

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des
infections urinaires communautaires

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie le 15 septembre 2010 d'une évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires.

Cette évaluation a été menée conjointement avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

2. CONTEXTE

La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) fait partie de la famille des Éricacées. Elle est cultivée depuis le début du 19^{ème} siècle, principalement aux Etats-Unis et au Canada.

Traditionnellement, les Amérindiens utilisaient la canneberge dans divers usages culinaires et également médicaux, notamment en tant que cataplasme sur les blessures, pour prévenir et traiter les infections des voies urinaires, ainsi que pour soigner divers troubles du système digestif, du foie, des reins et du sang. La canneberge était également consommée par les marins de la Nouvelle-Angleterre durant leurs longues traversées en mer pour prévenir le scorbut. Dès le milieu du 19^{ème} siècle, des médecins allemands contribuèrent à répandre dans le monde l'usage médical de la canneberge dans le champ des infections urinaires. Cet usage fut délaissé après la seconde guerre mondiale avec le développement des antibiotiques. Toutefois, depuis les années 1960, on observe à nouveau un intérêt croissant pour les propriétés supposées de la canneberge, essentiellement dans le champ des infections urinaires (Bruyere, 2006).

Entre 2003 et 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a évalué divers produits à base de canneberge revendiquant de nombreuses allégations évoquant un lien direct entre consommation de canneberge et la prévention des infections urinaires (AFSSA, 2003b; AFSSA, 2003a; AFSSA, 2004; AFSSA, 2006). L'Afssa a considéré comme acceptable l'allégation « contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E. coli* sur les parois des voies urinaires » sur la base d'études réalisées avec plusieurs produits à base de canneberge apportant 36 mg de proanthocyanidines (PAC) (AFSSA, 2003a).

L'Afssaps a publié en 2008 des lignes directrices « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte » (AFSSAPS, 2008) indiquant notamment :

« *Traitement prophylactique non antibiotique des cystites récidivantes*

La canneberge :

*Il existe des arguments en faveur de l'efficacité sur *E. coli* de certaines préparations (*Vaccinium macrocarpon* ou grande airelle rouge nord-américaine amenant 36 mg/j de proanthocyanidines). Cependant, les preuves sont actuellement insuffisantes pour une recommandation d'utilisation d'autant que la composition des préparations disponibles est très variable. »*

Ce document rappelle par ailleurs plusieurs mesures non médicamenteuses visant à diminuer le risque de récurrences en cas d'infections urinaires à répétition, notamment un apport hydrique suffisant (au moins 1,5 L/j).

En 2009, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) a évalué l'allégation "Helps reduce the risk of urinary tract infection in women by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the

urinary tract” (EFSA, 2009) proposée pour un jus de canneberge contenant 80 mg de PAC par portion de 250 mL et des canneberges séchées contenant 80 mg de PAC par portion de 40 g. Cette allégation ciblait les femmes en bonne santé âgées de plus de 16 ans. L’Efsa a estimé que les données étaient insuffisantes pour établir un lien de cause à effet entre la consommation des produits et la réduction du risque d’infection urinaire chez la femme, par l’inhibition de l’adhésion de certaines bactéries sur la paroi urinaire. Dans cet avis, l’Efsa a noté que les données *in vitro* montrent que la consommation de canneberge a un effet anti-adhésion des bactéries contenues dans l’urine sur des cellules de la paroi urinaire. Elle souligne toutefois que ces études ne permettent pas de conclure quant à la validité d’un tel effet anti-adhésion pour prédire l’existence d’un effet similaire et cliniquement pertinent sur la paroi du tractus urinaire.

Des articles et des publicités font état de l’intérêt de la consommation de produits à base de canneberge dans la prévention des infections urinaires, certains faisant abusivement référence à un avis de l’Afssa. Afin de préciser le cadre d’utilisation de l’allégation validée en 2004 (AFSSA, 2003a), l’Anses s’est autosaisie pour réévaluer les effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires.

3. METHODE D’EXPERTISE

L’expertise collective a été réalisée par le Comité d’experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » réuni les 16 décembre 2010 et 27 janvier 2011.

Cette auto-saisine a été menée conjointement avec l’Afssaps, dans le cadre de son groupe de travail « Anti-infectieux » réuni le 8 novembre 2010.

Les questions scientifiques identifiées ont été les suivantes :

1. Quel effet anti-adhésion montrent les études *in vitro* et *ex vivo* ?
2. Que peut-on tirer comme conclusion des études cliniques pour des fins curatives et prophylactiques, relatives à l’effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires ?
3. Quelle est la sécurité d’emploi de la canneberge ?

4. ARGUMENTAIRE

L’argumentaire de l’Anses est fondé sur l’avis du CES « Nutrition humaine » dont les éléments sont présentés ci-dessous. Il prend en compte les conclusions du groupe de travail « Anti-infectieux » de l’Afssaps.

Le terme « infections urinaires » (IU) regroupe un ensemble hétérogène d’infections de l’une des parties anatomiques du tractus urinaire ou de ses annexes. Ces infections surviennent plus fréquemment chez la femme que chez l’homme, 40 à 50 % des femmes ayant au moins une IU au cours de leur vie (AFSSAPS, 2008).

L’adhésion des bactéries à l’uroépithélium est la première étape dans la pathogénie des IU suivie par la multiplication bactérienne et la colonisation du tractus urinaire. L’adhésion permet notamment aux bactéries de remonter par l’urètre dans la vessie en évitant leur élimination par le flux urinaire. L’uropathogénicité des bactéries est donc liée à leur capacité d’adhésion aux tissus, grâce à un phénomène d’interaction spécifique entre les membranes de la bactérie et les récepteurs hydrocarbonés correspondants à la surface des cellules uroépithéliales. Les molécules de reconnaissance portées par la bactérie sont appelées « adhésines ». Ces adhésines sont soit portées par des structures filamenteuses ou *fimbriae*, soit directement portées par la bactérie et nommées « amorphines ». *Escherichia coli* (*E. coli*) est l’agent pathogène le plus fréquemment responsable des IU chez la femme de 15 à 65 ans (80 % des échantillons). Chez *E. coli*, il existe différents types de *fimbriae* qui adhèrent à des récepteurs différents. Il s’agit essentiellement :

- des *fimbriae* de type 1 présents dans toutes les souches pathogènes et non pathogènes qui ont pour récepteur le D-mannose ;
- des *P-fimbriae* spécifiquement présents dans les souches pathogènes qui se lient aux récepteurs polysaccharidiques (α -Gal(1-4) β -Gal).

