



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Efficacité de la canneberge et de l'acide ascorbique dans la
prévention des cystites récidivantes de la femme âgée en EHPAD :
revue de la littérature et protocole d'étude**

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2014 à 19H
au Pôle Recherche

Par Fabien Visade

JURY

Monsieur le Professeur Puisieux

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Boulanger

Monsieur le Professeur Lefebvre

Monsieur le Professeur Deplanque

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Yap

Liste des abréviations

ANESM	Agence nationale de l'évaluation de la qualité des établissements et services sociaux et médicaux
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AVK	Anti-vitamine K
BMR	Bactérie multi-résistante
C3G	Céphalosporine de troisième génération
EBLSE	Entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre élargi
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
E.coli	Escherichia Coli
EFSA	European food safety authority
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ERG	Entérocoque résistant aux glycopeptides
GMP	GIR moyen pondéré
Kcal	Kilocalorie
Ig	Immunoglobuline
IU	Infection urinaire
MMSE	Mini Mental State Examination
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONERBA	Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
PHRC-I	Projet Hospitalier de Recherche Clinique – Interrégional
PAC	Proanthocyanidines
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
S.saprophyticus	Staphylococcus saprophyticus
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
TMP SMX	Triméthoprim sulfaméthoxazole
UFC	Unité formant colonies
VPP/VPN	Valeur prédictive positive/ Valeur prédictive négative

Table des illustrations

Figure 1	Evolution des bactéries dans les infections urinaires basses en fonction du temps (%)
Figure 2	Distribution des bactéries dans la population en fonction du sexe
Figure 3	Taux relatif d'attache dans une urine artificielle
Figure 4	Vue microscopique d'E.coli
Figure 5	Mécanisme d'antiadhésion de la canneberge par liaison des PAC
Figure 6	Chemical structure of Ascorbic acid
Figure 7	Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et la dose ingérée, Effets de doses élevées

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION GENERALE.....	2
1. Introduction.....	3
2. Infections urinaires et personnes âgées.....	4
3. Colonisation urinaire.....	11
4. Cystites récidivantes.....	12
5. Flore bactérienne au cours des infections urinaires.....	13
a. La flore.....	13
b. Résistance d'Escherichia Coli (<i>E.coli</i>) aux antibiotiques.....	15
PREMIERE PARTIE : Canneberge, Acide ascorbique et revue de la littérature.....	18
I. Canneberge.....	19
1. Histoire.....	19
2. Constituants chimiques principaux.....	19
a. Analyse nutritionnelle.....	19
b. Composants du métabolisme primaire et secondaire.....	20
3. Canneberge et infections urinaires : mécanisme d'action.....	21
a. Acidification des urines.....	21
b. Inhibition de l'adhérence bactérienne.....	22
c. Durée d'action des PAC.....	25
d. Quelle dose de PAC ?.....	25
e. Autres propriétés de la canneberge.....	26
4. Sécurité d'emploi.....	28
II. Acide ascorbique.....	29
1. Histoire.....	29
2. Structure chimique.....	29
3. Sources de vitamine C.....	30
4. Métabolisme de l'acide ascorbique.....	31
a. Absorption.....	31
b. Distribution.....	32
c. Elimination.....	32

5. Les rôles physiologiques.....	33
a. Hydroxylation.....	33
b. Anti-oxydant.....	34
6. Les rôles dans la pathologie.....	34
a. Les pathologies cardiovasculaires.....	34
b. La prévention des cancers.....	35
c. Au niveau oculaire.....	35
d. Sur le système immunitaire.....	36
e. Sur les infections urinaires.....	36
III. Revue de la littérature.....	37
1. La canneberge dans la prévention des cystites, avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) le 18 mars 2011.....	37
1-1. Revue de la littérature de l'ANSES sur l'effet préventif de la canneberge dans la prévention des infections urinaires le 18 mars 2011.....	38
1-1-a. Revue réalisée par le centre Cochrane.....	38
1-1-b. Méta-analyse issue de la revue du centre Cochrane.....	39
1-1-c. Revue des études publiées postérieurement à la revue du centre Cochrane.....	40
2. La canneberge dans la prévention des cystites, études postérieures à l'avis de l'ANSES, publiées chronologiquement dans PubMed.....	43
3. Avis de la European Food Safety Authority (EFSA) en 2014.....	45
3-1. Opinion scientifique de l'EFSA sur l'efficacité du CranMax®	45
3-2. Opinion scientifique de l'EFSA sur le Pacran®	46
4. Revue de la littérature sur l'efficacité de l'acide ascorbique dans la prévention des infections urinaires.....	47
DEUXIEME PARTIE : Protocole d'étude.....	49
I. Objectif de la recherche.....	50
1. Objectif principal.....	50
2. Objectifs secondaires.....	50
II. Conception et réalisation de la recherche.....	52

1. Population d'étude.....	51
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	51
3. Plan expérimental.....	52
4. Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal)	53
5. Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires).....	54
6. Calcul du nombre de sujets.....	55
7. Stratégie d'analyse statistique.....	55
8. Logistique de l'étude.....	56
9. Durée et déroulement de l'étude.....	57
10.Information et consentement	58
11.Financement de l'étude.....	59
TROISIEME PARTIE : Discussion.....	60
QUATRIEME PARTIE : Conclusion.....	75
Références Bibliographiques.....	77
ANNEXES.....	87
1. Annexe 1 : Score de fragilité de Fried.....	87
2. Annexe 2 : Analyse nutritionnelle de la baie de canneberge.....	88
3. Annexe 3 : Sources alimentaires d'acide ascorbique.....	89
4. Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'efficacité de la consommation de canneberge sur les infections urinaires jusqu'en 2011.....	91

RESUME

Contexte : Les infections urinaires sont fréquentes dans la population âgée. Elles peuvent avoir chez ces sujets, notamment fragiles, des conséquences délétères, tout comme les traitements antibiotiques utilisés, avec des effets secondaires mais aussi l'acquisition de résistance, qui est un enjeu de santé publique. Nous testons l'hypothèse de l'efficacité de la canneberge et de la vitamine C dans la prévention de la survenue de l'infection urinaire récidivante de la femme âgée au regard du mécanisme d'action de ces molécules et de leur efficacité dans certaines populations.

Méthode : Etude interventionnelle prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, sur une population de 204 résidentes d'EHPAD de l'agglomération lilloise et de la région amiénoise, suivie sur une période de douze mois, et réparties de manière aléatoire dans chacun des quatre groupes thérapeutiques (canneberge, vitamine C, canneberge + vitamine C, témoin). La quantité du principe actif de canneberge et de vitamine C sera délivrée selon les recommandations en vigueur. La positivité de l'examen cyto bactériologique des urines, réalisé devant la suspicion clinique, définira la récurrence d'infection urinaire. L'objectif principal est l'étude de l'efficacité de la canneberge et/ou de la vitamine C dans la prévention de la survenue des infections urinaires récidivantes de la personne âgée institutionnalisée sur une période d'un an. Les objectifs secondaires sont : le délai de survenue de la première récurrence infectieuse, le nombre de consommation en santé liée à ces infections, l'évaluation de l'observance thérapeutique et des effets secondaires, et enfin l'appréciation de l'effet des compléments sur les bactéries autres qu'*Escherichia coli*.

Discussion : L'objet de l'étude répond à un problème quotidien rencontré par les équipes soignantes de gériatrie et un problème de santé publique du souhait de la bonne utilisation des antibiotiques. Elle est innovante de part le type de prévention et le terrain de l'étude.

INTRODUCTION GENERALE

1. Introduction

L'infection urinaire est une pathologie très courante notamment chez la femme où elle est environ cinquante fois plus fréquente que chez l'homme. La moitié d'entre elles rapportent la survenue d'au moins une infection urinaire durant leur vie. Suite à un premier épisode d'infection urinaire, 20 à 30% des femmes sont sujettes à la récurrence (1). Chez le sujet âgé, les infections urinaires représentent la deuxième cause d'infection. Leur prévalence, tous cas confondus (cas confirmés + cas probables), atteint 11,23% dans la population âgée (2). Les infections urinaires peuvent avoir des conséquences délétères sur l'autonomie et la dépendance du sujet âgé, en augmentant le risque de chutes, de troubles cognitifs, l'apparition d'un syndrome confusionnel ou de pyélonéphrites.

La cystite récurrente, est définie par l'apparition d'au moins quatre épisodes de cystites sur une période de douze mois. La cystite récurrente est ainsi un réel problème de santé publique, avec notamment l'émergence des résistances bactériennes liées à l'utilisation non contrôlée de plusieurs familles d'antibiotiques (3).

L'antibiothérapie et la chimio prophylaxie au long cours sont également largement utilisées dans la prise en charge des cystites récurrentes en médecine de ville. Mais dans le cadre de leur prévention, des mesures non médicamenteuses sont aussi prescrites. Ainsi une diurèse suffisante et donc des apports hydriques suffisants, des mictions non retenues, et une régularisation du transit intestinal sont recommandés.

Par ailleurs, des études sur le jus de canneberge ont démontré son effet dans la prévention des cystites de la femme jeune et d'âge moyen. D'autres études démontrent l'efficacité de la vitamine C dans la prévention des infections urinaires,

notamment chez la femme enceinte.

L'objectif de ce travail est d'exposer le protocole de l'étude « RECITAL », qui teste l'hypothèse de l'efficacité de la canneberge et de l'acide ascorbique dans la prévention des cystites récidivantes de la femme âgée en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Avant d'exposer et de discuter du protocole, ce manuscrit comporte l'analyse de la littérature des deux moyens préventifs utilisés, permettant d'expliquer leur choix dans notre étude.

2. Infections urinaires et personnes âgées

Préambule :

Le terme d'infection urinaire (IU) fait référence à la présence de bactéries dans les voies urinaires excrétrices. Elles peuvent avoir des répercussions cliniques résultant de la réponse inflammatoire, comme lors de cystites, de pyélonéphrites, de prostatites et d'urétrites, soit être totalement asymptomatiques, comme dans le cas d'une bactériurie asymptomatique. La plupart débute par une colonisation des tissus péri-urétraux par un germe uropathogène à partir de la flore gastro-intestinale qui emprunte l'urètre pour atteindre la vessie puis les reins. On parle ainsi d'infection urinaire par voie ascendante, à la différence des infections urinaires par voie hématogène où l'infection se propage d'abord par voie sanguine avant d'atteindre le tractus urinaire.

Les personnes âgées ont un risque accru de dépendance pour les actes de la vie

quotidienne et une plus grande fréquence des pathologies générales (diabète, néoplasies, etc...) et urinaires. Cela contribue à majorer le risque d'IU chez ces patients. Les résidents en EHPAD cumulent un risque infectieux individuel avec l'apparition de résistances bactériennes suite aux nombreux antibiotiques reçus, et un risque lié à la vie en collectivité (par la transmission d'agents infectieux). Ainsi s'explique l'augmentation du taux de résistance de certains microorganismes (*staphylocoque aureus* résistant à la méticilline : SARM, aux entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu : EBLSE, aux entérocoques résistants aux glycopeptides : ERG) dans cette population, au sein des EHPAD comme lors de leurs passages à l'hôpital.

Le diagnostic de l'IU est évoqué sur des signes cliniques, avec notamment les signes fonctionnels urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles ou parfois hématuriques, douleurs hypogastriques).

Dans le cas d'une infection urinaire simple, c'est-à-dire un sujet de moins de 75 ans sans facteur de risque de complication, aucun examen n'est recommandé excepté la bandelette urinaire. Par contre, s'il s'agit d'une infection urinaire à risque de complication (sujet avec au moins un facteur pouvant rendre l'infection plus grave ou le traitement plus complexe), l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est nécessaire. Selon la Société Infectieuse de Langue Française (SPILF), ces facteurs de risque de complication sont représentés par (4) :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire,
- une insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- une immunodépression grave,

- le sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans avec plus de trois critères de fragilité selon Fried (Cf Annexe 1),
- le sexe masculin du fait de la fréquence des anomalies fonctionnelles ou anatomiques sous-jacentes,
- la grossesse.

D'après les dernières recommandations SPILF 2014, sont considérés comme sujets âgés :

- Les personnes ayant plus de 75 ans. A cet âge, les sujets sans facteurs de risque de complications sont rares,
- Les personnes d'âge supérieur à 65 ans et fragiles, selon les critères de Fried.

Cependant, la symptomatologie d'IU peut être atypique chez le patient âgé. Outre les signes urinaires, peuvent s'observer un état confusionnel, une anorexie, des nausées, des vomissements, des chutes, une baisse des capacités fonctionnelles, ou encore une hypotension orthostatique.

Définition :

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'IU chez le sujet de plus de 75 ans, fragile, dépendant ou poly-pathologique. En effet, dans cette population les signes cliniques sont le plus souvent atypiques, et un ECBU positif peut correspondre à une situation de colonisation urinaire. Ainsi, différentes définitions ont été proposées.

➤ Critères de Loeb : (5)

Au niveau clinique : dysurie et/ou fièvre > 37,9°C OU augmentation de 1,5°C par rapport à la température habituelle et au moins un des signes suivants :

- urgence mictionnelle, impériosités,
- pollakiurie,
- hématurie macroscopique,
- douleur de la fosse lombaire ou douleur sus pubienne,
- incontinence urinaire.

Et, au niveau microbiologique : présence d'un ECBU positif ($>10^5$ UFC/ml).

Les performances de ces critères sont cependant médiocres (VPP 60%, VPN 52%)

(6).

➤ Définition américaine : (7)

La définition d'IU pour les patients de long séjour a été révisée aux Etats-Unis en 2012. Il s'agit d'une définition utilisée pour la surveillance épidémiologique, contrairement aux critères de Loeb qui sont une aide au diagnostic clinique.

Le diagnostic d'IU est retenu devant la présence d'au moins un critère clinique et un critère microbiologique :

Critères cliniques :

-Dysurie aiguë, douleur aiguë ou œdème testiculaire, de l'épididyme ou de la prostate,

-Fièvre ou hyperleucocytose associée à au moins un symptôme parmi les suivants :

- Douleur lombaire,
- Douleur sus-pubienne,
- Hématurie macroscopique,
- Apparition ou aggravation d'une incontinence urinaire, d'impériosités ou de pollakiurie.

-En l'absence de fièvre et d'hyperleucocytose, présence d'au moins deux symptômes suivants :

- Douleur lombaire,
- Douleur sus-pubienne,
- Hématurie macroscopique,
- Apparition ou aggravation d'une incontinence urinaire, d'impériosités ou de pollakiurie.

