



Prévention des infections urinaires à l'aide de préparations à base de canneberge ?

Référence

Williams G, Stothart CI, Hahn D, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub7

Analyse de

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet des préparations à base de canneberge, par rapport à d'autres mesures préventives, à un placebo ou à l'absence de mesure, sur la prévention des infections urinaires chez les personnes présentant un risque accru ?

Contexte

Les canneberges (*cranberries*) contiennent des proanthocyanidines (PAC). Des études *in vitro* ont montré que les PAC empêchaient la fixation des bacilles *Escherichia coli* porteurs de *fimbriae* aux cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la vessie. Les infections urinaires pourraient ainsi être évitées (1,2). Minerva a déjà publié des analyses de plusieurs études examinant l'effet préventif de la canneberge. Nous appuyant sur une étude systématique Cochrane, nous avons conclu que les préparations à base de canneberge pouvaient réduire l'incidence des infections urinaires chez les femmes souffrant d'infections urinaires à répétition (3,4). Par ailleurs, une étude randomisée contrôlée a montré que le traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole était plus efficace que le jus de canneberge pour prévenir les infections urinaires récurrentes chez les femmes qui ont des antécédents d'infections urinaires à répétition et ne sont pas ménopausées (5,6). Il faut toutefois noter que ces gains sont accompagnés d'une augmentation des taux de résistance au triméthoprime-sulfaméthoxazole, à l'amoxicilline et aux fluoroquinolones dans le groupe TMP-SMX. Une mise à jour de la synthèse méthodique Cochrane sur ce sujet a récemment été publiée (7).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse.

Sources consultées

- le registre spécialisé du groupe Cochrane sur le rein et la transplantation (*Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies*) ; jusqu'au 13 mars 2023
 - Cette base de données comprend les sources suivantes : CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, rapports et résumés de conférences, Journal Alerts, ClinicalTrials.gov
- listes de références des revues, des études pertinentes et des guides de bonne pratique clinique
- consultation des chercheurs et des fabricants de préparations à base de canneberge afin d'identifier les études non publiées et en cours.

Études sélectionnées

- études contrôlées randomisées (RCTs) et quasi-RCTs comparant des préparations à base de canneberge à un placebo, à l'absence de traitement ou à un autre traitement pour la

prévention des infections urinaires chez les hommes, les femmes et les enfants présentant un risque accru d'infections urinaires

- critères d'exclusion : traitement aigu des infections urinaires, études sur les maladies urinaires sans cause bactérienne (comme la cystite interstitielle et l'inflammation chronique de la paroi de la vessie).
- finalement, inclusion de 50 études examinant le jus (ou le concentré) de canneberge (N = 19, n = 3936), des préparations à base de canneberge sous forme de comprimés, de gélules ou de poudre (N = 22, n = 4682), une combinaison de jus et de comprimés (N = 1, n = 150) ou une combinaison de comprimés de canneberge et de probiotiques (N = 1, n = 89), par comparaison avec un placebo (N = 34), l'absence de traitement (N = 8), de l'eau (N = 3), des antibiotiques (N = 3) ou des probiotiques (N = 1) ; la quantité quotidienne de jus de canneberge allait de 30 ml à 1 litre et de 0,2 ml/kg à 5 ml/kg ; la posologie des comprimés était de 1 à 4 comprimés par jour et de 250 mg de poudre à des comprimés de 8 g ; la concentration en PAC allait de 1,4 mg/jour à 240 mg/jour (seulement 24 études en font mention).