Les *fimbriae* de type P sont trouvées avec une prévalence élevée (70 %) chez les *E. coli* à l'origine de pyélonéphrites chez l'enfant ; les taux de prévalence sont respectivement inférieurs à 30 et 20 % lors de cystites ou de colonisations urinaires. La prévalence des *P-fimbriae* est plus faible chez les souches de *E. coli* isolées chez les patients atteints de pyélonéphrite avec malformation des voies urinaires (Nielubowicz & Mobley, 2010).

4.1. Effet anti-adhésion de la canneberge

4.1.1. Activités de la canneberge mesurées *in vitro* et *ex vivo*

De nombreux travaux ont été menés sur les effets et le mode d'action de la canneberge au niveau des propriétés d'adhésion des bactéries, utilisant une grande diversité de modèles et de protocoles. Les bactéries dont l'adhésion est testée sont généralement issues d'échantillons d'urines de patients présentant des IU symptomatiques. L'adhésion des bactéries est mesurée sur des cellules exfoliées de l'uroépithélium recueillies dans les urines, ou sur des cultures de cellules T24 de l'épithélium urinaire, modèle validé pour l'étude de l'adhésion des *E. coli* pathogènes (Miyazaki *et al.*, 2002). Il existe par ailleurs une grande diversité des protocoles utilisés. L'effet peut être observé :

- après incubation des bactéries avec des urines recueillies après consommation de canneberge (études *ex vivo*) ou avec du jus ou des extraits de canneberge (études *in vitro*),
- après incubation des cellules uroépithéliales avec le produit testé,
- après incubation de bactéries déjà attachées aux cellules uroépithéliales.

L'index d'adhésion est calculé à partir du nombre moyen de bactéries fixées par cellule. Les études *in vitro* et *ex vivo* prises en compte dans cette évaluation sont résumées dans les tableaux figurant à l'annexe 1.

En 1984, Sobota a été le premier à suggérer que la consommation de jus et de nectar de jus de canneberge permettait d'observer une inhibition de l'adhésion des bactéries aux cellules uroépithéliales dans les urines (Sobota, 1984). L'adhésion des souches d'*E. coli* isolées des urines de patients ayant eu une IU était significativement diminuée (plus de 75 % de réduction dans 60 % des échantillons) sur des cellules uroépithéliales préalablement incubées avec du nectar de jus de canneberge. De plus, les urines de 15 sujets sur 22 présentaient une activité anti-adhésion significative une à trois heures après la consommation d'environ 450 mL de nectar de jus de canneberge.

Schmidt et Sobota (1988) ont montré que l'incubation de cellules uroépithéliales exfoliées avec un nectar de jus de canneberge inhibait l'adhésion d'*E. coli*, *Proteus* et *Pseudomonas* provenant d'échantillons urinaires sur des cellules uroépithéliales *in vitro*. Cet effet n'était pas retrouvé avec les échantillons non urinaires. Cette étude montre également un effet anti-adhésion au contact d'urines recueillies après consommation de 350 mL de nectar de jus de canneberge et au contact de cellules épithéliales exfoliées dans les urines recueillies après consommation de 350 mL de nectar de jus de canneberge.

Dans une étude clinique contrôlée randomisée en double insu et selon un dispositif croisé, 20 volontaires sains ont reçu successivement et aléatoirement, en plus de leur alimentation habituelle, une dose unique de 250 mL de placebo + 500 mL d'eau minérale, 750 mL de placebo, 250 mL de jus de canneberge + 500 mL d'eau minérale, 750 mL de jus de canneberge (Di Martino *et al.*, 2006). Les consommations étaient administrées lors du dîner et espacées d'au moins 6 jours. L'adhésion de 6 souches d'*E. coli* uropathogènes, dont 3 à *P-fimbriae*, sur des cultures de cellules uroépithéliales a été testée au contact des urines recueillies chez les 20 sujets. Une diminution dose-dépendante de l'adhésion de toutes les souches a été observée au contact des urines recueillies suite à la consommation de jus de canneberge. Par ailleurs, au contact des urines recueillies après consommation du placebo, les 3 souches exprimant les *P-fimbriae* présentaient une meilleure adhésion aux cellules épithéliales que les 3 souches n'exprimant pas les *P-fimbriae*. Il n'y avait pas de différence significative avec des urines recueillies suite à la consommation du jus de canneberge. Ces résultats suggèrent que les urines recueillies suite à la consommation du jus de canneberge contiendraient une substance ayant une action spécifique sur les bactéries exprimant les *P-fimbriae*.

Dans une étude randomisée, 12 femmes sans IU ont consommé selon un dispositif croisé 4 régimes successifs pendant une semaine de façon aléatoire : 2 fois 500 mL/j de jus de canneberge reconstitué (1), 2 fois 500 mL/j d'eau (contrôle), 500 mL d'eau et 500 mL de jus de canneberge (2), 1600 mg d'extrait de canneberge et 2 fois 500 mL/j d'eau (3). Au contact des urines recueillies 4 h et 1 semaine après les consommations 1 et 3, l'adhésion aux cellules uroépithéliales d'une souche d'*E. coli* uropathogène porteur de *P-fimbriae* était significativement diminuée par rapport au contrôle. Un tel effet n'a pas été observé avec les urines recueillies après le régime 2 (Jass & Reid, 2009).

Deux études multicentriques, randomisées en double insu contre placebo montrent un effet anti-adhésion dose dépendant vis-à-vis de souches uropathogènes d'*E. coli* sur les cultures de cellules uroépithéliales humaines T24. Dans la première, l'effet est observé au contact des urines de 32 volontaires sains ayant ingéré de la poudre de canneberge contenant 18, 36 ou 72 mg de PAC (Howell *et al.*, 2010). Dans l'autre, l'effet est observé chez 8 volontaires sains ayant consommé des compléments alimentaires contenant 36 ou 108 mg de PAC de canneberge (Lavigne *et al.*, 2008).