Critères microbiologiques :

- ECBU sans sondage $>10^5$ UFC/ml de 1 ou 2 espèces bactériennes,
- ECBU sondage aller-retour $>10^2$ UFC/ml de 1 ou plusieurs espèces bactériennes.

➤ Définition française :

En France, l'Inter-Centre de Lutte contre les Infections Nosocomiales gériatrique de l'Assistance Publique –Hôpitaux Paris propose comme définition épidémiologique de l'IU, un ECBU positif ($>10^5$ germes par millimètre-cube + $>10^4$ leucocytes par millimètre-cube) associé à au moins un des signes suivants:

- Température $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ou hypothermie $\leq 36,5^\circ\text{C}$,
- Dysurie,
- Pollakiurie,

- Brûlures mictionnelles,
- Tension sus-pubienne,
- Incontinence urinaire récente,
- Somnolence, apparition ou aggravation d'une anorexie, désorientation, dépendance.

Physiopathologie (8) :

Différents processus expliquent l'augmentation de l'incidence des infections urinaires avec l'âge.

- La carence hormonale :

La flore vaginale se modifie du fait de la carence hormonale. On observe une diminution des lactobacilles ainsi qu'une alcalinisation du PH vaginal permettant une colonisation par des souches uropathogènes.

- Le vieillissement vésico-sphinctérien :

Avec l'âge, l'augmentation des fibres collagènes et la diminution des fibres musculaires lisses altèrent l'élasticité du detrusor entraînant une hypoactivité vésicale. De plus, il existe une réduction de la compliance urétrale par sclérose et angulation du trajet. Enfin, la personne âgée perçoit moins le besoin d'uriner. Tous ces mécanismes s'intriquent, provoquant une stase vésicale et une augmentation du résidu post-mictionnel du fait d'une vidange incomplète, favorisant la pullulation microbienne.

- Le terrain sous-jacent :

Diverses pathologies participent à l'apparition des infections urinaires. Ainsi, parmi les complications du diabète, la neuropathie périphérique entraînant un résidu vésical, et la présence de sucre dans les urines sont autant de facteurs de proliférations microbiennes.

Aussi, la dénutrition protéino-énergétique, souvent rencontrée chez les patients âgés malades, réduit la réponse lymphocytaire et le taux d'IgA sécrétoire.

Les démences peuvent altérer la sensation de soif, l'oligurie résultante favorise ainsi la survenue des infections urinaires.

L'alitement prolongé, survenant dans un contexte de pathologie générant une immobilisation, entraîne une réduction de la force de contraction des releveurs et du tonus des sphincters.

De même l'incontinence fécale et urinaire, les maladies neurologiques (telles que les séquelles d'accident vasculaire cérébral), les escarres, les fécalomes, et la diverticulose colique sont de grands pourvoyeurs d'infection urinaire.

Enfin, on peut noter la part importante de la iatrogénie avec notamment la présence d'une sonde vésicale qui supprime les mécanismes physiologiques de défense contre la colonisation microbienne rétrograde de la vessie. Ainsi, les porteurs de sonde à demeure présentent souvent une bactériurie asymptomatique. Il existe alors un risque de dissémination bactérienne au parenchyme rénal et de diffusion à la prostate chez les hommes. De même, les médicaments anticholinergiques peuvent favoriser une stase vésicale.

- L'immunosénescence : (9)

A la différence des adultes plus jeunes, les personnes âgées ont des difficultés à produire une réponse immunitaire suffisante pour répondre à de nouvelles stimulations antigéniques mais également réagir à des antigènes préalablement rencontrés. Le processus d'immunosénescence est caractérisé non seulement par une détérioration de la fonction globale du système immunitaire mais également par des modifications parfois complexes de certains de ces composants. Il est actuellement bien documenté que les branches innée et adaptative du système immunitaire sont affectées avec l'avancée en âge. Et pour le système adaptatif, c'est autant l'immunité cellulaire (en lien avec l'involution thymique), qu'humorale qui sont touchées.

3. Colonisation urinaire

La colonisation urinaire, ou bactériurie asymptomatique, est une situation fréquente chez les personnes âgées. En effet, chez la femme, elle augmente avec l'âge (de 1 à 5% chez la femme jeune contre 20 à 50% chez la femme âgée et 10% des hommes de ce groupe d'âge).

Elle correspond au portage d'un microorganisme dans les voies urinaires, sans que celui-ci ne génère de manifestation clinique (10).

Cette colonisation est due à des germes commensaux des muqueuses qui auraient un rôle protecteur vis-à-vis des agents infectieux pathogènes. (11)

Aucun seuil diagnostique n'est établi, excepté chez la femme enceinte où un seuil $\geq 10^5$ UFC /ml est retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition.

On ne dénombre que deux situations où la bactériurie asymptomatique doit être dépistée et traitée : à partir du quatrième mois de grossesse et avant toute procédure urologique invasive. Dans les autres situations, son traitement ne diminue pas le nombre des IU, et augmente même le risque de récurrence chez des patientes jeunes traitées. (12)

Chez la personne âgée, le spectre bactérien et les facteurs de risque des bactériuries asymptomatiques sont comparables à ceux que l'on retrouve dans ce même groupe lors d'infections urinaires à risque de complication. Il s'agit plus précisément de la prédominance d'*E.coli* et des facteurs de risque tels qu'hormonaux (diminution d'oestrogènes), anatomiques (obstruction de prostate), métaboliques (diabète), l'altération fonctionnelle de la vessie, des modifications immunologiques et un haut taux de sondes urinaires. Par ailleurs, chez les hommes, un volume post-mictionnel supérieur à 180 ml serait un volume *cut-off* en spécificité et en sensibilité pour juger d'un haut risque de bactériurie asymptomatique (13).

4. Cystites récurrentes :

Plus de 4 épisodes de cystites sur une période de douze mois définit la cystite récurrente. (14)

De nombreux facteurs de risque existent chez les personnes âgées, comme cités ci-dessus. Cependant, des études récentes ont permis de mettre en évidence d'autres arguments physiopathologiques. En effet, outre la capacité d'*E.coli* uropathogène d'exprimer des Pili lui permettant d'adhérer et d'envahir la muqueuse vésicale, l'hypothèse d'une répllication intra-uroépithéliale de certaines souches suite à une première infection a été démontrée. Les *E.coli* forment ainsi une poche d'endocytose

leur permettant d'échapper aux défenses de l'hôte. Tel un réservoir intra cellulaire quiescent, facteur de risque de la récurrence des cystites, ces souches uropathogènes sont insensibles à l'action des antibiotiques (15,16,17). Par ailleurs, des facteurs génétiques liés à l'hôte ont pu aussi être identifiés (18). Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple, et s'il s'agit d'un terrain à risque de complication, l'ECBU est indispensable à la prise en charge thérapeutique. Pour le traitement prophylactique, les règles hygiéno-diététiques peuvent être proposées même si elles n'ont jamais été validées scientifiquement. Parmi les autres approches prophylactiques de la cystite récidivante, la vaccination, par voie orale ou muqueuse, semble prometteuse, notamment avec une diminution significative du nombre des IU récidivantes dans des essais randomisés. Cependant, ces vaccins ne sont pas disponibles en France (19, 20). Les œstrogènes par voie vaginale ont fait preuve de leur efficacité. Mais le risque d'effets secondaires, notamment thrombotiques, et la nécessité d'une consultation gynécologique avant leur prescription, représentent des contraintes non négligeables. Enfin, d'autres moyens, tels les probiotiques (comme *Lactobacillus*), sont en cours d'étude. Quant à l'utilisation des antibiotiques dans la population âgée, elle n'est pas toujours conforme aux recommandations (21), et n'est pas sans risque chez ces patients fragiles (notamment d'un surdosage en cas d'insuffisance rénale).

5. Flore bactérienne au cours des infections urinaires

5-a. La flore

E.coli est la bactérie la plus souvent rencontrée dans les infections urinaires communautaires (70 à 95%), suivie des autres entérobactéries (telles que *Proteus*, *Klebsiella*), et de *Staphylococcus saprophyticus*. Ce pourcentage est constant dans le

temps et a peu changé depuis 1971, comme l'indique l'association française d'urologie en 2008 (22).

Bactéries	1971	1991	2000	2002
<i>E. coli</i>	78,5	67,9	78,6	80
<i>P. mirabilis</i>	9,2	4,4	5,2	2
KES**	2,3	5,8	3,3	2
*Cocci Gram+	5,1-2,3	4,6-5,7	0,8-3,3	5,8-2
*Cocci Gram+	5,1-2,3	4,6-5,7	0,8-3,3	5,8-2

Figure 1 : Evolution des bactéries dans les infections urinaires basses en fonction du temps (%) (22)

Cette répartition des bactéries dans les infections urinaires est encore valable aujourd'hui, comme le prouve l'analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin de médecine générale parisien, publiée par l'association française d'urologie (23).

Bactérie	Nombre (%) de bactéries			Valeur de p
	Total	Femmes n = 314	Hommes n = 127	
<i>Escherichia coli</i>	386 (87,5)	282 (89,8)	104 (81,9)	0,03
<i>Proteus mirabilis</i>	13 (2,9)	5 (1,6)	8 (6,3)	0,01
<i>Klebsiella spp</i>	13 (2,9)	8 (2,5)	5 (3,9)	NS
<i>Citrobacter spp</i>	6 (1,4)	1 (0,3)	5 (3,9)	0,008
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (1,4)	2 (0,6)	0	NS
<i>Morganella morganii</i>	5 (1,1)	0	1 (0,8)	NS
<i>Salmonella Typhi</i>	3 (0,7)	0	1 (0,8)	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0,7)	3 (1)	0	NS
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (0,5)	3 (1)	0	NS
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (0,5)	2 (0,6)	0	NS
<i>Streptococcus spp</i>	1 (0,2)	5 (1,6)	1 (0,8)	NS
<i>Enterococcus spp</i>	1 (0,2)	3 (1)	2 (1,6)	NS

Figure 2 : Distribution des bactéries dans la population en fonction du sexe (23).

5-b. Résistance d'*Escherichia Coli* (*E.coli*) aux antibiotiques

Le principal facteur de résistance est l'exposition antérieure aux antibiotiques. C'est à la fois une cause de progression des résistances face à un antibiotique, mais parfois aussi à d'autres familles, du fait de mécanismes croisés et de transmission d'éléments génétiques mobiles porteurs de gènes induisant la résistance. Le lieu de prédilection d'apparition de résistances bactériennes est le tube digestif en raison du grand nombre de bactéries présentes, favorisant les contacts et l'apparition de mutants résistants. La flore bactérienne des infections urinaires est le reflet de cette flore digestive, du fait de la fréquence des infections par voies ascendantes en lien avec la contamination par la flore périnéale.

E. coli est naturellement sensible à l'ensemble des pénicillines (exceptées les pénicillines G et M), des céphalosporines, des carbapénèmes, des quinolones, des aminosides, à la fosfomycine, à la nitrofurantoïne et au triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). Voici un état des lieux de la résistance d'*E.coli* en 2014 et en ville, d'après les données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance des bactéries aux antibiotiques (ONERBA), et les recommandations 2014 de la SPILF sur les antibiotiques en utilisation probabiliste dans les infections urinaires communautaires. (24)

- La sensibilité d'*E.coli* à l'amoxicilline, aux alentours de 55% en France, est stable depuis plusieurs années. La fréquence de la résistance explique le fait que l'amoxicilline ne soit pas recommandée en traitement probabiliste des IU communautaires.

- La sensibilité d'*E.coli* à l'association amoxicilline + acide clavulanique se situe entre 65 et 75%. Ces chiffres ne sont pas compatibles avec l'utilisation probabiliste de cet antibiotique dans les infections urinaires communautaires.

- La résistance d'*E.coli* aux céphalosporines augmente. Elle était exceptionnelle au début des années 2000 (<1%), mais progresse dans les IU communautaires pour être proche actuellement de 5%. Le mécanisme prédominant de résistance aux C3G est la production de Bêta-Lactamases à spectre étendu (BLSE). D'autres mécanismes, plus rares, comme la production de céphalosporinases, sont rencontrés. Les BLSE (en particulier de type CTX-M) ont diffusé dans le monde entier. On les retrouve aujourd'hui en milieu communautaire, alors qu'elles n'étaient présentes, il y a encore quelques années, qu'en milieu hospitalier. Pour les personnes âgées, le fait de vivre en structure de long séjour, d'être porteur d'une sonde vésicale à demeure, ou encore de présenter des infections urinaires récidivantes, sont autant de facteurs de risque d'infection à *E.coli* BLSE, qu'il faut connaître.

- La résistance d'*E.coli* au triméthoprim sulfaméthoxazole (TMP-SMX) est d'environ 23%. Son emploi dans le traitement probabiliste des infections urinaires n'est ainsi pas recommandé.

- La résistance acquise aux quinolones est essentiellement liée à des mutations chromosomiques. La résistance acquise aux fluoroquinolones est plus élevée chez les femmes plus âgées (sans qu'il soit possible de définir un seuil d'âge) et chez les hommes (25, 26).

Les principaux facteurs de risque indépendants de résistance aux fluoroquinolones sont la prise d'antibiotiques (en particulier de quinolones) dans les 6 mois précédents, l'existence d'une pathologie urologique sous-jacente et la présence d'une sonde à demeure. Le taux de résistance global aux fluoroquinolones oscille actuellement autour de 10% selon les études.

- Le spectre de la fosfomycine-trometamol englobe l'essentiel des bactéries responsables de cystites, à l'exception de *S. saprophyticus*. Actuellement plus de 97% des souches d'*E. coli* sont sensibles à la fosfomycine-trométamol. Son utilisation est compatible en traitement probabiliste des cystites.
- En 2011, la sensibilité d'*E. coli* à la nitrofurantoïne était d'environ 98%. Ce taux très élevé est compatible avec son utilisation en traitement probabiliste des cystites. Il faut noter que les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne. Son emploi n'est pas recommandé sur de longues périodes (plusieurs semaines), en raison du risque d'effets indésirables pulmonaires et hépatiques.
- La résistance aux aminosides est actuellement rare, d'environ 3 % pour l'ensemble des souches d'*E.coli* d'infection urinaire.

PREMIERE PARTIE

Canneberge, Acide ascorbique et revue de la littérature

I. CANNEBERGE

La canneberge est un fruit appartenant à la famille des éricacés (airelles myrtilles). Son nom latin est *Vaccinium Macrocarpum*. Elle est cultivée aux Etats-Unis et au Canada. Elle pousse à l'état sauvage sur de petits arbustes.

