

Jus de canneberges en prévention des infections urinaires récidivantes ?

Analyse : S. Heytens en T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
Référence : Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections. A randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. Arch Intern Med 2011;171:1270-8.

Question clinique

Quelle est l'efficacité des extraits de canneberges en prévention des infections urinaires récidivantes chez la femme non ménopausée ?

Contexte

Pour la prévention médicamenteuse des infections urinaires récidivantes (plus de 3 par an) chez la femme, il est recommandé de prendre soit chaque jour (pendant ≥ 6 mois), soit post relation sexuelle, une faible dose de nitrofurantoïne ou de triméthoprim^{1,2}. Un tel traitement prophylactique peut induire des résistances bactériennes, non seulement pour les germes pathologiques responsables des infections, mais aussi au niveau de la flore commensale de l'intestin^{3,4}. Des alternatives sont donc recherchées, parmi lesquelles les extraits de canneberges. Ce traitement n'avait à ce jour été comparé qu'à un placebo ou à une absence d'intervention⁵ ; le voici désormais comparé à une faible dose de cotrimoxazole (CO-TMX).

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 221 femmes âgées d'au moins 18 ans, non ménopausées (âge moyen de 35 ans), ayant présenté au moins 3 (en fait médiane de 6) épisodes d'infection urinaire dans l'année précédente selon leur déclaration ; recrutées aux Pays-Bas via des avis dans la presse, leur médecin généraliste ou les hôpitaux
- critères d'exclusion : symptômes d'infection urinaire au moment de l'inclusion, recours à un antibiotique ou à du jus de canneberge dans les 2 semaines précédentes, interactions ou contre-indications prévisibles avec le CO-TMX ou le jus de canneberges (anticoagulation ou lithiases rénales), grossesse ou souhait de grossesse, allaitement maternel, greffe de rein.

Protocole d'étude

- étude randomisée, de non infériorité, en double aveugle et double placebo, sur 12 semaines
- intervention : soit 1 co de CO-TMX (400 mg de sulfaméthoxazole + 80 mg de triméthoprim) le soir + 1 caps placebo du canneberge matin et soir (n=110), soit 1 caps d'extraits de canneberge (500 mg) matin et soir + 1 co placebo du CO-TMX le soir (n=111)
- suivi : prélèvement mensuel (jusqu'à 3 mois) par la femme d'un échantillon d'urines et de selles, en complétant un questionnaire concernant les symptômes des infections urinaires, les effets indésirables, d'autres infections encourues et le recours à des antibiotiques ; en cas d'infection des voies urinaires, un dipslide devait être immédiatement ensemené
- analyse de la résistance de l'E. coli initialement et après 1 et 12 mois d'intervention ; également après 1 et 3 mois en cas d'arrêt prématuré du traitement d'étude.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : nombre moyen d'infections urinaires symptomatiques (signalement de symptômes tels que dysurie, pollakiurie, et/ou urgences mictionnelles) sur les 12 mois (=critère pour le calcul de la puissance), pourcentage de patientes avec au moins 1 infection urinaire symptomatique dans les 12 mois, délai médian pour la première infection urinaire symptomatique, proportion d'E. coli résistants (au CO-

TMX et à d'autres antibiotiques) dans les selles et les urines de femmes asymptomatiques

- critères secondaires : nombre moyen d'infections urinaires (symptomatique + preuve microbiologique, $>10^3$ CFU/ml), pourcentage de patientes avec au moins 1 infection urinaire, délai médian pour la première infection urinaire dans les 12 mois, nombre de patientes avec effet indésirable sérieux
- analyse en intention de traiter modifiée (au moins 1 prise de médicament évalué).

Résultats

- critère de jugement primaire, infection urinaire symptomatique : moyenne de 1,8 sous CO-TMX (IC à 95% de 0,8 à 2,7) versus 4,0 (IC à 95% de 2,3 à 5,6) sous canneberge ; $p=0,02$ pour la différence
- au moins 1 infection urinaire symptomatique dans les 12 mois : 71,1% (IC à 95% de 57,9% à 80,2%) sous CO-TMX versus 78,2% (IC à 95% de 66,7% à 85,7%) sous canneberge ; $p=0,03$
- proportion de germes résistants au CO-TMX, au triméthoprim, à l'amoxicilline, dans les urines et les selles, et à la ciprofloxacine et à la norfloxacine dans les urines : augmentée sous CO-TMX mais non sous canneberge
- effets indésirables : pas de différence.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des femmes non ménopausées, l'administration quotidienne de CO-TMX est plus efficace que celle d'extraits de canneberge 2 x/j en prévention des récurrences d'infections urinaires. Cette plus-value va de pair avec une augmentation des résistances aux antibiotiques.