Zafriri *et al.* (1989) ont montré un effet inhibiteur d'urines recueillies après consommation d'un nectar de jus de canneberge ou d'un jus de canneberge sur l'adhésion d'*E. coli* exprimant les *fimbriae* de type 1 et les *P-fimbriae*, mais pas sur celle des *E. coli* exprimant les *fimbriae* CFA/I. De plus, un effet anti-adhésion des *E. coli* à *fimbriae* de type 1, et non des autres souches d'*E. coli*, a également été observé pour des jus d'orange et d'ananas. L'effet commun sur les *fimbriae* de type 1 serait lié, selon les auteurs, à la présence de fructose dans les 3 fruits. Seule la canneberge contiendrait en plus un inhibiteur de l'adhésion des *E. coli* uropathogènes exprimant les *P-fimbriae*.

Les études *in vitro* et *ex vivo* réalisées avec des produits à base de canneberge (jus, nectar de jus ou extraits) ou des urines de sujets ayant consommé ces produits montrent une inhibition de l'adhésion des bactéries *E. coli* porteuses de *P-fimbriae* aux cellules uroépithéliales.

4.1.2. Activités de composants de la canneberge mesurées *in vitro*

Les PAC de la canneberge, du fait de leur haut poids moléculaire, sont très peu absorbées à partir de la lumière intestinale (Scalbert *et al.*, 2000; Scalbert & Knasmuller, 2008).

L'activité biologique anti-adhésive des PAC semble liée à la fraction oligomérique de l'épicatéchol possédant une double liaison interflavanique de type A, mise en évidence par une analyse par spectrométrie de masse (Foo *et al.*, 2000a). Plusieurs types de PAC ont été isolés de la canneberge et caractérisés par chromatographie (Foo *et al.*, 2000a; Foo *et al.*, 2000b). L'activité anti-adhésion d'un *E. coli* uropathogène à *P-fimbriae* sur des surfaces cellulaires contenant les récepteurs des *P-fimbriae* similaires à ceux des cellules des parois urinaires a été mesurée pour chaque molécule. Parmi les PAC identifiées, trois se sont révélées actives, une peu active et deux autres inactives. Les 3 PAC actives possédaient toutes une double liaison interflavanique de type A.

Une étude a comparé l'activité anti-adhésion *in vitro* des PAC porteuses de liaisons de type A de canneberge à celles de PAC porteuses de liaisons de type B isolées de raisin, de pomme, de thé vert, et de chocolat (Howell *et al.*, 2005). Les PAC de type A de la canneberge et les PAC de type B du raisin inhibaient l'adhésion bactérienne respectivement à 60 et 1200 µg/mL et les autres PAC de type B, isolées de la pomme, du thé vert et du chocolat, ne présentaient pas d'activité. Ces résultats suggèrent que la présence de liaison de type-A dans les molécules de PAC est prédictive des propriétés anti-adhésion.

L'inhibition partielle de l'adhésion des *E. coli* porteurs de *P-fimbriae* aux cellules des épithéliums urinaire et vaginal a été montrée au contact d'un extrait de canneberge contenant 9 mg/g de PAC et au contact de PAC de canneberge (Gupta *et al.*, 2007). L'extrait de canneberge diminuait en moyenne l'adhésion de 18,6 à 1,8 bactéries par cellule de l'épithélium vaginal. La diminution observée avec les PAC sur des cellules vésicales était en moyenne de 6,9 à 1,6 bactéries par cellule pour une concentration en PAC de 50 µg/mL, l'effet étant linéaire pour des concentrations entre 5 et 75 µg/mL.

L'activité des PAC de canneberge serait liée à une modification des propriétés de surface des *P-*

fimbriae et des polysaccharides des bactéries. Les forces d'adhésion d'*E. coli* à *P-fimbriae*, en présence de jus, de nectar ou de PAC de canneberge, ont été étudiées dans un modèle *in vitro* (surface enduite par du nitrure de silicium) (Liu *et al.*, 2006; Pinzon-Arango *et al.*, 2009). Les 3 produits étudiés diminuaient les forces d'adhésion des bactéries en modifiant leurs propriétés de surface (*fimbriae* et lipopolysaccharides) avec un effet dose-dépendant et réversible.

Par ailleurs, Ahuja *et al.* (1998) ont montré que le jus de canneberge (concentré à 25 % dans le milieu de culture à pH 7) inhibe de façon réversible l'expression des *P-fimbriae* chez *E. coli*. Les PAC semblent de plus avoir une action antagoniste sur la liaison entre le ligand situé sur les *P-fimbriae* et son récepteur uroépithélial (Liu *et al.*, 2008). Enfin, une étude montre que la morphologie d'*E. coli* est modifiée dans des cultures en présence de jus de canneberge. L'analyse de l'expression des gènes montre une régulation négative des flagelles et de la mobilité, et une diminution de l'expression des *P-fimbriae* (Johnson *et al.*, 2008).

Cette action inhibitrice n'est toutefois pas complète, puisque l'adhésion bactérienne est diminuée d'un facteur 3 à 4 et varie *in vitro* en fonction de la concentration de PAC (Gupta *et al.*, 2007). Elle disparaît lorsque l'exposition aux extraits de canneberge ou aux PAC est interrompue (Liu *et al.*, 2006; Pinzon-Arango *et al.*, 2009). *Ex vivo*, l'effet est plus important au contact des urines de sujets ayant consommé 72 mg de PAC par rapport à 18 ou 36 mg (Howell *et al.*, 2010), ou après la consommation de 108 mg de PAC par rapport à 36 mg (Lavigne *et al.*, 2008). L'action est maximale au bout de 6 h et disparaît après 24 h ((Gupta *et al.*, 2007; Howell *et al.*, 2010).

L'ensemble de ces données montre un effet anti-adhésion bactérienne *in vitro* des PAC de type A contenues dans la canneberge sur des cellules uroépithéliales. Cette action est spécifique des bactéries *E. coli* porteuses de *fimbriae* de type P.

4.2. Revue des études cliniques relatives à l'effet de la canneberge dans le champ des IU

4.2.1. Effet curatif

La revue de la littérature réalisée dans le cadre de cette évaluation n'a pas identifié d'étude clinique montrant l'effet de la canneberge en traitement curatif des infections urinaires.