1. Histoire

La baie de canneberge était anciennement utilisée par les amérindiens pour traiter les pathologies digestives, hépatiques, rénales et hématologiques, ainsi que pour la prévention des infections urinaires, mais aussi comme teinture pour les vêtements.

Le nom anglais « *Cranberry* » vient du mot *crane-berry*, ancien nom américain de la plante signifiant « baie de grue », car ses fleurs, poussent vers le sol au début de la floraison et sont semblables à une tête de grue (27).

Les premières cultures commerciales de la canneberge sauvage débutèrent en 1810, dans l'état du Massachussetts. Elles se sont aujourd'hui étendues vers d'autres états, pour faire place à une culture en milieu semi artificiel.

Les produits dérivés des canneberges sont multiples : jus, concentré, sirop, boissons light, gazeuses, cocktails, baies séchées, biscuits, céréales, barres énergétiques, confitures, gelée, coulis, marinades, poudre, comprimés, compléments alimentaires, etc.

2. Constituants chimiques principaux

2-a) Analyse nutritionnelle :

La baie de canneberge est composée à 90% d'eau. Elle apporte 49 Kcal pour 100 g de canneberge, les glucides sont retrouvés dans le fruit sous forme de glucose, de fructose et de saccharose, de l'ordre de 12,6 g pour 100 g de canneberge. Les

lipides sont sous formes d'acide gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés, de l'ordre de 0,2 g pour 100 g de canneberge. Les protéines sont de l'ordre de 0,39 g pour 100 g de canneberge. Elle contient aussi 4,2 g de fibres pour 100 g de fruit frais (sous forme de lignine, cellulose, hémicellulose et pectine). On y retrouve des vitamines (surtout E, K et C en quantités intéressantes), des minéraux et oligo-éléments. (28) (Cf Annexe 2)

2-b) Composants du métabolisme primaire et secondaire (27)

L'action des constituants chimiques principaux du métabolisme primaire et secondaire de la canneberge sont résumés ci-dessous.

- Les anthocyanes :

Ce sont des composés hydrosolubles donnant sa coloration rouge à la baie. On en dénombre de 180 à 596mg / kg de baie de canneberge. Le jus de canneberge en contient de plus faibles doses de l'ordre de 1,3 à 2,5 mg/100ml.

- Les proanthocyanidols :

Communément appelés tanins condensés, ils sont responsables du goût amer de la baie. On distingue les proanthocyanidols de type A et de type B (qui diffèrent par leurs liaisons chimiques). La particularité de la canneberge est qu'elle contient beaucoup plus de type A que les autres aliments en produisant (c'est-à-dire uniquement les myrtilles, les prunes et les cacahuètes) (29). La concentration moyenne de proanthocyanidols dans la canneberge est de 419 mg pour 100 g de baies, et de 231mg/L de jus de canneberge.

- Les flavonoïdes :

Métabolites moléculaires secondaires de la canneberge, ils représentent une source importante d'antioxydants. La canneberge en contient 200 à 400 mg/kg. Le quercétin est le flavonoïde le plus abondant de la canneberge. Ce dernier est reconnu pour son activité antinéoplasique et antiproliférative *in vitro* sur un grand nombre de lignées cellulaires. Son mécanisme d'action inclut l'induction de l'apoptose (30), et l'inhibition du récepteur de l'épidermal growth factor (EGF) (31).

- Les acides benzoïque et phénolique :

Ils représentent 0,57% du poids de la canneberge fraîche. La majorité de ces acides sont liés au glucose et aux polysaccharides dans la canneberge (32).

3. Canneberge et infections urinaires : mécanisme d'action

3-a) Acidification des urines (33,34) :

On a longtemps pensé que le mécanisme de lutte contre le développement des infections urinaires de la canneberge était l'acidification des urines.

En 1914, Blatherwick démontre une diminution du pH des urines par augmentation de l'excrétion d'acide hippurique (métabolite de l'acide benzoïque contenu dans la canneberge).

On pense alors que le développement optimal d'*E.coli* s'effectue entre un pH à 6 et un pH à 7, qu'il est diminué entre un pH à 6 et un pH à 5,5, et complètement inhibé à pH 5.

Ensuite, émerge l'hypothèse de l'action conjuguée de l'acidification urinaire et de l'effet bactériostatique de l'acide hippurique.

Plus tard, en 1959, des chercheurs prouvent qu'une grande consommation de jus de

canneberge (supérieure à 4 litres par jour), ne modifiait que très légèrement le pH urinaire. C'est en 1975, qu'une nouvelle étude démontre que le jus de canneberge ne modifiait pas réellement le pH urinaire (35).

En 2012, Klinth et Castelain démontrent que les *E.Coli* à Pili ont une capacité d'adhésion sur toutes les valeurs physiologiques de pH. Cependant le taux d'adhésion maximal est aux alentours de pH 5-5,5.

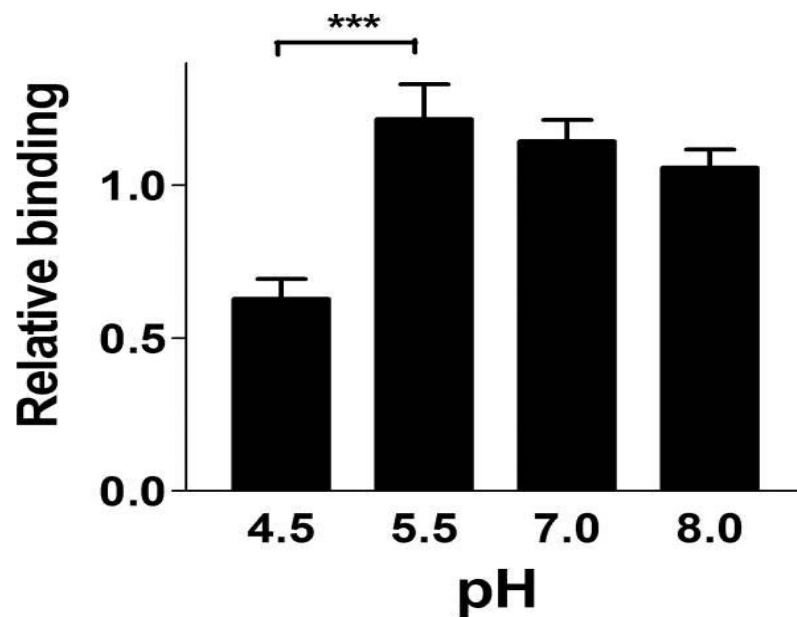


Figure 3 : Taux relatif d'attache dans une urine artificielle.
Jeanna E. Klinth, Mickaël Castelain, Bernt Eric Uhlén, and Ove Axner
The Influence of pH on the Specific Adhesion of P Piliated *Escherichia coli* PLoS ONE, 7(6): e38548

Aussi, ils démontrent que les propriétés biomécaniques des bactéries à Pili ne sont pas significativement affectées par le pH, prouvant l'incroyable adaptation de ces bactéries aux variations physiologiques. De plus, les variations de PH ne semblent pas non plus altérer l'adhésion bactérienne (36).

3-b) Inhibition de l'adhérence bactérienne (37,38) :

Les molécules de reconnaissance portées par la bactérie sont appelées «adhésines». Ces adhésines sont soit portées par des structures filamenteuses

appelées fimbriae (ou Pili), soit directement portées par la bactérie et nommées « amorphines ». Chez *E. coli*, il existe différents types de fimbriae morphologiquement identiques, mais 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. Les souches sont dites « mannose sensibles » ;

-des P-fimbriae spécifiquement présents dans les souches pathogènes qui se lient aux récepteurs polysaccharidiques (α -Gal(1-4) β -Gal). Ces souches uropathogènes sont responsables des cystites et/ou pyélonéphrites, elles sont dites « mannose résistantes ».

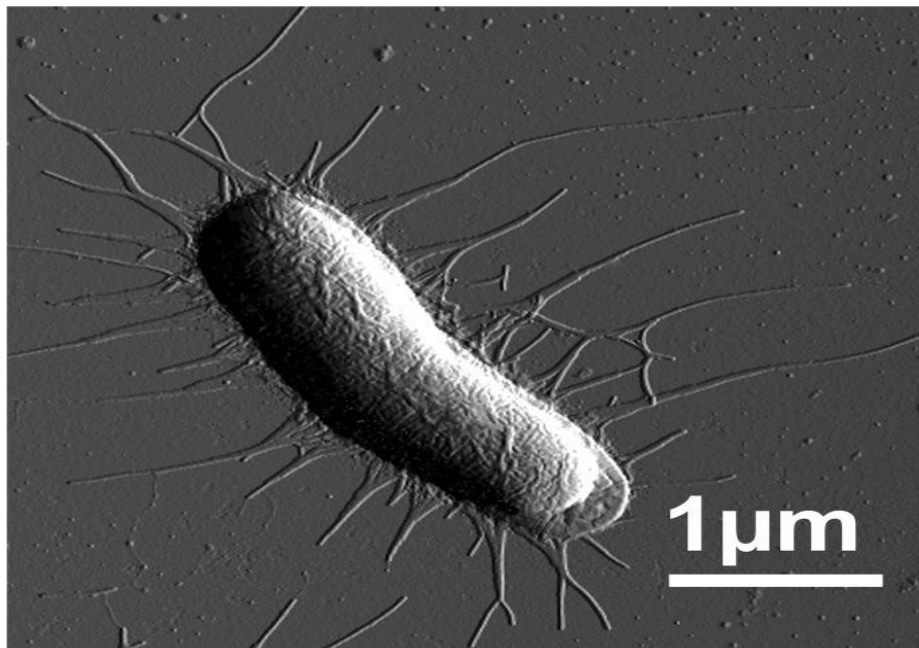


Figure 4 : Vue microscopique d'*E. coli*
Jeanna E. Klinth Mickaël Castelain, Bernt Eric Uhlin, and Ove Axner The Influence of pH on the Specific Adhesion of P Piliated *Escherichia coli* PLoS ONE, 7(6): e38548

La première étude in vitro sur l'inhibition de l'adhérence bactérienne est publiée en

1984. Chez des souris, des études montrent que l'adhérence bactérienne de souches uropathogènes d'*E.coli* était inhibée après l'ingestion quotidienne de jus de canneberge d'Amérique. Cet effet était ensuite retrouvé dans des urines humaines. Le mécanisme d'interférence de la canneberge dans l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales est finalement découvert en 1989. En effet, les proanthocyanidines (PAC) de la canneberge détiennent une activité biologique anti-adhésive, mesurée in vitro. Les PAC se fixent sur les P-fimbriae et empêchent l'adhérence des bactéries sur l'uroépithélium.

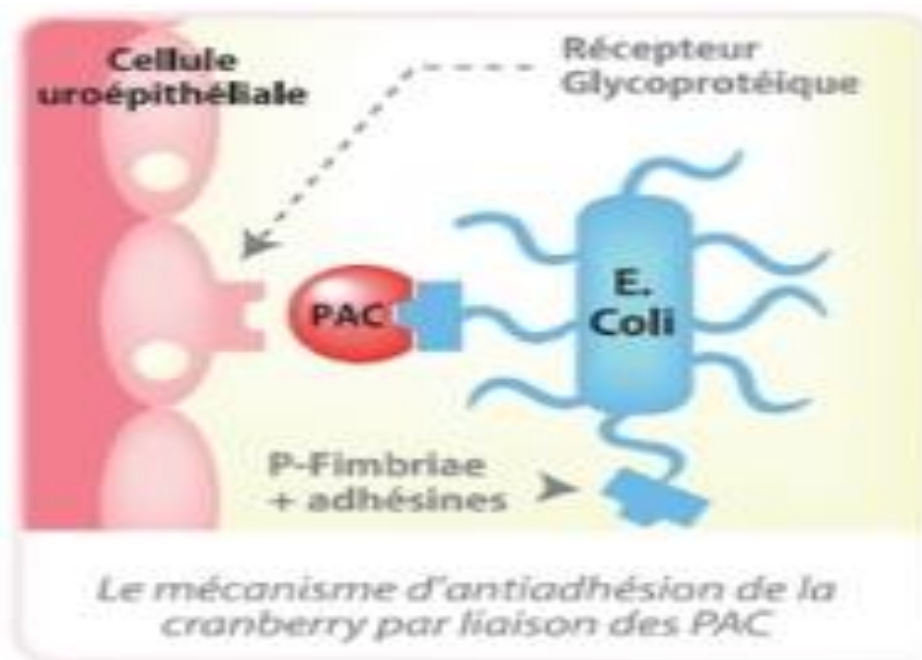


Figure 5 www.pharmatoka.fr

Depuis, différents types de PAC ont été isolés de la canneberge et caractérisés par chromatographie (39,40). Seuls les PAC de type A, présents dans la canneberge, possèdent une activité inhibitrice assez importante pour diminuer l'adhérence bactérienne. Ce constat explique que les plantes contenant d'autres types de PAC n'ont pas d'action préventive dans les infections urinaires (41).

Plus récemment, d'autres mécanismes d'action des PAC de type A de la canneberge

ont été décrits. En effet, une action anti adhérente par élongation des corps cellulaires bactériens, les empêchant ainsi d'adhérer à la paroi vésicale, est reconnue. Ils modifient aussi le potentiel électrique de la surface bactérienne, et inhibent la synthèse des adhésines d'*E. coli* lors de l'exposition prolongée (42).

3-c) Durée d'action des PAC (43,44,45) :

L'action inhibitrice 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).

L'action est maximale au bout de 6 heures et disparaît après 24 heures (Gupta et al., 2007; Howell et al., 2010).

3-d) Quelle dose de PAC ? (43,46,47) :

Plusieurs chercheurs ont étudié la dose nécessaire de canneberge dans la prévention des infections urinaires. Notamment Gupta et al, en 2007, qui en donnant des concentrations croissantes du principe actif de la canneberge (proanthocyanidine ou PAC), observent un taux d'inhibition linéaire de l'adhésion d'*E.coli* à l'uroépithélium.

En 2007, une étude randomisée en double aveugle démontre l'effet d'une dose de 36mg de proanthocyanidine par jour dans l'inhibition d'adhérence d'*Escherichia Coli* sur ce même uroépithélium.

En 2008 l'Agence Nationale de Sûreté du Médicament (ancienne Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé), dans ses recommandations de bonne pratique dans le traitement des infections urinaires récidivantes, affirme qu'il existe des arguments en faveur de l'efficacité d'une dose de 36mg de PAC en prise

journalière.

En 2014, la SPILF, recommande la dose de 36 mg par jour de PAC en cas d'utilisation de la canneberge dans la prévention des cystites récidivantes (14).

