup>ème</sup> agent responsable d'infection urinaire chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme en pratique de ville.

Le groupe KES (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), bactéries du milieu extérieur, sont responsables principalement d'infections contractées en milieu hospitalier. D'autres entérobactéries peuvent être occasionnellement rencontrées.

- **Pseudomonas.**

Ce sont des bacilles mobiles, aérobies stricts, possédant une oxydase. La bactérie la plus fréquemment isolée en milieu hospitalier est *Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique, germe opportuniste, responsable d'infections nosocomiales chez les patients immunodéprimés.

### III.5.1.2. Cocci à gram positif.

- **Staphylocoques.**

Ce sont des cocci, aérobies-anaérobies facultatifs, possédant une catalase, regroupés en amas, commensaux de la peau et des muqueuses. Parmi les staphylocoques, on distingue ceux à coagulase négative dont *Staphylococcus saprophytus*, *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*, et des staphylocoques à coagulase positive comme *S. aureus*.

- **Streptocoques.**

Ce sont des cocci regroupés en chaînette, aérobies-anaérobies facultatifs ne possédant pas de catalase. Ils peuvent être  $\alpha$  hémolytiques (hémolyse complète),  $\beta$  hémolytiques (hémolyse complète) ou non hémolytiques. Ce sont des bactéries commensales de la peau, des muqueuses et des voies génito-urinaires. Seize groupes sérologiques sont recensés (A, B, C,...) d'après la classification de Lancefield qui repose la nature du polysaccharide C, présent dans la paroi tissulaire. La majorité des streptocoques du groupe D est actuellement classée dans le genre *Enterococcus*. Au niveau urinaire, on rencontre essentiellement les streptocoques  $\beta$  hémolytiques du groupe B, le plus souvent dans des infections néonatales, et des entérocoques commensaux.

### III.5.1.3. Autres germes.

Des levures et des mycoplasmes peuvent également être responsables d'infections urinaires, notamment chez les patients immunodéprimés. Des mycobactéries responsables de la tuberculose pulmonaire dans un 1<sup>er</sup> temps peuvent entraîner, en l'absence de traitement, une infection rénale puis une insuffisance rénale.

### III.6. Symptomatologie de la cystite aigue simple.

La cystite aiguë simple est une maladie fréquente bénigne dans la plupart des cas. Les signes cliniques qui doivent alerter et faire penser à une cystite sont les suivants :

#### III.6.1. Une pollakiurie.

C'est le besoin impérieux de fréquentes mictions (plus de six fois par jour en moyenne). Elles sont peu abondantes, diurnes et/ou nocturnes. Une pollakiurie correspond à l'irritabilité du détrusor et du sphincter lisse qui ne supportent pas d'être mis en tension. Elle s'accompagne d'impétuosités sensitives, c'est-à-dire un besoin survenant par sensibilité exacerbée de la muqueuse, sans contraction anormale de la vessie. Ces impétuosités mictionnelles aboutissent parfois à des incontinences. L'infection urinaire est en effet un des facteurs réversibles de l'incontinence urinaire.

#### III.6.2. Des douleurs.

Entre deux mictions, elles sont vagues, localisées à l'hypogastre. Elles augmentent lorsque l'envie uriner survient, c'est-à-dire lors de la mise en tensions du détrusor et de la muqueuse vésicale. Ces douleurs, à type de brûlures et de spasmes, sont ressenties comme épigastriques et périnéales. Elles augmentent pendant la miction et atteignent leur paroxysme en fin de miction. Elles laissent ensuite des sensations de brûlures réalisant un tableau à fond douloureux plus ou moins permanent avec des paroxysmes mictionnels.

#### III.6.3. Une pyurie.

La pyurie correspond à la présence de pus dans les urines.

#### III.6.4. Une hématurie.

Ce n'est pas toujours le cas. Elle est souvent sans gravité particulière. Cependant, une cystoscopie doit être réalisée à distance de l'épisode infectieux afin d'écartier tout risque de lésion ou tumeur vésicale (notamment chez les grosses fumeuses).

#### III.6.5. Une absence de fièvre.

La cystite aiguë simple ne s'accompagne pas de fièvre dépassant 38°C.

#### III.6.6. Absence de douleurs lombaires.

### III.7. Diagnostic de cystite aiguë simple.

#### III.7.1. Examen clinique.

L'examen clinique comprend :

- Un interrogatoire.
- Une palpation de l'abdomen et des fosses lombaires.
- Une inspection de la vulve et du périnée.
- Un examen au spéculum.
- Un toucher vaginal.

#### III.7.2. Exploration.

Le diagnostic de cystite aiguë simple ne nécessite pas d'examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Les signes fonctionnels, l'aspect des urines et l'utilisation de bandelettes urinaires suffisent pour poser le diagnostic. En cas de récurrence, d'autres examens peuvent être réalisés comme l'ECBU. D'autres examens complémentaires existent mais ne sont effectués que dans des circonstances bien précises.

### III.7.2.1. Examen macroscopique des urines fraîchement émises.

On surveille l'aspect des urines et la présence de sang qui sont éléments en faveur d'une cystite.

### III.7.2.2. A l'aide de bandelettes réactives.

Ce test peut être réalisé aussi bien au cabinet du médecin que dans un centre de médecine préventive. Le dépistage biologique d'une cystite et d'une infection urinaire en général, repose, dans un premier temps, sur la recherche des nitrites urinaires (témoin de la présence de germes dans l'urine), de leucocytes (témoin de l'inflammation de la vessie) et d'hématies. Cette recherche se fait à l'aide de bandelettes urinaires. La sensibilité de ce test est maximale sur les urines matinales qui sont les plus concentrées.

**La détection des nitrites** est basée sur la transformation des nitrates en nitrites par des espèces bactériennes possédant une nitrate réductase, ce qui est le cas de la plupart des bactéries à gram négatif. La recherche de *Staphylococcus saprophyticus* ne peut s'effectuer par ce test car cette souche ne réduit pas les nitrites en nitrates. La présence de vitamine C ou un pH inférieur à 6 peuvent donner des résultats faussement négatifs. Les résultats faussement positifs sont rares mais peuvent se produire lors d'un apport exogène de nitrites en relation avec l'activité professionnelle des patientes (manipulation d'engrais par exemple).

**La recherche des leucocytes** repose sur leur activité estérasique. Cette réaction enzymatique s'effectue à température ambiante et sa lecture se fait en deux minutes. La détection se réalise dès le seuil pathologique qui est de supérieur à 10 leucocytes par mm<sup>3</sup>.

Le dépistage par bandelettes est une bonne méthode car elle comporte peu de faux négatifs : sa sensibilité est de 95 % et sa spécificité de 75 %. Sa valeur prédictive négative est bonne puisque de 98 % tandis que sa valeur prédictive positive est de 30 à 40 % seulement.

Une infection urinaire est suspectée à partir d'examen de l'aspect macroscopique des urines fraîchement émises et des données de la réaction nitrites-leucocytes. En présence d'urines claires et limpides, une infection urinaire est peu probable. Si en outre, la recherche des nitrites et des leucocytes est négative, la

pratique d'un ECBU est inutile. Si le test est positif, un traitement peut être entamé tout de suite puisque 9 fois sur 10 la bactérie en cause est la même : *E.coli*. Cependant, certains cas particuliers nécessitent un ECBU : femme enceinte, présence de fièvre, enfant, récurrence...

### III.7.2.3. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

Il peut être réalisé avant de mettre en place le traitement en vue de réaliser un antibiogramme ou après le traitement pour vérifier l'éradication de la bactérie. Dans le cadre de la cystite aiguë simple, ce diagnostic repose sur la clinique et le dépistage par bandelette urinaire. L'ECBU n'est utile chez la femme que pendant la grossesse et lors de cystites récurrentes et dans tous les cas chez l'homme, l'enfant et les infections nosocomiales.

Les urines doivent être recueillies lors de la première miction matinale car elles doivent avoir stagné au moins 4 heures dans la vessie. Ce recueil doit être précédé d'une toilette intime soignée incluant 2 savonnages suivis d'un rinçage à l'eau. Les urines sont recueillies de façon aseptique dans un flacon stérile à large ouverture, par la méthode du milieu de jet afin d'éliminer une partie des germes présents à l'extrémité de l'urètre.

L'ECBU doit être réalisé dans les 4 heures suivant le recueil des urines ou sinon l'urine doit être conservée au réfrigérateur afin d'éviter la multiplication des germes.

L'étude des urines doit comporter une numération des leucocytes ainsi qu'une numération des colonies de bactéries. La leucocyturie est appréciée par comptage à l'hémocytomètre. Une valeur supérieure à  $10^4$  leucocytes par mL d'urine est pathologique. La présence de leucocytes en nombre significatif est indispensable pour affirmer une infection de l'appareil urinaire. Leur absence écarte une inflammation.

La numération bactérienne est obtenue en déposant l'urine pure ou diluée sur une gélose et en dénombrant les colonies observées sur la boîte après quelques heures de culture ; une valeur supérieure à  $10^5$  colibacilles est pathologique. L'examen peut, cependant, mettre en évidence des germes d'autre nature, n'étant pas des saprophytes normaux de l'orifice urétral ; dans ce cas là, le diagnostic d'infection urinaire peut alors, en l'absence de souillure fécale, être retenu.

En l'absence de leucocyturie, la présence de germes, et notamment de plusieurs souches, est dans la plupart des cas le résultat d'une souillure au moment du recueil.

Tous ces éléments s'avèrent exacts dans la majorité des cas. Cependant, il existe toujours des cas exceptionnels. Il arrive qu'au début d'une cystite on retrouve un nombre non pathologique de colonies de colibacilles. De même, une leucocyturie abondante (supérieure à 20000/mL) peut être d'origine vaginale. On peut aussi retrouver des leucocytes dans l'urine sans germes après un traitement antibiotique.

#### III.7.2.4. Critères biologiques.

Lors d'une cystite, la valeur de la vitesse de sédimentation et celle de la protéine C réactive sont normales. Ces critères sont un des éléments permettant de faire le diagnostic différentiel des cystites et des infections urinaires avec invasion tissulaire.

#### III.7.2.5. Antibiogramme.

Il permet d'étudier la sensibilité des bactéries, cultivées sur gélose, aux différents antibiotiques disponibles sur le marché. Pour affiner cette étude, il est possible, à partir de dilutions successives, de déterminer la concentration minimale inhibitrice du médicament sur le germe. Les données de l'antibiogramme ne sont pas attendues pour débiter le traitement, mais peuvent l'orienter différemment si le résultat montre que l'antibiotique choisi n'est pas approprié. Il est surtout réalisé en cas de cystite chez la femme enceinte, ou lorsque l'ECBU est positif.

#### III.7.3. Questions à poser dans la pratique officinale.

A l'officine, le pharmacien doit s'assurer que la patiente souffre bien d'une cystite aigue simple avant de proposer un conseil. Pour cela, il doit procéder à l'interrogatoire suivant :

- Quels sont les symptômes observés ? Le pharmacien doit vérifier que les manifestations correspondent bien à une cystite aigue simple (pollakurie, dysurie, douleurs et brûlures urinaires...).

- Avez-vous de la fièvre ou des douleurs dorsales ? Ces symptômes sont les signes d'une infection urinaire compliquée et nécessitent une consultation médicale.
- Depuis quand êtes-vous gênée ? Le pharmacien ne prend en charge que les cystites débutantes (inférieure à 24 heures).
- Etes-vous sujette aux cystites ? A quelles fréquences ? le pharmacien ne prend pas en charge le traitement des cystites aiguës récidivantes mais peut en revanche proposer un traitement préventif.
- Etes-vous enceinte ? En cas de grossesse, la consultation médicale doit être systématique.

### III.8. Complications.

Une cystite aiguë simple non ou mal traitée peut entraîner des complications telles que pyélonéphrite ascendante, péricystite, abcès de la paroi vésicale et jusqu'à l'insuffisance rénale chronique.

La récurrence d'une cystite aiguë simple est assez fréquente dans les 2 ans qui suivent.

Les cystites récidivantes ont des répercussions néfastes sur la vie quotidienne des patientes. On constate un taux d'absentéisme plus important au travail chez les femmes atteintes de cette pathologie.

Pendant la grossesse, les infections asymptomatiques ne sont pas plus fréquentes mais les cystites aiguës simples sont 3 fois plus fréquentes. Elles nécessitent impérativement un diagnostic et un traitement précoce en raison des risques provoqués par l'infection urinaire maternelle :

- Pour l'enfant :
- hypotrophie fœtale,
  - naissance prématurée,
  - infection néonatale,
  - décès.

- Pour la mère :
- pyélonéphrite,
  - septicémie à colibacille.

### III.9. Traitement d'une cystite aigue simple.

#### III.9.1. Conseils hygiéno-diététiques.

##### III.9.1.1. Boire afin d'éliminer.

- Augmenter les apports hydriques (2 litres d'eau par jour).
- Uriner fréquemment. Les mictions doivent être complètes, régulières, et nombreuses (au moins 4 à 5 fois par jour). Il ne faut pas absolument pas se retenir.

##### III.9.1.2. Hygiène rigoureuse.

- Effectuer régulièrement mais pas plus d'une fois par jour une toilette intime à l'eau et à l'aide d'un savon au pH physiologique spécifique pour la toilette intime.
- La toilette périnéale doit toujours s'effectuer d'avant en arrière.
- Limiter l'utilisation des pantalons et des collants trop serrés ainsi que les sous-vêtements en synthétique pour éviter le risque de macération et favoriser le port de sous-vêtements en coton et des vêtements amples.
- ne pas laisser sécher sur soi un maillot de bain mouillé pour éviter la macération périnéale.
- Eviter le port des diaphragmes et spermicides.
- La ménopause entraîne une sécheresse vaginale et une alcalinisation de l'épithélium favorisant les infections. L'utilisation d'oestrogènes à action trophique limite ce problème.
- Toujours uriner après un rapport sexuel.

##### III.9.1.3. Surveiller son alimentation.

- Réguler le transit intestinal : la constipation est un facteur favorisant les infections urinaires tout comme les diarrhées.

- La consommation de tomate, orange pamplemousse, citron... rend les urines acides ce qui favorise l'équilibre de la flore vaginale.
- Eviter le vin blanc, le champagne et les épices qui au contraire, alcalinisent les urines.
- Le raisin, la prune et la mangue permettent d'augmenter le volume des urines.

### III.9.2. Le traitement allopathique des cystites aiguës simples (6).

Le traitement probabiliste recommandé est (Accord professionnel) :

- en 1ère intention : fosfomycine trométamol, en dose unique (Grade A) ;
- en 2ème intention (*par ordre alphabétique*) :
  - nitrofurantoïne, pendant 5 jours (Grade A),
  - ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine), en dose unique ou pendant 3 jours (Grade A).

La fosfomycine trométamol est privilégiée en 1ère intention afin de préserver la classe des fluoroquinolones, tandis que la nitrofurantoïne ne se prête pas aux traitements courts.

Pour la 2ème intention, le choix entre nitrofurantoïne et fluoroquinolone peut être guidé par les antécédents d'exposition aux antibiotiques du sujet (risque aggravé de résistance aux fluoroquinolones en cas de prise d'une molécule de la famille des quinolones dans les 6 mois précédents, quelle qu'en ait été l'indication) et les possibilités d'observance thérapeutique.

La fosfomycine trométamol et les fluoroquinolones en monodose étant peu actives vis-à-vis de *Staphylococcus saprophyticus*, il est proposé en cas de suspicion d'infection à cette bactérie (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) de privilégier soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours, soit une fluoroquinolone pendant 3 jours (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) (Accord professionnel).

Parmi les fluoroquinolones validées par une AMM, la péfloxacine a été exclue du choix en raison d'un risque aggravé de tendinopathies, même en traitement court. Les quinolones de 1ère génération (acide pipémidique, acide nalidixique, fluméquine) n'ont plus de place dans le traitement des IU (Accord professionnel).

En raison du niveau de résistance bactérienne, les antibiotiques suivants ne sont plus recommandés comme traitement probabiliste des cystites aiguës simples

(Grade A) : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 1ère génération, céphalosporines de 2ème génération, pivmecillinam, sulfaméthoxazole-triméthoprime.

### III.9.3. Intérêt du traitement phytothérapeutique des cystites aiguës simples.

L'introduction des antibiotiques dans le traitement des maladies infectieuses des voies urinaires a représenté un progrès considérable. Les traitements antibiotiques des cystites aiguës simples sont bien codifiés et permettent d'éviter les complications. Cependant, malgré les efforts récents menés pour diminuer les prescriptions d'antibiotiques (17.7 millions de prescriptions d'antibiotiques évitée entre 2002 et 2006), leur consommation reste trop importante en France. En effet, le développement de résistances bactériennes est favorisé par l'excès de consommation d'antibiotiques. La proportion de pneumocoques résistants à la pénicilline G et à l'érythromycine se situait ainsi, en France, en 2004, à respectivement pour chaque molécule 38 % et 42 % contre une moyenne européenne de 10 % et 18 %. Face aux risques croissants d'échecs thérapeutiques, l'utilisation de la phytothérapie peut-être une alternative aux antibiotiques dans des cas précis. Ainsi, lors d'épisodes de cystites récidivantes, un traitement phytothérapeutique préventif ou à utiliser dès les 1<sup>ers</sup> symptômes permet d'éviter l'utilisation d'antibiotiques dans un certain nombre de cas. Quelle place peut occuper la busserole (*Artostaphylos uva-ursi* L.) et la canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) dans le traitement de ces cystites aiguës simples ?

# **2 ème partie : La busserole et la canneberge.**

# 1. LA BUSSESOLE.

Nom latin : *Arctostaphylos uva-ursi* L.

Famille : ERICACEES

Nom commun : raisin d'ours (signification en français du mélange grec- latin de la dénomination scientifique de la plante).

La busserole était déjà répertoriée dans un herbier gallois du XIII<sup>ème</sup> siècle pour ses vertus sur le tractus urinaire. Mais ses premières lettres de noblesse lui furent données par des médecins de l'école de Montpellier au XVI<sup>ème</sup> siècle. Ils utilisaient les feuilles pulvérisées afin de lutter contre les infections et calculs urinaires et dans les troubles de la diurèse. Les amérindiens faisaient infuser les tiges et les feuilles pour diminuer les maux de tête et soigner le scorbut.

Elle fut introduite dans la pharmacopée londonienne en 1788 comme désinfectant des voies urinaires et dissolvant des calculs (7).

La feuille séchée de Busserole est inscrite à la pharmacopée française 10<sup>ème</sup> édition et à la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition.

## I. DESCRIPTION BOTANIQUE.

Cette Ericacée comme la plupart des espèces de cette famille, pousse sur les terrains siliceux. Elle se retrouve surtout, dans les sous-bois et les régions montagneuses tempérées de l'hémisphère nord, son domaine s'étendant dans le nord jusqu'à l'arctique et plus rarement jusqu'aux montagnes de l'Europe méridionale et au Caucase. Elle pousse surtout dans des zones humides, de préférence dans les broussailles, les tourbières et les prairies. La figure 2 montre un buisson de busserole.



Figure 2: buisson de busserole avec ses baies (d'après phytothérapie des voies urinaires d'O. GROVEL).

La Busserole est un petit arbuste, toujours vert, d'une trentaine de centimètres, évoluant spontanément en de vastes coussins. Les feuilles sont ovales, persistantes, avec une face supérieure vert foncé et une face inférieure plus claire.

Elle fleurit de mai à juin donnant naissance à de petites grappes de 3 à 12 fleurs blanches, très nectarifères, formant des petites clochettes suspendus. La figure 3 représente la fleur de la busserole.



Figure 3 : fleur de la busserole (d'après phytothérapie des voies urinaires d'O. GROVEL).

Les fleurs ont une taille d'environ 5 à 6 millimètres. La corolle, caduque, de couleur blanc-rosé est en forme de grelot. Le calice est persistant. Les étamines à anthères pourpres portent de longs appendices dorsaux.

Le fruit est une baie globuleuse de 6 à 8 millimètres, rouge vif, contenant 5 noyaux monospermes. Elles sont comestibles avec une saveur âpre (astringentes et légèrement amères) et apparaissent sous forme de grappe à la fin de l'été.



Figure 4 : baies de busserole (d'après phytothérapie des voies urinaires d'O. GROVEL).

## II. DROGUE (8).

On utilise les **feuilles** les plus jeunes pour leurs propriétés astringentes, diurétiques et décongestionnantes.

D'après la pharmacopée européenne (6<sup>ème</sup> édition ), on utilise la feuille entière ou fragmentée, séchée, contenant au minimum 7,0 pour cent d'arbutoside anhydre, calculés par rapport à la drogue desséchée.

La récolte est possible tout au long de l'année mais se fait de préférence au printemps et en été dans la nature. Des tentatives de culture ont jusqu'à présent échoué pour des raisons économiques car la plantation nécessite des boutures enracinées dont la préparation est assez onéreuse. Pour cette raison la drogue est importée, principalement de pays Scandinave et de Russie.

La drogue peut se conserver 2 ans à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les feuilles de la busserole sont alternes, persistantes, épaisses, coriaces, entières, spatulées au sommet et atténuée à la base. Elles ont une généralement

une longueur de 7 à 30 mm et une largeur de 5 à 12 mm ; le limbe est vert foncé brillant sur la partie supérieure et vert plus clair sur la face inférieure.