4.2.2. Effet préventif

Plusieurs études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'effet de la consommation de canneberge sur la réduction du risque de récurrence d'IU. Ces études et leurs principaux résultats sont résumés dans le tableau figurant à l'annexe 2.

a) Revue réalisée par le centre Cochrane

En 2007, une revue des données disponibles évaluant l'efficacité de la consommation de jus, de nectar de jus, ou d'extrait de canneberge pendant une période d'au moins un mois a été réalisée (Jepson & Craig, 2008). Dix études contrôlées randomisées ont été sélectionnées, portant sur des effectifs variant entre 15 et 376 sujets. Ces études portaient sur différents types de populations, présentant des antécédents d'IU (Walker *et al.*, 1997; Kontiokari *et al.*, 2001; Stothers, 2002), âgés (Avorn *et al.*, 1994; Haverkorn & Mandigers, 1994; McMurdo *et al.*, 2005), ou ayant une vessie neurologique¹ (Foda *et al.*, 1995; Schlager *et al.*, 1999; Linsenmeyer *et al.*, 2004; Waites *et al.*, 2004). Dans toutes les études, la principale mesure était la récurrence des IU symptomatiques ou asymptomatiques.

Sept études ont évalué l'effet de la consommation de jus, avec des apports variant entre 30 mL/j (Haverkorn & Mandigers, 1994) et 300 mL/j (Avorn *et al.*, 1994; McMurdo *et al.*, 2005) chez les adultes et entre 15 mL/kg/j (Foda *et al.*, 1995) et 300 mL/j (Schlager *et al.*, 1999) chez les enfants. Aucun auteur n'étaye la quantité administrée aux participants, et seul l'article de Mc Murdo *et al.* (2005) précise la quantité de PAC dans le jus consommé (11 µg/g masse sèche).

Dans les 4 études évaluant l'effet de la consommation d'extraits de canneberge, les participants recevaient des comprimés contenant 400 mg de canneberge sous forme d'extrait sec (Walker *et*

¹ Trouble urinaire dû à un dysfonctionnement ou à une lésion du système nerveux

al., 1997; Linsenmeyer *et al.*, 2004) ou contenant 2 g de jus de canneberge concentré (Waites *et al.*, 2004) ou contenant 1:30 parts de jus de canneberge concentré (Stothers, 2002).

b) Méta-analyse issue de la revue du centre Cochrane

Jepson et Craig (2008) ont réalisé une méta-analyse Cochrane basée sur 4 des études examinées dans leur revue (Kontiokari *et al.*, 2001; Stothers, 2002; Waites *et al.*, 2004; McMurdo *et al.*, 2005), soit sur un total de 665 sujets (Jepson & Craig, 2008). Les autres études n'ont pas été prises en compte en raison de faiblesses méthodologiques ou du manque de données.

L'étude de Kontiokari *et al.* (2001) a été réalisée chez 150 femmes âgées en moyenne de 30 ans, présentant un antécédent d'IU à *E. coli* l'année précédente et réparties de façon randomisées en 3 groupes. Le premier groupe a reçu 50 mL/j d'une boisson contenant 7,5 g de jus de canneberge concentré pendant 6 mois, le deuxième groupe a reçu 100 mL/j, 5 j/semaine pendant 1 an d'une boisson contenant *Lactobacillus GG*, le troisième groupe (contrôle) n'a subi aucune intervention. Les auteurs rapportent qu'à 6 mois, 16 % du groupe canneberge (8/50 sujets), 39 % du groupe *Lactobacillus GG* (19/50 sujets) et 36 % du groupe contrôle (18/50 sujets) ont présenté au moins une IU. Les différences entre le groupe canneberge et le groupe contrôle étaient statistiquement significatives et impliquaient une diminution du risque relatif d'apparition d'IU de 20 % dans le groupe canneberge par rapport au groupe contrôle.

Stothers (2002) a étudié l'effet de la consommation de canneberge sous forme de compléments alimentaires et/ou de boisson pendant 1 an chez 150 femmes âgées en moyenne de 42 ans et ayant présenté au moins 2 IU symptomatiques l'année précédente. Les sujets ont été divisés en 3 groupes de façon randomisée, l'un consommant 750 mL/j d'une boisson placebo + un complément alimentaire contenant un extrait de canneberge (1), le deuxième consommant 750 mL/j de jus de canneberge + un complément alimentaire placebo (2), le troisième consommant 750 mL/j d'une boisson placebo + un complément alimentaire placebo (contrôle). Les auteurs rapportent une diminution significative du nombre de sujets ayant au moins une IU dans les groupes 1 (18 %) et 2 (20 %), par rapport au groupe contrôle (32 %) et une diminution significative du nombre moyen d'IU par groupe (0,72 dans le groupe contrôle, 0,39 dans le groupe 1 et 0,3 dans le groupe 2). Par ailleurs, les durées de traitements par des antibiotiques étaient réduites dans les 2 groupes traités par rapport au contrôle.

Dans l'étude de Waites *et al.* (2004), 74 sujets ayant une vessie neurologique ont consommé soit 2 g/j d'un extrait de canneberge, soit 2 g/j d'un complément alimentaire placebo pendant 6 mois, de façon randomisée en double insu. Les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre les 2 groupes quant aux fréquences d'IU symptomatiques et asymptomatiques.

Dans une étude randomisée en double-insu contre placebo, 376 sujets âgés en moyenne de 81 ans (121 hommes et 255 femmes) et hospitalisés ont consommé 300 mL/j de jus de canneberge pendant 15 jours (McMurdo *et al.*, 2005). La différence du nombre d'apparitions d'IU symptomatiques n'était pas significative entre les 2 groupes. Par ailleurs, le nombre d'abandons était de 115 (62/189 dans le groupe placebo et 53/187 dans le groupe canneberge), soit 30 % de l'effectif inclus dans l'étude.

Les auteurs de la méta-analyse concluent à un effet de la canneberge, notamment administrée sous forme de jus, sur la réduction de la prévalence des IU dans certaines populations, principalement les femmes jeunes présentant des IU récidivantes. Toutefois, les auteurs ne tirent aucune conclusion sur l'effet de la consommation de canneberge en prévention primaire et dans les autres populations étudiées. Par ailleurs, l'absence d'effet est relevée chez les patients ayant une vessie neurologique.