3-e) Autres propriétés de la canneberge :

Du fait de ses hautes concentrations en acide phénolique et en flavonoïdes, la canneberge fait partie des fruits aux vertus anti oxydantes les plus importantes. Cela lui confère une propension naturelle à combattre différentes pathologies (48).

- Au niveau cardio vasculaire :

Certaines études démontrent une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol, associée à une augmentation significative du taux de HDL-cholestérol (49). Une autre étude a montré une diminution significative du LDL-cholestérol, de la pression artérielle systolique, et de certains marqueurs inflammatoires, après absorption de jus de canneberge pendant plusieurs semaines non consécutives (50). Ainsi, ces études prouvent un effet bénéfique de la canneberge sur les pathologies cardiaques et l'athérosclérose.

- Prévention de l'ulcère gastrique à *Helicobacter pylori* :

Des études prouvent qu'en plus de l'effet anti-adhésif sur *E.coli*, la canneberge inhibe également l'adhésion bactérienne d'*Helicobacter pylori* sur la muqueuse gastrique humaine, notamment à partir d'essais randomisés en double aveugle (51,52). D'autres études in vitro ont observé un effet bactériostatique des acides phénoliques sur *Helicobacter pylori* (53).

- Prévention de la grippe :

En 2013, Nantz et al, démontrent, par une étude randomisée en double aveugle, la prolifération sanguine de l'immunité cellulaire après ingestion de jus de canneberge pendant dix semaines. Ces cellules sont présentes dans l'épithélium, et servent de première ligne de défense. Cette découverte permettrait donc de réduire les symptômes liés au rhume et à la grippe (54).

- Propriétés anti cancéreuse et anti oxydante :

Depuis plus de 10 ans, de nombreuses études sur l'effet anti-cancer de la canneberge ont émergé. La première étude in vitro est apparue en 1996 prouvant l'inhibition de l'ornithine décarboxylase, présent dans plusieurs types de cellules cancéreuses (55,56).

D'autres études se sont intéressées aux constituants au pouvoir anti-cancéreux de la canneberge.

- Le quercetin, détient un pouvoir anti-oxydant, et induit l'apoptose cellulaire, en phase G1 de la mitose. Des chercheurs ont montré qu'un régime enrichi en quercetin diminue la formation de certains cancers du colon chez des souris en induisant l'apoptose cellulaire (57).
- Une étude a dévoilé un effet inhibiteur du TNF-alpha par les anthocyanines (58).
- Les proanthocyanines sont des contributeurs importants de l'activité anti-cancéreuse (59,60)
- Une autre étude montre l'effet cytotoxique des proanthocyanines qui diminuent la résistance de certains cancers ovariens aux sels de platine (61).

4. Sécurité d'emploi de la canneberge

La consommation de canneberge ne présente pas de risque pour la population générale. Les effets secondaires 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 (riche en acide oxalique) chez les individus sujets aux lithiases rénales oxaliques est déconseillée (62,63).

De nombreuses études ont évalué l'effet de la consommation de canneberge chez les patients sous traitement par anti-vitamine K. D'après l'analyse de plusieurs revues et travaux de la littérature (64, 65, 66), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) conclut, en 2011, à l'absence d'interaction d'une consommation modérée de canneberge sur les anticoagulants, notamment la WARFARINE. L'effet d'une consommation importante de jus de canneberge (supérieure à 600 mL/j) n'est toutefois pas exclu.

De son côté, l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), en 2011, considère qu'aucune conclusion ne peut émerger de l'analyse des différents travaux publiés (67).

Depuis 2011, les études menées divergent et considèrent qu'en attente d'investigations cliniques supplémentaires, un contrôle rapproché de l'INR chez les patients sous WARFARINE consommant de la canneberge, est conseillé (68, 69, 70,71).

II. Acide ascorbique

La vitamine C ou acide ascorbique est un nutriment essentiel pour l'être humain. Il entre en jeu dans le métabolisme de l'organisme où il est un co-facteur important de plusieurs réactions enzymatiques et joue aussi un rôle d'anti-oxydant. Sa production endogène est effectuée par la plupart des mammifères, mais pas chez l'être humain. Sa carence entraîne une pathologie nommée le scorbut.

1. Histoire

La vitamine C a été découverte par Albert Szent-Gyorgyi, en 1930, qui en précisa la structure, et la nomma acide ascorbique. Ces travaux lui valurent le prix Nobel de médecine en 1937.

Entre 1933 et 1934, les chimistes britanniques Sir Walter Norman Haworth et Sir Edmund Hirst, et le chimiste polonais Tadeus Reichstein, réussirent à synthétiser la vitamine. Ce fut le commencement de la production massive de vitamine C synthétique par les laboratoires pharmaceutiques. Le premier laboratoire fut Hoffmann-La Roche qui commercialisa la vitamine C sous le nom de REDOXON.

2. Structure chimique :

La vitamine C se présente sous forme de cristaux blancs, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans les solvants des graisses. Le groupement essentiel de la vitamine C est la fonction ène-diol avec ses hydrogènes mobiles qui confèrent à la molécule des propriétés acides. Cette fonction est également impliquée dans le rôle physiologique de cette vitamine.

L'acide ascorbique s'oxyde facilement, surtout en milieu alcalin, en acide déhydroascorbique, les deux formes étant physiologiquement actives et présentes dans les liquides de l'organisme.

La vitamine C, ou acide ascorbique, est un dérivé cyclique des hexoses. Elle existe sous trois formes d'oxydoréduction différentes : la forme réduite ou acide ascorbique, la forme semi-réduite ou mono-oxydée, appelée acide mono-déhydro-ascorbique et la forme oxydée.

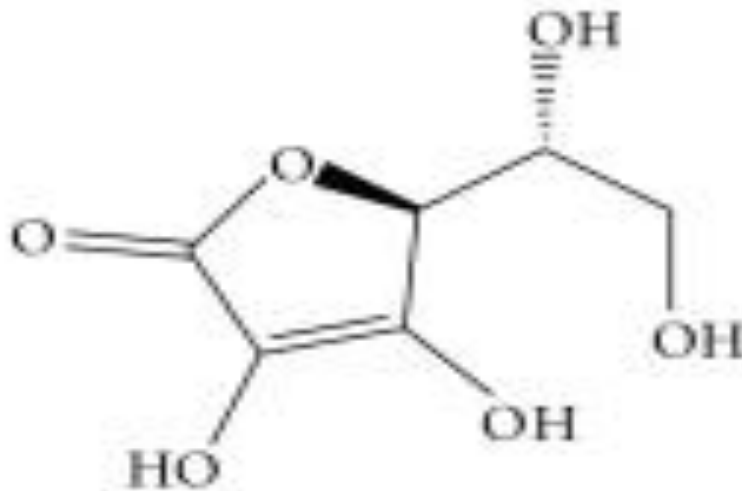


Figure 6 : Chemical structure of ascorbic acid

J Drug Deliv. 2011; 2011: 138929.

Published online Apr 26, 2011

3. Sources de vitamine C

L'homme est incapable de synthétiser la vitamine C du fait d'une mutation du gène de la L-gluconolactone oxydase. Un apport minimal quotidien d'origine alimentaire

est donc nécessaire. En France, la majeure partie des apports (70 %) provient des fruits (agrumes essentiellement) et des légumes. Les pommes de terre, le pain et les céréales en apportent de 12 à 22 %. La majorité des espèces de plantes et d'animaux synthétise leur propre vitamine C. Certains produits d'origine animale, représentent ainsi des sources alimentaires de vitamine C. (Cf Annexe 3)

4. Métabolisme de l'acide ascorbique :

Comme l'homme ne synthétise pas la vitamine C, il doit se la procurer dans l'alimentation. L'acide ascorbique se décompose vers 200°C.

4-a. Absorption

L'absorption de l'acide ascorbique se fait par diffusion passive et par transport actif principalement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Le transport s'effectue majoritairement par le co-transporteur sodium-ascorbate de type 2 à travers la membrane plasmique de tous les tissus de l'organisme.

Pour une prise journalière normale, c'est-à-dire avec une alimentation variée, l'absorption varie entre 70 et 95%. Le taux d'absorption est saturable, et le degré d'absorption diminue avec l'augmentation des apports. Pour des prises de plus de 10 grammes par jour, l'absorption n'est que de 16%, alors que pour des prises inférieures à 20mg, le taux d'absorption peut atteindre 98%.

L'acide ascorbique s'accumule dans l'organisme jusqu'à atteindre le seuil plasmique de 1500 mg/dl chez l'homme et 1300 mg/dl chez la femme. Au-delà de

ce seuil, il est excrété dans les urines avec une demi-vie de 30 minutes. En dessous de ce seuil, il est réabsorbé au niveau des tubules rénaux.

4-b. Distribution :

Dans le sang, la majeure partie de l'acide ascorbique est sous forme réduite (85%). Au pH physiologique, la forme majoritaire est ainsi l'anion ascorbate. La forme oxydée est représentée à un taux faible d'environ 15%. L'acide ascorbique et ses dérivés sont liés, dans le plasma, à l'albumine, de façon réversible. Les concentrations normales de vitamine C dans le plasma sont de l'ordre de 4,5 à 15 mg/L.

Les concentrations les plus hautes en vitamine C se trouvent au niveau de la rétine, de la tige pituitaire, du thymus, du corps lutéal, et des glandes adrénérgiques (plus de 100 fois supérieures aux concentrations sanguines).

Les concentrations intra leucocytaires sont aussi élevées, environ 80 fois supérieures à celles du plasma.

La vitamine C est aussi stockée dans le cerveau, la rate, les poumons, les testicules, les ganglions, le pancréas, le foie, la thyroïde, les reins et les glandes salivaires, avec un taux 10 à 50 fois plus élevé que dans le plasma.

On ne trouve pas de réelles réserves de vitamine C dans l'organisme, le stock étant de 1500 mg, sa concentration chute lorsque l'apport cesse en environ deux semaines (avec une demi-vie intracorporelle d'environ 15 jours).

4-c. Elimination:

L'élimination urinaire est majoritaire. Dans les urines, la vitamine C est retrouvée

sous forme d'acide ascorbique et déhydroascorbique, et sous forme de métabolites tels que l'oxalate, l'ascorbate 2-sulfate, ou encore l'acide dicétoglutonique. Néanmoins, la formation d'oxalate est très limitée, ainsi l'ingestion de forte doses de vitamine C entraîne surtout une augmentation de son excrétion sous forme inchangée (figure 7). L'élimination fécale est minoritaire de l'ordre de 3%.

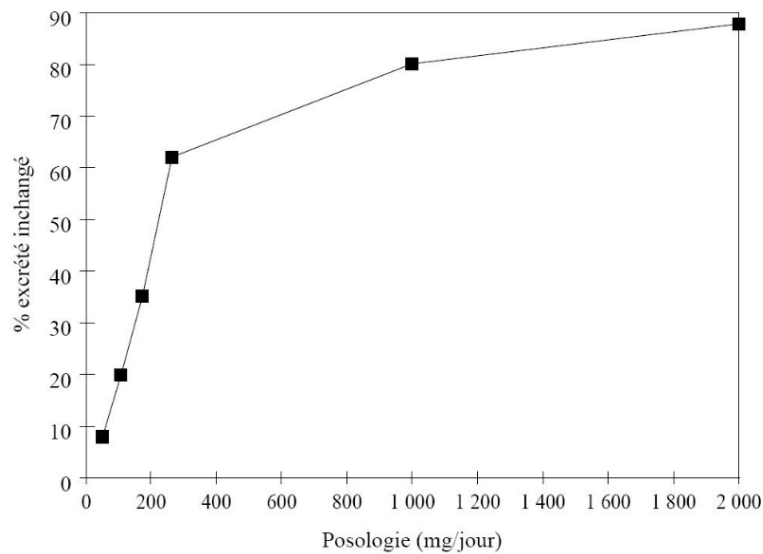


Figure 7 Relation entre l'élimination urinaire de vitamine C et la dose ingérée, Effets de doses élevées (d'après Kallner A, Hartman D, Hornig et al. Am J Clin Nutr 1979 ; 32 530-9)

5. Les rôles physiologiques :

L'acide ascorbique possède des propriétés anti oxydantes et d'hydroxylation.

5-a. Hydroxylation

L'acide ascorbique agit comme donneur d'électrons permettant la synthèse du collagène, de la carnitine et de certains neurotransmetteurs, en maintenant les atomes de fer et de cuivre dans leur forme réduite.

- La vitamine C agit comme co-facteur de l'hydroxylation du collagène et lui permet d'adopter sa structure en triple hélice. Cette propension rend la vitamine C essentielle au développement et au maintien de certaines structures telles que les vaisseaux sanguins et le cartilage, où elle joue un rôle important dans la cicatrisation des tissus. En effet, le collagène représente 30% de la totalité des protéines de l'organisme. L'acide ascorbique est le cofacteur d'enzymes d'hydroxylation. Sa carence est responsable d'une atteinte fonctionnelle du collagène avec altération de la paroi vasculaire entraînant des syndromes hémorragiques, une atteinte des muqueuses avec gingivite, une altération de la peau et une mauvaise cicatrisation, qui sont les principaux signes du scorbut.
- La biosynthèse de la carnitine (retrouvée dans le muscle cardiaque et squelettique, et au niveau du foie) permet le transport des acides gras dans la mitochondrie afin de produire de l'ATP.
- Au niveau des surrénales, la vitamine C participe à l'hydroxylation de la phénylalanine et de la tyrosine en dopamine, et de la dopamine en noradrénaline.
- Action dans la catalyse de certains polluants, xénobiotiques et pesticides par les hydroxylases microsomales en présence du cytochrome P450.

5-b. Anti-oxydant

Le rôle antioxydant de l'acide ascorbique découle de ses propriétés réductrices, c'est en effet un donneur d'électron. Il est le plus puissant des antioxydants hydrosolubles, capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées. Il

neutralise ainsi les radicaux libres toxiques de l'organisme en agissant comme donneurs d'atomes d'hydrogène. Il lutte contre les pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, les pathologies inflammatoires chroniques et le diabète.

6. Les rôles dans la pathologie :

6-a. Les pathologies cardiovasculaires

Quant à l'implication de la vitamine C dans la protection des événements cardiovasculaires, les résultats des études scientifiques menées jusqu'à présent divergent. Certaines concluent au rôle de l'acide ascorbique dans la prévention de l'athérosclérose par ses propriétés anti oxydantes. D'autres, suggèrent qu'il pourrait diminuer la rigidité artérielle (72,73, 74). De même, des études observationnelles concluent qu'une alimentation riche en anti oxydants tels que la vitamine C serait associée à un moindre risque de développer une hypertension artérielle (75).