La feuille de la busserole a un bord lisse, partiellement recourbé ainsi que des nervures distinctes finement réticulées et nettement visible sur les deux faces. La face supérieure est marquée de veinules creuses, leur conférant un aspect chagriné. Les très jeunes feuilles sont pubescentes sur les bords tandis que la feuille âgée est glabre.

L'examen microscopique de la poudre révèle un épiderme à cellules polygonales recouvert d'une cuticule épaisse et lisse.

Les falsifications par les feuilles de *Buxus sempervirens* L. (Buis), de divers Ericacées (*Vaccinium vitis-idaea* L. ; airelle rouge ; et *Vaccinium uliginosum* L. ; airelle des marais) sont fréquentes. Aussi la pharmacopée demande de vérifier l'absence de ces feuilles par des examens macroscopiques et microscopiques.

### III. PRINCIPES ACTIFS.

L'activité de la drogue est attribuée à des hétérosides phénoliques dont le composé majeur est l'arbutine (aussi appelé arbutoside, figure 5), un monoglucoside hydroquinonique. La teneur habituelle en arbutoside est comprise entre 5 et 15 % et varie en fonction de l'âge, de l'origine géographique et du mode de séchage des feuilles. La figure 5 représente la formule chimique de l'arbutoside et la figure 6 celle de l'hydroquinone.

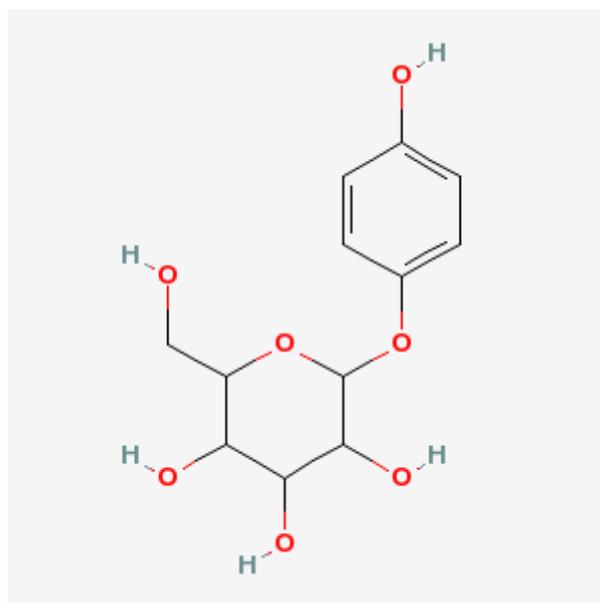


Figure 5: arbutoside (d'après <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gr/>).

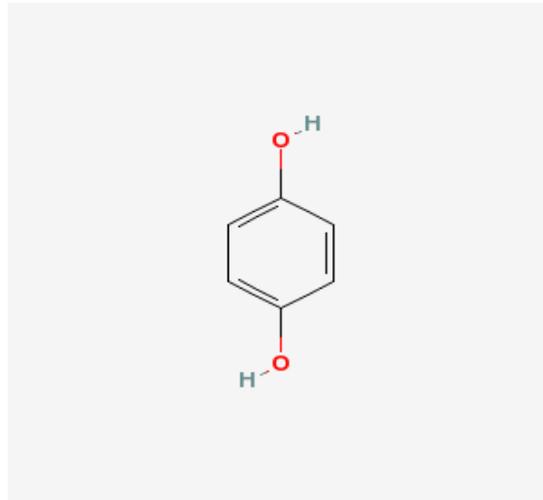


Figure 6: hydroquinone (d'après <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gr/>).

La métabolisation de l'arbutoside est résumée par la figure 7 :

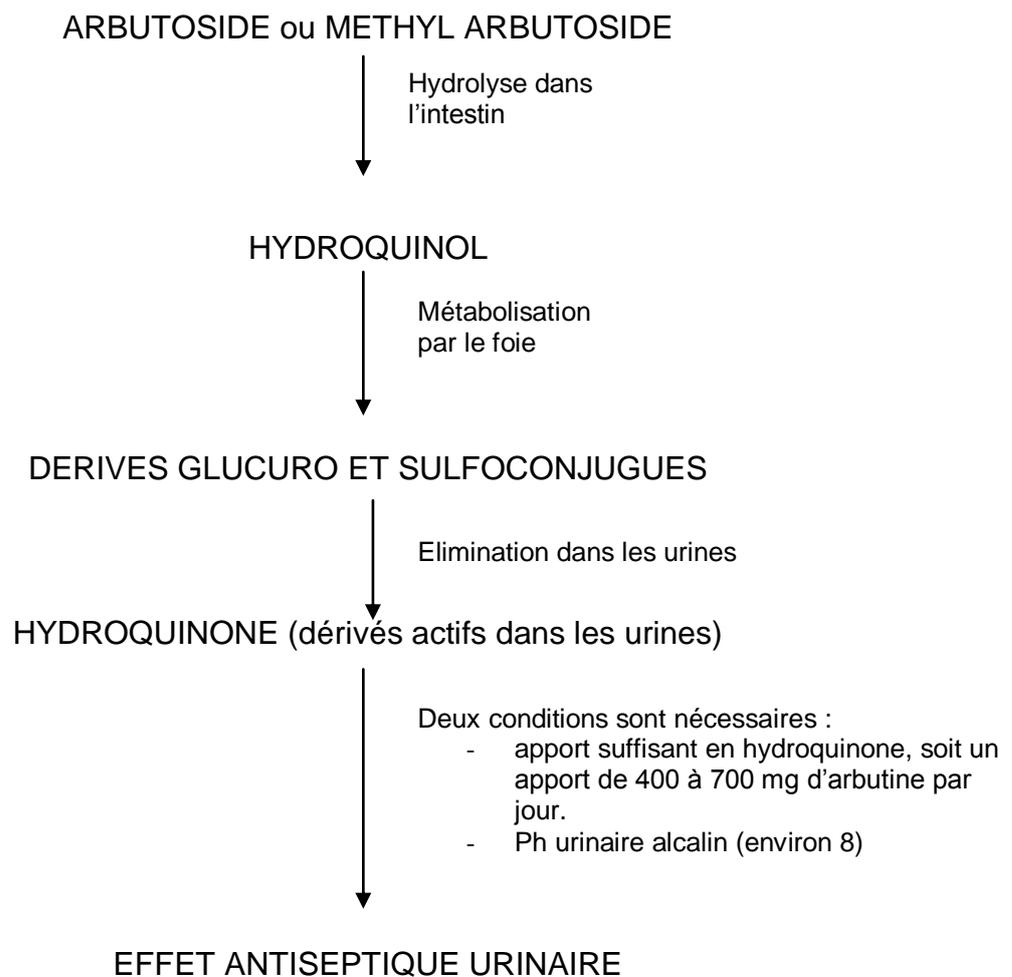


Figure 7 : la métabolisation de l'arbutoside.

L'arbutoside est un  $\beta$ -D-glucopyranoside de l'hydroquinone. Il est hydrolysé dans l'organisme par les bactéries intestinales. Les produits de cette réaction sont une molécule de glucose et un diphenol nommé hydroquinol. Ce dernier, instable, s'oxyde immédiatement en hydroquinone. Des études chez le rat ont permis de mesurer différents paramètres dont ceux de l'élimination. Après glucuro et sulfuconjugaison, cette molécule est excrétée dans les urines à 92 %. Cette élimination a lieu entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour suivant l'administration.

La drogue doit contenir, d'après la pharmacopée, 8 % au minimum d'Arbutoside. Le dosage comprend une extraction aqueuse des hétérosides phénoliques, la formation d'une quinone-méthyle par réaction de l'hydroquinone (formé en milieu alcalin oxydant) avec l'aminopyrazolone et l'appréciation colorimétrique de la quinone-méthyle après l'avoir extraite par le chloroforme.

Les feuilles de la Busserole renferment d'autres hétérosides phénoliques comme la méthylarbutoside, du Picéoside, de l'hydroquinone et de la méthylhydroquinone sous forme libre. Les tanins, présents en quantités importantes dans cette plante, stabilisent l'arbutoside en évitant leur dégradation en hydroquinone libre.

On retrouve également :

- De l'acide gallique libre, des esters galliques de l'Arbutoside avec d'autres acides phénoliques.
- Des tanins galliques et catéchiques dont la teneur dépasse rarement 10 %. Ce sont des dérivés du pentagalloylglucose.
- Des flavonoïdes comme l'hypéroside mais aussi d'autres hétérosides du quercétol, du kaempférol et de la myricétine.
- Des triterpènes comme l'acide ursolique et l'uvaol.
- Des hétérosides iridoïques : monotropéoside.
- Des bases puriques : allantoïnes.

## IV. PROPRIETES THERAPEUTIQUES ET MECANISMES D'ACTION.

Les préparations à base de feuilles de Busserole possèdent des propriétés antibactérienne *in vitro* vis-à-vis des germes suivants : *Proteus vulgaris*, *Echerichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus faecalis*, certaines souches de *Streptococcus* ainsi que de *Candida albicans*.

L'effet antibactérien est attribué à l'hydroquinone qui a une action bactériostatique. L'Hydroquinone, libérée à partir de l'Arbutoside par hydrolyse du glucoside et oxydation immédiate, est excrétée dans les urines sous formes glycuco et sulfoconjuguée. La concentration maximale en Hydroquinone dans les urines est atteinte 6 heures après l'administration (représentant entre 70 et 75 % de la dose administrée) et se prolonge durant 24 heures. L'activité maximale est donc atteinte 6 heures après l'ingestion de Busserole.

L'activité antibactérienne de l'Hydroquinone est étroitement liée au pH des urines. L'alcalinisation des urines permet de dissocier les esters formés ; ainsi l'action antibactérienne est obtenue dans des urines à pH 8 alors qu'aucune action n'est décelée dans des urines à pH 6. Des urines alcalines sont donc indispensables pour obtenir l'activité antibactérienne de l'Hydroquinone.

La concentration urinaire en hydroquinone doit être supérieure 60 µg/mL ce qui correspond à des apports de 400 à 700 mg d'Arbutoside par jour.

En dehors de l'Arbutoside, les acides phénoliques et le Picéoside peuvent également développer un effet antibactérien qui a été mis en évidence *in vitro*.

En plus de son action antibactérienne, la Busserole présente des propriétés diurétiques. Cette action sur le rein soutient et renforce l'activité de détoxification.

L'acide gallique protège lui, l'Arbutoside de l'hydrolyse dans le milieu gastro-intestinal jusqu'à ce qu'il soit absorbé. De plus, les tanins participent à la stabilité chimique des hétérosides lors du séchage. Enfin les flavonoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires.

## **La busserole possède donc des propriétés :**

- Antiseptique à tropisme urinaire du à la présence d'arbutoside et de méthylarbutoside.
- Diurétique
- Astringente due à la présence de tanins.
- La busserole aurait aussi des propriétés cicatrisantes grâce aux tanins et à l'Allantoïne.

## **V. INDICATIONS.**

Les médicaments à base de Busserole sous forme *per os* peuvent être utilisés, d'après les cahiers de l'agence 1998, pour favoriser l'élimination rénale de l'eau et comme adjuvants des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins. L'AFSSAPS ne reconnaît donc à la Busserole aucune vertu antibactérienne mais uniquement diurétique. Cependant, la busserole est utilisée dans de nombreuses spécialités en France comme antiseptique urinaire lors d'épisodes de cystites aiguës simples. L'utilisation de la busserole lors d'un épisode de cystite récidivante peut être complémentaire à une antibiothérapie. Le traitement par la busserole peut être instauré rapidement dès les 1<sup>ers</sup> symptômes (avant une consultation chez le médecin qui prendra plus de temps). Du fait de son activité antiseptique urinaire, la busserole est la plante de 1<sup>er</sup> choix à utiliser dès les 1<sup>ers</sup> symptômes lors d'épisode de cystite aiguë simple ou récidivante.

## **VI. TOXICITE.**

La busserole renferme un précurseur de l'hydroquinone, l'Arbutoside. Or l'hydroquinone est faiblement myéloclastogénique sur le "test au micronucleus" effectué chez la souris après administration orale d'une dose toxique de 200mg /kg et est toxique à forte doses. De plus l'Arbutoside est aussi tératogène. L'utilisation de la Busserole selon la monographie de la Commission Européenne correspond à

l'ingestion journalière de 400 à 850 mg par jour d'Hydroquinone. Il semble que la consommation quotidienne de 300 à 500 mg de cette quinone n'induit pas d'altérations sanguines et urinaires observables (7). Cependant, aucun travail spécifique sur la toxicité et la cancérogénicité de la plante et de ses préparations n'a été réalisé. Le manque de certitude absolue sur l'innocuité de l'Hydroquinone conduit à surveiller et limiter l'utilisation de la Busserole et de son nombre de cure par an : 5 maximum.

## VII. EFFETS INDESIRABLES.

En raison de la quantité importante de tanins, la Busserole peut être responsable de nausées et vomissements, notamment chez les enfants et les patients aux muqueuses stomacales fragiles. Une dose d'Hydroquinone supérieure aux doses recommandées peut provoquer des spasmes intestinaux, une légère hypotension et même des troubles de l'électroencéphalogramme. On note parfois une coloration brun vert des urines sans signification clinique.

## VIII. CONTRE INDICATIONS.

En clinique, aucune malformation ni effet foetotoxique particulier n'a été, à ce jour, rapporté. Cependant, le manque de connaissance sur l'utilisation de la busserole pendant la grossesse et les possibles effets tératogènes de l'arbutoside pousse à contre indiquer l'utilisation de la busserole pendant la grossesse.

En raison de l'absence de données sur le passage dans le lait maternel de des principes actifs de la busserole, l'utilisation de celle est à éviter pendant l'allaitement. Par mesure de précaution, l'utilisation est aussi contre indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.

Enfin, du fait des propriétés diurétiques de la busserole, l'utilisation de celle-ci est contre indiquée chez les patients insuffisants rénaux.

## IX. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

Les préparations à base de busserole ne doivent pas être administrées conjointement à des médicaments (ou des aliments) acidifiants les urines pour éviter de diminuer l'effet antibactérien de busserole.

## X. PREPARATIONS.

La busserole peut s'utiliser sous forme de décoctions. On met en présence 150 mL d'eau bouillante avec 2,5 g de drogue finement coupée ou grossièrement pulvérisée (2,5 g de drogue correspondent à une cuillère à café) avant de filtrer.

Une macération durant 6 à 12 heures peut aussi être préparée à froid (avec les mêmes quantités d'eau et de drogue que dans la décoction). Cette macération contient la même quantité d'Arbutoside mais présente l'avantage d'être beaucoup moins concentrée en tanins ce qui rend son utilisation préférable si les tanins sont mal supportés. Dans les deux modes de préparation, on conseille de boire 3 à 4 tasses de 150 ml par jour ce qui correspond à l'apport des 400 à 800mg d'Arbutoside recommandés afin d'obtenir une dose efficace.

## XI. EXEMPLES DE SPECIALITES EXISTANTES ET CARACTERISTIQUES.

La busserole existe aussi sous forme de spécialités, seule ou en association et sous différentes formes galéniques (gélules et ampoules).

- ARKOGELULE BUSSEROLE® : flacon de 45 gélules (spécialité avec AMM).

-Composition : chaque gélule contient 350 mg de poudre de feuille de Busserole titrée à 8 % en Arbutine.

-Posologie recommandée : 2 gélules 2 fois par jour, à prendre au moment des repas, pouvant être porté à 5 gélules par jour si nécessaire.

-Allégations : désagréments urinaires.



- ELUSANES BUSSESOLE<sup>®</sup> : flacon de 30 gélules (spécialité avec AMM).

-Composition : 200 mg d'extrait aqueux sec sur maltodextrine.

-Posologie recommandée : une gélule 3 fois par jour.

-Allégations : traitement d'appoint des troubles urinaires bénins.

- UROPHYTUM<sup>®</sup> par les laboratoires ARKOMEDIKA : étui de 30 gélules, sous plaquettes thermoformées (spécialité avec AMM).

-Composition : 185 mg de busserole avec 185 mg de buchu par gélules.

-Posologie recommandée : 3 gélules par jour et jusqu'à 6 par jour si nécessaire.

- UROMIL<sup>®</sup> par les laboratoires IPRAD (spécialités avec AMM).

-Composition : 100 mg de busserole sous forme d'extrait aqueux sec de feuille et 100 mg de thé vert sous forme d'extrait aqueux sec par gélule.

-Posologie recommandée : 2 comprimés 3 fois par jour.

- PHYTOFLUIDE<sup>®</sup> par le laboratoire ARKOMEDIKA : boîte 20 ampoules (compléments alimentaires).

-Composition : 375 mg d'extrait aqueux de feuille de busserole, 375 mg d'extrait aqueux de fleur de bruyère, 375 mg d'extrait aqueux de racine d'ortie, 375 mg d'extrait aqueux de feuille de bouleaux.

-Posologie et allégations: une ampoule par jour afin d'améliorer son confort urinaire.

Certains produits commercialisés contenant de la busserole sont des médicaments (donc avec une AMM) et d'autres des compléments alimentaires. Les allégations respectent l'avis de l'Afssa. En revanche, les posologies recommandées ne permettent pas l'apport des 400 à 800 mg d'arbutoside par jour nécessaire à la busserole pour être active (dose recommandée par la pharmacopée). Par exemple,

pour ARKOGELULE BUSSEROLE<sup>®</sup>, la posologie théorique pour apporter entre 400 et 800 mg d'arbutoside par jour se situe entre 15 gélules (420 mg d'Arbutoside) et 28 gélules (784 mg d'Arbutoside). Ces faibles posologies recommandées s'expliquent sûrement par le principe de précautions appliqué par les laboratoires.

## X. RECOMMANDATIONS.

La busserole n'est active que si les urines sont alcalines. On conseille donc l'administration concomitante de trois cuillères à soupe de bicarbonate de sodium par jour. De plus, la consommation de fruits frais et légumes verts et la limitation au maximum des apports de viande, laitages et charcuterie favorisent cette alcalinisation.

La durée de traitement ne doit pas dépasser une semaine et du fait du manque d'information sur l'innocuité de la Busserole, on limite le nombre de cure à 5 par an.

En résumé, la busserole, du fait de ses propriétés antiseptiques urinaires liées à l'hydroquinone, est le traitement phytothérapeutique de 1<sup>er</sup> choix pour traiter les cystites aiguës simples. Pour cela, elle doit être utilisée dès le début des symptômes. De plus, elle possède une action bactériostatique avec un spectre d'activité large, et un effet maximal 6 heures après son ingestion. Les apports nécessaires à l'efficacité de la busserole sont de 400 à 800mg d'arbutoside par jour. La prise concomitante de bicarbonate de sodium augmente son activité.

Plusieurs possibilités s'offrent aux consommateurs de busserole : il peut la préparer lui-même par décoction des feuilles ou utiliser des spécialités commercialisées.

## **2. LA CANNEBERGE (7).**

Nom latin : *Vaccinium macrocarpon* L.

Sous classe : *Dillenidae*

Groupe : *Dillenidae* à pétales soudés

Ordre : Ericales

Famille : Ericacées

Synonymes : Cranberry, common Cranberry.

La Canneberge à gros fruits est une plante typique de l'Amérique du nord où elle est habituellement désignée sous le nom de Cranberry. Bien que cette espèce soit naturalisée en Europe, le vocable de Canneberge désigne habituellement, en français, la Canneberge des marais (*Vaccinium oxycoccos*.L ou small Cranberry des anglo-saxons). La dénomination de Canneberge sans autre précision est donc ambiguë. Le terme de canneberge employé ci-après est utilisé pour la canneberge d'Amérique (*Vaccinium macrocarpon* L.).

La Canneberge fut cultivée la première fois en Grande-Bretagne par le botaniste Joseph Banks, puis aux Etats-Unis au XIX<sup>ème</sup> siècle.

Les fruits de cette Canneberge américaine (un arbrisseau proche de la myrtille) sont des baies rouges très acidulées et astringentes. La figure 8 montre un buisson de canneberge.



Figure 8 : buissons de canneberges (d'après [www.wikipedia.fr](http://www.wikipedia.fr)).

Ces fruits ont d'abord été utilisés par les amérindiens à des fins alimentaires : secs, ils entraient avec la viande séchée dans la composition du pemmican (préparation de viande notamment de bison séché, réduite en poudre et pressée) ; frais, ils étaient consommés directement ou édulcorés au sirop d'érable. La Canneberge a également été utilisée entre 1600 et 1800 pour prévenir le scorbut (9).

Actuellement, les baies de cette Canneberge sont récoltées dans plusieurs états du nord des Etats-Unis (265 000 tonnes en 2000 soit 86 % de la production mondiale) et au Canada (2800 tonnes en 2000). La récolte a lieu une fois par an, de septembre à novembre suivant les régions. La récolte des baies de canneberges constitue un spectacle unique. Les producteurs inondent les parcelles cultivées aménagées en bassins. Le lendemain, ils procèdent au remuage des arbustes grâce à des machines artisanales appelées « batteurs à œufs ». Ensuite, les récoltants n'ont plus qu'à regrouper et ramasser les baies de canneberge flottant à la surface de l'eau. Les figures 9 et 10 montrent différentes étapes de la récolte des baies de canneberge : le remuage des arbustes et le regroupement des baies.