Parmi les 4 études prise en compte dans cette méta-analyse, 2 présentent des résultats qui suggèrent un effet de la consommation de canneberge (sous forme de jus ou d'extrait) sur la récurrence des IU chez la femme ayant déjà eu des IU (Kontiokari *et al.*, 2001; Stothers, 2002). L'étude de McMurdo *et al.* (2005) ne permet pas de mettre en évidence un effet chez les personnes âgées et celle de Waites *et al.* (2004) chez les sujets ayant une vessie neurologique. Le caractère ouvert de l'étude de Kontiokari *et al.* (2001) et son arrêt prématuré (6 mois au lieu d'un an en raison d'un arrêt de production du fournisseur de jus de canneberge) limite la portée de ses résultats.

Finalement, seule l'étude de Stothers *et al.* (2002) montre un taux de récurrence d'IU significativement inférieur dans les groupes consommant 750 mL/j de jus de canneberge ou la même quantité de jus sous forme d'extrait pendant 1 an. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés par la suite, comme le montre la revue des études réalisées postérieurement

à la méta-analyse de Jepson et Craig (2007) présentée ci-après.

c) Revue des études publiées postérieurement à la revue du centre Cochrane

Dans l'étude de Bailey et al. (2007), 12 femmes âgées de 25 à 70 ans ayant des antécédents d'au moins 6 IU l'année précédente ont consommé quotidiennement 2 fois 200 mg d'extrait de canneberge sous forme de complément alimentaire pendant 3 mois. Aucune IU n'est survenue chez l'ensemble des 12 sujets pendant les 3 mois de traitement. Un suivi de 2 ans montre l'absence de récurrence chez 8 d'entre elles. Cette étude présente toutefois des limites méthodologiques importantes dont l'absence de groupe placebo et un effectif limité.

Wing et al. (2008) ont évalué dans un essai randomisé contre placebo l'effet de la consommation quotidienne de 240 mL ou 720 mL de jus de canneberge pour la prévention de la bactériurie asymptomatique chez des femmes enceintes. Les auteurs observent moins d'IU dans le groupe consommant 720 mL de jus que dans les groupes en consommant 240 mL ou consommant le placebo. L'essai n'a toutefois pas permis de conclure du fait d'une puissance statistique trop faible et des nombreuses interruptions de traitement, en particulier dans les groupes consommant la canneberge.

Une étude randomisée en double insu contre placebo a évalué l'effet d'un extrait de canneberge (500 mg/j pendant 6 mois) sur les récurrences d'IU chez les patients ayant une vessie neurologique (Hess *et al.*, 2008). Aucune modification du pH des urines n'est observée chez les patients pendant toute l'étude. Une diminution significative du nombre d'IU est observée lors de la période de consommation de la canneberge, cette diminution étant plus importante chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Une étude randomisée contre *Lactobacillus* avec groupe témoin a été réalisée chez 84 jeunes filles âgées de 3 à 14 ans (Ferrara *et al.*, 2009). Dans le groupe ayant consommé 50 mL/j de jus de canneberge 5 jours par semaine pendant 6 mois, l'incidence des IU et le recours à un traitement antibiotique étaient significativement diminués par rapport au groupe ayant consommé 100 mL/j d'une boisson contenant *Lactobacillus* GG et au groupe témoin (pas d'intervention). Cependant, le caractère ouvert de cette étude, l'absence de placebo et la faible durée de suivi (6 mois) eu égard au critère d'inclusion (au moins une IU au cours de l'année précédente) ne permettent pas de prendre en compte ces résultats.

Une étude randomisée en double insu a comparé l'efficacité de 500 mg d'extrait de canneberge à celle de 100 mg d'un antibiotique, le triméthoprime, dans la prévention de la récurrence des IU chez 137 femmes âgées de plus de 45 ans (âge moyen : 63 ans) (McMurdo *et al.*, 2009). Trente neuf sujets (28 %) ont présenté une IU symptomatique traitée par antibiotique, 25 dans le groupe canneberge et 14 dans le groupe triméthoprime. Cette différence représentait un risque relatif de 1,6 non significatif ($p=0,084$). De plus, la différence de temps médian de survenue de la première récurrence d'IU (84,5 j dans le groupe canneberge et 91 j dans le groupe triméthoprime) n'était pas significative entre les 2 groupes. Cette étude, destinée à montrer que la consommation de canneberge aurait les mêmes effets qu'un traitement antibiotique dans le cadre de la prévention des IU récurrentes présente toutefois plusieurs lacunes méthodologiques : définition clinique de récurrence d'IU sans confirmation microbiologique systématique et nombre de bactériuries à *E. coli* lors de l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) initial supérieur dans le groupe triméthoprime par rapport au groupe canneberge (6 contre 2). Cette étude ne permet donc pas d'envisager l'utilisation de la canneberge en substitution de traitements antibiotiques classiques dans le cadre de la prévention des récurrences d'IU.

Une étude récente en double insu contre placebo a évalué le risque de récurrence d'IU dans les 6 mois chez 319 jeunes femmes âgées entre 18 et 39 ans, présentant une IU (bactériurie $\geq 10^3$ cfu/mL) à l'inclusion (Barbosa-Cesnik *et al.*, 2011). La consommation de nectar de jus de canneberge était de 2 fois 240 mL/j, soit 224 mg/j de PAC. Des récurrences d'IU à 6 mois ont été observées chez 20 % des femmes du groupe canneberge contre 14 % des femmes du groupe placebo. Dans le groupe canneberge, *E. coli* représentait 28 des 30 récurrences identifiées contre 14/24 dans le groupe placebo. Cette étude conclut à l'absence d'effet de la consommation canneberge par rapport au placebo pour la prévention d'une seconde IU dans les 6 mois chez les jeunes femmes présentant une IU à l'inclusion.

Au total, parmi les 16 études rapportées dans cet avis, 8 ne montrent pas d'effet de la consommation de canneberge sur la récurrence des IU ou ne concluent pas par manque de données. Toutefois, la majorité des résultats obtenus sur l'effet de la consommation de canneberge sur l'apparition et la prévention des IU ne peuvent être pris en compte. En effet, l'Anses note que les essais cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge présentent souvent des lacunes méthodologiques, en particulier des effectifs limités et/ou l'absence de placebo. De plus, ces études utilisent des quantités de jus, de nectar de jus ou d'extraits de canneberge extrêmement variables, en général non standardisés pour leurs principes actifs. Enfin, aucune de ces études ne précise l'apport hydrique quotidien total des sujets, dont l'effet sur la prévention des IU est reconnu.