6-b. Sur la prévention des cancers :

D'autres études observationnelles montrent des taux de cancer abaissés dans les populations consommant beaucoup de vitamine C. Ces observations portent sur les cancers de la peau, les cancers ORL, et les cancers du sein. Cependant, les aliments inclus contiennent de nombreux anti oxydants, autres que la vitamine C. Ainsi, son imputabilité dans cette diminution ne peut pas être formelle. De plus, il est possible que de grandes doses de vitamine C puissent interférer avec les chimiothérapies proposées (76, 77, 78).

La vitamine C a été étudiée au niveau gastrique pour son effet inhibiteur de la formation des nitrosamides, agents cancérigènes, dans la prévention des cancers gastriques. Cependant, les résultats n'ont pas démontré un tel effet (79).

D'un autre côté, son effet sur la prévention des cancers de l'œsophage a pu être mis en évidence (72).

6-c. Au niveau oculaire :

La vitamine C ralentirait l'évolution de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré qu'en association avec le zinc dans des dégénérescences avancées, la vitamine C ferait preuve de son efficacité. Des études randomisées sont cependant nécessaires (80).

La vitamine C est présente en quantité importante dans le cristallin. Son pouvoir anti oxydant préviendrait de l'apparition de la cataracte (81, 82).

6-d. Sur le système immunitaire :

La vitamine C agit sur la synthèse des tubulines (principales sous-unités protéiques des microtubules nécessaires au chimiotactisme et à la phagocytose des leucocytes) et permet d'augmenter la mobilité des leucocytes et leur migration vers les agresseurs, et d'assurer une protection de leur membrane vis-à-vis des atteintes oxydatives (83).

6-e. Sur les infections urinaires :

L'action de l'acide ascorbique dans les infections urinaires s'explique par son effet

sur le système immunitaire. En effet, en stimulant la réponse immunitaire, l'acide ascorbique permet de réduire la survenue des infections, notamment chez le sujet âgé (84). Une autre étude a démontré le rôle de l'acide ascorbique dans les infections urinaires par la potentialisation de la production de monoxyde d'azote. Ce dernier a diminué sensiblement la croissance d'*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *S.saprophyticus*. Ainsi, l'utilisation de la vitamine C dans le traitement et la prévention des infections urinaires pourrait s'expliquer par son effet sur la production de monoxyde d'azote (85).

III. Revue de la littérature et avis des autorités nationales et européennes :

1. La canneberge dans la prévention des cystites, avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) le 18 mars 2011

Adapté à partir de l'avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires (86).
Anses – Saisine n° 2010-SA-0214, le 18 mars 2011.

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 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 en 2011 sur la consommation de canneberge ne permettent pas de conclure à un effet préventif de la consommation de canneberge sur les IU.

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

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.

1-1. Revue de la littérature de l'ANSES sur l'effet préventif de la canneberge dans les infections urinaires, le 18 mars 2011 :

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 en Annexe 4.

1-1-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) (87).

Dix études contrôlées randomisées, portant sur des effectifs variant entre 15 et 376 sujets, ont été sélectionnées. Ces études portaient sur différents types de populations : présentant des antécédents d'IU pour Walker et al. en 1997 (88),

Kontiokario et al. en 2001(89), et Stothers en 2002 (90), des personnes âgées pour Avorn et al. en 1994 (91), Haverkorn & Mandigers en 1994 (92), McMurdo et al. en 2005 (93), ou ayant une vessie neurologique pour Foda et al. en 1995 (94), Schlager et al. en 1999 (95), Linsenmeyer et al. en 2004 (96), et Waites et al. en 2004 (97).

Aucun auteur n'étaye la quantité de principe actif 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).

1-1-b. Méta-analyse issue de la revue du centre Cochrane

Jepson et Craig, en 2008 (80), ont réalisé une méta-analyse Cochrane basée sur 4 des études examinées dans leur revue (89, 90, 93 et 97), soit sur un total de 665 sujets.

Les autres études n'ont pas été prises en compte en raison de faiblesses méthodologiques ou d'un manque de données.

L'étude de Kontiokari et al. en 2001 (89), a été réalisée chez 150 femmes âgées d'en moyenne 30 ans, présentant un antécédent d'IU à E. coli l'année précédente et réparties de façon randomisée en 3 groupes (canneberge/Lactobacillus/contrôle).

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 en 2002 (90), a étudié l'effet de la consommation de canneberge sous forme de compléments alimentaires et/ou de boissons pendant 1 an face à un placebo chez 150 femmes âgées d'en moyenne 42 ans et ayant présenté au moins 2 IU symptomatiques l'année précédente. Les auteurs rapportent une diminution significative du nombre de sujets ayant au moins une IU dans les groupes

« canneberge », par rapport au groupe contrôle.

Dans l'étude de Waites et al. en 2004 (97), 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 de McMurdo et al. en 2005 (93), randomisée en double-insu contre placebo, 376 sujets hospitalisés et âgés d'en moyenne de 81 ans, ont consommé 300 mL/j de jus de canneberge pendant 15 jours. La différence du nombre d'apparitions d'IU symptomatiques n'était pas significative entre les 2 groupes. Par ailleurs, le nombre d'abandons représentait 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.

1-1-c. Revue des études publiées postérieurement à la revue du centre

Cochrane

L'étude de Bailey et al. en 2007 (98), a montré l'efficacité d'une prise de 200 mg d'extrait de canneberge chez 12 femmes âgées de 25 à 70 ans et ayant des antécédents d'IU, sur une période de trois mois. Cette étude présente toutefois des limites méthodologiques importantes dont l'absence de groupe placebo et un faible

effectif.

Une étude randomisée de Hess et al. en 2008 (99), 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. 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.

L'efficacité de la canneberge a été démontrée dans une étude de Ferrara et al. en 2009 (100), randomisée contre *Lactobacillus* avec groupe témoin chez 84 jeunes filles âgées de 3 à 14 ans. Cependant, le caractère ouvert de cette étude, l'absence de placebo et la faible durée de suivi (6 mois) en regard 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 de McMurdo et al. en 2009 (101), n'a pas démontré la supériorité de 500 mg d'extrait de canneberge à celle de 100 mg d'un antibiotique, le TMP-SMX, dans la prévention de la récurrence des IU chez 137 femmes âgées de plus de 45 ans (âge moyen : 63 ans). Cette étude présente toutefois plusieurs lacunes méthodologiques. En effet, la récurrence d'IU n'était pas confirmée systématiquement par un examen microbiologique. De plus, le nombre de bactériuries à *E. coli* lors de l'ECBU initial était supérieur dans le groupe TMP-SMX 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.

Lors d'une étude en 2011, Barbosa-Cesniket et al. (102) ont évalué en double insu

contre placebo, 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. La consommation de nectar de jus de canneberge était de deux 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. 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, au 18 mars 2011, 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, généralement 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.

2. La canneberge dans la prévention des cystites, études postérieures à l'avis de l'ANSES, publiées chronologiquement dans PubMed

En juillet 2011, la NAPRUTI Study démontre la supériorité de la prise quotidienne de 480 mg de TMP SMX à celle d'une capsule de canneberge de 500mg matin et soir (78.2% vs 71.1% des patientes présentent au moins une infection urinaire symptomatique pendant la durée de l'étude). Cependant, un nombre important de pertes de vue est rapporté (plus de 58%). De plus, les auteurs mettent en exergue l'augmentation importante de l'antibiorésistance sous TMP SMX. En effet, après un mois de suivi, 86,3% des *E.coli* isolés dans la flore fécale des patientes sous antibiotiques, sont devenus résistants au TMP-SMX. La résistance à l'amoxicilline et aux fluoroquinolones est concomitante dans cette population (103).

Cowan en 2012, démontre un bénéfice non significatif de la canneberge face à une boisson placebo, dans la survenue d'infections urinaires à répétition dans un groupe de patients ayant subi un traitement par radiothérapie dans le cadre d'un cancer de la vessie. L'âge moyen est de 68 ans. Les conclusions de l'étude sont cependant limitées par un faible nombre de participants (128 patients inclus à la fin de l'étude au lieu des 375 escomptés), et une mauvaise observance thérapeutique. Les auteurs ne nous informent pas non plus sur la quantité de principe actif donnée dans le groupe « canneberge » (104).

Wang et al., en 2012, publient une méta-analyse évaluant les produits à base de canneberge *versus* placebo dans la prévention des infections urinaires. Au final, leurs résultats sont en faveur des groupes utilisant de la canneberge OR 0,62 (CI 95% [0,49-0,80]). Ils concluent ainsi à l'effet protecteur des produits à base de canneberge dans ce contexte, mais restent prudents du fait de la grande

hétérogénéité méthodologique des différentes études. De plus, seuls 3 essais sur les 13 analysés rapportent la quantité précise de principe actif PAC utilisée (105).

En 2012, Jepson et William publient une nouvelle méta-analyse de 24 études afin d'évaluer l'efficacité de la canneberge dans la prévention des infections urinaires dans des populations à risque, incluant les enfants, les femmes présentant des infections urinaires récurrentes, les patients avec vessie neurologique, et les personnes âgées.

Au final, en comparaison avec leur méta-analyse de 2008, les auteurs concluent en l'absence de bénéfice de la canneberge dans les groupes étudiés. Le nombre important de perdus de vue dans les études utilisant la canneberge en jus, indique que cette forme ne peut être proposée au long cours. Cependant de nombreuses limites à ces études sont rapportées, notamment pour celles utilisant les capsules de canneberge qui n'ont, pour la plupart, pas indiqué la quantité de principe actif qu'elles contiennent et qui peut varier entre chacune d'elle.

Leur conclusion est aussi différente de la méta-analyse de Wang en 2012. Selon les auteurs, cette dissemblance est liée au fait que Wang n'a pas inclus les études *versus* antibiotiques ne montrant pas de supériorité de la canneberge. De plus Wang a exclu l'étude de Barbosa-Cesnik 2011 qui ne révèle aucun effet de la canneberge. En effet, selon Wang, les valeurs biologiques seuils de cette étude pour la définition de l'infection urinaire sont trop basses comparées aux autres études (bactériurie à 10^3 ufc/mL alors que les autres études utilisent un seuil à 10^5 cfu/mL). A l'opposé, Jepson et William considèrent ses résultats comme les plus robustes et préfèrent l'inclure car elle est plus large et en aveugle (106).

Eells et al. publient en 2013, une méta-analyse évaluant l'efficacité de différentes thérapeutiques dans la prévention des infections urinaires récurrentes. Cinq

stratégies préventives sont étudiées : la prise quotidienne d'antibiotiques (100 mg de nitrofurantoïne), la prise quotidienne d'œstrogènes, la prise quotidienne de canneberge, des séances mensuelles d'acupuncture, et le simple traitement symptomatique au long cours. Cependant, les doses du principe actif de canneberge employées dans les différentes études ne sont pas toujours décrites, et les méthodes de prise d'œstrogènes ne sont pas identiques (107).

3. Avis de la European Food Safety Authority (EFSA) en 2014

L'EFSA a publié en 2014 son avis quant à la prévention des infections urinaires par la canneberge à travers l'analyse de deux produits commerciaux à base de ce complément alimentaire.

3-1. Opinion scientifique de l'EFSA sur l'efficacité du CranMax® :

CranMax® est commercialisé sous forme de capsule contenant 36 mg du principe actif de la canneberge, le PAC.

L'EFSA a analysé l'étude de Stothers utilisant du CranMax® (90), et note que plusieurs paramètres ne sont pas assez décrits, notamment les critères diagnostiques d'infection urinaire, la méthode statistique utilisée, et les méthodes d'analyses urinaires employées. L'EFSA considère qu'aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude sur l'intérêt du CranMax® dans la prévention des infections urinaires.

De même, pour l'étude de Bohbot en 2007 (108), qui étudie l'efficacité du CranMax® dans une population de femmes actives sur le plan sexuelle, présentant des

infections urinaires récidivantes, l'EFSA note que le diagnostic d'infection urinaire ne se base que sur la plainte de symptômes ressentis par les patientes suivies et qu'aucune analyse urinaire n'est effectuée.

L'EFSA note également qu'aucune information n'est décrite quant à la prise en charge de ces symptômes, notamment sur l'utilisation d'antibiotiques ou non. Il n'y a pas non plus d'information sur la quantité totale de produits et de placebo consommés sur toute la durée de l'étude dans chaque groupe.

Ainsi, l'EFSA considère qu'aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude sur l'intérêt du CranMax® dans la prévention des infections urinaires.

3-2. Opinion scientifique de l'EFSA sur le Pacran® :

Le Pacran® est une poudre d'extrait de canneberge. La prise recommandée est de 500mg de poudre de Pacran® par jour, correspondant à 36 mg du principe actif PAC. La population cible du fabricant est la femme active sur le plan sexuel, présentant des infections urinaires récidivantes.

Parmi les études interventionnelles utilisant le Pacran®, seule celle de Sengupta et al. en 2001 est publiée (109), et compare l'efficacité du Pacran® à un placebo dans la prévention des infections urinaires récidivantes chez une population de femmes actives sur le plan sexuel.

L'EFSA note plusieurs limites à cette étude, notamment la différence entre chaque groupe concernant le nombre d'infections urinaires récidivantes avant l'inclusion. Les auteurs ne distribuent pas de questionnaire standardisé quant à la détermination des symptômes urinaires. Enfin, le calcul de puissance n'est pas non plus précisé.

L'EFSA considère ainsi qu'aucune conclusion ne peut être tirée de cette étude quant

à la prévention des infections urinaires récidivantes par le Pacran®, dans cette population.

En conclusion, l'EFSA ne considère qu'aucun lien de cause à effet n'a été établi entre la consommation de produits à base de canneberge et la prévention des infections urinaires récidivantes dans les populations étudiées.