Figure 9 : exemple de "battageur à œufs" (photo tirée du site Internet [www.Agrireseau.qc.ca](http://www.Agrireseau.qc.ca)).



Figure 10 : regroupement et ramassage des baies de canneberge (d'après le site Internet [www. Agrireseau.qc.ca](http://www.Agrireseau.qc.ca)).

Le marché nord américain offre au consommateur fruits frais, concentrés, poudres et boissons. Sous sa forme pure, le jus de Canneberge est acide, avec un pH de 2.5 ou moins. Le cocktail de canneberge renferme le plus souvent au moins 25 % par volume de jus de fruit ainsi que de l'eau, du sucre et de la vitamine C : la dilution et l'édulcoration ont pour but d'atténuer l'astringence et l'acidité du jus brut.

## I. DESCRIPTION BOTANIQUE.

La Canneberge pousse très lentement sous forme de buisson frêle à feuilles persistantes, ovales et vert olive. Les fleurs, roses, éclosent en début d'été. La figure 11 représente une fleur de canneberge.

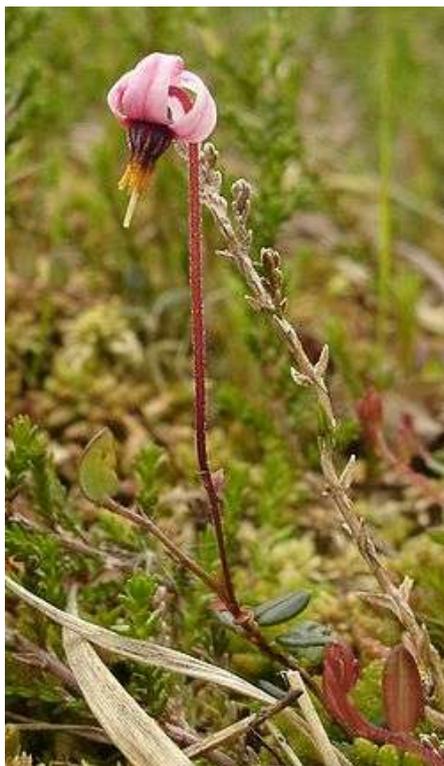


Figure 11 : fleur de canneberge (d'après le site Internet [www. Agrireseau.qc.ca](http://www.Agrireseau.qc.ca)).

Le fruit, une baie rouge et ronde de 1 à 2 cm de diamètre arrive à maturité fin septembre. Cette baie se développe sur les pousses verticales issues de tiges rampantes. Trois à 5 ans sont nécessaires pour obtenir les premiers fruits.

Originnaire de l'est de l'Amérique du nord et du nord de l'Asie, la Canneberge croit dans les sols acides et les terres humides. Elle est largement cultivée dans le nord-est des Etats-Unis.

## II. DROGUE.

Les baies de la Canneberge, proches de la myrtille, sont utilisées dans un but alimentaire ou thérapeutique. Les baies sont utilisées fraîches ou séchées ainsi que sous forme de jus de fruit frais ou déshydraté. Les baies sont rouges, très acidulées et astringentes.



Figure 12 : baies de canneberge (d'après le site Internet [www. Agrireseau.qc.ca](http://www.Agrireseau.qc.ca)).

### III. CONSTITUANTS ET PRINCIPES ACTIFS DE LA BAIE DE CANNEBERGE.

La baie de canneberge était consommée comme aliment lors des hivers rudes en Amérique du nord et est toujours utilisée dans la préparation des plats de « Thanksgiving » aux Etats-Unis.

Le tableau 1 présente les apports nutritionnels de 100 g de baies.

Tableau 1: valeurs nutritionnelles de la baie de canneberge (10).

Nutriments	Quantité pour 100 g de baie fraîche
Protéines	0,39 g
Lipides	0,2 g
Glucides	12,68 g
Calories	49 Kcal
Fibres	4,2 g
Eau	86,54 g
Vitamine A	5 ER
Vitamine B1	0,03 mg
Vitamine B2	0,02 mg
Vitamine B3	0,1 mg
Vitamine B5	0,219 mg
Vitamine B6	0,065 mg
Vitamine C	13,5 mg
Calcium	7 mg
Cuivre	0,058 mg
Fer	0,2 mg
Magnésium	5 mg
Manganèse	0,157 mg
Phosphore	9 mg
Potassium	71 mg
Sélénium	0,6 µg
Sodium	1 mg
Zinc	0,13 mg

On remarque que la canneberge contient environ 85 % d'eau et est riche en sucres. De plus, la baie de canneberge est une source importante en vitamine C et en fibres. Par contre, elle est pauvre en lipides et protéines ce qui en fait un aliment peu calorique.

Les autres constituants de la baie de canneberge présentés dans le tableau 2 nous intéressent plus puisque c'est ceux-ci qui sont responsables des propriétés de la canneberge.

Tableau 2: constituants connus de la canneberge (10).

Famille chimique	Constituants chimiques
Sucres	Saccharose, glucose, fructose
Polyols	Sorbitol en très petite quantité
Acides organiques entraînant une forte acidité	Acides citrique, oxalique, malique, quinique...
Flavonoïdes	Acide benzoïque (seul composé phénolique simple présent en quantité significative : 0,47g pour 100 g de baie fraîche), glucuronique.  De nombreux hétérosides de flavanols ont été identifiés : quercétine, kaempférol, myricétine (entre 44,5 et 50,6 mg de baie fraîche) ainsi que la rutine.
Anthocyanines	3-0-galactosides et 3-0-arabinosides du cyanidol et du péonidol.
Proanthocyanidines (PAC)	2 dimères dont PAC de type A, 3 trimères, des tétramères et des pentamères.

Les acides organiques sont responsables de la forte acidité du jus de canneberge. Les anthocyanidines sont des pigments naturels donnant la couleur à la canneberge.

Les PAC sont des flavonoïdes polyphénoliques stables, qui sont classés comme des tannins condensés pour leurs propriétés dénaturantes sur les protéines. Les PAC sont très présents dans les plantes mais ceux présents de façon prédominante dans la canneberge ont la caractéristique d'être des oligomères de la catéchine et de l'épicatéchine ce qui est très rare. Le fractionnement bio guidé a permis d'isoler ces trimères de la catéchine et de l'épicatéchine qui possèdent une liaison inter flavanique de type A : ce sont des proanthocyanidine de type A (PAC). Ces trimères sont accompagnés de dimères et d'oligomères de masse supérieure ( $n= 4$  à  $7$ ) (13). Le tableau 3 précise la composition des PAC et des flavonoïdes isolés dans les baies de canneberge.

Tableau 3: précision sur les PAC et flavonoïdes isolés des fruits de la canneberge (14).

---

Trimères de type A
Epicatechine-(4 $\beta$ -6)-épicatechine-(4 $\beta$ -8,2 $\beta$ →0→7)-épicatechine
Epicatechine-(4 $\beta$ -8,2 $\beta$ →0→7)-épicatechine-(4 $\beta$ -8)-épicatechine
Epicatechine-(4 $\beta$ -8)-épicatechine-(4 $\beta$ -8,2 $\beta$ →0→7)-épicatechine
Dimères de type A
Epicatechine-(4 $\beta$ -8,2 $\beta$ →0→7)-épicatechine (procyanidine A2)
Dimères de type B
Epicatechine-(4 $\beta$ -8)-épicatechine (procyanidine B2)
Autres constituants
Flavonoïdes quercétine, quercétine-3-0-glucoside, quercétine-3-0-galactoside, quercétine-3-0-alpha-1-arabinofuranoside
Resveratrole
Cis ( <i>trans</i> )3-0- <i>p</i> -hydroxycinnamoyl ursolic acide
10-trans ( <i>p-cis</i> )-coumaroyl-1s-dihydromotropeine

---

La figure 13 nous présente la formule chimique d'un PAC de type A tandis que la figure 14 représente la formule chimique d'un trimère de PAC de type A.

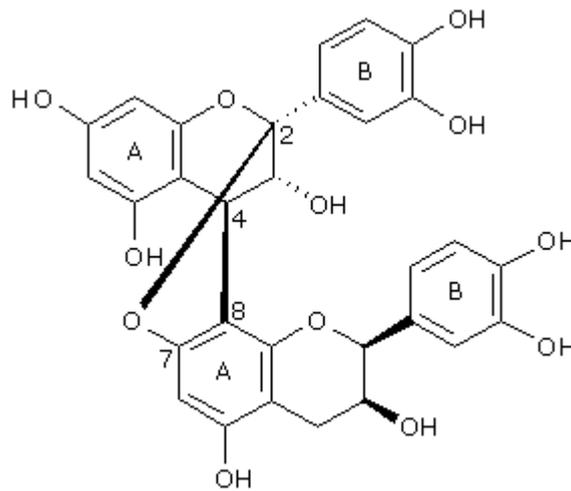


Figure 13 (12) : formule chimique d'une PAC de type A.

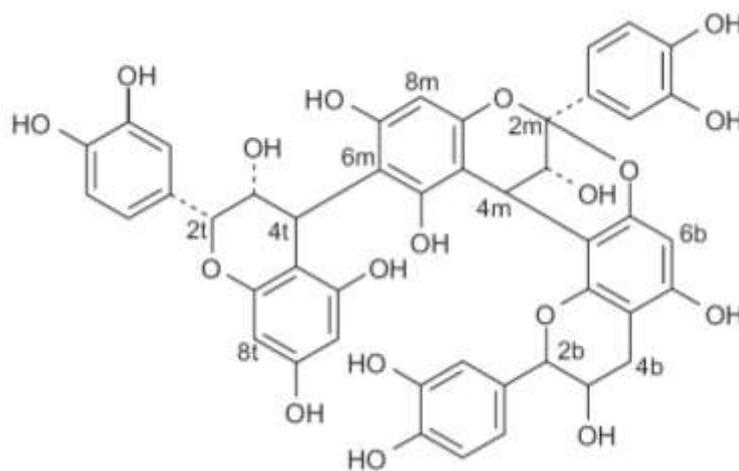


Figure 14 (14) : structure d'un trimère de PAC de type A de *Vaccinium macrocarpon*.

D'autres constituants ont été isolés à partir du fruit et possèdent des structures différentes (10) :

- Le glucose et le fructose.
- L'acide benzoïque.
- L'acide hippurique.
- L'acide ascorbique ou vitamine C.

## IV. PROPRIETES *IN VITRO* DE LA BAIE DE CANNEBERGE.

### IV.1. Propriétés antibactériennes urinaires.

La première référence médicale concernant les bienfaits potentiels de la canneberge remonte à 1914. A cette époque, BLAZERWICK expliquait que la canneberge est riche en acide benzoïque et que cet acide est métabolisé et éliminé sous forme d'acide hippurique dans l'urine (9). Par la suite, l'hypothèse la plus courante était que le jus de canneberge diminue le pH urinaire, engendrant ainsi une protection contre les infections urinaires. Cette hypothèse a été rejetée à la suite d'une étude de BODEL en 1959 (9). Dans le cadre de cette étude, les sujets ont bu jusqu'à quatre litres de cocktail de canneberge par jour sans que l'on note une modification significative de leur pH urinaire. Ainsi si la canneberge offre des bienfaits cliniques, ce n'est pas conséquemment à une modification significative de l'acidité urinaire.

Une interaction avec l'adhérence des bactéries sur les cellules uroépithéliales a été suspectée (6). On sait que dans les premières étapes du développement de l'infection, l'adhérence des bactéries sur les muqueuses vésicales est la première étape dans la pathogénicité des infections urinaires suivies par la multiplication bactérienne et la colonisation du tractus urinaire. On a évoqué l'action des composés de la canneberge qui agiraient en tant qu'analogues du récepteur, empêchant compétitivement l'adhérence d'*E.coli* aux cellules de la muqueuse vésicale (13). Plus récemment, les mécanismes exacts d'action de la canneberge ont été découverts grâce à de nombreuses études *in vitro* menées sur la baie de canneberge.

#### IV.1.1. Démonstration des propriétés antibactériennes de la canneberge et comparaison de cette activité avec des antibiotiques (14).

En 2005, 20 volontaires en bonne santé (10 femmes et 10 hommes) âgés entre 21 et 25 ans ont été inclus dans une étude croisée, randomisée, en double aveugle et avec un contrôle placebo. En plus de son alimentation habituelle, chaque volontaire recevait au dîner une dose de 750 ml d'une boisson composée de :

- (1) 250 ml de placebo et 500 ml d'eau minérale

(2) 750 ml de placebo

(3) 250 ml de jus de canneberge et 500 ml d'eau

(4) 750 ml de jus de canneberge

Le jus de canneberge utilisé était présent à 27 % dans le mélange qui contenait de l'eau, du sucre, de l'aspartame et de l'acide ascorbique. La boisson placebo avait les mêmes apports, imitait le goût et la couleur de la boisson contenant de la canneberge. La composition des 2 boissons était la même mis à part l'absence de proanthocyanidines et d'ingrédients de canneberge dans le placebo.

Les tableaux 4, 5, 6, 7, 8 sont issus de "Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice : a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial" d'après DI MARTINO.

Le tableau 4 donne la composition de la boisson placebo et du jus de canneberge utilisés dans cette étude.

Tableau 4: informations sur la composition de la boisson placebo et de celle contenant le jus de canneberge pour 250ml.

	Jus de canneberge	Placebo
Calories (Kcal)	41,6	42,7
Sucres totaux (g)	10,4	10,7
Acide ascorbique (mg)	63	63
Acides organiques totaux (mg)	1,8	1,6
Dérivés phénoliques totaux (mg)	179	161
Anthocyanidines totaux (mg)	9,3	42
Proanthocyanidines (mg)	40	Non détecté

Chaque volontaire a reçu les 4 régimes successivement dans un ordre aléatoire, avec une période de transition entre chaque changement de régime d'au

moins 6 jours. 10 à 12 heures après la consommation de canneberge ou du placebo, les 1ères urines du matin étaient collectées.

D'autres part, 6 souches d'*E.coli* uropathogènes provenant de patient souffrant d'infections urinaires symptomatiques ont été isolées et avaient les propriétés présentées dans le tableau 5 :

Tableau 5: propriétés des souches d'*E.coli* uropathogènes. Les résistances aux antibiotiques ont été déterminées par des tests de susceptibilités. AMX : amoxicilline ; AMC : amox-acide clavulanique ; TIC : ticarcilline ; TCC : ticarcilline-acide clavulanique ; PIP : piperacilline ; CF : céfalothine ; FOX : céfotixine ; SSS : sulfonamide ; SXT : trimethoprim-sulfaméthoxazole ; TE : tétracycline ; C : chloramphénicol.

souches	Pili « mannose sensibles »	Présence de filaments P	Résistance aux antibiotiques
G1473	+	+	Aucune
G1487	+	+	SSS, SXT, TE, C
G1722	+	+	AMX, AMC, TIC, TCC, PIP, CF, TE
G1926	+	-	AMX, AMC, TIC, TCC, PIP, CF, FOX, SSS, SXT, TE, C
G4117	+	-	Aucune
G4790	+	-	TE

Les différentes souches de bactéries ont été incubées sur des cellules épithéliales de vessies après avoir été au contact des urines collectées pendant 36 heures.

Le pH et la gravité spécifique des différentes urines collectées après les 4 régimes ne montraient aucune différence significative. Les résultats des indices

d'adhérences des 6 souches d' *E.coli* uropathogènes qui se sont développés dans des urines collectées après la consommation des différents régimes sont présentés dans le tableau suivant. Le tableau 6 compare l'adhérence des bactéries en fonction des différents régimes.

Tableau 6: activité anti-adhérente du jus de canneberge : comparaison des 4 régimes et résultats pour les 20 volontaires et les 6 souches d'*E.coli* uropathogènes. L'indice d'adhérence représente le nombre moyen de bactérie par cellule en examinant 100 cellules.

Régimes	Indices d'adhérences $\pm$ SD	Diminution de l'adhérence bactérienne (%)
250 ml de placebo + 500 ml d'eau minérale	7,04 $\pm$ 5,91	Non détecté
750 ml de placebo	6,19 $\pm$ 4,92	12
250 ml de canneberge + 500ml d'eau minérale	3,9 $\pm$ 3,33	45
750 ml de canneberge	2,7 $\pm$ 2,44	62

Le plus important taux d'adhérence a été obtenu par les bactéries ayant grandi dans les urines collectées après la consommation de 250 ml de placebo. La consommation de jus de canneberge entraîne une réduction très significative de l'adhérence bactérienne aux cellules T 24 par rapport à une consommation similaire de placebo. On constate aussi une diminution dose dépendante de l'adhérence bactérienne avec le jus de canneberge : l'index d'adhérence obtenu avec les bactéries ayant poussées dans de l'urine collectée après la consommation de 750 ml de jus de canneberge est plus faible que celui obtenu avec les bactéries ayant poussées dans de l'urine collectée après la consommation de 250 ml de canneberge.

Les statistiques d'adhérence des différentes souches d'*E.coli* uropathogènes sont présentées dans le tableau suivant. Le tableau 7 montre les différences d'adhérence bactérienne en fonction de la souche et du régime suivi.

Tableau 7: activité anti-adhérente du jus de canneberge : comparaisons des différents régimes et des différentes souches bactériennes. Comparaison des différents indices d'adhérence observés après consommation

<sup>(a)</sup> 250 ml de placebo et 500 ml d'eau minérale contre 250 ml de jus de canneberge et 500 ml d'eau minérale.

<sup>(b)</sup> 750 ml de placebo contre 750 ml de jus de canneberge.

<sup>(c)</sup> 250 ml de placebo et 500 ml d'eau minérale contre 750 ml de placebo.

<sup>(d)</sup> 250 ml de jus de canneberge contre 750 ml de jus de canneberge.

NS : non significatif.

Souches	Comparaison des régimes			
	Placebo contre canneberge		Placebo <sup>(c)</sup> 250 contre 750 ml	Canneberge <sup>(d)</sup> 250 contre 750 ml
	250 ml <sup>(a)</sup>	750 ml <sup>(b)</sup>		
G1473	0,018	$5 \cdot 10^{-4}$	0,27 (NS)	0,02 (NS)
G1487	$4 \cdot 10^{-4}$	$6.6 \cdot 10^{-6}$	0,28 (NS)	0,025
G1722	$5 \cdot 10^{-5}$	$8 \cdot 10^{-5}$	0,31 (NS)	0,32 (NS)
G1926	0,026	$1 \cdot 10^{-5}$	0,32 (NS)	0,01
G4117	0,005	$5 \cdot 10^{-4}$	0,11 (NS)	0,019
G4790	0,001	$2 \cdot 10^{-4}$	0,017	0,005

L'adhérence bactérienne aux cellules T 24 était plus faible pour chacune des 6 souches testées quand les bactéries ont poussé dans les urines collectées après la consommation de canneberge comparée à celle des bactéries ayant poussé dans

les urines collectées après la consommation d'un volume équivalent de placebo. De plus, excepté pour la souche G1722, l'effet anti-adhérent de la consommation de canneberge augmente avec la dose ingérée.

On remarque aussi que l'activité anti-adhérente de la canneberge n'est pas reliée à la sensibilité ou à la résistance des bactéries aux antibiotiques. En effet, la souche G1473, qui est sensible à la totalité des antibiotiques testés, et la souche G1926 qui est résistante aux  $\beta$ -lactames, sulfonamide, triméthoprime-sulfaméthoxazole, tétracycline et chloramphénicol sont toutes les deux sensibles aux effets de la consommation de la canneberge sur l'adhérence aux cellules uroépithéliales *in vitro*.