4.3. Sécurité d'emploi de la canneberge

Dans une étude portant sur la sécurité de la consommation d'un complément alimentaire contenant 400 mg/j d'extrait de jus de canneberge pendant 8 semaines chez 65 jeunes femmes bien portantes (Valentova *et al.*, 2007), les bilans biochimique et hématologique n'ont pas été modifiés. L'acide hippurique, des isomères de l'acide salicylurique, et du glucuronate de quercétine ont été identifiés comme étant les principaux métabolites. De même, la prise régulière d'extraits de canneberge chez 400 femmes norvégiennes enceintes n'induit pas d'effets indésirables pendant la grossesse et la lactation (Dugoua *et al.*, 2008). Aucun impact sur la pharmacocinétique de la cyclosporine, par interactions avec le cytochrome P450, n'a pu être mis en évidence chez l'Homme (Grenier *et al.*, 2006). Plusieurs revues et travaux (Aston *et al.*, 2006; Pham & Pham, 2007; Zikria *et al.*, 2010) concluent à l'absence d'interaction d'une consommation modérée de canneberge sur les anti-coagulants, notamment la warfarine. L'effet d'une consommation de jus très élevée (supérieure à 600 mL/j) n'est toutefois pas exclu.

Dans les essais cliniques, les taux d'interruption des traitements varient entre 8 % et 55 % et de façon générale, l'observance est moindre dans les groupes recevant la canneberge sous forme de jus que sous forme de comprimés ou dans les groupes placebo. Dans leur méta-analyse, Jepson et Craig (Jepson & Craig, 2008) soulignent que les effets secondaires liés à la consommation de jus ou de comprimés de canneberge (principalement troubles gastro-intestinaux) sont communs dans toutes les études. Pour les auteurs, le nombre élevé d'abandons indique que la consommation de jus de canneberge n'est pas tolérée bien sur de longues périodes.

Les effets néfastes les plus fréquents sont des signes de reflux gastro-oesophagien, des nausées et des troubles digestifs, le plus souvent liés à une consommation excessive de jus de canneberge (Davies *et al.*, 2001) ; ils sont décrits en particulier chez des enfants consommant plus de 3 L/j (Dugoua *et al.*, 2008).

Dans les situations de prédisposition aux lithiases rénales, certains auteurs recommandent la prudence du fait de la teneur élevée de la canneberge en acide oxalique et d'un risque potentiel de favoriser les lithiases oxaliques (Terris *et al.*, 2001). Une étude a évalué le risque de calcul urinaires suite à la consommation de jus de canneberge (Gettman *et al.*, 2005). Chez 12 sujets sains et 12 sujets ayant des calculs d'oxalate, la consommation de jus de canneberge augmente de façon significative l'excrétion urinaire du calcium (de 154 à 177 mg par jour), l'oxalurie (de 26,4 à 29,2 mg par jour), et augmente de 18 % la saturation des urines en oxalate de calcium. Le pH des urines décroît (de 5,97 à 5,67), et l'ammonium urinaire, l'acidité et l'excrétion nette d'acides augmentent. Pour l'acide urique urinaire celui-ci décroît (de 544 à 442 mg par jour) et le taux d'acide urique non dissocié augmente. Les auteurs concluent que la consommation de jus de canneberge augmente le risque de calculs d'oxalate et d'acide urique.

Dans l'état actuel des connaissances, la consommation de canneberge ne présente pas de risque pour la population générale. Les effets néfastes sont essentiellement digestifs et surviennent en général après la consommation élevée de canneberge sur le long terme, en particulier sous forme de boisson.

Toutefois, compte-tenu des données indiquant une augmentation de l'élimination urinaire d'oxalates de calcium, la consommation prolongée de canneberge chez les individus sujets aux lithiases rénales oxaliques est déconseillée.

5. CONCLUSION

Concernant les données publiées *in vitro* et *ex vivo*, l'Anses considère que l'activité des PAC contenues dans la canneberge sur l'adhésion d'*E. coli* aux cellules épithéliales urinaires via les *P-fimbriae* est bien démontrée.

L'Anses souligne toutefois que les études menées *ex vivo* se limitent à évaluer l'activité anti-adhésion des urines de sujets ayant consommé de la canneberge, sans que soit déterminée la concentration des PAC de canneberge effectivement présente dans les urines testées. Il n'y a pas d'élément dans les études publiées réalisées chez l'homme apportant la preuve que ce sont bien les métabolites excrétés dans les urines après la consommation de canneberge qui sont à l'origine de l'activité inhibitrice observée *ex vivo*.

Concernant les études cliniques réalisées à des fins curatives ou prophylactiques, l'Anses estime que les données disponibles à ce jour sur la consommation de canneberge ne permettent pas de conclure à un effet préventif de la consommation de canneberge sur les IU. Ceci est en accord avec les conclusions du groupe de travail anti-infectieux de l'AFSSAPS.

Aucune étude publiée ne permet de démontrer une efficacité de la canneberge dans le traitement curatif des infections urinaires.

Par ailleurs, parmi les travaux réalisés à ce jour, une majorité présente des biais méthodologiques. Ces études ne précisent pas la quantité totale de boisson ingérée quotidiennement dans les différents groupes étudiés et ne prennent ainsi pas en compte l'éventuelle action préventive d'un apport hydrique élevé. Par ailleurs, l'absence de standardisation des produits utilisés en principes actifs limite fortement la portée des résultats obtenus. Enfin, il n'existe pas d'étude clinique évaluant chez les mêmes sujets l'effet de la consommation de canneberge sur la récurrence des IU et sur l'adhésion des bactéries *ex vivo*.

Concernant la sécurité d'emploi de la canneberge, l'Anses estime que dans l'état actuel des connaissances, sa consommation ne présente pas de risque pour la population générale.