Population étudiée

- inclusion des groupes à risque suivants :
 - femmes souffrant d'infections urinaires à répétition (généralement > 2 épisodes par an)
 - personnes âgées dans des maison de repos et de soins
 - femmes enceintes
 - enfants
 - adultes atteints d'un dysfonctionnement neuromusculaire de la vessie avec vidange incomplète de la vessie
 - adultes ayant subi une intervention augmentant la sensibilité aux infections urinaires (comme la chirurgie urogénitale, la radiothérapie de la vessie, la transplantation rénale)
- finalement, inclusion de 8857 participants ; 16 études ont été menées chez des femmes qui avaient des antécédents d'infections urinaires et n'étaient pas enceintes, 7 études chez des personnes âgées, 3 chez des femmes enceintes, 8 chez des enfants, 9 chez des personnes ayant des problèmes de vessie dus, entre autres, à une sclérose en plaques ou à des lésions de la moelle épinière, et 7 chez des adultes ayant une plus grande sensibilité aux infections urinaires.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - incidence des infections urinaires symptomatiques (en présence d'au moins un des symptômes suivants : dysurie, pollakiurie, urgenturie et/ou fièvre) avec culture d'urine positive
 - incidence des infections urinaires symptomatiques sans culture d'urine positive
 - incidence des cultures d'urine positives asymptomatiques
- critères de jugement secondaires : mortalité, effets indésirables gastro-intestinaux, observance du traitement
- analyses de sous-groupes pour différentes populations
- analyses de sensibilité en fonction du critère diagnostique d'infection urinaire ($< 10^8$ UFC/l *versus* $\geq 10^8$ UFC/l), de la dose des préparations à base de canneberge (élevée *versus* faible), de la concentration en PAC, de la participation commerciale ou non.

Résultats

- critères de jugement primaires :
 - moins d'infections urinaires symptomatiques avec culture positive chez les personnes prenant des préparations à base de canneberge que chez celles qui recevaient un placebo,

- un autre traitement ou ne prenaient pas de traitement : RR de 0,70 avec IC à 95% de 0,58 à 0,84 ; N = 26 et n = 6211 ; I² = 69% ; niveau de preuve modéré
- l'effet était statistiquement significatif chez les femmes qui avaient des infections urinaires à répétition (RR de 0,74 avec IC à 95% de 0,55 à 0,99 ; N = 8 et n = 1555 ; I² = 54% ; niveau de preuve modéré), chez les enfants (RR de 0,46 avec IC à 95% de 0,32 à 0,68 ; N = 5 et n = 504 ; I² = 21% ; niveau de preuve modéré) et chez les patients ayant une sensibilité accrue en raison d'une intervention (RR de 0,47 avec IC à 95% de 0,37 à 0,61 ; N = 6 et n = 1434 ; I² = 0% ; faible niveau de preuve), mais pas chez les personnes âgées dans les établissements de soins (N = 3 et n = 1489), chez les femmes enceintes (N = 3 et n = 765) et chez les adultes atteints d'un dysfonctionnement neuromusculaire de la vessie avec vidange incomplète de la vessie (N = 3 et n = 464)
 - moins d'infections urinaires symptomatiques sans culture d'urine positive chez les personnes prenant des préparations à base de canneberge que chez celles qui recevaient un placebo, un autre traitement ou ne prenaient pas de traitement : RR de 0,69 avec IC à 95% de 0,49 à 0,98 ; N = 5 et n = 1646 ; I² = 64%
 - pas de différence dans les cultures d'urine positives asymptomatiques (N = 3 et n = 344)
 - entre les préparations à base de canneberge et les antibiotiques prophylactiques, il n'y avait pas de différence quant aux infections urinaires symptomatiques avec culture positive (N = 2 ; n = 385) ou sans culture positive (N = 2 ; n = 336)
 - moins d'infections urinaires symptomatiques avec culture d'urine positive ont été observées chez les personnes qui prenaient des préparations à base de canneberge que chez celles qui prenaient des probiotiques (RR de 0,39 avec IC à 95% de 0,27 à 0,56 ; I² = 0% ; N = 3 et n = 215 ; I² = 0%)
 - il n'y avait pas de différence en termes d'infections urinaires entre les personnes qui prenaient du jus de canneberge et celles qui prenaient des comprimés de canneberge (N = 1 ; n = 100)
 - entre les préparations à base de canneberge à dose élevée et à faible dose, il n'y avait pas de différence quant aux infections urinaires symptomatiques avec culture positive (N = 2 ; n = 169) ou sans culture d'urine positive (N = 1 ; n = 39) ni quant aux cultures d'urine positives asymptomatiques (N = 1 ; n = 145)
 - critères de jugement secondaires :
 - pas de différence en termes de mortalité et d'effets indésirables gastro-intestinaux entre les préparations à base de canneberge et le placebo, les autres traitements ou l'absence de traitement
 - pas de rapport évident entre le degré d'observance et le RR pour les infections urinaires à répétition.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que cette mise à jour a permis d'ajouter 26 nouvelles études, ce qui porte le total à 50 études et 8857 participants. Les préparations à base de canneberge réduisent le risque d'infections urinaires symptomatiques avec culture urinaire positive chez les femmes souffrant d'infections urinaires à répétition, chez les enfants et chez les patients qui sont plus sensibles aux infections urinaires suite à une intervention médicale. Les données probantes actuellement disponibles n'appuient pas l'utilisation de préparations à base de canneberge chez les personnes âgées, chez les patients qui ont des problèmes pour vider leur vessie et chez les femmes enceintes.