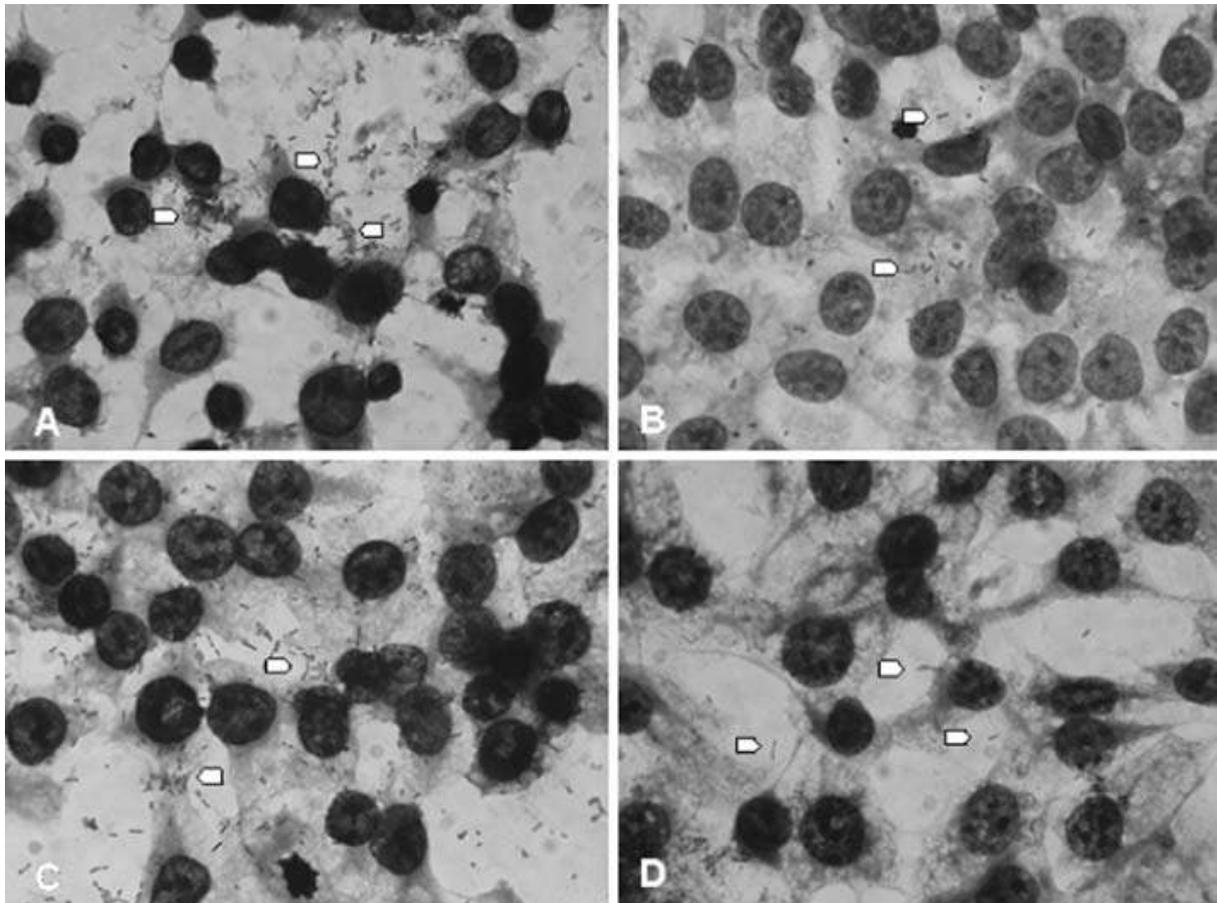
La comparaison des effets de la canneberge sur l'adhérence d'*E.coli* en relation avec la présence ou non des gènes marqueurs des filaments P est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8: propriétés anti-adhérentes du jus de canneberge : comparaison des différents régimes et des souches exprimant des filaments P ou non chez les 20 volontaires. NS : non significatif.

Régimes	Indices d'adhérence $\pm$ SD	
	Souches avec filaments P	Souches sans filaments P
250 ml de placebo + 500 ml d'eau minérale	7,59 $\pm$ 6,43	6,56 $\pm$ 5,34
750 ml de placebo	7,40 $\pm$ 5,92	5,50 $\pm$ 4,29
250 ml de canneberge + 500ml d'eau minérale	3,84 $\pm$ 3,13	3,96 $\pm$ 3,53
750 ml de canneberge	2,87 $\pm$ 2,63	2,59 $\pm$ 2,28

Les 3 souches exprimant des filaments P adhèrent de façon plus efficace aux cellules T24 que les souches n'exprimant pas ce gène après avoir poussé dans les urines collectées après consommation de placebo mais pas après avoir poussé dans les urines collectées après consommation de jus de canneberge.

Un exemple des propriétés anti-adhérentes du jus de canneberge sur l'adhérence d'*E.coli* aux cellules T24 est présenté ci-dessous.



**Figure 14:** effet de la consommation du jus de canneberge sur l'adhérence des cellules épithéliales T24 de vessie.

La photo représente la souche G1722 d'*E.coli* uropathogènes adhérant aux cellules épithéliales T24 de vessie après avoir poussé dans les urines collectées après les différents régimes suivants : **a** 250 ml de placebo + 500 ml d'eau minérale ; **b** 250 ml de canneberge + 500ml d'eau minérale ; **c** 750 ml de placebo ; **d** 750 ml de canneberge. Agrandissement par 630. L'adhérence des bactéries est indiquée par les flèches. De nombreuses bactéries adhérant à la surface des cellules T24 sont observées pour les bactéries ayant grandi dans les urines collectées la consommation de 250 et 750 ml de placebo (**a** et **c**, respectivement). Le nombre de bactéries adhérant aux cellules après la consommation de 250 ml de jus de canneberge est plus faible (**b**) et on voit que très peu de bactéries sont associées aux cellules T24 après la consommation de 750 ml de jus de canneberge (**c**).

Cette étude montre qu'on retrouve des propriétés anti-adhérentes *in vitro* **dans les urines** de consommateurs de jus de canneberge. La consommation de jus de canneberge est également associée avec une action dose dépendante croissante sur l'adhérence d'*E.coli* uropathogènes aux cellules épithéliales de vessie *in vitro*. Ces propriétés anti-adhérentes ne sont pas restreintes à certaines souches en particulier : la prise de canneberge inhibe l'adhérence des bactéries exprimant ou non des filaments P, résistantes ou sensibles aux antibiotiques avec différents antibiogrammes (14).

#### IV.1.2. Mécanismes d'actions des baies de canneberge.

Des expérimentations ont été menées sur deux souches d' *E.coli* : l'une avec protéines d'adhérences (appelés pilis ou filaments) et l'autre sans.

##### IV.1.2.1. Activités sur les protéines d'adhérence au niveau des filaments bactérien (15).

Une 1<sup>ère</sup> expérience utilise un microscope de force atomique afin de connaître les interactions au niveau nanoscopique entre une surface référence et des souches d'*E.coli* sélectionnées avec précaution en présence de jus de baies de canneberge. Une des souches d'*E.coli* possédait des protéines d'adhérence et l'autre non. L'effet de la canneberge sur la conformation et les propriétés adhésives d'*E.coli* a été quantifié après 3 heures de contact avec différentes concentrations de jus de canneberge. Afin d'exclure l'effet d'un pH acide sur l'adhésion bactérienne, le pH du jus de canneberge a été ajusté à 7.

La longueur d'équilibre et la densité des polymères de surface des 2 souches de bactéries ont été mesurées au contact de mélanges contenant différentes concentrations de jus de Canneberge : 0, 5, 10, 20 %.

Sur la souche d'*E.coli* exprimant des filaments d'adhérences, toutes les concentrations de jus de canneberge entraînent une diminution de la longueur d'équilibre des polymères par rapport à l'eau. La longueur d'équilibre des polymères passe de 148 nm à 48 nm. On remarque que cette diminution est la même entre les différentes concentrations de jus de canneberge (5, 10 et 20 %). Par contre, la

mesure de la densité des polymères ne montre aucune différence entre une solution d'eau et un jus de canneberge à 5 % tandis qu'elle augmente significativement à partir d'un jus de canneberge concentré à 10 %. La densité de ces polymères dépend de la conformation des molécules. Quand les filaments sont dans leur conformation la plus étendue, ce qui est le cas avec de l'eau et un jus de canneberge à 5 %, la densité apparente est plus faible parce qu'il y a moins de biopolymères contre la surface de la bactérie. Par contre, l'augmentation de la concentration de jus de canneberge modifie la conformation des molécules de surfaces ce qui rend les filaments plus compacts à la surface bactérienne. En conséquence, la densité de polymères dans cette zone est plus forte.

Les forces entre les filaments P et les cellules uroépithéliales diminuent de 9.64 à 0.50 nN après exposition à du jus de canneberge.

Sur la souche d'*E.coli* n'exprimant pas de filaments d'adhérences, aucune différence significative n'a été notée sur la mesure de la longueur d'équilibre des polymères entre une solution d'eau et les différentes concentrations de jus de canneberge. De plus, la mesure de la densité des polymères ne montre pas de différence significative entre une solution d'eau et les différentes concentrations de jus de canneberge.

Cette étude montre que l'exposition à du jus de canneberge diminue significativement la longueur d'équilibre des polymères de surface d'*E.coli* (148 à 48 nm) exprimant des filaments d'adhérences et ce, quelque soit la concentration du jus de canneberge. De plus, un jus de canneberge suffisamment concentré (concentration supérieure à 10 %) augmente la densité de polymères à la surface d'*E.coli* exprimant des filaments. Ces résultats indiquent que des éléments dans le jus de canneberge affectent les filaments en modifiant leur conformation. Ce changement morphologique entraîne une diminution très importante des forces de liaisons entre les filaments d'adhérences et les récepteurs des cellules uroépithéliales. Cette forte diminution suggère une altération du système ligand-récepteur. L'effet du jus de canneberge semble immédiat sur les filaments d'adhérences d'*E.coli*. Certains éléments de ce jus entraîne une compression de ces filaments contre la bactérie et diminuent leur propriété adhésive.

#### IV.1.2.2. Activités des baies de canneberge sur les forces de liaison bactéries/cellules uroépithéliales (16).

La capacité d'une bactérie à franchir la 1<sup>ère</sup> étape de l'adhésion initiale sur le tissu hôte va déterminer de quelle façon l'infection va se développer. L'adhésion bactérienne peut être décrite comme la combinaison d'interactions spécifiques et non spécifiques. Les interactions non spécifiques incluent les forces de Lifschitz - Van der Waals (LW), les forces électron-donneur/électron-accepteur (aussi appelées réactions acide-base de Lewis ou interactions AB) ainsi que les interactions électrostatiques. Les interactions spécifiques existent seulement dans le couple ligand-récepteur et sont normalement plus fortes que les interactions non spécifiques. Cependant, les interactions non spécifiques peuvent dominer jusqu'à ce que la bactérie se rapproche assez du tissu hôte pour que les interactions spécifiques deviennent opérationnelles. L'adhésion bactérienne à une surface peut être modélisée en utilisant une approche thermodynamique afin de calculer les variations de l'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G_{adh}$ ) et les tensions interfaciales. Les  $\Delta G_{adh}$  dépendent des interactions non spécifiques et permettent de prévoir la possibilité de l'adhésion.

En 2007, Yatao LIU (16) a réalisé une étude thermodynamique détaillée pour connaître les tensions interfaciales et les  $\Delta G_{adh}$  lors de l'adhésion initiale d'*E.coli* aux cellules de la muqueuse vésicale en présence de jus de canneberge.

- **Méthode.**

Afin de comprendre comment le jus de canneberge affecte l'adhésion au niveau moléculaire des bactéries sur les muqueuses vésicales, les tensions interfaciales et les  $\Delta G_{adh}$  mesurées *in vitro* ont été reliées au nombre de bactéries attachées aux muqueuses en fonction de la concentration de jus de canneberge utilisée.

Pour cela, 2 souches d'*E.coli* (l'une exprimant des filaments P et l'autre non) ont été mis en contacts avec des cellules uroépithéliales humaines de reins en présence de différentes concentrations de jus de canneberge (5, 10 et 27% à pH neutre) ou d'eau. Dans les différents cas, les tensions interfaciales, les énergies libres de Gibbs et l'adhésion bactérienne aux cellules ont été mesurées.

## ▪ Résultats.

- ✓ Concernant les variations de l'énergie libre de Gibbs  $\Delta G_{adh}$ .

Sans être exposé au jus de canneberge, les  $\Delta G_{adh}$  étaient négatives pour les 2 souches de bactéries ce qui indique une adhérence favorable aux cellules épithéliales. Lorsque la concentration du jus de canneberge augmente, les  $\Delta G_{adh}$  augmentent pour la souche d'*E.coli* exprimant des filaments d'adhérences et peuvent même passer à des valeurs positives pour la concentration la plus élevée de jus de canneberge (27 %). Pour la souche n'exprimant pas de filaments, les  $\Delta G_{adh}$  étaient toujours négatives et n'étaient pas sensibles aux concentrations de jus de canneberge. Pour savoir si le jus de canneberge agit sur les bactéries, sur les cellules uroépithéliales ou les 2, les changements des  $\Delta G_{adh}$  ont été mesurés lorsque un seul type de cellules était exposé au jus. Bien que l'exposition à du jus de canneberge de la souche d'*E.coli* exprimant des filaments uniquement entraîne une augmentation des  $\Delta G_{adh}$  sensible aux variations des concentrations de jus de canneberge, la seule façon d'obtenir une  $\Delta G_{adh}$  positive était de traiter les bactéries et cellules uroépithéliales ensemble avec jus concentré à 27 %. Les  $\Delta G_{adh}$  pour *E.coli* n'exprimant pas de filaments et les cellules uroépithéliales ne montraient aucun effet pour les différentes concentrations de jus de canneberges.

- ✓ Concernant les calculs d'énergies libres interfaciales.

Les tensions interfaciales ont été examinées en fonction des concentrations de jus de canneberge pour les 3 types d'interfaces : bactérie-liquide (B-L), cellule uroépithéliale-liquide (CU-L) et bactérie-cellule uroépithéliale (B-CU).

- a. Pour *E.coli* exprimant des filaments P, la tension interfaciale B-CU augmente avec l'augmentation du jus de canneberge (passant de -18.2 à 9.7 mJ m<sup>-2</sup>) ce qui suggère que le traitement de jus de canneberge diminue la formation de l'interface B-CU et est responsable de l'augmentation des  $\Delta G_{adh}$ . Quand le jus de canneberge est concentré à 27 %, la tension B-CU devient positive. Ce changement semble se produire lorsque la concentration du jus de canneberge atteint les 20

%. La tension de surface correspondant à la souche d'*E.coli* exprimant des filaments d'adhérences et le milieu aqueux (B-L) n'était pas sensible au jus de canneberge. La tension CU-L augmentait avec le jus de canneberge de 12,9 à 23,9 mJ m<sup>-2</sup>. C'était moins important que l'augmentation de la tension B-CU avec les mêmes concentrations de jus de canneberge. Comme les modifications des tensions B-CU étaient plus importantes que la somme des modifications des tensions CU-L et B-L, il semble que les  $\Delta G_{adh}$  dépendent essentiellement de la valeur de B-CU.

b. Pour la souche n'exprimant pas de filaments, les tensions B-L étaient toutes faibles et négatives et ne montraient aucune modification en fonction des concentrations de jus de canneberge. Les tensions B-CU augmentaient avec la concentration du jus de canneberge mais cette augmentation n'était pas aussi importante que celle observée pour les tensions B-CU d'*E.coli* exprimant des filaments et les tensions interfaciales n'atteignaient jamais des valeurs positives.

✓ Concernant les valeurs des interactions LW et des interactions AB sur le total  $\Delta G_{adh}$ .

Les  $\Delta G_{adh}$  des interactions acide-base entre *E.coli* exprimant des filaments et les cellules uroépithéliales augmentent avec la concentration du jus de canneberge. Les  $\Delta G_{adh}$  des interactions acide-base étaient les plus importantes et le total des  $\Delta G_{adh}$  dépendait uniquement de ces variations. En effet, les  $\Delta G_{adh}$  liées aux liaisons LW étaient presque nulles. Pour une concentration assez élevée de jus de canneberge (27 %), les  $\Delta G_{adh}$  des interactions acide-base deviennent positives ce qui entraîne une valeur positive pour le total des  $\Delta G_{adh}$ , suggérant une adhésion bactérienne défavorable.

✓ Concernant l'adhésion bactérienne aux cellules uroépithéliales et la corrélation avec les  $\Delta G_{adh}$ .

Le nombre de bactéries adhérant aux cellules uroépithéliales a été calculé pour toutes les conditions de traitement. En l'absence de jus de canneberge, aucune différence n'a été remarquée entre le nombre de bactéries adhérant aux cellules uroépithéliales entre les 2 souches. Après que les bactéries furent exposées à n'importe quelle concentration de jus de canneberge, les résultats montrent des différences dans les valeurs des  $\Delta G_{adh}$  plus répétées que les différences observées sur l'adhésion. En l'absence de jus de canneberge, *E.coli* exprimant des filaments présentait une forte affinité pour les cellules uroépithéliales, avec une moyenne de  $20,2 \pm 22,9$  bactéries par cellule, comparé aux  $8,2 \pm 5,5$  par cellule des souches n'exprimant pas de filaments. Avec du jus de canneberge, le nombre de bactéries exprimant des filaments P adhérant passe à  $13,6 \pm 5,7$ ,  $9,3 \pm 4,1$  et  $2,9 \pm 1,5$  par cellule (pour un jus de canneberge concentré à 5, 10 et 27 % respectivement). L'adhésion d'*E.coli* n'exprimant pas de filaments était faible et ne variait pas en présence de jus de canneberge.

Une corrélation entre les variations des énergies libres de Gibbs ( $\Delta G_{adh}$ ) et le nombre de bactéries adhérant aux cellules uroépithéliales a pu être établie en fonction de la concentration du jus de canneberge utilisée. Une relation exponentielle existe entre les  $\Delta G_{adh}$  et le nombre de bactéries adhérant aux cellules uroépithéliales pour les souches d'*E.coli* exprimant des filaments.

#### ▪ **Conclusions.**

- ✓ Concernant les effets du jus de canneberge sur les interactions LW et AB sur les  $\Delta G_{adh}$ .

Dans cette étude, les bactéries, les cellules uroépithéliales et le liquide présentent des valeurs de tensions LW similaires. Les  $\Delta G_{adh}$  liées à ces valeurs sont nulles quelque soit les conditions. Le jus de canneberge ne modifie donc pas l'adhérence bactérienne en modifiant les interactions LW.

- ✓ Concernant la corrélation entre l'énergie libre de Gibbs et l'adhérence bactérienne.

Dans cette étude, le jus de canneberge bloque la capacité des filaments d'adhérences à s'attacher aux cellules uroépithéliales. Ces résultats sont illustrés à travers des modèles thermodynamiques de calculs. Les valeurs des  $\Delta G_{adh}$  sont bien corrélées à l'adhérence bactérienne du "couple bactéries exprimant des filaments - cellules uroépithéliales". Une approche thermodynamique ne peut pas expliquer des interactions de type spécifiques comme celles qui sont supposées exister dans le couple "bactéries exprimant des filaments - cellules uroépithéliales" (qui est une interaction ligand-récepteur entre les protéines des filaments et les récepteurs oligosaccharidique des cellules uroépithéliales) mais peut expliquer l'interaction non spécifique du couple "bactéries n'exprimant pas de filament - cellules uroépithéliales". Le fait que l'on trouve un bon rapport entre les prévisions thermodynamiques et l'adhésion bactérienne suggère qu'il existe des perturbations dans la capacité des filaments d'*E.coli* à former une liaison ligand-récepteur avec les récepteurs des cellules uroépithéliales. Quand les liaisons spécifiques ne peuvent plus se produire du fait de la présence de jus de canneberge, les valeurs des  $\Delta G_{adh}$  sont corrélées avec les résultats de l'adhésion bactérienne qui dépend uniquement des interactions non-spécifiques (comme c'est le cas pour les souches de bactéries n'exprimant pas filaments).

✓ Inhibition dose-dépendante de l'adhérence des filaments d'adhérences d'*E.coli*.

La totalité des changements observés (augmentation des  $\Delta G_{adh}$  et diminution de l'adhésion bactérienne) dépend du dosage du jus de canneberges.

Dans les études menées *in vitro*, même à une concentration très élevée de jus de canneberge, les filaments d'adhérences ne sont pas détruits sur les bactéries. La masse des filaments reste pratiquement la même entre une bactérie exposée à différentes concentrations de jus de canneberge (de 5 à 20 %) ou un jus témoin malgré la modification de conformation de ces filaments. De plus, les effets du jus de canneberge sur les bactéries sont perdus lorsque la bactérie est réintroduite dans un milieu sans jus de canneberge. Les effets de la canneberge sur les bactéries semblent donc réversibles.

#### IV.1.2.3. Synthèse des propriétés *in vitro* des baies de canneberge.

Ces études montrent que le jus de baie de canneberge modifie la conformation des protéines à la surface des filaments d'adhérences d'*E.coli* ce qui diminue fortement la longueur d'équilibre de ces filaments et les oblige à rester "collé" à la paroi bactérienne. Ces modifications diminuent la force de liaison entre la bactérie et les cellules uroépithéliales. *In vitro*, l'incubation de bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli* avec du jus de canneberge limite significativement leur adhérence sur les cellules. La diminution de l'adhérence des bactéries est dose dépendante et réversible.

#### IV.1.3. Quelles sont les molécules responsables de ces activités.

Plusieurs molécules contenues dans le jus de la canneberge, dont l'acide hippurique, le fructose, la vitamine C et les Proanthocyanidines de type A ont été analysées afin d'élucider les mécanismes de cette interférence.

##### IV.1.3.1. Le fructose inhibe les pilis de type 1.

En 1989, Zafriri et al. ont démontré que les propriétés du jus de canneberge sur l'adhérence des souches d'*E.coli* exprimant à leurs surfaces des pilis de type 1 pouvaient être attribué au fructose (17).

Cette inhibition de l'adhérence des filaments d'adhérences spécifiques du mannose par le fructose (monosaccharide) présent dans le jus de Canneberge se fait par un effet de saturation des sites de fixation (effet démontré *in vitro* uniquement).

Aucune étude n'a démontré qu'un régime avec du fructose administré par voie orale inhibait l'adhésion bactérienne. Le fructose, comme tous les autres sucres, est normalement métabolisé avant d'atteindre les urines ; il ne peut donc pas se retrouver dans les urines, excepté chez les diabétiques : ceci explique pourquoi ce sucre n'a jamais démontré d'effet biologique dans la prévention des effets urinaire *in vivo* (16).