Néanmoins, des effets de type troubles digestifs peuvent être observés pour des consommations élevées et/ou sur de longues périodes. Compte-tenu des données indiquant une augmentation de l'élimination urinaire d'oxalates de calcium, la consommation de canneberge chez les individus sujets aux lithiases rénales oxaliques est déconseillée.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

CANNEBERGE ; CRANBERRY ; *VACCINIUM MACROCARPON* ; ALLÉGATION ; INFECTION URINAIRE ; CYSTITE ; *ESCHERICHIA COLI* ; PROANTHOCYANIDINE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSA (2003a) Avis 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. *saisine 2003-SA-0352*.

- AFSSA (2003b) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'allégation « favorise le maintien en bonne santé des voies urinaires par réduction significative de la présence de germes » et l'emploi de la « cranberry/canneberge » ou « *Vaccinium macrocarpon* » dans des jus concentrés, des compléments alimentaires et un cocktail/nectar de jus. *saisine 2003-SA-0056*.
- AFSSA (2004) AVIS 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 urinaires » pour un nectar/cocktail de jus de cranberry. *saisine 2004-SA-0214*.
- AFSSA (2006) Avis 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. *saisine 2006-SA-0256*.
- AFSSAPS (2008) Recommandations de bonnes pratiques : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte - argumentaire.
- Ahuja S, Kaack B & Roberts J (1998) Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol* **159**, 559-562.
- Aston JL, Lodolce AE & Shapiro NL (2006) Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy* **26**, 1314-1319.
- Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I & Lipsitz LA (1994) Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *Jama* **271**, 751-754.
- Bailey DT, Dalton C, Joseph Daugherty F & Tempesta MS (2007) Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine* **14**, 237-241.
- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J & Foxman B (2011) Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* **52**, 23-30.
- Bruyere F (2006) Use of cranberry in chronic urinary tract infections. *Med Mal Infect* **36**, 358-363.
- Davies JK, Ahktar N & Ranasinge E (2001) A juicy problem. *Lancet* **358**, 2126.
- Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P & Botto H (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* **24**, 21-27.
- Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E & Koren G (2008) Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* **15**, e80-86.
- EFSA (2009) Opinion of the Panel on Dietetic products, Nutrition and Allergies on a request from Ocean Spray international Services Limited (UK), related to the scientific substantiation of a health claim on Ocean Spray Cranberry products and reduced risk of urinary tract infections in women by inhibiting the adhesion of certain bacteria in the urinary tract. *The EFSA journal* **943**, 1-16.
- Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M & Cataldi L (2009) Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* **43**, 369-372.
- Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G & Schillinger JF (1995) Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol* **2**, 98-102.
- Foo LY, Lu Y, Howell AB & Vorsa N (2000a) The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* **54**, 173-181.
- Foo LY, Lu Y, Howell AB & Vorsa N (2000b) A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* **63**, 1225-1228.
- Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY & Pearle MS (2005) Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* **174**, 590-594; quiz 801.
- Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vrandeć M & Ducharme MP (2006) Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther* **79**, 255-262.
- Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R & Stapleton AE (2007) Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* **177**, 2357-2360.
- Haverkorn MJ & Mandigers J (1994) Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *Jama* **272**, 590.
- Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M & Yalla SV (2008) Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* **46**, 622-626.
- Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A & Lavigne JP (2010) Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* **10**, 94.
- Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG & Leahy M (2005) A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* **66**, 2281-2291.

- Jass J & Reid G (2009) Effect of cranberry drink on bacterial adhesion in vitro and vaginal microbiota in healthy females. *Can J Urol* **16**, 4901-4907.
- Jepson RG & Craig JC (2008) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001321.
- Johnson BJ, Lin B, Dinderman MA, Rubin RA, Malanoski AP & Ligler FS (2008) Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* **377**, 992-994.
- Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M & Uhari M (2001) Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Bmj* **322**, 1571.
- Lavigne JP, Bourg G, Combescure C, Botto H & Sotto A (2008) In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect* **14**, 350-355.
- Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, Kirshblum S, Stock JA & Millis SR (2004) Evaluation of Cranberry supplement for reduction of urinary tract infections in individuals with neurogenic bladders secondary to spinal cord injury. Double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Spinal Cord Med* **27**, 20-34.
- Liu Y, Black MA, Caron L & Camesano TA (2006) Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* **93**, 297-305.
- Liu Y, Gallardo-Moreno AM, Pinzon-Arango PA, Reynolds Y, Rodriguez G & Camesano TA (2008) Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* **65**, 35-42.
- McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F & Davey P (2009) Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* **63**, 389-395.
- McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G & Crombie IK (2005) Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* **34**, 256-261.
- Miyazaki J, Ba-Thein W, Kumao T, Obata Yasuoka M, Akaza H & Hayshi H (2002) Type 1, P and S fimbriae, and afimbrial adhesin I are not essential for uropathogenic *Escherichia coli* to adhere to and invade bladder epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* **33**, 23-26.
- Nielubowicz GR & Mobley HL (2010) Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* **7**, 430-441.
- Pham DQ & Pham AQ (2007) Interaction potential between cranberry juice and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* **64**, 490-494.
- Pinzon-Arango PA, Liu Y & Camesano TA (2009) Role of cranberry on bacterial adhesion forces and implications for *Escherichia coli*-uroepithelial cell attachment. *J Med Food* **12**, 259-270.
- Scalbert A, Deprez S, Mila I, Albrecht AM, Huneau JF & Rabot S (2000) Proanthocyanidins and human health: systemic effects and local effects in the gut. *Biofactors* **13**, 115-120.
- Scalbert A & Knasmüller S (2008) Genomic effects of phytochemicals and their implication in the maintenance of health. *Br J Nutr* **99 E Suppl 1**, ES1-2.
- Schlager TA, Anderson S, Trudell J & Hendley JO (1999) Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* **135**, 698-702.
- Schmidt DR & Sobota AE (1988) An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* **55**, 173-181.
- Sobota AE (1984) Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* **131**, 1013-1016.
- Stothers L (2002) A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* **9**, 1558-1562.
- Terris MK, Issa MM & Tacker JR (2001) Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* **57**, 26-29.
- Valentova K, Stejskal D, Bednar P, Vostalova J, Cihalik C, Vecerova R, Koukalova D, Kolar M, Reichenbach R, Sknouril L, Ulrichova J & Simanek V (2007) Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem* **55**, 3217-3224.
- Waites KB, Canupp KC, Armstrong S & DeVivo MJ (2004) Effect of Cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* **27**, 35-40.
- Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ & Mickelsen RA, Jr. (1997) Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract* **45**, 167-168.
- Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW & Chung JH (2008) Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol* **180**, 1367-1372.
- Zafrii D, Ofek I, Adar R, Pocino M & Sharon N (1989) Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* **33**, 92-98.
- Zikria J, Goldman R & Ansell J (2010) Cranberry juice and warfarin: when bad publicity trumps science. *Am J Med* **123**, 384-392.