Financement de l'étude

Les chercheurs ont reçu un financement du Conseil national australien de la santé et de la recherche médicale (*National Health and Medical Research Council, NHMRC*) et de la Cochrane Collaboration au Royaume-Uni.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun des six auteurs n'a de conflit d'intérêt en rapport avec cette étude.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette synthèse méthodique a été menée conformément à la méthodologie stricte de la Cochrane Collaboration. Les risques de biais des études incluses a été estimé à l'aide de l'outil Cochrane d'évaluation du risque de biais. Huit études présentaient un risque élevé de biais de performance parce que les participants et le personnel de l'étude n'étaient pas en aveugle. Dans deux études, il existait un risque élevé de biais de détection parce que l'évaluation de l'effet n'avait pas été effectuée en aveugle. De plus, un risque élevé de biais d'attrition était présent dans 13 études en raison de données incomplètes sur les résultats. En outre, pour plusieurs études, on ne connaît pas le risque de biais de sélection (N = 19), de biais de performance (N = 6), de biais de détection (N = 25) et d'autres formes de biais, tels que la participation commerciale (N = 29). Les études incluses étaient tant des RCTs que des quasi-RCTs (avec randomisation prévisible, par exemple en fonction de la date de naissance) et des études à groupes parallèles, à plusieurs bras d'étude et des études croisées. Par ailleurs, il y a une importante hétérogénéité clinique entre les différentes études quant aux préparations à base de canneberge utilisées (forme d'administration, posologie, concentration en proanthocyanidines (PAC)), quant aux groupes de contrôle (placebo, aucun traitement ou d'autres mesures préventives) et quant à la population de l'étude. Plusieurs analyses de sous-groupes ont tenté de contourner cette hétérogénéité. Mais, en raison du nombre souvent limité de participants, il n'est pas certain que toutes les analyses de sous-groupes aient encore une puissance suffisante pour montrer une différence.

Interprétation des résultats

Les préparations à base de canneberge réduisent le risque d'infections urinaires symptomatiques avec culture urinaire positive chez les femmes souffrant d'infections urinaires à répétition, chez les enfants et chez les patients qui sont plus sensibles aux infections urinaires suite à une intervention médicale. Cet effet a été observé tant avec le jus de canneberge comparé à un placebo ou à d'autres mesures préventives qu'avec les comprimés de canneberge comparés à un placebo ou à l'absence de traitement. Sur les 50 études, 19 utilisaient du jus ou du concentré de canneberge. Cette forme d'administration est la plus proche de la source naturelle, mais nécessite une motivation supplémentaire de la part des patients en raison de son goût acide. 29 études ont utilisé des comprimés, des gélules ou des poudres, qui sont souvent plus faciles à prendre. Une seule étude a comparé le jus de canneberge et des comprimés et n'a pu montrer aucune différence quant à leur effet. Mais il est évident qu'aucune conclusion ne peut être tirée sur la base de cette seule étude de synthèse. 24 études ont déterminé la fraction active constituée des proanthocyanidines (ou PAC). La quantité de PAC administrée quotidiennement variait de 1,4 mg par jour à 120 mg par jour ! Les auteurs de la revue n'ont pas trouvé de différence d'effet entre les différentes doses de PAC ni entre les différents degrés d'observance. Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les préparations à base de canneberge et les antibiotiques. Cette constatation ne cadre pas avec les résultats d'une étude qui a fait l'objet d'une analyse dans Minerva (5,6). En effet, cette RCT montrait que le traitement prophylactique par l'association de triméthoprime et de sulfaméthoxazole (TMP-SMX) était plus efficace que le jus de canneberge chez les femmes ayant des antécédents d'infections urinaires à répétition et qui n'étaient pas ménopausées. On ne sait pas pourquoi cette étude n'a pas été incluse dans la synthèse méthodique Cochrane actuelle.