Par ailleurs, dans les travaux réalisés par Di Martino (14), le fructose étant présent en concentrations similaires dans le placebo et le jus de canneberge, le fructose ne peut être responsable des propriétés anti-adhérentes constatées *in vitro*

associé au jus de canneberge. De plus, les filaments ne sont pas inhibés par le fructose. Comme ce sont principalement ces protéines adhésives qui sont impliquées lors des infections urinaires, un autre composant semble donc jouer un rôle capital dans la prévention des infections (13).

#### IV.1.3.2. Les proanthocyanidines (PAC).

- **Généralités sur les PAC.**

Les PAC semblent jouer ce rôle dans la prévention des infections en étant responsables de l'inhibition des filaments d'adhérences spécifiques pour le digalactose (13). Les PAC sont des composants polyphénoliques produits par les plantes en réponse à des stress environnementaux et lors d'infections bactériennes. Les oligomères de PAC de type A possèdent une liaison carbone-oxygène entre 2 unités monomères d'épicatechine. Les PAC de type B contiennent une seule liaison carbone-carbone entre 2 unités. L'astringence des PAC protège les jeunes fruits des animaux et des insectes prédateurs et contribue au goût unique du jus de canneberge. Une des caractéristiques des PAC est leur capacité à se lier aux protéines. Cette propriété expliquerait que les PAC se fixent sur les filaments protéiques d'*E.coli*, empêchant les bactéries de se lier à leur récepteur spécifique des parois urinaires. Les structures des polymères et oligomères des PAC provenant de canneberge sont très hétérogènes et difficilement élucidables. Cependant, les progrès récents en spectrométrie de masse ont permis de démontrer que l'activité biologique anti-adhésive des PAC était due à la fraction oligomérique de l'épicatéchol possédant une double liaison interflavanique de type A (13 et 18).

- **Pharmacocinétique des PAC.**

La biocinétique des PAC de canneberge n'est pas très bien connue du fait de la complexité des molécules et du manque de normes commerciales. Les études sur la biodisponibilité de PAC ne provenant pas de canneberge indiquent que le poids moléculaire peut modifier l'absorption et le métabolisme de ces PAC. Les dimères et trimères de PAC sont perméables à travers les cellules intestinales humaines, ce qui suggère qu'ils peuvent être absorbés intacts. Les PAC se lient fortement aux

protéines, on peut penser qu'après avoir été résorbés, ils se lient aux protéines plasmatiques de façon importante. Ensuite, les polymères de PAC sont dégradés en esters de sulfate ou sous forme de métabolites glucurono-conjugués. La structure exacte du ou des composés actifs dans l'urine est inconnue du fait de sa grande complexité. Néanmoins, deux hypothèses ont été proposées (13): soit la multitude de structures hétérogènes de PAC de type A provenant de canneberge sont métabolisés en un unique métabolite actif ; soit ces structures restent hétérogènes et sont actives dans l'urine sous forme de dimères ou trimères.

Il est possible que les PAC ou ses métabolites soient actifs dans le colon aussi bien que sur le tractus urinaire (16). Ils se lieraient aux souches d'*E.coli* rectales pathogènes au niveau des muqueuses vésicales, leur faisant ainsi perdre leurs propriétés adhérentes avant un possible passage dans le tractus urinaire. Ils pourraient aussi créer une pression sélective sur les bactéries présentes au niveau du tube digestif et favoriser les souches non adhérentes.

- **Mécanismes d'actions.**

Les mécanismes d'action des PAC ou des ses métabolites se précisent depuis quelques années. La liaison entre les extrémités des filaments d'adhérences et les surfaces cellulaires de l'uroépithélium se produit comme une association spécifique ligand-récepteur favorisée par les interactions hydrophobes. Ces mécanismes sont nombreux et comprennent (13 et 16) :

- ✓ Une déformation du corps cellulaire de la bactérie à type d'élongation. Ces transformations rendent *E.coli* incapable d'adhérer à la paroi vésicale.
- ✓ Un changement des propriétés à la surface des bactéries causant un décalage dans la distribution des potentiels (potentiel électrique existant à travers l'interface de tous les solides et liquides) dans une direction positive.

- **Comparaison de l'activité des PAC de type A et B (18).**

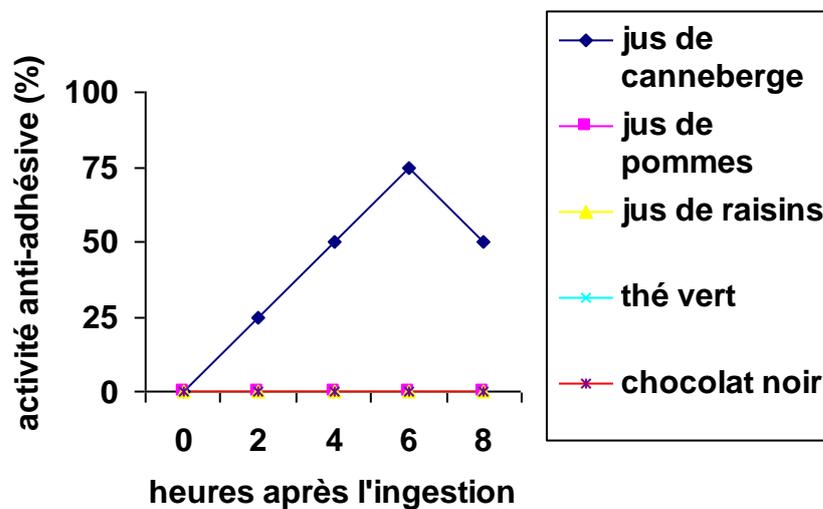
Les PAC de canneberge ont la particularité d'être à liaisons de type A par rapport aux PAC provenant des autres aliments riches en tannins qui sont à liaisons de type B. En 2007, l'étude de HOWELL A. ("Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections") a comparé l'activité anti-adhésive *in vitro* de jus de canneberge (contenant des PAC avec une liaison type A) à celles d'aliments contenant des PAC de type B (jus de pommes, jus de raisins, thé vert et du chocolat noir) et a tenté de détecter une activité anti-adhésive dans les urines des consommateurs de ces différents produits.

De plus, les connaissances sur les propriétés anti-adhésives des PAC de type B sont limitées. Cette étude a permis de déterminer si l'activité anti-adhésive dépend du type de liaisons des PAC (A ou B).

L'étude comprenait 4 femmes et 2 hommes et son protocole a été validé par l'IRB ("Institutional Review Board" : panel d'inspection qui approuve les études). Les volontaires ont ingéré à tour de rôle les différents aliments suivants : 240 ml de jus de canneberge (contenant l'équivalent de 83 mg de PAC de type A), 240 ml de jus de raisins (contenant 0.27 mg de PAC de type B), 240 ml de jus de pommes (39.1 mg de PAC de type B), un extrait aqueux provenant de 2g de thé infusé (4.4 mg de PAC de type B) ainsi que 40g de chocolat noir (106 mg de PAC de type B) après s'être assuré ne pas l'avoir consommé dans les 3 jours précédents l'étude. Les urines des volontaires ont été collectées au moment de l'ingestion puis toutes les 2 heures pendant 8 heures.

L'activité anti-adhésive détectée dans les urines de consommateurs de jus de canneberge a augmenté de façon régulière pour atteindre son maximum 6 heures après l'ingestion du jus de canneberge. L'activité était encore présente 8 heures après l'ingestion ce qui suggère une protection de la muqueuse vésicale pendant cette période.

En revanche, aucune activité n'a été détectée dans les urines de consommateurs de jus de pommes, raisins, thé vert et de chocolat noir. Il semble donc que les PAC de type B ou leurs métabolites n'aient pas d'activité contre l'adhésion des bactéries ou qu'ils ne soient pas biodisponibles. La figure 15 montre l'activité anti-adhésive des urines des consommateurs des différents jus recueillis entre 0 et 8 heures après ingestion.



**Figure 15:** Détection de l'activité anti-adhésive sur les bactéries d'urines humaines avant et après la consommation de PAC contenues dans des jus et aliments. Le pourcentage d'inhibition de l'activité adhésive a été établi sur une période de 8 heures pour chaque recueil d'urine testé.

*In vitro*, les PAC de type A provenant du jus de la canneberge ont eut une activité anti-adhésive détectée à partir d'une concentration de 60 µg par ml tandis que les PAC de jus de raisins ont une activité moindre à la concentration de 1200 µg par ml et que les PAC provenant des autres aliments n'ont pas eu d'activité détectée quelque soit les dilutions testées.

Cette étude montre que le jus de canneberge est le seul aliment testé possédant des propriétés anti-adhésives dans l'urine humaine après sa consommation. La consommation de jus de raisins et de pommes, de thé vert ou de chocolat noir n'entraîne pas d'activité anti-adhésive dans l'urine des consommateurs et les PAC de ces aliments n'ont démontré aucun effet *in vitro*. Les aliments riches en PAC ne possèdent pas d'effet sur le maintien de la bonne santé des muqueuses vésicales du fait de l'absence de PAC de type A parmi les PAC qu'ils contiennent. Les structures des PAC de jus de canneberge sont hétérogènes comparées aux structures des PAC isolés dans les autres aliments. Les PAC de jus de canneberge sont composés d'oligomères contenant au minimum une liaison interflavone de type

A, mais souvent de multiples liaisons interflavone de type A sont dénombrées à différents degrés de polymérisation.

Les PAC semblent donc actifs à au moins 2 niveaux dans l'organisme : dans la vessie après résorption intestinale et au niveau du tube digestif. Cette activité se matérialise par une modification de la conformation des protéines d'adhérences d'*E.coli*. Ces changements diminuent la force de liaison entre les bactéries et la paroi vésicale (dans la vessie) ou créent une pression sélective parmi les bactéries présentes dans le tube digestif. Ces propriétés des PAC sur les protéines d'adhérences nécessitent une concentration minimale de PAC et semble réversible car les pilis ne sont pas détruits.

Il existe donc une documentation scientifique qui appuie l'hypothèse selon laquelle la canneberge peut inhiber, par modification des structures d'adhésion des bactéries, l'adhérence d'*E.coli* sur les cellules uroépithéliales en laboratoire.

#### IV.1.3.4. Les autres molécules.

L'acide benzoïque acidifie les urines ce qui perturbe la prolifération des colibacilles.

## IV.2. Concernant les autres propriétés antibactériennes de la canneberge.

La baie de canneberge exerce une action préventive de l'ulcère gastrique à *Helicobacter pylori* (10) : en effet, dans l'étude réalisée 2005 par ZHANG L. ("Efficacy of cranberry juice on *helicobacter pylori* infection : a double blind, randomized placebo controlled trial"), 15 % des sujets qui prenaient 2 verres de jus de canneberge par jour depuis 3 mois, contre 5 % prenant un placebo ont éliminé la bactérie. Les PAC empêcheraient *H.pylori* d'adhérer à la muqueuse stomacale.

Ces propriétés antibactériennes s'exercent aussi au niveau de la plaque dentaire (20). Une étude récente met en évidence l'action de la canneberge contre le biofilm dentaire streptococcique ce qui pourrait prévenir la survenue de la plaque dentaire. De plus, la canneberge a un effet positif sur la prévention et le traitement

des parodontites en réduisant l'adhérence et la croissance de *Porphyromonas gingivalis* dans les sites parodontaux infectés.

Enfin le spectre d'activité vu précédemment montre que la baie de canneberge possède une action préventive antibactérienne générale.

### IV.3. Concernant les autres propriétés de la canneberge.

La baie de canneberge (grâce à la quercétine) possède une action anti-oxydante (10) et entraîne une modulation du métabolisme du cholestérol. En effet, elle induirait une augmentation du HDL cholestérol ainsi qu'une diminution des LDL oxydées et de ce fait aurait une action préventive sur les maladies cardiovasculaires.

La désodorisation (10) des urines constatée lors de la consommation de jus de baie canneberge est intéressante afin de réguler les odeurs liées à l'incontinence urinaire.

## V. EVALUATIONS CLINIQUES DES PROPRIETES ANTIBACTERIENNE URINAIRE DES BAIES DE CANNEBERGE (21).

### V.1. récapitulatifs des évaluations cliniques.

En 2007, Ruth JEPSON ("A systematic review of the evidence for cranberries and bluberries in UTI prevention") a recensé des évaluations cliniques possédant des protocoles cliniques acceptables de l'évaluation des effets de la canneberge sur la prévention des infections urinaires.

#### V.1.1. Critères d'inclusion des études.

- **Type de l'évaluation :** essais contrôlés et randomisés des produits de canneberge contre un placebo sans aucun autre traitement.

- **Type des participants** : les essais sur les hommes, les femmes ou les enfants sensibles sont définis ci-dessous. Ces catégories sont analysées séparément.
  - (i) participants ayant un passé avec des infections urinaires récurrentes (au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois).
  - (ii) Femmes et hommes âgés.
  - (iii) Participants nécessitant la pose d'un cathéter de façon intermittentes.
  - (iv) Femmes enceintes.
  - (v) Participants ayant un cathéter permanent.
  - (vi) Participants avec des anomalies sur le tractus urinaire.
- **Type de l'intervention** : l'ingestion des produits issus de canneberge doit se faire pendant au moins un mois.
- **Détermination des résultats primaires dans chaque groupe** : les critères bactériologiques pour diagnostiquer une infection urinaire incluent une confirmation biologique avec plus de 100 000 bactéries cfu/ml, souvent associés à la présence de leucocytes dans les urines.
- **Détermination des résultats secondaires** : prise en compte des effets indésirables et de l'observance.
- **Critères d'exclusion** : toutes études ne réunissant pas **tous** les critères d'inclusion décrits précédemment sont exclus. De plus les études suivantes sont exclues :
  - (i) études qui ne mesurent que les infections urinaires asymptomatiques.
  - (ii) Etudes qui s'intéressent aux infections urinaires asymptomatiques et symptomatiques.
  - (iii) Etudes où les conditions urinaires ne sont pas modifiées forcément par une infection bactérienne (ex : cystite interstitielle qui est due à une inflammation chronique du rein).
  - (iv) Etudes concernant des volontaires sains n'ayant pas d'antécédents d'infection urinaire.
- **Stratégie de recherche des études** : les études sont recherchées avec des mots clés (Vaccinium, infections du tractus urinaire, cranberry...) dans des bases de données contrôlées (bases de données COCHRANE, MEDLINE...). De plus,

les études que possèdent les laboratoires qui commercialisent des préparations à base de canneberge ont été demandées.

#### V.1.2. Protocoles et qualités des études sélectionnées.

Les tableaux 9 et 10 détaillent de façon précise les études sélectionnées par R. JEPSON.

Tableau 9 : description des études sélectionnées (d'après de R. JEPSON : "A systematic review of the evidence for cranberries and blubberies in UTI prevention").

<sup>(a)</sup> : nombre total d'intervention ou de contrôle randomisés mais non le nombre analysé. Certaines études ne reportent que les cas analysés dans leurs études.

Ref	Auteur et année	N ( a )	Pays	Lieu de l'étude	Participants	Protocole
1	Kontiockari, 2001	150	Finland	Service d'enseignement	Femmes de 29 à 32 ans ayant des antécédents d'ITU	50 ml d'un mélange canneberge-lingoberry 5 jours par semaine
2	Stothers, 2002	150	Canada	Inconnu	Femmes de 21 à 72 ans ayant antécédents d'ITU	Jus de canneberge (250 ml 3 fois par jour) ou des gélules 2 fois par jour.
3	Walker, 1997	19	USA	A domicile	Femmes ayant antécédents d'ITU. Age médian : 37 ans	Gélules de canneberge (400mg de canneberge solide)
4	Avorn, 1994	192	USA	Hospitalisation à domicile	Femmes âgées en moyenne de 78.5 ans	300ml de jus de canneberge par jour (concentré à 30%)
5	McMurdoo, 2005	376	Scotland	Hôpital	Patients âgés	300 ml de jus de canneberge
6	Schlager, 1999	15	USA	Hôpital	Enfants de 2 à 18 ans ayant des reins qui nécessitent un cathéter fréquemment	300ml de jus de canneberge par jour (concentré à 30%)
7	Foda, 1995	40	Canada	Hôpital	Enfants ayant des reins qui nécessitent un cathéter fréquemment d'âge moyen 9.35 ans.	15 ml/kg par jour de jus de canneberge (concentré à 30%)

8	Linsenmeyer, 2004	2 1	USA	Clinique de réhabilitation biologique	Gélules de canneberge (400mg)
9	Waites, 2004	4 8	USA	Hôpital	Jus de canneberge concentré (2g)

Neuf études réunissent les critères d'inclusions, ce qui porte à 1011 participants randomisés pour le traitement. Les études évaluent l'efficacité de la canneberge sur différents types de populations. 3 études évaluent le jus de canneberge chez des femmes ayant des antécédents d'infections urinaires récurrentes (1 à 3). Deux études ont été conduites sur une population âgée (4 et 5) et 4 études ont eu lieu sur des volontaires ayant un cathéter de façon intermittente ou permanente. Tous les participants des 4 dernières études ont un dysfonctionnement de la vessie.

La quantité exacte de composés actifs de canneberge utilisés dans chaque étude n'est pas connue de façon précise.

Tableau 10 : description de la qualité des études (d'après de R. JEPSON : "A systematic review of the evidence for cranberries and bluberries in UTI prevention").

Référence	Auteur et année	Conception, méthode de travail	Durée de l'étude	Modalités de l'étude	Taux de non observance	Sujets inclus dans les résultats
1	Kontiokari, 2001	Essais en parallèles, contrôlés et randomisés	6 mois	Inconnu	13/150 (8,7%)	150
2	Stothers, 2002	Essais en parallèles, contrôlés et randomisés	12 mois	Double aveugle	2/150 (1,3%)	148
3	Walker, 1997	Essais croisés contrôlés	3 mois	Double aveugle	9/19 (47,4%)	10
4	Avorn, 1994	Essais en parallèles quasi randomisés	6 mois	Double aveugle	39/192 (20%)	153
5	McMurdo	Essais en parallèles,	6	Double	115/376	376

	, 2005	contrôlés et randomisés	mois	aveugle	(31%)	
6	Schlager, 1999	Essais croisés contrôlés	3 mois	Double aveugle	Inconnu	15
7	Foda, 1995	Essais croisés contrôlés	6 mois	inconnu	19/40 (47,5%)	21
8	Linsenmeyer, 2004	Essais croisés contrôlés	2 mois	Double aveugle	16/37 (43%)	21
9	Waites, 2004	Essais en parallèles, contrôlés et randomisés	6 mois	Double aveugle	26/74 (35%)	48

### V.1.3. Analyses.

Trois essais évaluent l'efficacité de la canneberge chez des femmes atteintes d'infections récurrentes. Quand les données concernant les groupes traités par la canneberge (jus et gélules) sont combinés et comparés avec le placebo, le risque relatif est de 0,61% (95% CI : 0,4-0,91). Le risque relatif combiné pour les 2 essais concernés par le jus de canneberge contre le placebo pour la survenue d'une infection urinaire symptomatique à 12 mois est de 0,62% (95% CI : 0,4-0,97). Le risque relatif concernant les gélules de canneberge contre le placebo est de 0,56% (95% CI : 0,49-2,5). Dans le 3ème essai, il y eu 21 infections urinaires parmi les 10 patients ayant terminé l'étude : 6 étaient dans le groupe traité par la canneberge et 15 étaient dans le groupe placebo.

Deux études sont réalisées chez des personnes âgées (4 et 5). L'étude la plus importante (20 : 376 participants) a dénombré 21 infections urinaires symptomatiques (5,6%) : 14/189 dans le groupe placebo et 7/187 dans le groupe canneberge. Cette différence entre les 2 groupe n'est pas significative, le risque relatif étant de 0,51 (95% CI : 0,21-1,22). Cependant, il y a significativement moins d'infections à *E.coli* dans le groupe canneberge (13 contre 4), risque relatif 0,31 (95% CI 0,10-0,94, p=0,027).

Dans les études concernant des patients nécessitant un cathéter, le nombre d'infections urinaires symptomatiques dans les groupes canneberge et placebo est sensiblement le même pour les 4 études (6 à 9). Le risque relatif peut être calculé uniquement pour l'étude 9 et n'est pas significatif : 1,06 (95% CI : 0,51-2,21).

#### V.1.4. Conclusions de ces récapitulatifs.

La non observance du traitement dans ces études est élevée (20 à 47%). Cela montre qu'une thérapie à base de jus de canneberge sur une longue période est difficile à respecter. Les enfants en particulier, ont cité le goût du jus de canneberge comme la principale raison de non observance du traitement.

Ces différentes études montrent que le jus de baie de canneberge et ses dérivés (gélules, sachets...) sont efficaces dans la prévention des cystites aiguës simples chez les femmes souffrant de cystites récidivantes ainsi que dans la prévention d'infections urinaires chez les personnes âgées (femmes et hommes compris). Par contre, ces études montrent que la canneberge ne semble pas efficace pour prévenir les infections chez des patients ayant un dysfonctionnement de la vessie. On voit donc que la canneberge possède *in vivo* de réelles propriétés de prévention des cystites aiguës simples chez certaines populations mais ces études ne justifient pas le dosage de canneberge utilisé, ne permettent pas de standardiser la composition chimique de la canneberge, de donner un délai ni une durée d'action ni d'établir une bioéquivalence entre les jus et les autres formes de canneberge.