ANNEXES

Annexe 1a : Principales études évaluant les activités de la canneberge *in vitro*

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

Annexe 1b : Principales études évaluant les activités de la canneberge *ex vivo*

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

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

Annexe 2 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires

Référence	Population (à l'inclusion)	Design	Intervention	Contrôle	Durée	Abandons	Paramètres mesurés	Résultats
Avorn et al., 1994	153 femmes de plus de 45 ans (âge moyen 78,5 ans), institutionnalisées en long séjour dans des résidences pour personnes âgées	2 bras parallèles double aveugle randomisation	300 mL/j NJC (concentré 30 %)	placebo : 300 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 mois	12 JC, 20 placebo	Bactériurie (>10 ⁵ /mL)	Diminution significative des bactériurie avec pyurie (28 % contre 22 %)
Haverkorn et al., 1994	38 sujets d'âge moyen 81 ans (9 H et 29 F)	cross-over randomisation	30 mL/j JC	30 mL/J d'eau	8 semaines (4 sem JC puis 4 sem eau)	22	Bactériurie (>10 ⁵ /mL)	Données analysées pour 17 sujets 7 sujets ont eu 1 ou plus IU significativement moins d'IU avec le JC apport hydrique total supérieur pendant la période canneberge
Foda et al., 1995	40 enfants de 1,4-18 ans (moyenne 9 ans) avec vessie neurologique	cross-over simple aveugle	15 mL/kg/j NJC (concentré 30%)	15 mL/kg/j d'eau	1 an (6 mois NJC puis 6 mois eau)	19 dont 12 liés à la canneberge	1. Nombre de mois de cultures positives + 1 IU symptomatique 2. Nombre de mois de cultures positives + 1 IU asymptomatique	Pas de différence entre les 2 périodes
Walker et al., 1997	19 femmes de 28-44 ans (médiane 37 ans) sexuellement actives, ayant eu des IU récurrentes (>4 l'année précédente ou au moins 1 les 3 mois précédents)	cross-over double aveugle	CA contenant 400 mg d'EC 2 fois par jour	CA placebo	6 mois (3 m EC+3 m placebo)	9 (causes non précisées)	nombre d'IU symptomatique	Différence significative 21 IU chez les 10 sujets ayant complété l'étude, 6 pendant la période canneberge, 15 pendant la période contrôle
Schlager et al., 1999	15 enfants avec une vessie neurologique âgés de 2-18 ans	cross over double aveugle randomisation	300 mL/j NJC (concentré 30%)	placebo : 300 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 mois (3 m NJC+3 m placebo)	0	1. Bactériurie (>10 ⁵ /mL) 2. IU symptomatique	Aucune différence entre les 2 périodes

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

Référence	Population (à l'inclusion)	Design	Intervention	Contrôle	Durée	Abandons	Paramètres mesurés	Résultats
Bailey et al., 2007	12 femmes de 25 à 70 ans, au moins 6 IU l'année précédente	1 bras ouvert	CA contenant 200 mg d'EC 2 fois par jour	pas de contrôle	3 mois de traitement 2 ans de suivi	0	nombre d'IU	Aucune IU pendant le traitement Absence d'IU pendant 2 ans chez 8 sujets (ayant continué à consommé des CA contenant de la canneberge)
Wing et al., 2008	188 femmes enceintes de moins de 16 semaines	2 bras parallèles randomisation double aveugle	Bras 1 : 3 x 240 mL/j de NJC contenant 27 % de JC Bras 2 : 240 mL/j NJC + 2 x 240 mL/j placebo	placebo : 3 x 240 mL/j d'un jus d'apparence et de goût similaires	6 semaines	73 (39 %) pour troubles gastro-intestinaux	nombre d'IU	27 IU chez 18 sujets : 6 IU chez 4/58 sujets bras 1, 10 IU chez 7/67 sujets bras 2, 11 IU chez 7/63 sujets placebo
Ferrara et al., 2009	84 filles de 3 à 14 ans (moyenne 7,5), au moins 1 IU à <i>E. coli</i> l'année précédente Bactériurie négative	3 bras parallèles randomisation	Bras 1 : 50 mL/j JC (7,5 g de concentré de JC) Bras 2 : 100 mL/j <i>Lactobacillus</i> 5 j/semaine	Pas d'intervention	6 mois	4 (1 bras 1, 1 bras 2, 2 contrôles)	nombre d'IU	34 IU : 5/27 (18,5 %) bras 1, 11/26 (42,3 %) bras 2, 18/27 (48,1 %) contrôle Réduction du risque significative dans le groupe canneberge comparé aux 2 autres groupes 1 traitement antibiotique dans le groupe canneberge, 5 dans le groupe <i>Lactobacillus</i> et 7 dans le contrôle
Hess et al., 2008	57 hommes de 28-79 ans (moyenne 53 ans) ayant une vessie neurologique	cross over randomisation double aveugle	500 mg d'EC sous forme de CA 2 fois par jour	CA placebo	6 mois EC 6 mois placebo	10	nombre d'IU	Diminution significative des épisodes d'IU période canneberge : 7 IU chez 6 sujets période placebo : 21 IU chez 16 sujets Meilleurs résultats chez les sujets avec des taux de filtration glomérulaire > 75 mL min ⁻¹
McMurdo et al., 2009	137 femmes de plus de 45 ans, au moins 2 IU traitées par antibiotique l'année précédente	2 bras parallèles randomisation double aveugle	bras 1 : 500 mg d'EC sous forme de CA 1 fois par jour bras 2 : 1 comprimé/j de 100 mg de triméthoprime	pas de contrôle	6 mois	17 (6 bras 1, 11 bras 2)	nombre d'IU symptomatique	Différence non significative IU chez 25/69 sujets du groupe canneberge, 14/68 sujets du groupe triméthoprime

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