4. Revue de la littérature sur l'efficacité de l'acide ascorbique dans la prévention des infections urinaires

Ochoa-Brust et al., en 2007 (110), s'intéressent à la prévention des infections urinaires de la femme enceinte en étudiant l'efficacité de la prise journalière de 100 mg d'acide ascorbique. 110 femmes de 14 à 43 ans, enceintes d'au moins 12 semaines d'aménorrhée, sont randomisées dans deux groupes (55 femmes par groupe). Dans le groupe A, les participantes ont du consommer quotidiennement 200 mg de sulfate de fer, 5 mg d'acide folique et 100 mg d'acide ascorbique. Dans le groupe B, la prise orale quotidienne a compris uniquement les 200 mg de sulfate de fer et les 5 mg d'acide folique. Elles ont été suivies pendant une durée de trois mois. Une analyse d'urine a été réalisée chaque mois pendant toute la durée de l'étude. La proportion d'infections urinaires est significativement plus basse dans le groupe A (12,7%), que dans le groupe B (29,1%) ($p = 0.03$, OR = 0.35, IC 95% = 0.13–0.91). Les auteurs concluent ainsi que la prise quotidienne de 100 mg d'acide ascorbique dans cette population de femmes enceintes joue un rôle important dans la réduction de l'incidence des infections urinaires. Les points forts de cette étude sont le nombre important de participantes, la méthodologie en simple aveugle, et l'analyse d'une

population à risque d'infections urinaires récidivantes, en comparaison à certaines études publiées dans le passé.

DEUXIEME PARTIE

Protocole d'étude

I. Objectif de la recherche

1. Objectif Principal :

Etudier l'efficacité de la canneberge et/ou de la vitamine C dans la prévention de la survenue des infections urinaires récidivantes de la personne âgée institutionnalisée sur une période d'un an.

2. Objectifs Secondaires :

- Comparaison entre les sous-groupes de patientes âgées traités par canneberge et/ou vitamine C et les patientes non traitées par ces compléments alimentaires :

- du délai de survenue de la première infection urinaire suite à l'inclusion des patientes dans l'étude et jusqu'à un an de suivi;

- des « consommations » en santé liées aux IU (consultations, traitements, hospitalisations,...)

- Evaluation de l'observance aux traitements ;

- Evaluation des effets secondaires des deux compléments alimentaires au long cours sur toute la période de l'étude

- sous canneberge : nausées, constipation, diarrhées, douleurs abdominales, lithiases urinaires, allergies (sous vitamine C : non répertoriées pour des posologies physiologiques)

- Evaluation de l'effet de la vitamine C et/ou de la canneberge sur les bactéries autres qu'E. coli en comparant, sur les résultats des examens cyto bactériologiques des urines, la flore bactérienne présente après la prise des compléments alimentaires en cas de récurrence.

II. Conception et réalisation de la recherche

1. Population d'étude :

Femmes âgées d'au moins 65 ans résidant dans un EHPAD de l'agglomération lilloise ou amiénoise remplissant les critères d'inclusion et ayant consenti à participer à l'étude.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Critères d'inclusion :

- âge \geq 65 ans
- infections urinaires à répétition définies par la présence d'au moins 4 IU en 1 an, dans les douze mois précédant l'inclusion
- présence d'un consentement éclairé et signé par la résidente ou son représentant légal (tutelle ou personne de confiance) au cas où la résidente présenterait des troubles cognitifs l'empêchant de décider par elle-même

Critère de non inclusion :

- traitement antibiotique préventif au long cours des infections urinaires récidivantes lors de l'inclusion, c'est-à-dire l'antibioprophylaxie continue à long terme par le triméthoprim-sulfaméthoxazole, ou une autre classe d'antibiotique
- prise de médicaments anticoagulants oraux ⁽¹⁾

- traitement immunosuppresseur au long cours (chimiothérapie et corticothérapie au long cours), pouvant augmenter l'incidence des infections urinaires
- antécédent de colique néphrétique⁽²⁾
- allergie connue à l'un des composants étudiés
- contre-indication absolue à la prise orale
- sonde vésicale à demeure,
- insuffisance rénale terminale,
- présence d'une infection urinaire traitée par antibiotique dans les 2 semaines précédant l'inclusion.

⁽¹⁾ interaction décrite avec la warfarine.

⁽²⁾ augmentation des coliques néphrétiques décrites avec la canneberge.

3. Plan expérimental :

Il s'agit d'une étude interventionnelle, prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert, portant sur les 4 groupes suivants :

- G1 : patientes ne recevant pas de compléments alimentaires (groupe témoin)
- G2 : patientes prenant uniquement de la canneberge :
 - Durée de la prise : un an
 - Posologie : correspondant à 36 mg de PAC par jour,
 - Horaires de prise : le matin avec un verre d'eau
- G3 : patientes prenant uniquement de l'acide ascorbique :
 - Durée de la prise : un an
 - Posologie : 90 mg par jour,
 - Horaires de prise : 1/2 comprimé à croquer ou à sucer le matin

- G4 : patientes prenant de la canneberge et de l'acide ascorbique : mêmes durées, posologies, et horaires de prise que ci-dessus

Les gélules de canneberge seront utilisées à la place des sachets car elles sont moins riches en sucre, ce qui permettra d'inclure les résidentes diabétiques.

La vitamine C sera délivrée sous forme de comprimé à croquer ou à sucer (pouvant être broyé).

4. Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal) :

Le critère de jugement principal est la proportion de patientes présentant moins de 4 infections urinaires sur la durée de suivi de l'étude (soit un an après l'inclusion) dans chacun des groupes.

La récurrence est définie par la positivité de l'examen cytbactériologique des urines^(3,4) réalisé suite à la présentation de signes cliniques évocateurs par la patiente avec :

- une leucocyturie $> 10^4$ /ml
- et
- une bactériurie $\geq 10^3$ ufc/ml pour une cystite à *E. coli*
ou $\geq 10^5$ ufc/ml pour une cystite à d'autres germes

⁽³⁾ L'infection urinaire de la résidente en EHPAD est dite à risque de complications, par le motif de son entrée et le fait qu'elle réside en institution. Ainsi le contrôle d'une éventuelle infection urinaire sera fait par l'examen cytbactériologique des urines.

⁽⁴⁾ L'examen cytbactériologique des urines est réalisé devant toute suspicion clinique d'infection urinaire. C'est-à-dire des signes fonctionnels urinaires tels qu'une

pollakiurie, des brûlures mictionnelles, une douleur hypogastrique, des urines troubles ou parfois hématuriques, et/ou, spécifiquement chez le sujet âgé, l'apparition de signe devant faire rechercher une infection urinaire tel que l'apparition d'un trouble de l'appétit, une apparition ou aggravation de la dépendance.

5. Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires) :

- Délai de survenue de la première infection urinaire après inclusion de la patiente dans l'étude, et sur la durée de suivi (un an).
- « Consommation en santé » : nombre de consultations avec le médecin traitant, de délivrance d'antibiotiques, d'examens cyto bactériologiques des urines réalisés, d'hospitalisations pour complications liées aux IUs
- Notation de l'observance et des effets secondaires des compléments alimentaires par l'équipe soignante de l'EHPAD (auxiliaires de vie, aide soignantes, infirmières, médecins) sur le dossier médical de la patiente, obligatoirement tenu dans chaque établissement.

Les effets secondaires recherchés seront :

- sous canneberge : notamment nausées, constipation, diarrhées, douleurs abdominales lithiases urinaires, allergies
- sous vitamine C : aucun effet secondaire de la vitamine C n'est répertorié aux doses physiologiques proposées.
- Résultats des examens cyto bactériologiques des urines afin de déterminer la flore bactérienne présente en cas de nouvelle infection.

6. Calcul du nombre de sujets :

Le calcul est réalisé en considérant une proportion de succès (patientes présentant moins de 4 infections urinaires sur la durée de suivi de l'étude, soit un an) de 10% dans le groupe contrôle, et une hypothèse commune de 40% dans les autres groupes recevant les compléments alimentaires. Pour un risque α de 5% et une puissance de 80%, nous obtenons pour un test unilatéral, en prévoyant 10% de « perdues de vue », un total de 204 patientes dont 75 dans le groupe contrôle, et 43 dans les 3 autres groupes expérimentaux.

7. Stratégie d'analyse statistique :

Une analyse descriptive des données sera réalisée : les moyennes, variances, médianes, et quantiles seront calculés pour les variables quantitatives. Les effectifs et fréquences seront calculés pour les variables catégorielles. La significativité des différences entre les deux groupes sera analysée par des tests de comparaison de moyennes (test de Student ou Mann-Whitney-Wilcoxon en fonction de la distribution des données) et de proportions (test du Chi-2).

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, un test de comparaison de proportions entre les 4 groupes sera réalisé. Cette analyse se poursuivra par la mise en œuvre de comparaisons deux à deux afin de rechercher quels sont les couples de proportions qui diffèrent significativement parmi l'ensemble des proportions testées précédemment. Egalement, les facteurs de confusion potentiels (antibiothérapie prescrite à une autre fin) seront pris en compte.

Les délais de survenue de la première récurrence d'infection urinaire après l'entrée dans l'étude seront analysés via la méthode de Kaplan-Meier et le test du logrank.

Une analyse descriptive sera réalisée sur les données relatives aux effets

secondaires et à l'observance des patientes, les consommations de santé, et les résultats des examens cyto bactériologiques des urines.

8. Logistique de l'étude :

- Centre coordonnateur principal :

Hôpital Saint Philibert, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille

Service de médecine interne et biologie du vieillissement.

- EHPAD : 20 participants dans l'agglomération lilloise + 3 participants dans l'agglomération amiénoise.

9. Durée et déroulement de l'étude :

- Durée :

Période d'inclusion : 18 mois

Suivi des patientes : 12 mois

Analyse des données : 6 mois

Durée totale de l'étude : 36 mois

- Déroulement :

La vitamine C et les gélules de canneberge sont actuellement vendues librement en pharmacie sans besoin de prescription par le médecin traitant car il s'agit de compléments alimentaires et non de médicaments.

La population en EHPAD ne se déplaçant bien entendu pas en officine, le médecin coordonnateur de chaque EHPAD sera chargé de la « prescription » des compléments alimentaires suite au recueil du consentement libre et éclairé de la

patiente, et une fois la randomisation effectuée pour connaître le bras d'affectation de la patiente.

Il faut savoir qu'au nom du droit des résidents à choisir librement leur médecin traitant, les personnes vivant en EHPAD sont suivies par des médecins généralistes libéraux, et non par le médecin coordonnateur.

Dans ce contexte particulier, afin de conserver de bonnes relations entre les médecins coordonnateurs et les médecins traitants libéraux, une lettre d'information sera envoyée au médecin traitant de chaque patiente vérifiant les critères d'inclusion de l'étude. Les produits étudiés n'étant pas des médicaments, le médecin traitant ne pourra s'opposer à la participation de la patiente à l'étude si celle-ci donne son consentement.

Les compléments seront achetés directement dans le cadre de ce projet, indépendamment de tout laboratoire.

10. Information et consentement :

Une information complète et loyale sera fournie en des termes compréhensibles aux résidentes répondant aux critères de sélection, ou à leur personne de confiance si la résidente est en incapacité physique ou mentale de décider seule. Une lettre d'information sera remise à la patiente par l'investigateur ou son représentant déclaré. La lettre d'information précise les objectifs, les méthodes et la durée de la participation, les principales contraintes et les risques éventuels encourus. Elle rappelle que la patiente peut refuser, à tout moment et sans préjudice personnel, et retirer son consentement. L'investigateur ou son représentant doit répondre à toute question complémentaire de la patiente sur l'étude au moment de la sélection et pendant toute la durée de la recherche.

11. Financement de l'étude :

Les ECBU seront réalisés en routine clinique lors d'une suspicion d'infection urinaire, un financement n'est donc pas nécessaire. Les produits étudiés seront directement achetés en pharmacie. Pour ce financement, nous répondons aux appels d'offre nationaux, dont le Projet Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional (PHRC-I). Aucun laboratoire pharmaceutique ne participe à l'étude.

TROISIEME PARTIE

Discussion

L'étude a pour objectif de tester l'intérêt de molécules non antibiotiques dans la prévention des IU de la femme âgée résidant en EHPAD.

Cette étude est née à partir de l'expérience du terrain du service de médecine interne et maladies du vieillissement, où la particularité de la symptomatologie des IU du sujet âgé est bien connue. Leurs complications tant infectieuses, qu'inhérentes à l'hospitalisation, comme la perte d'autonomie, l'aggravation des troubles cognitifs, mais aussi l'acquisition de bactéries multirésistantes, y sont également couramment rencontrées.

Dans ce contexte, la diminution de fréquence des infections, ici urinaires, est importante à rechercher afin de minimiser la perte d'autonomie qu'elles peuvent engendrer chez la personne âgée surtout si une hospitalisation est nécessaire, avec un risque d'aggravation de ladite autonomie dans cette population déjà fragile. La limitation de prise d'antibiotiques est aussi nécessaire avec, d'une part une diminution du nombre d'effets indésirables secondaires à cette prise, et d'autre part une diminution du risque de survenue de résistances bactériennes, et leur dissémination.

En ce sens, l'utilisation de molécules non antibiotiques dans cette population et leur impact potentiel en termes de santé publique contribue au caractère innovant du projet.

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité de la canneberge et/ou de la vitamine C dans la prévention de la survenue des infections urinaires récidivantes de la personne âgée institutionnalisée sur une période d'un an. Ces molécules ont été choisies pour leur action sur les IU bien démontrée dans les études *in vitro* et *ex vivo*.

En effet, l'action de la canneberge, par l'intermédiaire de ses PAC, sur l'adhésion

d'*E.coli* aux cellules uroépithéliales est désormais connue (111).

Quant à la vitamine C, en plus de son effet sur le système immunitaire, une étude a prouvé son action sur la croissance de différents types de bactéries uropathogènes par la potentialisation de la production de monoxyde d'azote (84, 85).

L'intérêt de la supplémentation en acide ascorbique s'explique par la fréquence des carences en vitamine C avec l'âge et en EHPAD, d'autant plus dans la population féminine. En effet, lors d'une étude réalisée par les EHPAD des hôpitaux de chartres et diffusées par L'ARS en 2010, sur l'évaluation de la carence en vitamine C par dosage plasmatique de la molécule, 74% des résidentes sont carencées. Les auteurs relient cette carence aux spécificités cliniques propres du sujet âgé tels les troubles moteurs et dentaires, mais aussi aux spécificités fonctionnelles des EHPAD tels le manque de fruits frais et de légumes dans les menus, ou le manque de personnels, particulièrement lors des repas du soir (112).