## V.2. Autres études cliniques.

### V.2.1 Etudes réalisées avec des concentrations élevées de baies de canneberge (22).

En 2004 (22), 12 femmes âgées de 25 à 70 ans, ayant des antécédents d'au moins 6 cystites aiguës simples dans l'année précédente, ont pris 1 gélule de canneberge 2 fois par jour pendant 12 semaines. Chaque gélule contenait 200mg d'extrait de canneberge standardisé à 30 % de composés phénoliques (ce qui correspond à 25 % minimum de PAC). Cette concentration est obtenue par extraction sélective des composés phénoliques de canneberge et par élimination des autres composés de la canneberge comme l'acide oxalique et ses dérivés ainsi que les sucres. Le but de cette étude est de vérifier l'efficacité de la canneberge dans la prévention des infections urinaires à une concentration supposée élevée (les

méthodes de dosage des PAC ne sont pas toutes équivalentes). La méthode de dosage des PAC dans cette étude est celle de FOLIN-CIOCALTEU (1965) modifiée par SLINKARD et SINGLETON (1977) et CLIFFE (1994). Toutes les femmes ont subi une analyse d'urine 24 heures avant le début de l'étude et tous les mois durant l'étude. Les volontaires ont été suivies pendant 3 mois sans qu'aucune ne développe de cystite aigue simple. Les volontaires n'ont reporté aucun effet indésirable.

Les produits de canneberge utilisés dans cette étude sont uniques du fait de leur dosage élevé en PAC. Le fait marquant de cette étude est qu'aucune femme n'a développé de cystite aigue simple pendant les 3 mois de traitement ce qui contraste avec leurs antécédents de cystites aiguës simples tous les 2 mois environ. Les résultats de cette étude sont intéressants mais cette étude a été réalisée sans groupe parallèle (placebo). Cependant, il semble qu'il existe une corrélation entre la dose de composés phénoliques ingérés et l'efficacité du traitement préventif.

#### V.2.2 Etude clinique réalisée avec des probiotiques comme témoins (23).

Une étude à répartition aléatoire a été réalisée en 2001 sur 150 femmes souffrant de cystites récidivantes dues à *E.coli* (23). Les femmes ont été divisées en trois groupes de traitement (50 ml de concentré de canneberge par jour versus 100 ml d'une boisson à base de *Lactobacillus* 5 jours sur 7 versus aucun traitement) pendant 6 mois. Le risque de contracter une cystite aigue simple chez les patientes traitées avec le concentré de canneberge a été réduit de 20 % tandis que le groupe traité par *Lactobacillus* n'a bénéficié d'aucun effet préventif.

#### V.2.3 Etude clinique réalisée chez des patientes âgées.

En 1999, Un essai randomisé et en double insu (7) a évalué, versus placebo, l'effet de la consommation quotidienne de 300 ml d'une boisson à base de baies de canneberge chez 153 femmes âgées, en moyenne, de 78,5 ans. Le critère de jugement principal était la bactériurie (supérieure à 105 par ml, quel que soit le germe), déterminée tous les mois. La fréquence de contamination bactérienne a été significativement plus faible dans le groupe recevant la boisson à base de canneberge (15% des échantillons analysés) que dans le groupe placebo (28%). L'effet n'a été observé qu'à partir du deuxième mois de traitement. Secondairement,

l'analyse des résultats montre que lorsque l'urine est contaminée, la probabilité qu'elle ne le soit plus le mois suivant est significativement plus élevée dans le groupe ingérant le jus de canneberge. Par contre, lorsque le prélèvement du mois précédent est stérile, la consommation de canneberge ne modifie pas la probabilité de contamination. Dans cet essai, l'âge des participantes et la façon de déterminer si l'infection a eu lieu grâce à la bactériurie (fréquente dans cette tranche d'âge, souvent asymptomatique et ne nécessitant pas habituellement de traitement) limite quelque peu l'essai.

### V.3. Cas particulier des patients atteints de dysfonctionnements de la vessie (21).

Les patients atteints de dysfonctionnements de la vessie sont prédisposés aux infections urinaires récurrentes. Les biofilms qui se créent le long des cathéters sont difficiles à éradiquer et sont responsables d'infections urinaires récurrentes.

En 2007, une étude randomisée en double aveugle réalisée avec un contrôle placebo a inclus 305 patients atteints de dysfonctionnement de la vessie (21). Les volontaires ont consommé 2 g d'hippurate de méthénamine (antiseptique urinaire) par jour ou 1,6 g d'extrait de canneberge par jour sans pouvoir distinguer les 2 traitements, ni au goût ni à l'apparence. La principale mesure de résultats était le temps de survenue d'une infection urinaire. Il s'avère que les 2 groupes (hippurate de méthénamine et extrait de canneberge) n'avaient pas de périodes sans infections urinaires plus importantes que le groupe placebo.

Par ailleurs, une autre étude randomisée en double aveugle et contrôlée avec un placebo a été réalisée chez des volontaires atteints de dysfonctionnements de la vessie par des atteintes de la moelle épinière (21). Ces patients sont traités par la pose de cathéters de façon intermittente ou avec des dispositifs de collectes urinaires. Vingt-six volontaires ont consommé 2 g de jus de canneberge concentré quotidiennement et 22 ont consommé un placebo pendant 6 mois. Aucune différence ni tendance n'a été détectée entre les 2 groupes de participants au niveau des espèces de bactérie et de leur nombre rencontrées dans les urines, du taux de leucocytes et du pH urinaire ainsi que du nombre d'infections urinaires symptomatiques constaté.

Il semble donc que la canneberge n'ait pas d'effets préventifs sur les infections urinaires compliquées.

#### V.4. Conclusions des différentes études cliniques.

L'ingestion de canneberge permet la libération de Pro anthocyanidines dans l'urine et entraîne ainsi, par diminution de l'adhérence des bactéries aux muqueuses vésicales, leur élimination naturelle dans la miction.

*E.coli* est responsable pour environ 85% à 90% des infections urinaires rencontrées en ville. Au vu de ces études, il apparaît que la canneberge possède une réelle activité de prévention des cystites aiguës simples liées à *E.coli*. On peut donc estimer que la canneberge possède une activité de prévention sur la majorité des cystites aiguës simples rencontrées en ville.

En revanche, peu d'études scientifiquement acceptables portent sur l'effet curatif de la baie de canneberge sur les cystites aiguës simples. L'activité des baies de canneberge sur les bactéries (dénaturation des filaments protéiques adhésifs) explique logiquement l'effet préventif sur les cystites aiguës simples. Par contre, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, aucune piste ne permet d'entrevoir un quelconque effet curatif des baies de canneberge sur la cystite aiguë simple.

### VI.INDICATIONS.

La baie de canneberge semble être un traitement de 1<sup>er</sup> choix dans la prévention des cystites aiguës simples et donc pour empêcher la survenue d'épisodes de cystites récidivantes.

### VII. SECURITES D'UTILISATION.

Une étude clinique s'est intéressée aux différents effets que pourrait entraîner une consommation de canneberge régulière.

#### VII.1. Protocole de l'étude (24).

Une étude a évalué les effets de la consommation de 400 mg et 1200 mg par jour de jus de canneberge en poudre pendant 8 semaines chez des femmes jeunes en bonne santé. Les paramètres biochimiques et hématologiques basiques (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, ALAT, ASAT, GAMMA GT, urée, créatinine, acide urique, le niveau du produit de l'oxydation avancée des protéines (AOPP) dans le sérum, le pH, un examen de la sédimentation) ainsi que le statut antioxydant et la présence de métabolites dans les urines ont été déterminés pendant toute la durée de l'étude.

Un total de 65 femmes âgées de 19 à 28 ans (21,6 +/- 1,6 ans) n'ayant pas d'antécédents de calculs rénaux et de traitement antibiotiques ont participé à cette étude. Les volontaires ont été divisés en 3 groupes :

- Groupe 1 : 23 femmes, placebo (2 capsules par jour), âgées de 21,7 +/- 2,0 ans avec un IMC de 21,2 +/- 2,1 kg/m<sup>2</sup>.
- Groupe 2 : 20 femmes, 400mg de jus de canneberge en poudre par jour (2 capsules en 1 seule prise), âgées de 21,4 +/- 2,0 ans avec un IMC de 21,2 +/- 1,5 kg/ m<sup>2</sup>.
- Groupe 3 : 22 femmes, 1200mg de jus de canneberge en poudre par jour (2 capsules en 3 prises), âgées de 21,7 +/- 2,0 ans avec un IMC de 20,5 +/- 1,8 kg/ m<sup>2</sup>.

Les résultats du groupe 3 ont été élargis avec le recueil des urines pendant 12 heures afin de déterminer la composition en dérivés phénoliques des urines et d'évaluer le stress oxydatif (capacité totale anti-oxydante et SH groupe dans le plasma, les produits lipidiques peroxydés comme le malondialdehyde (MDA) dans le plasma et les globules rouges, glutathion peroxydase (GPX), glutathion (GSH) et la superoxyde dismutase (SOD) dans les globules rouges).

## VII.2. Résultats.

### VII.2.1. Suivis des paramètres biochimiques et hématologiques.

Les tableaux 11, 12 et 13 montrent les variations des paramètres biochimiques et hématologiques des 3 groupes.

Tableau 11 : paramètres biochimiques et hématologiques dans le groupe 1 (placebo) (d'après de VALENTOVA : "Biosafety antioxydant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial").

Paramètres	J 0	J 28	J 56
n	23	23	23
Pression systolique	110 ± 10	110 ± 11	114 ± 10
Pression diastolique	71 ± 10	73 ± 9	75 ± 8
Cholestérol	4,8 ± 0,7	4,7 ± 0,7	4,8 ± 0,8
HDL cholestérol (mM)	2,01 ± 0,34	1,77 ± 0,26	1,71 ± 0,34
LDL cholestérol (mM)	2,64 ± 0,50	2,54 ± 0,53	2,45 ± 0,45
Triglycérides (mM)	1,11 ± 0,38	1,03 ± 0,65	1,06 ± 0,59
ALAT (µkat/L)	0,33 ± 0,14	0,34 ± 0,19	0,3 ± 0,18
ASAT (µkat/L)	0,37 ± 0,07	0,33 ± 0,09	0,24 ± 0,11
GAMMA GT (µkat/L)	0,25 ± 0,12	0,3 ± 0,2	0,24 ± 0,10
Urée (mM)	2,97 ± 0,71	3,21 ± 0,73	3,24 ± 0,51
Créatinine (µM)	84,7 ± 5,5	81,0 ± 5,2	79,0 ± 4,6
Acide urique (µM)	273,8 ± 57,1	247,8 ± 40,0	249,1 ± 50,6
AOPP (µM)	55,6 ± 14,5	65,5 ± 39,9	51,2 ± 27,3
pH urinaire	6,18 ± 0,52	5,91 ± 0,69	5,98 ± 0,53
Résultats sanguins			
Hémoglobine (g/L)	134,1 ± 9,2	137,7 ± 8,7	133,3 ± 8,0
Erythrocytes (10 <sup>12</sup> /L)	4,63 ± 0,21	4,48 ± 0,23	4,54 ± 0,26
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /L)	7,6 ± 1,5	7,5 ± 1,6	7,7 ± 2,1
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /L)	276 ± 42	285 ± 55	277 ± 61

**Tableau 12 :** paramètres biochimique et hématologiques du groupe 2 (400 mg de jus de canneberge en poudre par jour) (d'après de VALENTOVA : "Biosafety antioxydant status, and metabolites in urine after consumption of dried crnberry juice in helthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial").

Paramètres	J 0	J 28	J 56
n	20	19	18
Pression systolique	114 ± 9	114 ± 13	116 ± 10
Pression diastolique	76 ± 5	78 ± 9	77 ± 7
Cholestérol	4,7 ± 0,7	4,7 ± 0,6	5,0 ± 0,8
HDL cholestérol (mM)	1,91 ± 0,3	1,75 ± 0,22	1,69 ± 0,23
LDL cholestérol (mM)	2,5 ± 0,51	2,39 ± 0,51	2,3 ± 0,46
Triglycérides (mM)	1,36 ± 0,45	1,22 ± 0,29	1,34 ± 0,58
ALAT (µkat/L)	0,28 ± 0,09	0,3 ± 0,08	0,3 ± 0,08
ASAT (µkat/L)	0,36 ± 0,08	0,25 ± 0,07	0,25 ± 0,07
GAMMA GT (µkat/L)	0,22 ± 0,09	0,21 ± 0,08	0,23 ± 0,07
Urée (mM)	3,11 ± 0,91	3,37 ± 0,95	3,19 ± 1,14
Créatinine (µM)	77,3 ± 15,3	75,2 ± 6,9	81,4 ± 6,0
Acide urique (µM)	257,9 ± 52,4	249,9 ± 62,7	242,3 ± 60,9
AOPP (µM)	42,9 ± 10,1	57,5 ± 19,8	61,8 ± 21,3
pH urinaire	6,13 ± 0,88	5,71 ± 0,51	5,97 ± 0,7
Résultats sanguins			
Hémoglobine (g/L)	129,5 ± 10,4	127,6 ± 11,0	129,2 ± 12,0
Erythrocytes (10 <sup>12</sup> /L)	4,62 ± 0,30	4,58 ± 0,26	4,59 ± 0,28
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /L)	7,86 ± 1,83	7,89 ± 1,52	7,97 ± 1,25
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /L)	303 ± 92	296 ± 91	296 ± 97

**Tableau 13 :** paramètres biochimiques et hématologiques du groupe 3 (1200 mg de jus de canneberge en poudre) (d'après de VALENTOVA : "Biosafety antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial").

Paramètres	J 0	J 28	J 56
n	22	20	16
Pression systolique	119 ± 11	115 ± 11	116 ± 10
Pression diastolique	80 ± 8	75 ± 9	78 ± 6
Cholestérol	4,6 ± 0,8	4,7 ± 0,9	4,7 ± 1,0
HDL cholestérol (mM)	1,79 ± 0,23	1,78 ± 0,27	2,72 ± 0,21
LDL cholestérol (mM)	2,69 ± 0,67	2,67 ± 0,72	2,60 ± 0,74
Triglycérides (mM)	1,26 ± 0,43	1,16 ± 0,62	1,23 ± 0,57
ALAT (μkat/L)	0,25 ± 0,07	0,25 ± 0,06	0,25 ± 0,07
ASAT (μkat/L)	0,4 ± 0,05	0,039 ± 0,06	0,43 ± 0,07
GAMMA GT (μkat/L)	0,26 ± 0,11	0,27 ± 0,10	0,25 ± 0,10
Urée (mM)	3,41 ± 0,52	3,11 ± 0,59	3,35 ± 0,54
Créatinine (μM)	79,4 ± 5,0	73,8 ± 4,3	82,6 ± 6,1
Acide urique (μM)	265,8 ± 46,5	289,7 ± 61,0	270,5 ± 51,6
AOPP (μM)	47,4 ± 25,0	9,53 ± 16,8	11,4 ± 12,1
Capacité anti-oxydante	6,90 ± 1,11	7,32 ± 1,38	6,87 ± 1,25
SH groupe	5,99 ± 1,07	5,87 ± 0,79	4,93 ± 0,57
SOD (U/g de protéines)	2,59 ± 0,51	2,73 ± 0,42	2,68 ± 0,33
MDA	0,46 ± 0,10	0,57 ± 0,13	0,59 ± 0,13
GSH	116,3 ± 24,5	119,6 ± 23,4	124,3 ± 24,1
GPX (μU/ g de protéines)	10,60 ± 2,28	11,06 ± 2,25	11,74 ± 3,01
MDA	0,16 ± 0,041	0,16 ± 0,031	0,15 ± 0,036
pH urinaire	5,79 ± 0,49	5,89 ± 0,54	5,75 ± 0,58
Dérivés phénoliques dans l'urine (mg/mol de créatinine)	37,7 ± 14,9	54,2 ± 20,5	37,8 ± 12,7

Résultats sanguins			
Hémoglobine (g/L)	132,3 ± 10,63	132,0 ± 6,94	131,1 ± 8,96
Erythrocytes (10 <sup>12</sup> /L)	4,54 ± 0,35	4,53 ± 0,27	4,47 ± 0,37
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /L)	7,31 ± 1,75	7,36 ± 1,54	7,41 ± 1,84
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /L)	276 ± 52	301 ± 54	277 ± 54

### VII.2.2 Biosécurité.

Sur un total de 65 volontaires, 55 ont terminé l'étude. 2 femmes du groupe 2 ont arrêté : la première pour des problèmes respiratoires et la 2<sup>ème</sup> pour des raisons personnelles. Dans le groupe 3, 6 femmes ont arrêté : 2 pour des problèmes respiratoires, 1 pour des problèmes polyurie, 1 pour des problèmes d'acidité gastrique et enfin 1 pour des raisons personnelles.

Les résultats montrent une diminution significative du HDL cholestérol dans le groupe 1 à J 28 et J 56 comparé à J 0. De plus les ASAT et la créatinine ont bien diminué à J 56. Dans le groupe 2, le HDL cholestérol est plus bas à J 56 et les ASAT sont plus faibles à J 28 et J 56. Les ASAT et le taux d'hémoglobine sont significativement plus faibles à J 28 dans le groupe 2 que dans le groupe 1. Dans le groupe 3, une augmentation significative de la pression diastolique a été notée à J 0 par rapport aux 2 premiers groupes sans conséquence par la suite. Cependant, tous ces changements observés sont proches des normes physiologiques et ne montrent aucun effet indésirable du aux compléments alimentaires.

### VII.2.3. Statut anti-oxydant.

Le niveau AOPP a été mesuré dans les 3 groupes. Alors que dans le groupe 2, ce paramètre du stress oxydatif est significativement diminué à J 28 et 56, une très forte diminution AOPP est observée après seulement 4 semaines d'étude. Huit mois après la fin de l'étude, le niveau AOPP a été mesuré chez 10 volontaires du groupe 3. Le niveau AOPP est significativement plus élevé à J 296 (27,64 ± 6,54mM) qu'à J 28 et J 56 mais est plus faible que celui de J 0. la figure 16 représente l'évolution du niveau AOPP chez les volontaires ayant consommés 1200 mg de canneberge par jour.

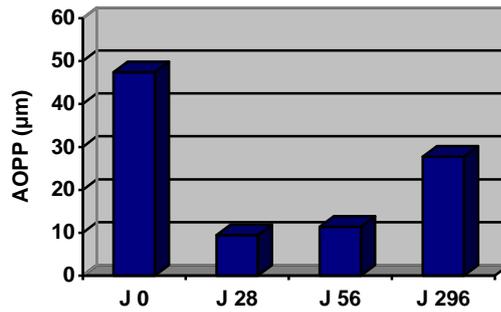


Figure 16: niveau AOPP chez les volontaires du groupe 3.

#### VII.2.4 Détermination et identification des métabolites dans l'urine.

Aucun changement sur le pH urinaire n'a été observé dans les 3 groupes. La quantité de composés phénoliques provenant des urines du groupe 3 était significativement plus élevée à J 28 mais redescend à J 56. Les acides organiques et composés phénoliques contenues dans les urines des groupes 1 et 3 ont été analysés et comparés. La figure 17 montre la teneur en métabolites de canneberge dans les urines en fonction du régime suivi.

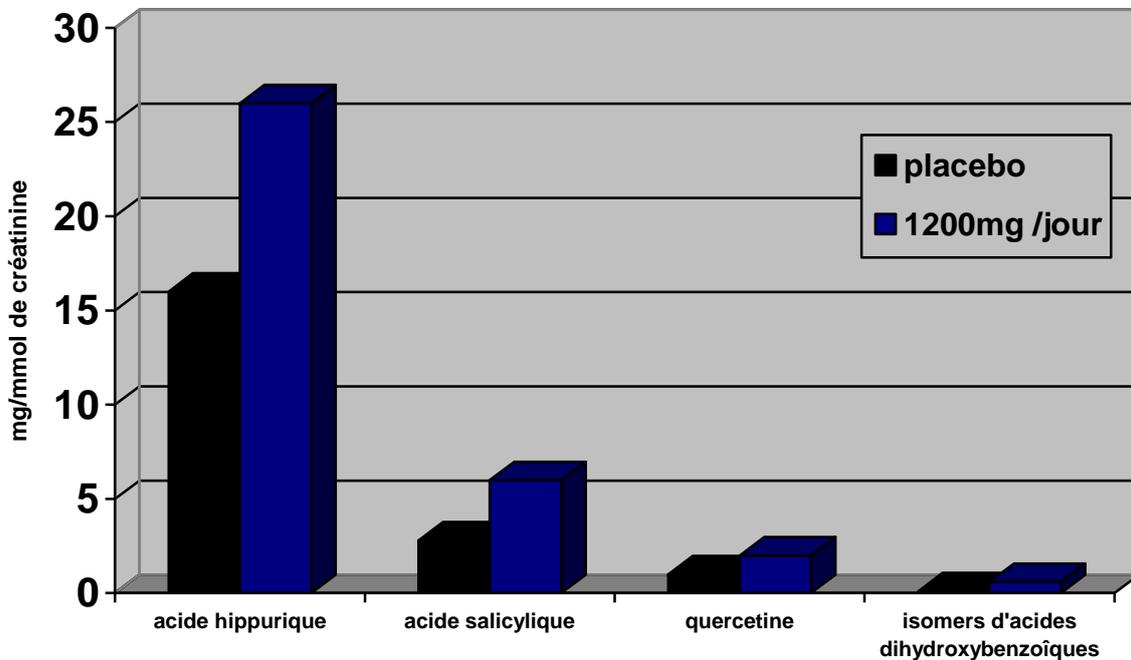


Figure 17: teneur en métabolites de canneberge dans les urines de volontaires prenant 1200 mg par jour de jus de canneberge et ceux prenant le placebo.