Financement de l'étude : Nederlandse vereniging voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling ; Springfield Nutraceuticals BV, Oud Beijerland (Pays-Bas) a fourni les capsules d'extraits de canneberge et leur placebo.

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun n'est rapporté.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude randomisée de non infériorité a été méthodologiquement bien élaborée. Les caractéristiques initiales des patientes sont similaires, ce qui témoigne d'une randomisation correcte. Pour évaluer le respect de l'insu, les femmes étaient interrogées après l'arrêt des traitements sur la nature réelle de leur traitement, selon leur avis : une réponse correcte est donnée dans 45,5% dans le groupe CO-TMX et dans 45,2% des cas sous canneberge, ce qui atteste de la validité de l'insu.

La longue période de l'intervention (12 mois) représente également un point fort de cette étude. Le taux de sorties d'étude est élevé (après 12 mois, 48% sous CO-TMX et 52% sous canneberge), comme dans les précédentes études évaluant la canneberge⁵. Il est aussi différent entre les 2 groupes quant à sa motivation : davantage de récurrences cliniques sous canneberge, mais une correction est faite dans les calculs. Dans leur calcul d'échantillon en fonction de la puissance à atteindre, les auteurs avaient envisagé comme hypothèse nulle un excès de 30% d'infections urinaires symptomatiques sous canneberge versus CO-TMX, marge d'infériorité très large et échantillon trop faible pour répondre aux exigences de l'Agence Européenne du Médicament depuis 2004 pour le t test bidirectionnel.

Interprétation des résultats

Dans cette étude, environ 2 récurrences cliniques surviennent sous CO-TMX versus 4 sous canneberge sur 12 mois, résultat à considérer comme cliniquement pertinent, d'autant plus qu'une infection urinaire récurrente est définie par la survenue d'au moins 3 récurrences par an¹. Il faut cependant souligner que dans le groupe CO-TMX, 71% des récurrences surviennent dans les 4 derniers mois d'étude, probablement en raison de l'accroissement rapide du pourcentage de résistance au CO-TMX, à l'amoxicilline et aux fluoroquinolones dans le groupe CO-TMX. A plus long terme, le bénéfice du CO-TMX versus canneberge pourrait être remis en question.

Autres études

Les auteurs d'une synthèse méthodique de la Cochrane parue en 2008⁵ montraient que le jus de canneberge pouvait être efficace dans un sous-groupe de femmes présentant des infections urinaires récurrentes, sans pouvoir préciser la dose à administrer. Sur la base d'études in vitro récentes, Beerepoot et coll. pensent avoir suffisamment dosé leur extrait de canneberge dans cette étude-ci, mais l'efficacité d'une telle dose fait encore débat⁶. Une RCT récente⁷ ne montre aucune efficacité du jus de canneberge versus autre jus de fruit. Cette dernière étude présentait cependant plusieurs limites méthodologiques (population non constituée uniquement de femmes avec infections urinaires récurrentes, prise importante de liquides et de vitamine C), ce qui a pu influencer les résultats et n'autorise pas de conclusion concernant l'efficacité du jus de canneberge.

Une autre synthèse de la Cochrane en 2008, a montré que l'administration quotidienne de nitrofurantoïne est aussi efficace que celle du CO-TMX, de céfalexine ou d'une fluoroquinolone en traitement prophylactique des infections urinaires récurrentes. La nitrofurantoïne présente le grand avantage de ne pas entraîner de problème important de résistance et de protéger les bactéries coliformes de la flore intestinale⁹. La nitrofurantoïne aurait donc constitué un meilleur comparateur que le CO-TMX versus

canneberge. Un usage prolongé de nitrofurantoïne peut cependant provoquer, surtout en cas d'insuffisance rénale, des effets indésirables fort rares mais sévères : fibrose pulmonaire, ictère cholestatique, neuropathie périphérique.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre qu'un traitement prophylactique avec du CO-TMX est plus efficace que des extraits de canneberge en prévention d'infections urinaires chez des femmes non ménopausées avec infections urinaires récurrentes.

Pour la pratique

La RBP belge "Cystite chez la femme"¹ ne recommande pas les extraits de canneberge en prévention d'infections urinaires récurrentes. Cette étude-ci montre une moindre efficacité de tels extraits versus CO-TMX en prévention de récurrence chez des femmes non ménopausées avec cystites récurrentes. Les recommandations ne sont donc pas remises en cause.

Références

1. Christiaens T, Callewaert L. La cystite chez la femme. Recommandations pour le bon usage des antibiotiques. BAPCOC, SSMC, VVWH 2001.
2. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. BAPCOC, 2008.
3. Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306:130-5.
4. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243-59.
5. Jepson RC, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.
6. Curley BJ. Cranberries as antibiotics? *Arch Intern Med* 2011;171:279-80.
7. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
8. Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
9. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;suppl:36-41.