L'EHPAD est choisie comme lieu d'étude car elle permet le recrutement d'une population âgée où la prévalence des IU récidivantes est fréquente (2). Mais aussi pour la nécessité de maîtrise de la gestion des antibiotiques dans ces institutions, afin de limiter la transmission des bactéries multirésistantes, qui est un enjeu national depuis plusieurs années. En effet, en 2009, il est recommandé aux EHPAD d'adopter une politique « antibiotique », afin de rédiger et diffuser un guide de bonne pratique de leur usage (113). En 2011, la circulaire interministérielle du 30 septembre, (relative à la mise en œuvre du programme national de prévention des infections dans le secteur médico-social de 2011 à 2013), vise à la prévention du risque infectieux dans son ensemble, au delà du risque des infections associées aux soins *stricto sensu*. Ainsi, cette prévention s'inscrit dans une démarche collective continue

d'amélioration de la qualité dont le principe est prévu au premier alinéa de l'article L.312-8 du code de l'action sociale et des familles. Les établissements concernés par ce programme sont les EHPAD, les maisons d'accueil spécialisé et les foyers d'accueil médicalisé. Deux champs spécifiques y sont pris en compte : la préservation de l'efficacité des antibiotiques et le renforcement de la maîtrise des BMR en encourageant le bon usage des antibiotiques (114). Notre étude répond donc à ce plan.

D'un point de vue méthodologique, nous choisissons l'EHPAD pour la facilité d'inclusion grâce au nombre de résidents présents sur place, et à l'organisation des structures dotées d'un personnel habitué à la symptomatologie atypique du sujet âgé, mais aussi, la facilité de suivi des résidentes. En effet, l'EHPAD permettra la délivrance et le contrôle quotidien de l'observance thérapeutique qui seront effectués par l'infirmière de la structure. La surveillance d'apparition d'effets secondaires sera réalisée soit par l'infirmière, soit par le médecin coordonnateur, ou enfin par le médecin traitant de la patiente. Tous ces éléments seront annotés dans le dossier médical des résidentes, qui est tenu dans chaque EHPAD de France. Le manque de données concernant l'observance thérapeutique et la délivrance des produits sera ainsi évité. Ces éléments ont notamment limité les résultats de certains travaux publiés dans le passé comme celui de Cowan et al. en 2012 (104).

Aussi, dans le but d'améliorer la qualité des services prodigués, les EHPAD suivent les guides de bonne pratique diffusés. Ces derniers permettent notamment d'assurer les mesures préventives essentielles dans différents domaines tels que la nutrition, la douleur, mais aussi l'hydratation des résidentes. On peut citer en exemple les plans canicules nationaux diffusés dans chaque structure (115).

En ce sens, le manque d'hydratation, souvent reproché aux études publiées (91 ; 92 ; 93 ; 94 ; 95), n'intéressera pas nos résidentes en EHPAD, et limitera les biais.

Enfin, nous choisissons l'EHPAD pour une facilité de diagnostic clinique et microbiologique, puisque la réalisation des ECBU répond aux pratiques habituelles.

Le diagnostic de récurrence s'effectuera à partir d'une suspicion clinique prenant en compte les particularités sémiologiques du sujet âgé, confirmé par la réalisation d'un ECBU, qui répond donc aux recommandations du diagnostic de l'infection urinaire de la personne âgées (4). L'ECBU permettra également l'analyse de la flore des résidentes et les modifications éventuelles de l'écologie bactérienne au cours de l'étude sous canneberge et sous vitamine C. Ce protocole se distingue ainsi de certains travaux publiés qui ne confirmaient pas ou ne précisaient pas l'analyse microbiologique employée, comme ceux de McMurdo et al. en 2009 (94) et de Stothers en 2002 (83).

Par ailleurs, la question de l'existence d'un biais d'évaluation au diagnostic peut se poser. Celui-ci résulterait du caractère multicentrique de l'étude avec un diagnostic d'IU par des soignants distincts dans chaque structure. Ce protocole se positionne donc dans les conditions réelles d'utilisation du traitement.

Il serait plutôt pertinent de s'intéresser à la difficulté du diagnostic d'IU chez la personne âgée. En effet, en plus d'un interrogatoire difficile chez ces patients, le risque d'erreur au diagnostic s'explique par la présentation clinique atypique, et les comorbidités associées pouvant décompenser. On peut citer en exemple le risque de méconnaître une IU lorsque celle-ci est associée à une pneumopathie. Ou plus simplement, le risque de traiter une IU alors qu'il s'agit d'une colonisation urinaire, exposant de façon inadaptée le patient à un traitement antibiotique inutile.

Cependant les enseignements en EHPAD, notamment avec les guides de bonne pratique déjà cités, permettent d'homogénéiser les connaissances et prises en charges. Cette formation du personnel soignant facilitera aussi l'appréciation de nos objectifs secondaires.

Parmi ceux-ci, la comparaison entre les sous-groupes du délai de survenue de la première infection urinaire suite à l'inclusion et jusqu'à un an de suivi, nous permettra d'évaluer si un traitement est plus efficace en terme de délai de survenue de l'IU.

Le retentissement de l'IU sur la qualité de vie des résidentes est connu. Pourtant il nous paraît difficile de le mettre en évidence par des échelles de qualité de vie. En effet, la multiplicité des facteurs de confusion statistique chez ces patients polypathologiques est un biais certain. Lors de la recherche d'une échelle de « bien être », plusieurs choix semblaient séduisants puisque la qualité de vie en EHPAD est beaucoup étudiée. En ce sens, l'agence nationale de l'évaluation de la qualité des établissements et services sociaux et médicaux sociaux (ANESM), dans un rapport de 2011, ressort trois champs de prise en charge pour l'amélioration de la qualité de vie en EHPAD. Il s'agit des champs de la santé mentale, de la prévention des risques physiques et de la fin de vie. Ainsi différentes échelles d'évaluations nous venaient à l'esprit, mais se révélaient difficilement exploitables. Par exemple, la baisse de un ou deux points au Mini Mental State Examination (MMSE) aurait été difficilement reliée aux IU chez ces patientes polypathologiques. De même, l'évaluation de la courbe de poids qui est biaisée par la survenue d'autres événements intercurrents. Mais aussi l'échelle d'agitation de Cohen-Mansfield, pour les troubles du comportement, qui ne s'évaluent qu'à un temps T du comportement et ne sont pas représentatifs d'une

dégradation continue. Enfin, l'appréciation de la charge en soin, via l'échelle PATHOS, ne permet pas l'évaluation directe du bien être de la résidente, mais plutôt le niveau de soin infirmier et médical qu'elles nécessitent, et permet la tarification, entre autres, des EHPAD.

Ainsi, il n'est pas aisé de relier une variation de qualité de vie à la survenue d'une IU, même sur le plan statistique avec une analyse multivariée, en raison de la multiplicité des facteurs d'interaction potentiels, comme décrits plus haut.

Finalement, la qualité de vie des résidentes sera évaluée à partir des consommations en santé dans le cadre des IU, c'est-à-dire le nombre de consultation, de traitement, mais aussi d'hospitalisation pour IU. Ces données seront analysées à partir du dossier médical de la résidente.

L'évaluation de l'observance et des effets secondaires, non attendus aux posologies délivrées, déterminera si ces produits sont compatibles sur le long cours dans cette population.

Enfin, nous évaluerons l'impact de la stratégie préventive sur les IU récidivantes à germes moins fréquents, en répertoriant à partir des ECBU la flore bactérienne présente avant et après l'inclusion des patientes. Ce dernier objectif permettra à la fois d'évaluer l'éventuelle efficacité des produits sur les germes autres qu'*E.coli*, mais aussi de définir l'écologie bactérienne de chaque structure. Cette évaluation des ECBU antérieurs sera ainsi réalisée pour chaque résidente répondant aux critères d'inclusion.

Parmi nos critères d'inclusion, l'âge de 65 ans a été choisi en fonction de la définition de la personne âgée selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Contrairement à la définition plus communément admise de la

personne âgée gériatrique, de plus de 75 ans, l'institutionnalisation sous-entend l'existence de comorbidités et de dépendance. Ainsi les patients entre 65 et 75 ans, résidents des EHPAD, répondent à cette définition de patients gériatriques. Parmi nos autres critères, l'antécédent d'au moins quatre IU dans l'année précédant l'inclusion, correspond à la définition de la cystite récidivante. Cette définition permettra d'étudier et de randomiser une population homogène, à la différence de certains travaux comme celui de Mac Murdo et al en 2009 (101), où le nombre d'IU variait énormément entre chaque patiente.

Quant aux critères d'exclusion, les sondes vésicales à demeure, l'antibiothérapie et les traitements immunosuppresseurs au long cours sont écartés car ils constituent des biais potentiels en tant que porte d'entrée infectieuse ou en interférant avec la réponse immunitaire. D'autre part, les antécédents de colique néphrétique et les traitements anticoagulants sont des contre-indications à la canneberge décrites dans la littérature (62 ; 63 ; 64 ; 64 ; 66). De même, les insuffisants rénaux terminaux (clairance de la créatinine < 15 ml/min) sont exclus du fait d'une possible diurèse insuffisante, avec un risque de diminution d'excrétion et d'action des PAC et de l'acide ascorbique. Aussi, la présence d'une infection urinaire traitée par antibiotique, dans les deux semaines précédant l'inclusion, a été choisie afin de minimiser l'influence de l'antibiothérapie sur la flore bactérienne. En effet, l'élimination à 99% des antibiotiques utilisés dans les infections urinaires, obtenue à un temps correspondant à sept fois la demi-vie de ces médicaments, coïncide à cette période (116). Enfin, les patientes présentant des allergies à l'un ou l'autre des constituants, ou une contre-indication à la prise orale, comme les troubles de déglutition sévères, sont logiquement exclus de l'étude, car ne peuvent intégrer aucun bras du protocole.

Le protocole comprend quatre bras thérapeutiques : un bras prenant quotidiennement la dose de principe actif recommandée de canneberge, un bras prenant quotidiennement la dose de principe actif recommandée d'acide ascorbique, un bras prenant quotidiennement la canneberge et la vitamine C aux posologies recommandées, et un bras témoin.

Le plan expérimental utilisé est un plan factoriel à quatre bras thérapeutiques. Celui-ci est indiqué lorsque l'on veut étudier l'efficacité propre de deux traitements différents, et leur administration en association, dans une maladie. Un tel schéma permet donc de répondre à deux questions au cours de la même étude. Il est aussi particulièrement indiqué lorsque les deux traitements ont un mécanisme d'action différent et une toxicité non cumulative. Ce schéma est aussi intéressant lorsque l'on souhaite formellement tester si l'administration concomitante des deux traitements est plus efficace que celle de chacun des traitements séparément (117).

Notre plan diffère ainsi de certains travaux antérieurs, qui n'ont pas réussi à prouver l'efficacité de la canneberge dans la prévention des IU du fait, notamment, de l'absence de groupe témoin. Comme c'est le cas pour l'étude de Bailey et al en 2007 (98), qui ont inclus des femmes de 25 à 70 ans, consommant quotidiennement une capsule de 200 mg concentré de canneberge et suivies pendant environ deux ans.

Notre essai est en ouvert car, si la réalisation d'un essai en double aveugle était préférable sur le plan méthodologique, il aurait néanmoins alourdi le protocole et son coût. En effet, après discussion avec la pharmacie du centre hospitalier, la réalisation d'un double aveugle aurait nécessité un temps de préparation, pour la fabrication d'un total de 117 530 gélules, d'au minimum 1175 heures. De même qu'un temps de contrôle par le pharmacien identique de 1175 heures pour le même nombre de

gélules. Enfin, du temps consacré à l'étiquetage spécifique, à la gestion du double aveugle, aux dispensations, à la rédaction des procédures de préparation, de contrôle et de traçabilité, se seraient surajoutés. D'un autre côté, des difficultés techniques quant à la réalisation de placebos similaires en forme et en contenu, auraient été rencontrées. Au total, la pharmacie du centre hospitalier ne dispose pas des moyens techniques et humains suffisants pour une production aussi importante. En ce sens, la participation d'un laboratoire aurait permis une telle étude. Ceci était envisageable alors que la participation d'un laboratoire pharmaceutique était à l'ordre du jour. Cette coopération n'a pu se concrétiser suite aux requalifications du statut de la canneberge sur le plan européen résultant de la contestation de l'appellation « dispositif médical » par l'EFSA après l'analyse des produits (101 ; 109). L'EFSA critique également le fait que, pour obtenir ce statut et commercialiser son produit, il suffit pour le laboratoire d'obtenir une certification auprès d'une entreprise privée. L'expertise de cette dernière ne prend pas en compte le critère d'efficacité, mais seulement celui de sécurité, qui englobe les conditions de sa fabrication et la nocivité de son impact.

Ainsi, nous minimiserons les conflits d'intérêts, mais sommes par ailleurs obligés de répondre aux appels d'offres afin d'acheter et délivrer les produits aux doses et galéniques choisies et expliquées ci-après.

La canneberge sera délivrée sous forme de gélules contenant 36mg du principe actif PAC. Contrairement à la plupart des études déjà menées sur le sujet, nous délivrerons cette dose de 36 mg du principe actif de canneberge (PAC) selon les recommandations de la SPILF et de la société européenne d'urologie pour la prise en charge des cystites récidivantes à *E.coli*

(118). Les dosages quotidiens en principe actif (PAC) non précisés dans de nombreux travaux antérieurs, comme celui de Avorn et al., en 1994 (91) , Haverkorn et Mandigers en 1994 (92), ou encore dans la méta-analyse de Eells et al en 2013 (107), limitent la portée des résultats.

Pour la canneberge, l'intérêt de la forme en sachet a été discuté, notamment pour sa facilité de prise chez les patients présentant des troubles de la déglutition. Cependant, la forme en gélule est moins riche en sucre et nous permet d'inclure les résidentes diabétiques. En ce sens, l'analyse de la balance bénéfice risque entre les troubles de la déglutition et le déséquilibre du diabète, a penché en faveur des gélules. Ceci, d'autant plus que les patientes présentant une contre-indication à la prise orale, dont les troubles de la déglutition sévères, sont exclues de l'étude.

Une autre possibilité était la forme en jus. Cependant, cette galénique ne permet pas de standardiser le dosage en principe actif délivré quotidiennement. Un défaut d'observance dans les études l'utilisant est d'ailleurs démontré, comme l'indique la méta-analyse de Jepson et al. en 2012 (106).

Quant à la vitamine C, le choix d'une dose de 90 mg par jour est justifié par les recommandations nationales sur les besoins journaliers chez le sujet âgé (119).

La prescription de prise quotidiennement découle de l'absence de réserves en vitamine C dans l'organisme. De plus les mécanismes d'absorption de la molécule au niveau du jéjunum et du rein sont saturables. Ainsi, l'ingestion de fortes doses de vitamine C entraîne surtout l'augmentation de son excrétion rénale, comme le montre la figure 7.