La teneur en acide hippurique, acide salicylique, quercétine et en isomères d'acide dihydroxybenzoïque dans le groupe consommant 1200 mg de jus de canneberge en poudre est significativement supérieure à celle du groupe placebo.

La comparaison des paramètres biochimiques et hématologiques entre les volontaires consommant un placebo, 400 mg ou 1200 mg de jus de canneberge en poudre par jour pendant 56 jours n'a montré aucun effet significatif sur les marqueurs évalués. La diminution du niveau de l'AOPP du groupe 3 après 8 semaines ne se retrouve pas dans le groupe placebo. Huit mois après la fin de cette étude, le niveau d'AOPP du groupe 3 n'était toujours pas revenu à ses valeurs initiales. Cette action anti-oxydante d'une plante n'a jamais été décrite auparavant mis à part avec celles contenant de l'acide ascorbique. Bien que le jus de canneberge en poudre contienne de l'acide ascorbique, la dose journalière ingérée dans le groupe 3 était de 0,034 mg par jour ce qui est négligeable par rapport aux apports d'une alimentation équilibrée. Les AOPP sont créés par la réaction de radicaux libres avec des protéines. Ensuite elles activent les cytokines pro inflammatoires qui initient un accès oxydatif des polynucléaires neutrophiles, monocytes et lymphocytes T. Les patients atteints de troubles cardiaques d'origine ischémique ont des valeurs d'AOPP élevées.

### VII.3. Conclusions.

La consommation de 400 mg de jus de canneberge en poudre par jour chez des femmes jeunes en bonne santé n'influence aucun des paramètres étudiés. Chez les volontaires consommant 1200 mg de JCP, la seule modification observée est une diminution significative des valeurs des AOPP. Le fruit de la canneberge, utilisé comme complément alimentaire, est efficace dans la prévention des infections urinaires mais semble jouer un rôle bénéfique dans la prévention du stress oxydatif chez certains groupes de populations à risque, comme par exemple les personnes atteintes de syndrome métabolique.

## VIII. EFFETS INDESIRABLES.

Lors des essais cliniques, des effets gastro-intestinaux sont fréquemment reportés. En effet, la consommation de canneberge aux doses recommandées peut créer une irritation de la muqueuse gastro-intestinale qui peut nécessiter l'arrêt du traitement (11). Ces irritations peuvent être dues aux tanins, présents en concentration importante dans la canneberge. Des reflux, des nausées modérées et des contractions intestinales ont aussi été signalés (21).

Des effets laxatifs légers ont été constatés (13), en fonction de la quantité de canneberge ingérée, ont été décrits.

Terris *et al.* ont exposé la constitution de calculs (13) après absorption de fortes doses de canneberge durant une longue période en raison de l'excrétion accrue d'oxalate et une légère acidification des urines liée à la présence d'acides organiques dans le fruit.

Le goût du jus de la canneberge peut poser un problème pour son utilisation. Le nombre d'arrêts de traitements constatés dans les évaluations cliniques (21) pendant lesquels les volontaires consommaient du jus de canneberge est assez élevé (entre 20 et 47 %) et le goût du jus de canneberge était une des raisons principales à ces arrêts.

Un épisode de rougeur cutanée et de fortes démangeaisons (21) a été reporté en 2005 dans l'évaluation clinique réalisée par Mc Murdo.

Les apports caloriques liés à l'absorption de jus de canneberge peuvent être considérés comme un effet indésirable pour les personnes surveillant leurs apports alimentaires.

## IX. CONTRE INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOIS.

Les apports en sucre liés à la consommation de jus de canneberge peuvent entraîner une perturbation de la glycémie chez les patients diabétiques. Des augmentations des doses d'insulines chez des patients diabétiques (11) ont été reportées lors d'évaluations cliniques menées avec du jus de canneberge. Les patients diabétiques souhaitant consommer du jus de canneberge doivent privilégier les préparations sans sucres.

La teneur élevée en fructose et en dextrose du jus ou des cocktails de canneberge nécessite une hygiène buccale appropriée pour prévenir la survenue de bactérie malgré les propriétés inhibitrices du jus de canneberge sur la formation du biofilm de la plaque dentaire.

La canneberge doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate ou d'obstruction urinaire (25) du fait de la possibilité théorique que la canneberge puisse augmenter l'élimination des médicaments excrétés dans l'urine.

Des interférences avec des tests de recherche urinaire du glucose et de l'hémoglobine ont été reportées (25) dans une étude incluant 28 patients qui buvaient 100 ou 150 ml de jus de canneberge par jour pendant 7 semaines. L'acide ascorbique présent dans le jus de canneberge était responsable des faux détectés.

Des irritations importantes des muqueuses chez des patients avec une uréostomie ont été reportées (25). La consommation de jus de canneberge chez ces patients doit se faire sous surveillance et les compléments alimentaires doivent être stoppés dès les 1<sup>ers</sup> symptômes d'irritations.

## X. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

Une interaction entre le jus de canneberge et la warfarine a été soupçonnée après que plusieurs cas d'augmentation de l'INR furent reportés chez des patients consommant du jus de canneberge (26). La warfarine est le médicament *per os* le plus prescrit dans le monde pour un traitement anticoagulant. La marge thérapeutique étroite de la warfarine nécessite un contrôle régulier de l'INR. Un INR entre 2 et 3 est considéré comme la zone thérapeutique adéquate. Le risque de saignements s'accroît lorsque l'INR dépasse 4. Le cytochrome P-450 isoenzyme 2C9 (CYP2C9) est impliqué dans le métabolisme de 80 à 85 % du plus actif S-énantiomère de la warfarine. Une induction ou une inhibition du CYP2C9 signifie une modification de la pharmacocinétique et donc de la pharmacodynamique de la warfarine (avec un temps de prothrombine altéré et un INR modifié) ce qui augmente les risques de saignements ou de thromboses chez les patients.

Plusieurs essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'hypothèse de cette interaction.

## X.1. Etude évaluant les effets de la baie de canneberge sur CYP2C9 (26).

Le 1<sup>er</sup> est un essai croisé randomisé évaluant l'effet du jus de canneberge et d'autres boissons sur l'activité du CYP2C9. La warfarine du fait de sa  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination élevée (20 à 60 heures) et de sa sécurité d'emploi a été remplacée par le flurbiprofène ( $\frac{1}{2}$  vie très courte) qui est entièrement métabolisé par le CYP2C9. 11 hommes et 3 femmes en bonne santé ont consommé 100 mg de flurbiprofène par semaine pendant 5 semaines. Avant chaque prise, ils recevaient 28,35 g d'une des 5 boissons suivantes :

- (1) boisson placebo au goût similaire à la canneberge
- (2) jus de canneberge concentré à 27 %
- (3) thé infusé
- (4) jus de raisin
- (5) 200 mg de fluconazole dissout dans de l'eau

Une dose de boisson était donnée le soir et le matin précédant la prise de flurbiprofène. Un prélèvement sanguin permettant de doser le flurbiprofène était réalisé 12 heures après la prise de flurbiprofène. Le profil pharmacocinétique du flurbiprofène après administration concomitante de jus de canneberge et d'autres boissons est représenté dans le tableau 14.

Tableau 14: profil pharmacocinétique du flurbiprofène après administration concomitante de jus de canneberge et d'autres boissons (d'après de PHAM : "Interaction potential between cranberry juice and warfarin").

Paramètres	Résultats ± SD				
	Placebo	Jus de canneberge	Thé infusé	Jus de raisin	Fluconazole
Cmax (µg/ml)	12,9 ± 3,7	14,1 ± 3,3	14,3 ± 3,2	12,7 ± 3,4	15,9 ± 4,4 <sup>a</sup>
T <sub>½</sub> (heures)	3,3 ± 0,8	3,4 ± 0,7	3,4 ± 1	3,3 ± 0,7	5,3 ± 1,6 <sup>a</sup>
ASC (µg/ml. Heure)	59 ± 17	62 ± 20	62 ± 16	55 ± 17	107 ± 34 <sup>a</sup>
CL (ml/min)	30,5 ± 8,1	29,3 ± 9,3	28,7 ± 8,3	33,3 ± 10,2	16,9 ± 5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0,05 contre le placebo.

Les résultats ne montrent aucune différence sur les mesures de paramètres pharmacocinétiques entre le placebo, le jus de canneberge, le jus de raisin, et le thé infusé. Par contre, les mesures de paramètres pharmacocinétiques du fluconazole, qui servait d'inhibiteur témoin du CYP2C9, sont significativement différentes comparées au placebo.

L'administration de jus de canneberge n'a pas d'effet significatif sur la concentration du flurbiprofène (via une modification de l'activité du CYP2C9) comparé au placebo et aux autres boissons. D'après ces résultats, le jus de canneberge ne semble pas modifier l'activité du CYP2C9 responsable du métabolisme de 80 à 85 % du plus actif S -énantiomère de la warfarine.

## X.2. Etude évaluant les effets de la baie de canneberge sur CYP3A (26).

Une autre étude randomisée et croisée a été menée pour évaluer les effets du jus de canneberge sur la cyclosporine. La cyclosporine est métabolisée par le cytochrome P450 isoenzyme 3A (CYP3A). Bien que les effets du CYP3A sur le métabolisme de la warfarine (et spécifiquement sur le plus actif S –énantiomère) soit minimes par rapport à ceux du CYP2C9, les résultats de cette étude peuvent être applicables dans la mesure où la moindre variation de l'INR peut entraîner un risque pour la santé du patient.

Après une période de 12 heures sans alimentation, les 12 hommes volontaires ont suivi les régimes suivants :

- (1) 200 mg de cyclosporine *per os* et 240 ml de jus de pamplemousse.
- (2) 200 mg de cyclosporine *per os* et 240 ml de jus de canneberge.
- (3) 200 mg de cyclosporine *per os* et 240 ml d'eau.

De multiples prélèvements sanguins ont été réalisés dans les 36 heures suivant l'absorption de chaque dose. L'administration de chaque dose était séparée de 14 jours. A la fin de l'étude, les patients avaient reçu les 3 régimes ce qui fit durer l'étude environ 40 jours.

Le profil pharmacocinétique de la cyclosporine après administration concomitante de jus de canneberge et d'autres boissons est représenté dans le tableau 15.

Tableau 15: profil pharmacocinétique de la cyclosporine après administration concomitante de jus de canneberge et de jus de pamplemousse (d'après de PHAM : "Interaction potential between cranberry juice and warfarin").

Paramètres	Résultats		
	Placebo	Jus de canneberge	Jus de pamplemousse
Cmax (µg/ml)	1,311	1,248	1,469 <sup>a</sup>
ASCt (µg/ml. Heure)	5,4	5,132	6,449 <sup>b</sup>
ASCinf (µg/ml. Heure)	5,637	5,13	6,705 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p=0,0167 contre le placebo.

<sup>b</sup> p=0,0001 contre le placebo.

Les différents paramètres pharmacocinétiques de la cyclosporine après administration concomitante de jus de pamplemousse sont augmentés par rapport à ceux du placebo ce qui induit une action du jus de pamplemousse. En revanche, le profil pharmacocinétique de la cyclosporine après administration concomitante de jus de canneberge ne montre pas de différences significatives par rapport à celui du placebo. Il semble donc que l'action du jus de canneberge sur le CYP3A soit négligeable.

Il semble donc que le jus de canneberge ne modifie pas l'activité des cytochromes responsables du métabolisme de l'énantiomère le plus actif de la warfarine. Le jus de canneberge ne semble donc pas perturber le métabolisme de la warfarine. Cependant, une interaction sur les autres phases de la cinétique ou de la pharmacodynamie de la warfarine n'est pas exclue par ces études.

### X.3. Evolution de l'INR après consommation de baie de canneberge (27).

En 2006, un essai clinique croisé et randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a été réalisé sur 7 hommes atteints de fibrillation auriculaire qui recevaient un dosage stable de warfarine depuis plus de 3 mois. L'âge moyen était de  $68.8 \pm 10$  ans. Les volontaires ont reçu pendant 7 jours 250 ml de jus de canneberge ou de placebo suivi d'une période de transition de 7 jours. La semaine suivante, les volontaires recevaient l'autre boisson pendant 7 jours. Pendant la semaine de transition, les volontaires ne devaient consommer aucun produit à base de canneberge. Les volontaires devaient continuer le même dosage de warfarine pendant toute la durée de l'essai et ne pas modifier leurs habitudes alimentaires ou d'exercice. Le tableau 16 décrit le protocole suivi afin de comparer l'évolution de l'INR chez des patients lorsqu'ils consomment ou non du jus de canneberge.

Tableau 16: intervention et mesure de l'INR afin de rechercher les effets du jus de canneberge sur le temps de prothrombine chez des patients nécessitant l'utilisation de warfarine (d'après de LI : "Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin").

Groupe	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Placebo	Boisson placebo	Transition	Jus de canneberge	Transition
Canneberge	Jus de canneberge	Transition	Boisson placebo	Transition
INR	Jours	jours	jours	Jours
	0, 2, 4, 7	10, 14	16, 18, 21	24

L'INR moyen au début de l'essai était de  $2,28 \pm 0,54$  pour le groupe canneberge et de  $2,13 \pm 0,50$  pour le groupe placebo. Aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été montrée pour les valeurs des INR de départ. Au 7<sup>ème</sup> jour, l'INR moyen du groupe canneberge était de  $2,23 \pm 0,53$  contre  $2,16 \pm 0,40$  pour le

groupe placebo. Pour les volontaires de chaque groupe, l'INR n'a pas changé significativement par rapport au départ. Les résultats après 24 jours ne montraient pas de différences significatives sur les valeurs de l'INR entre les différents groupes que ce soit pendant la consommation de canneberge, de placebo ou pendant les périodes de transition.

D'après cette étude, la consommation de 250 ml de jus de canneberge par jour ne modifie pas de façon significative l'INR de patients suivant un traitement par la warfarine.

#### X.4. Conclusions.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la warfarine ne semblent donc pas être modifiées par la consommation concomitante de jus de canneberge. L'INR est sensible aux changements alimentaires, aux infections, aux modifications métaboliques, aux interactions médicamenteuses et aux maladies récentes. Dans les cas reportés d'augmentation de l'INR avec consommation de canneberge, toutes ces modifications n'ont pu être étudiées et pourraient être à l'origine de cette augmentation. Les essais cliniques sont plus utiles pour déterminer une interaction médicamenteuse. Cependant, ces études n'éliminent pas la possibilité d'une susceptibilité idiosyncrasique des effets du jus de la canneberge sur le métabolisme de la warfarine chez des individus ayant un polymorphisme génétique au niveau des cytochromes P-450.

Les patients traités par de la warfarine et souhaitant consommer du jus de canneberge doivent être prévenu d'une éventuelle interaction entre ces 2 traitements. Une modification de l'INR ou l'apparition de saignements doit entraîner l'arrêt de la consommation de jus de canneberge par précaution.

L'augmentation du débit urinaire liée à la consommation de jus de canneberge peut entraîner une augmentation de l'élimination de médicaments.

## XI. CONSOMMATION DE BAIES DE CANNEBERGE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE.

Les femmes enceintes sont sujettes à une augmentation de la fréquence des infections urinaires. Les données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la canneberge chez la mère et le fœtus et durant la lactation ont été recherchées en 2007.

Une étude réalisée sur 400 femmes enceintes en Norvège a étudié les effets de la consommation quotidienne de canneberge durant la grossesse (28). Aucune malformation chez le fœtus n'a été découverte mais aucune preuve directe de sécurité ou de nuisance n'existe chez la mère et le fœtus lors de la consommation de canneberge pendant la grossesse.

L'efficacité de la canneberge sur la prévention des infections urinaires chez la femme enceinte a été recherchée par une étude réalisée entre 2005 et 2007 sur 188 femmes enceintes (21). L'efficacité de la baie de canneberge dans la prévention d'infections urinaires chez la femme enceinte semblait similaire à celle chez la femme non enceinte.

La consommation de baies de canneberge durant la grossesse ne semble donc comporter aucun risque pour la mère et le fœtus et possède la même efficacité que chez une femme non enceinte.

Durant l'allaitement, aucune donnée sur la sécurité ou la nuisance de la canneberge n'est disponible à ce jour. Néanmoins, les constituants actifs de la canneberge ne sont pas vraiment lipophiles et ne passent vraisemblablement pas dans le lait. Malgré cela, du fait du manque d'information, la consommation de baie de canneberge pendant la lactation doit être évitée. Par mesure de précaution, la consommation de baie de canneberge chez l'enfant de moins de 12 ans est déconseillée.

## XII. RECOMMANDATIONS.

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

autorisation de mise sur le marché (AMM) n'a été délivrée à ce jour. On ne parle donc pas de médicaments contenant des baies de canneberge mais de compléments alimentaires.

### X.II.1. Avis de L'AFSSA.

Afin d'évaluer la possibilité de la mise sur le marché de compléments alimentaires à base de canneberge, l'AFSSA a été l'objet d'une saisine (n°2003-SA-0352) : les résultats de l'expertise ont été rendus publics dans l'avis datant du 6 avril 2004 (31). Les principales remarques sont rapportées ci-dessous :

« Des études cliniques randomisées démontrent une diminution de la fréquence des infections urinaires chez des femmes (âgées de 30 à 78 ans selon les études) liée à la consommation de jus de fruits de *Vaccinium macrocarpon*. Dans l'une de ces études, 36 mg de proanthocyanidines mesurées étaient apportés chaque jour (...).

(...) les données présentées suggèrent donc que la consommation de jus de *Vaccinium macrocarpon* (contenant 36 mg de proanthocyanidines mesurées) **conduit à la diminution de la fréquence des infections urinaires dues à certains *E.coli* uropathogènes présentant des *P-fimbrae*, chez des femmes adultes**. Cet effet est également rapporté avec une poudre encapsulé de *Vaccinium macrocarpon*.

L'AFSSA estime que les produits évalués présentent des caractéristiques de sécurité satisfaisantes ; que l'allégation « contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E.coli* sur les parois des voies urinaires » est acceptable uniquement pour le jus du fruit de la plante *Vaccinium macrocorpon* et la poudre de jus du fruit de cette plante. »

D'après l'avis de l'AFSSA du 14 juin 2007, saisine n°2006-SA-0256 (32), l'allégation a été étendue aux cocktail/nectar à 25% de jus, à la canneberge fraîche et congelée ainsi qu'à la purée de canneberge. En revanche, les canneberges séchées et sucrées et éventuellement aromatisées ne sont pas concernées par cette extension.

L'AFSSA reconnaît que les jus et poudre de jus de baies de canneberge, les cocktail/nectar à 25% de jus, la canneberge fraîche et congelée et la purée de canneberge contribuent à diminuer la fixation de certaines bactéries *E.coli* sur les parois des voies urinaires et contribuent donc à la prévention de survenue de la majorité des infections urinaires rencontrées en ville. L'afssa reconnaît ces propriétés à ces différentes formes de canneberge en s'appuyant sur des évaluations cliniques et "sous réserve d'une consommation journalière des quantités du produit apportant 36 mg de PAC" (rapport de l'AFSSA du 14 juin 2007).

## XII.2. Problèmes du dosage des PAC.

L'AFSSA relie l'allégation à une consommation journalière de 36 mg de proanthocyanidines de canneberge qui correspondrait à une consommation traditionnelle. Ce dosage donne une norme aux industriels et pourrait permettre de standardiser le dosage des compléments alimentaires à base de baies de canneberge commercialisés. Cependant, l'AFSSA ne précise pas la méthode de dosage des PAC. Or à ce jour, il n'existe pas de méthode de dosage référence des PAC contenus dans un complément alimentaire.

De nombreuses méthodes d'analyses existent pour doser les PAC :

- Méthode gravimétrique
- Méthode colorimétrique :
  - méthode vanilline
  - méthode DMAC utilise le diméthylaminocinnamaldéhyde comme révélateur pour former un chromophore bleu.
  - butanolyse
- Méthode chromatographique : méthode NP-HPLC
- Méthodes par spectrométrie de masse :
  - méthode MALDI/TOF
  - méthode infusion directe ESI/MS

En l'absence de méthode standardisée, chaque laboratoire utilise sa propre méthode de dosage des PAC ce qui entraîne des différences de composition

quantitative en PAC de type A très importantes entre les compléments alimentaires de chaque laboratoire. La majorité des compléments alimentaires revendiquent un dosage de 36 mg de PAC mais très peu d'entre eux précisent si ce sont des PAC de type A ou B et quelle est la méthode de dosage.