Après des années de discussions, le Comité des médicaments à base de plantes (*Herbal Medicinal Product Committee*, HMPC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié en 2023 un rapport d'évaluation et une monographie sur la canneberge (8). Le HMPC a conclu que les études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo portant sur les propriétés préventives de la canneberge contre les infections récurrentes des voies urinaires donnaient des résultats à la fois positifs et négatifs. Il mentionne également l'incohérence des critères utilisés pour le diagnostic des infections urinaires à répétition, la description vague des préparations à base de canneberge et d'autres lacunes telles que le nombre limité de participants, la faiblesse de la conception des études, la courte durée de l'intervention, la brièveté du suivi et le taux élevé d'abandons des patients au cours de l'étude. Le HMPC a déterminé que les conditions pour un « usage bien établi » n'étaient pas remplies.

Un médicament à base de canneberge est enregistré en Belgique. L'indication de cette spécialité est la suivante : *médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour prévenir les infections récurrentes*

aiguës non compliquées des voies urinaires (cystite), sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage. Les préparations à base de canneberge peuvent interagir avec les anticoagulants (augmentation de l'INR), avec les immunosuppresseurs, en l'occurrence le tacrolimus (diminution des concentrations sériques) et avec les chimiothérapies, en l'occurrence le paclitaxel (inhibition de la dégradation). Des compléments alimentaires à base de canneberge sont néanmoins également disponibles en dehors du circuit médico-pharmaceutique. Si les patients les utilisent malgré l'absence de preuves suffisantes, il est préférable qu'ils le fassent sous la supervision d'un médecin ou d'un pharmacien.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Ebpracticenet (9) recommande les mesures suivantes pour prévenir les récurrences d'infections urinaires : boire beaucoup, vider complètement la vessie, ne pas retarder la miction lorsqu'on doit uriner, éviter d'utiliser des préservatifs ou des pessaires avec des lubrifiants spermicides et vider la vessie après les rapports sexuels (GRADE 1C). Chez les femmes ménopausées, les œstrogènes administrés par voie vaginale peuvent être envisagés en traitement prophylactique (GRADE 2A). Les traitements prophylactiques suivants ne sont pas recommandés pour la prévention des infections urinaires : canneberges sous quelque forme que ce soit (GRADE 1A) ; méthénamine (GRADE 1B) ; œstrogènes administrés par voie orale (GRADE 1C) ; phénazopyridine (GRADE 1C) et busserole (raisin d'ours) (GRADE 1C).

Conclusion de Minerva

La conclusion de cette synthèse méthodique de la Cochrane est que les préparations à base de canneberge réduisent le risque d'infections urinaires symptomatiques avec ou sans culture urinaire positive chez les femmes souffrant d'infections urinaires à répétition, chez les enfants et chez les adultes qui sont plus sensibles aux infections urinaires suite à une intervention médicale. Bien que 50 études, totalisant plus de 8000 participants, aient été incluses, le niveau de preuve reste modéré en raison d'une importante hétérogénéité statistique. En outre il y avait une importante hétérogénéité clinique concernant les préparations à base de canneberge et les groupes témoins. Les études randomisées contrôlées incluses variaient au niveau de la conception de l'étude, étaient parfois de petite taille et présentaient souvent un risque de biais élevé ou indéterminé dans plusieurs domaines.

Références

1. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173-81.
2. Zafiri D, Ofek I, Adar R, et al. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-8. DOI: 10.1128/AAC.33.1.92
3. Laekeman G. Canneberges et prévention des infections urinaires? *MinervaF* 2009;8(2):22.
4. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4
5. Christiaens T, Heytens S. Jus de canneberges en prévention des infections urinaires récurrentes ? *MinervaF* 2012;11(1):10-11.
6. 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.306
7. Williams G, Stothart CI, Hahn D, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub7
8. Biró-Sándor Z. Assessment report on *Vaccinium macrocarpon* Aiton, fructus. European Medicines Agency 2023. URL : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/vaccinii-macrocarpi-fructus> (site web consulté le 31 mars 2024)
9. Infections urinaires. Ebpracticenet. URL : <https://ebpnet.be/fr/ebsources?searchTerm=infections+urinaires> (consulté le 7 mai 2024)