Pharmatoka (laboratoire qui commercialise Urell®) et Ocean Spray (coopérative qui commercialise du jus de canneberge) utilisent la méthode DMAC afin de quantifier les PAC de baies de canneberge contenus dans leurs compléments alimentaires. Cette méthode ne semble pas très spécifique (d'autres substances comme l'aniline, les amides, les amines et l'urée réagissent pour donner des faux positifs) et ne distingue pas les différents types de PAC (A ou B). Cependant, parmi les 9 évaluations cliniques possédant des protocoles cliniques acceptables recensées par Ruth JEPSON qui ont permis de démontrer *in vivo* les propriétés des baies de canneberge dans la prévention des infections urinaires liées à *E.coli*, au moins 2 utilisaient des produits de la coopérative Ocean Spray : celle d'Avorn et de Mc Murdo (et 2 autres utilisaient des jus de canneberge de même concentration sans préciser leur origine). Dans ces 2 études, la dose quotidienne était de 300 ml de jus de canneberge à 30% ce qui représente 36 mg de PAC de canneberge d'après la méthode DMAC. Il semble donc que **36 mg de PAC de baies de canneberge mesurés par la méthode DMAC** entraîne une prévention des infections urinaires liées à *E.coli*. En l'absence de méthode de dosage des PAC plus spécifique et permettant de distinguer la composition réelle de ces PAC de baies de canneberge, la méthode DMAC semble pouvoir servir à comparer les différentes compositions en PAC de baie de canneberge des compléments alimentaires à une seule condition : que les PAC proviennent uniquement de baies de canneberge. En effet, la méthode ne permettant pas de distinguer les différents types de PAC (A ou B), des PAC (de type B) provenant d'autres aliments ou compléments entraîne un résultat faussé.

De nombreux compléments alimentaires à base de baies de canneberge sont commercialisés revendiquant une concentration de 36 mg de PAC de baies de canneberge contenue dans une dose journalière. Le laboratoire indépendant Agrobio a effectué le dosage des PAC contenues dans plusieurs compléments alimentaires selon la méthode DMAC à la demande du laboratoire Pharmatoka qui commercialise Urell®. Ces résultats sont disponibles pour chaque complément dans la présentation qui suit (33).

### XIII. PRINCIPAUX COMPLEMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES BAIES DE CANNEBERGE ET CARACTERISTIQUES.

Nous présentons ici la liste des compléments alimentaires les plus couramment vendu en officine et ailleurs (internet, boutiques biologiques...) avec une analyse des allégations et des dosages en PAC revendiqués par le fabriquant.

- CYSTIREGUL® commercialisé par les laboratoires Physcience : boîte de 14 sachets unidoses.
  - Composition : extrait de canneberge (supérieur à 1% de PAC) ; extrait de bruyère sommitées (supérieur à 2% d'arbutine) ; vitamine C.
  - Posologie recommandée en cas de crise : 2 sachets par jour pendant 7 jours.
  - Posologie recommandée en prévention : 2 sachets par jour, 7 jours par mois.
  - allégations : soulage les désagréments urinaires et évite les récives
  - dosage en PAC revendiqué : 36 mg pour 2 sachets.



L'allégation "soulage les désagréments urinaires et évite les récives" ainsi que "gènes urinaires" sont en accord avec les recommandations de l'Afssa. La présence dans la composition de bruyère (*Erica cinerea*), de composition et d'action proches de celles de la busserole, justifie l'allégation "crise".

L'analyse d'Agrobio (31) montre un résultat de 13.08 mg de PAC contenu dans 2 sachets.

- CYS-CONTROL® commercialisé par les laboratoires Arkopharma : boîte de 20 sachets ou gélules.

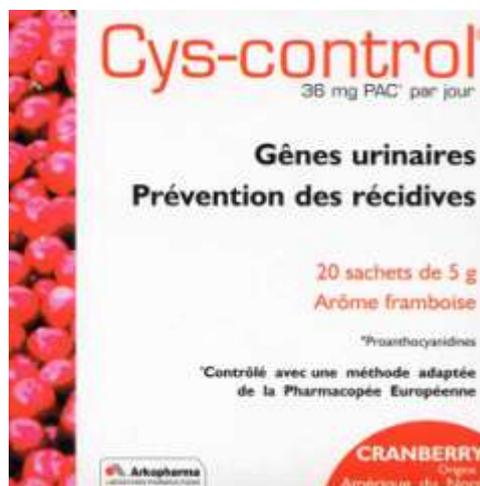
- Composition : chaque sachet ou gélule contient 18 mg de PAC.

- Posologie recommandée en cas de gênes urinaires : 2 sachets ou gélules par jour pendant 10 jours.

- Posologie recommandée en prévention des gênes urinaires : 2 sachets ou gélules par jour pendant 20 jours.

-allégations : "gênes urinaires et "prévention des récidives".

-dosage en PAC revendiqué : 36 mg en 2 sachets ou gélules.



L'analyse Agrobio montre un résultat de 31,89 mg de PAC contenus dans 2 sachets ce qui, compte tenu de la déviation standard de 15% des mesures est acceptable pour 36 mg. L'analyse Agrobio (31) montre un résultat de 18,7 mg de PAC contenu pour 2 gélules. D'après la méthode DMAC, le contenu en PAC de baies de canneberge ne semble pas le même entre les gélules et les sachets.

- URELL® commercialisé par les laboratoires Pharmatoka : boîte de sachets ou gélules.

-composition : 2 sachets ou 1 gélule contiennent 36 mg de PAC

-posologie recommandée en cas de gênes : 2 sachets ou 1 gélule par jour pendant 10 jours.

-posologie recommandée en prévention des gênes : 2 sachets ou 1 gélule par jour pendant 30 jours à renouveler si besoin.

-allégations : personnes sensibles aux gênes urinaires occasionnelles et récidivantes.

-dosage en PAC revendiqué : 36 mg pour 2 sachets ou 1 gélule.

L'analyse Agrobio (31) montre un résultat de 35,80 mg de PAC contenus dans 1 gélule. La forme sachet étant récente, le dosage des PAC de baies de canneberge n'est pas disponible pour cette forme.

- ARKOGELULES CRANBERRYNE® commercialisé par les laboratoires Arkopharma : boîte de 45 ou 150 gélules.

-Composition : poudre de canneberge (*vaccinium macrocarpon*, jus concentré, hydroxyde de magnésium), 50% soit 250 mg par gélules ; extrait de raisins (*Vitis vinifera*, 23 % soit 115 mg par gélule). Chaque gélule contient 18 mg de PAC.

-Posologie recommandée : 2 gélules par jour afin de diminuer les gênes urinaires récidivantes (17).

-Allégations : inconfort urinaire récidivant.

-dosage en PAC revendiqué : 36 mg pour 2 gélules.



On remarque que ces gélules contiennent de la canneberge (50%) mais aussi 23% d'extrait de raisin. Le raisin est riche en PAC mais en PAC de type B qui n'ont pas de propriétés antibactériennes. L'utilisation de la canneberge et du raisin ne permet pas de déterminer l'origine de la composition des 36 mg de PAC revendiqués. CRANBERRYNE® mélange donc des PAC de type A et B ce qui n'a pas d'intérêt au niveau de l'action antibactérienne mais augmente les apports en PAC totaux.

- CRANBERRY BIO 36 mg<sup>®</sup> commercialisé par les laboratoires Fleurance nature : boîte de 60 comprimés à sucer.

-Composition : extrait de canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) 360mg qui correspond à 18 mg de PAC.

-Posologie recommandée : 2 comprimés par jour pour la protection et le bon fonctionnement urinaire (18).

-allégations : "pour la protection et le bon fonctionnement urinaire".

-dosage en PAC revendiqué : 36 mg pour 2 comprimés.



L'allégation "pour la protection et le bon fonctionnement urinaire" est en accord avec les recommandations de l'Afssa. L'analyse d'Agrobio (31) montre un résultat de 5,06 mg de PAC contenu dans 2 comprimés.

- ACYGIL<sup>®</sup> commercialisé par le laboratoire Médiflore : boîte de 15 comprimés.

-Composition : canneberge, pissenlit, hibiscus (200mg).

-Posologie recommandée : 1 comprimé par jour pour soulager la gêne et la sensibilité urinaire occasionnelle ou récidivante (19).

-allégation : gênes et sensibilité urinaire.

-dosage en PAC revendiqué : 36 mg par comprimés.



L'allégation "gênes et sensibilité urinaires " est en accord avec les recommandations de l'Afssa. L'analyse d'Agrobio (31) montre un résultat de 5,98 mg de PAC par comprimés.

- URISANOL® commercialisé par le laboratoire Pierre Fabre : boîte de 28 sachets.

-composition : extrait de baies de canneberge.

-posologie recommandée : 2 sachets par jour.

-allégation : protection des gênes urinaires récidivantes.

-dosage en PAC revendiqué : 36 mg pour 2 sachets.



L'allégation "protection des gênes urinaires récidivantes" est en accord avec les recommandations de l'Afssa. L'analyse d'Agrobio (31) montre un résultat de 20,2 mg de PAC pour 2 sachets.

D'autres compléments alimentaires à base de baies de canneberge ne revendiquent pas de quantité précise en PAC mais la quantité de baies de canneberge utilisée.

- GYNDELTA® commercialisé par les laboratoires BIOES: boîte de 30 ou 90 gélules.

-composition : 500mg de poudre infusée de concentré de baies de canneberge par gélules.

-Posologie recommandée : une gélule par jour.

-allégations : prolonge les périodes de confort urinaires.

-dosage en PAC revendiqué : aucun.



L'allégation "prolonge les périodes de confort urinaires" est en accord avec les recommandations de l'Afssa.

- JUS DE CRANBERRY commercialisé par le laboratoire Yves PONROY : bouteille de 250 ml.

-composition : jus de canneberge concentré.

-posologie recommandée : 2 doses de 25 ml à diluer dans 1.5l d'eau.

-allégations : "confort urinaire".

-dosage en PAC revendiqué : aucun.



L'allégation "confort urinaire" est en accord avec les recommandations de l'Afssa. L'analyse d'Agrobio montre un résultat de 30,80 mg de PAC contenu dans

50 ml de jus ce qui est conforme aux 36 mg compte tenu de la déviation standard de 15 % des mesures.

On constate que les allégations de santé revendiquées par les différents laboratoires sont toujours en accord avec les recommandations de l'Afssa. En revanche, la comparaison des dosages en PAC des différents produits par une méthode unique montre des écarts de composition importants entre les différents produits (de 5,06 mg de PAC apportés par jour pour ACYGIL<sup>®</sup> jusqu'à 35,80 mg de PAC apportés par jour pour URELL<sup>®</sup>). L'absence de méthode standardisée dans la mesure d'une composition en PAC d'un produit conduit à la commercialisation de produits montrant des variations énormes sur le contenu total de PAC alors que tous les laboratoires revendiquent l'apport de 36 mg de PAC.

Afin d'éviter que ces écarts de qualité persistent entre les différents produits, il est urgent de découvrir une méthode de dosage qui différencie les PAC de type A des B (ce qui n'est pas le cas de la méthode DMAC) et qui soit réellement spécifique des PAC de type A (il existe des faux positifs comme l'aniline, les amides...avec la méthode DMAC). Actuellement des recherches sont menées sur des méthodes HPLC ce qui pourrait permettre à l'Afssa de valider une méthode et d'éviter que chaque laboratoire utilise sa propre méthode. En attendant cette uniformisation des méthodes de dosage des PAC, on constate des écarts de qualités très importants entre les différents produits commercialisés ce qui n'est pas acceptable pour le consommateur.

En résumé, la consommation de baies de canneberge permet de prévenir la survenue de cystite aigue simple et donc d'éviter la survenue d'épisodes de cystites récidivantes. L'utilisation de baies de canneberge est complémentaire des antibiotiques puisqu'elles s'utilisent en amont de ceux-ci afin de diminuer leur utilisation. En effet, les PAC de type A contenues dans cette baie modifient de façon réversible la conformation des protéines d'adhérences d'*E.coli*. Cette action des PAC s'exerce à 2 niveaux :

- dans la vessie où cette modification empêche la bactérie de s'accrocher aux parois vésicales et entraîne leur élimination dans le flux urinaire.

- Dans le tube digestif où cette modification crée une pression sélective et où *E.coli* perd déjà ces propriétés adhérentes.

La consommation régulière de baies de canneberge ne semble pas entraîner d'effets indésirables ou de problèmes (attention tout de même aux patients diabétiques et au jus) et aucune interaction médicamenteuse n'est connue à ce jour.

L'activité des PAC est dose-dépendante. La consommation de 36 mg de PAC de type A par jour est recommandée pour obtenir les effets bénéfiques des baies de canneberge. Or, à ce jour, il n'existe pas de méthode de dosage standardisée des PAC de type A contenues dans une composition. Cette absence entraîne la commercialisation de nombreux compléments alimentaires revendiquant l'apport de 36 mg de PAC par jour ce qui ne semble pas être le cas. Tout cela est dommageable pour le consommateur et la découverte d'une méthode standardisée éviterait certaines escroqueries.

# Conclusion

Les antibiotiques constituent le moyen le plus efficace dans le traitement des infections urinaires et plus précisément des cystites. Cependant dans certains cas précis, l'utilisation de la canneberge ou de la busserole peut être un recours à ceux-ci. En effet, avec ce travail, nous avons pu montrer la réelle efficacité des baies de canneberge dans la prévention des cystites aiguës simples. La busserole, quant à elle, grâce à ses propriétés antiseptiques urinaires, a prouvé son action dans le traitement des cystites simples aiguës. Dans le contexte actuel où les antibiotiques rencontrent de plus en plus de résistances, la canneberge et la busserole peuvent permettre de limiter leur prescription.

Les 2 plantes étudiées peuvent être proposées par le pharmacien d'officine du fait du faible nombre de contre-indications et d'interactions médicamenteuses de ces thérapeutiques. Ce dernier a un rôle important à jouer en conseillant à bon escient ces 2 plantes et en rappelant les règles hygiéno-diététiques. Cependant, le pharmacien d'officine doit savoir orienter sa patiente vers une consultation médicale lorsque les symptômes d'un épisode de cystite aiguë simple ne s'améliorent pas rapidement.

Par ailleurs, on observe depuis quelques années un changement d'attitude des français vis-à-vis de la santé avec un essor de l'automédication et du recours au conseil. De plus en plus nombreuses sont les personnes qui tentent de soigner leurs maladies par d'autres méthodes que l'allopathie. Le recours à la phytothérapie, l'acupuncture, l'aromathérapie ou l'homéopathie est en augmentation. Le pharmacien d'officine doit donc posséder des informations précises et fiables pour répondre à la demande des patients. Ce travail permet donc, au pharmacien, de mieux utiliser ces 2 plantes à l'officine.

# BIBLIOGRAPHIE

1. GIRRE Loïc. 1997.

Traditions et propriétés des plantes médicinales : histoire de la pharmacopée.  
Bibliothèque historique Privat. Toulouse. 271 p.

2. FAURON, ROBERT, MAOTTI, ROGER. 1984.

Guide pratique de phytothérapie.

Edition Maloine. Paris. 839 p.

3. BRUNETON Jean. 1999.

Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.

3<sup>ème</sup> éd. rev et augm. Ed. Tec & doc Cachan. Paris. 1120 p.

4. GIRRE Loïc. 1992.

La santé par les plantes.

Ed. Ouest France. Rennes. 221 p.

5. BEZANGER-BEAUSQUESNE, PINKAS, TOREK. 1986.

Les plantes dans la thérapeutique moderne.

2<sup>ème</sup> édition révisée, Maloine. Paris. 469 p.

6. AFSSAPS. Juin 2008.

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires  
chez l'adulte.

[www.afssaps.santé.fr](http://www.afssaps.santé.fr)

7. BRUNETON Jean. 2002.

Phytothérapie : les données de l'évaluation.

Ed. médicales internationales. éd. Tec & doc Cachan. Paris. 242 p.

8. WITCHL, ANTON. 2003.

Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinal, science et thérapeutique.  
2<sup>ème</sup> éd. française, éd. Tec & doc Cachan. Paris. 692 p.

9. Mc CORMACK, LATOUF. Décembre 2002.

Les canneberges et la prévention des infections urinaires : mythes ou réalité.  
Le clinicien, p.31-36.

10. ARNAL, BUREAU, LE JEUNE. 2008.

La canneberge d'Amérique, propriétés et indications.  
Phytothérapie (2008) 6. Springer. P.129-132.

11. NOWACK, SCHMITT. 2008.

Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections- conclusions from clinical  
experience and research.

Phytomedicine 15 (2008) p.653-667.

12. Perret Camille. 2001.

Analyse de tanins inhibiteurs de la stilbène oxydase produite par *Botrytis cinerea*  
Pers Fr.

Thèse de doctorat en sciences.

13. LAVIGNE, BOURG, BOTTO, SOTTO. 2007.

Cranberry (*vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires : étude et revue de la  
littérature.

Pathologie Biologie 55 (2007) p.460-464.

14. DI MARTINO, AGNIEL, DAVID, TEMPLER, GAILLARD, DENYS, BOTTO. 2006.

Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after  
consumption of cranberry juice : a double-blind randomized placebo-controlled cross-  
over trial.

World J urol (2006) 24: p. 21-27.

15. LIU, BLACK, CARON, CAMESANO. 2006.  
Role of cranberry juice on molecular scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*.  
Biotechnol Bioeng., 93(2) (2006) p. 297-305.
16. LIU, GALLARDO-MORENO, PINZON-ARANGO, REYNOLDS, RODRIGUEZ, CAMESANO. 2008.  
Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E.coli* and adhesion with uroepithelial cells.  
Colloids and surfaces B: biointerfaces 65 (2008) p. 35-42.
17. ZAFRIRI, OFEK, ADAR, POCINO, SHARON. 1989.  
Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells.  
Antimicrobial agents and chemotherapy, Jan. 1989, p.92-98.
18. HOWELL Amy. 2007.  
Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections.  
Mol.Nutr.Food Res.2007, 51, p. 732-737.
19. HOWELL, REED, KRUEGER, WINTERBOTTOM, CUNNINGHAM, LEAHY. 2005.  
A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity.  
Phytochemistry 66 (2005) p.2281-2291.
20. LABRECQUE, CHAMDAD, GRENIER. 2004.  
Effet d'une fraction de haut poids moléculaire isolée de la canneberge sur l'adhérence, la croissance et la formation du biofilm chez *Porphyromonas gingivalis*.  
Thèse d'exercice en odontologie.

21. JEPSON, CRAIG. 2007.

A systematic review of the evidence for cranberries and bluberries in UTI prevention.  
Mol. Nutr. Food Res. 2007, 51, p.738-745.

22. BAILEY, DALTON, DAUGHERTY, TEMPESTA. 2007.

Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study.

Phytomedicine 14 (2007) p.237-241.

23. KONTIOKARI, SUNDQVIST, NUUTINEN, POKKA, KOSKELA, UHARI. 2001.

Randomised trial of cranberry-ligonberry juice and lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women.

BMJ 2001 ; 322 ; 1571.

24. VALENTOVA, STEJSKAL, BEDNAR, VOSTALOVA, CIHALIK, VECEROVA, KOUKALOVA, KOLAR, REICHENBACH, SKNOURIL, ULRICHOVA, SIMANEK. 2007.

Biosafety antioxydant status, and metabolites in urine after consumption of dried crnberry juice in helthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial.

Journal of Agricultural and food chemistry, 2007, 55, p. 3217-3224.

25. BARNES Joanne. 2002.

Herbal medicines: a guide for healthcare professionals.

2 ème édition, pharmaceutical press, Londres Chicago, 530 p.

26. PHAM, PHAM. 2007.

Interaction potential between cranberry juice and warfarin.

Am J health-syst Pharm, vol 64, mars 2007, p. 490-494.

27. LI, SEERAM, CATHERINE, CARPENTER, THAMES, MINUTTI, BOWERMAN. 2006.

Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin.

Journal of the american dietetic association, 2006, 106, p. 2057-2061.

28. DUGOUA, SEELY, PERRI, MILLS, KOREN. 2008.

Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation.

Canadian j clin pharmacol Vol 15 (1). Janvier 2008, p. 80-86.

29. Afssa avril 2006.

De l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'allégation "contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E.coli* sur les parois des voies urinaires" et sur l'emploi de la "cranberry/canneberge" ou "*Vaccinium macrocarpon*" dans des jus concentrés, des compléments alimentaires et un cocktail/nectar de jus.

Saisie de l'Afssa n° 2003-SA-0352 du 6 avril 2006.

30. Afssa juin 2007.

De l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'extension de l'allégation "contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E. coli* sur les parois des voies urinaires", sur l'emploi de la "cranberry/canneberge" ou "*Vaccinium macrocarpon*" dans la canneberge fraîche et la canneberge congelée, la purée de canneberge, les canneberges séchées/sucrées et les canneberges séchées/sucrées et aromatisées.

Saisie de l'Afssa n° 2006-SA-0256 du 14 juin 2007.

31. Pharmatoka.

Conditions d'utilisation de l'allégation cranberry de l'Afssa et dérivés actuelles.

## Sites Internet

1. [www.fleurancenature.com](http://www.fleurancenature.com)
2. [www.laboratoire-mediflore.fr](http://www.laboratoire-mediflore.fr)
3. [www.ponroy.com](http://www.ponroy.com)
4. [www.oceanspray.fr](http://www.oceanspray.fr)
5. [www.bioes.com](http://www.bioes.com)
6. [www.physcience.com](http://www.physcience.com)
7. [www.arkopharma.com](http://www.arkopharma.com)
8. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. [www.wikipedia.fr](http://www.wikipedia.fr)
10. [www. Agrireseau.qc.ca](http://www.Agrireseau.qc.ca)