Nous choisissons de distribuer la vitamine C sous forme de comprimés à sucer ou à croquer, car elle est, d'une part, la forme la plus communément commercialisée, mais permettra aussi la délivrance correcte journalière décidée dans ce projet. Cette

forme peut également être broyée selon le souhait de la patiente, et à l'instar de la canneberge, la question des troubles de la déglutition ne s'est pas posée.

Nous délivrerons ainsi les molécules aux doses recommandées quotidiennement sur toute la durée de l'étude.

La durée de notre étude d'un an est choisie eu égard aux critères d'inclusion d'au moins quatre épisodes d'infections urinaires sur la période d'un an, correspondant à la définition de la cystite récidivante

Cette durée est aussi inférieure à la durée moyenne de séjour en EHPAD qui est de deux ans et 6 mois (120). Ce chiffre s'explique par l'avancée en âge de la population générale, avec un pourcentage des plus de 75 ans qui atteindra 15,6% en 2050 (121), avec un âge moyen élevé en EHPAD de 85,1 ans (120). En effet, l'accompagnement du grand âge, de la dépendance, et de la fin de vie des personnes vieillissantes, qui s'effectuait il y a encore peu de temps au sein de la cellule familiale, est de nos jours souvent pris en charge en milieu institutionnel. L'EHPAD, est donc confrontée à l'hébergement de sujets vulnérables dont l'espérance de vie est limitée à deux ans et 6 mois (122). Ainsi, même si les IU sont fréquentes chez ces patientes, la participation d'un grand nombre de centres (20 pour l'agglomération lilloise et 3 pour l'agglomération amiénoise) afin de recruter les 204 patientes, est nécessaire.

Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, l'hypothèse commune de succès de 40% dans les groupes recevant des compléments alimentaires, a été définie à partir des résultats des études randomisées parues dans le passé (87, 123). Un total de 204 résidentes est alors

retenu. La proportion de succès de 10% dans le groupe contrôle correspond à l'effet placebo attendu.

Le nombre de résidentes dans chaque centre dépendra de leur taille. En effet, différents profils d'EHPAD existent. En 2012, le statut le plus souvent représenté est le secteur public avec 43% des EHPAD, puis le secteur privé à but non lucratif (31%), suivi du secteur privé commercial (26%). En analyse par place, le secteur public est aussi prédominant avec plus de 50% de l'offre. Plus de 50% des EHPAD ont une capacité installée qui se situe entre 60 et 99 lits. 19% des EHPAD ont une capacité supérieure à 100 lits. La capacité moyenne constatée sur l'ensemble des EHPAD s'établit à 83 places d'hébergement permanent en 2012 (124).

De plus, le besoin moyen en soin de base, déterminé par le GIR Moyen Pondéré (GMP), est différent selon le statut juridique des structures. En effet, en 2013, les EHPAD publics accueillent des résidents avec un GMP moyen à 691, plus élevé que les EHPAD à but non lucratif avec un GMP moyen à 638 (125).

Ainsi, la participation de ces différents types de structures dans notre travail, nous permettra de s'approcher des profils pathologiques des EHPAD répartis sur le territoire national.

Enfin, après sondage des médecins coordonnateurs, nous estimons un recrutement d'environ cinq à six résidentes pour les EHPAD de 80 lits, et entre quinze et vingt résidentes pour les structures de plus de 120 lits. Ainsi, par le grand nombre de patients souhaités, le nombre d'EHPAD participant peut paraître important mais évite d'être en difficulté quant aux inclusions et aux sorties d'étude.

Cette étude comporte des limites. Ainsi, les antibiotiques prescrits à d'autres fins que les IU, représenteront un facteur d'interaction mais qui

sera pris en compte dans l'analyse finale en l'ajustant sur ce biais. Les résidentes présentant une infection autre qu'une IU ne seront pas sorties de l'étude. Une analyse multivariée sera alors réalisée.

Nous pourrions également être confrontés à des difficultés quant au recueil du consentement éclairé lorsqu'il s'agira de l'obtenir auprès d'une agence de tutelle ou de la personne de confiance.

Par ailleurs, comme il l'est reproché lors de la soumission au PHRC-I 2013, nous ne réalisons pas d'analyse médico-économique. En effet, cette étude se concentre principalement sur les indicateurs cliniques. Ces derniers pourront néanmoins être repris ultérieurement lors d'une soumission à un programme de recherche médico-économique si tant est que les résultats de l'étude soient positifs.

Enfin, malgré l'absence d'utilisation des technicités de pointe dans le cadre d'une soumission à un PHRC-I, comme la plupart des projets retenus en 2013, nous reconduisons notre candidature en 2014, en justifiant l'intérêt du projet par son caractère innovant. En effet, en l'absence de technique de pointe, nous recherchons l'intérêt de produits simples et par ailleurs naturels, dans une population âgée fragile, susceptibles de diminuer la morbidité associée aux IU, et de minimiser le risque de dégradation du statut fonctionnel par la survenue d'IU. La diminution des complications dues aux IU pourrait entraîner une diminution du nombre des hospitalisations, et par là du risque d'acquisition et de contamination par des BMR au sein de l'EHPAD. L'EHPAD reste par ailleurs un lieu de recherche peu commun.

QUATRIEME PARTIE

Conclusion

Ce protocole vise à tester l'efficacité de la canneberge et de l'acide ascorbique dans la prévention des cystites récurrentes de la femme âgée en EHPAD.

Pour la résidente, les bénéfices attendus seront la prévention de la survenue d'infections urinaires récurrentes. Ceci devrait se traduire par la diminution de la consommation d'antibiotiques, dans une population fragile, où la fréquence de l'insuffisance rénale est plus élevée que dans la population générale, ce qui induit un risque de surdosage et d'exposition plus important aux effets secondaires de ces antibiotiques.

En terme de santé publique, cette moindre consommation vise à réduire l'émergence des BMR par la limitation d'acquisition des résistances bactériennes aux antibiotiques prescrits. La diminution des complications des IU nécessitant une hospitalisation aspire également à la réduction des transferts de BMR du milieu intra hospitalier jusqu'en EHPAD.

Ainsi sont en jeu, à la fois une minimisation de la perte d'autonomie des résidentes, et donc, indirectement, de leur qualité de vie, ainsi que de la maîtrise de la gestion des risques secondaires à l'utilisation des antibiotiques dans la population âgée.

Références Bibliographiques

1. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* (juin 2003): 227-41.
2. Pr gaetan gavazzi-chru. « Infection urinaire du sujet âgé, particularités ». présenté à Journées régionales RHC-ARLIN, Tours 2010, s. d.
3. Dr Tatiana GALPERINE. Recommandations AFSSAPS pour le Traitement des Infections Urinaires Communautaires et données des réseaux de l'Onerba . présenté à Journées nationales d'infectiologie, ONERBA, 2010.
4. www.infectiologie.com
5. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, McGeer A, Simor A, Stevenson K, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, sept 2005, 331(7518), 669-0.
6. Juthani-Mehta M, Tinetti M, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Quagliarello V. Diagnostic accuracy of criteria for urinary tract infection in a cohort of nursing home residents, *J Am Geriatr Soc*, july 2007 : 55(7):1072-7.
7. Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ, et al., Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria » *Infect Control Hosp Epidemiol*, october 2012 : 33(10):965-77.
8. R.Gonthier. Urinary tract infection in older patient. *la revue de gériatrie*, s. d.
9. P.O. Lang, S. Govind , R. Aspinall. Immunosenescence. *NPG Volume 12*, 70 (august 2012): 171 - 181.
10. M.L Ivanoc, R. Malinverni, Bactériurie asymptomatique chez l'adulte : prise en charge différenciée, *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 2452-6.
11. Salvador E, Wagenlehner F, Köhler C-D, Mellmann A, Hacker J, Svanborg C, et al. Comparison of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes. *Infect Immun.*;80(2):668–78, feb 2012, ;80(2):668-78.
12. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. « The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? » *Clin Infect Dis.*, aUGUS 2012, 21;55(6):771-7.

13. Truzzi JC, Almeida FM, Nunes EC, et al. Residual urinary volume and urinary tract infection – when are they linked ? J Urol 2008;180:182-5.
14. www.SPILF.com
15. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by E coli. Dan Med Bull., april 2011, 58(4):B4187.
16. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic Escherichia coli in the face of multiple antibiotics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, may 2010, 54(5):1855-63.
17. Eto DS, Sundsbak JL, Mulvey MA. Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic Escherichia coli. Cell Microbiol., april 2006, 8(4):704-17.
18. Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J, Köves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. Nat Rev Urol, aug 2011, 8(8):449-68.
19. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. International Journal of Antimicrobial Agents. 2002 Jun;19(6):451–6.
20. Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009 Feb;33(2):111–9.
21. B. Fougère. « Suivi des recommandations dans l'infection urinaire: étude transversale multicentrique chez le sujet âgé hospitalisé de plus de 75 ans ». présenté à 12e journées nationales d'infectiologie. Intergroupe SPILF/SFGG* Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française / Société Française de Gériatrie et Gérontologie, toulouse, s. d.
22. Eugénie Bergogne-Bérézin, Infections urinaires basses : épidémiologie bactérienne et recommandations, Progrès FMC, 2008, 18, 1, 11-14
23. F. Bruyère, M. Vidoni, Y. Péan, J.A. Ruimy, R. Elfassi, Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin. Prog Urol, 2013, 23, 10, 890-898
24. www.ONERBA.org
25. Saidani M, Couzigou C, Nguyen J-C, Héry-Arnaud G, Cattoir V, Fihman V et al. Epidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France: les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées? Communication orale, RICAI 2013.

26. Van Elslande H, Choplin J, Etienne M, Cormier Y, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës hospitalisées en infectiologie: état des résistances et facteurs prédictifs. Poster, Journées nationales d'infectiologie 2013.
27. Ernest Small, Paul M. Catling. Les cultures médicinales canadiennes. In NRC Research Press,, 2000.
28. Catherine C. Neto and Joe A. Vinson. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. Chapter 6Cranberry Taylor and Francis Group, LLC. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors., 2011.
29. Gu L, Kelm M.A, Hammerstone J.F, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, Prior R.L. Screening of foods containing proanthocyanidins and their structural characterization using LC-MS/MS and thiolytic degradation. *J Agric Food Chem.*, 2003, 51:7513-21.
30. Richter M, Ebermann R, Marian B. Quercetin-induced apoptosis in colorectal tumor cells: Possible role of EGF receptor signaling. *Nutr Cancer.*, 1999, ;34:88-99.
31. Lee L.T, Huang Y.T, Hwang J.J. Blockade of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by quercetin and luteolin leads to growth inhibition and apoptosis of pancreatic tumor cells. *Anticancer Res.* 2002;22:1615–27.
32. He X, Liu R.H. Cranberry phytochemicals: Isolation, structure elucidation and their antiproliferative and antioxidant activities. *J Agric Food Chem.*, 2006, ;54:7069-74.
33. Blatherwick NR, The specific role of foods in relation to composition of urine. » *Archives of internal Medicine.* 1914, 14 : 409-450.
34. Bobel PT, Cotran R, Khass EH. Cranberry juice and the bacterial action of hippuric acid. *Journal of labotary and clinical Medicine.* 1959, 54:881-888.
35. Monroy-Torres R1, Macías AE. Does cranberry juice have bacteriostatic activity? *Rev Invest Clin*, june 2005, 57(3):442-6.
36. Klinth JE¹, Castelain M, Uhlin BE, Axner O. The influence of pH on the specific adhesion of P piliated *Escherichia coli*. *PLoS One.* 2012;7(6):e38548
37. Sobota AE. inhibition of bacterial adherence by cranberry juice : potential use for the treatment of urinary tract infections. *Journal of urology.*1984. 131 : 1013-1016.
38. Zafiri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P-fimbriated *Escherichia coli* to eukaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989;33:92-8
39. Foo LY, Lu Y, Howell AB & Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000. 54, 173-181.

40. Foo LY, Lu Y, Howell AB & Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod*. 2000. 63, 1225-1228.
41. Howell, A.B. Vorsa, N., Der Mardarosian, A., Foo L.Y. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to urothelial-cemm surfaces by proanthocyanidin extracts by cranberries. *The New England Journal of Medicine*. 1998. 339(15): 1085-1086
42. Johnson BJ, Lin B, Dinderman MA, Rubin RA, Malanoski AP & Ligler FS. Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008. 377, 992-994
43. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R & Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007. 177, 2357-2360.
44. Liu Y, Black MA, Caron L & Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng*. 2006. 93, 297-305.
45. Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A & Lavigne JP. 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*. 2010. 10, 94.
46. Lavigne JP, Bourg G, Combescure C, Botto A. In vitro and in vivo evidence of dose-dependant decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008. 14(4):350-5.
47. infectiologie-infections-urinaires-communataires-adultes. AFSSAPS-2005, s. d.
48. Vinson J.A, Su X, Zubik L, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Fruits. *J Agric Food Chem*. 2001;49:5315–21.
49. Lee I.T, Chan Y.C, Lin C.W, Lee W.J, Sheu W.H. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1473–7.
50. Ruel G, Couillard C. Evidences of the cardioprotective potential of fruits: The case of cranberries. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51:692–701.
51. Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss E.I, Sharon N, Neeman I. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;29:295–301.
52. Zhang L, Ma J, Pan K, Go V.L, Chen J, You W.C. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2005;10:139–45.

53. Matsushima M, Suzuki T, Masui A. Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 2:S175–80
54. Nantz MP, Rowe CA, Muller C, Creasy R, Colee J, Khoo C, Percival SS. Consumption of cranberry polyphenols enhances human $\gamma\delta$ -T cell proliferation and reduces the number of symptoms associated with colds and influenza: a randomized, placebo-controlled intervention study. *Nutr J*. 2013 Dec: 161 10.1186/1475-2891-12-161
55. Deng W, Jiang X, Mei Y, Sun J, Ma R, Liu X, Sun H, Tian H, Sun X. Role of ornithine decarboxylase in breast cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2008 Mar;40(3):235-43.
56. Bomser J, Madhavi D.L, Singletary K, Smith M.A. In vitro anticancer activity of fruit extracts from *Vaccinium* species. *Planta Med*. 1996;62:212–6.
57. Volate S.R, Davenport D.M, Muga S.J, Wargovich M.J. Modulation of aberrant crypt foci and apoptosis by dietary herbal supplements (quercetin, curcumin, silymarin, ginseng, and rutin). *Carcinogenesis*. 2005;26:1450–6.
58. Atalay M, Gordillo G, Roy S, editors. Anti-angiogenic property of edible berry in a model of hemangioma. *FEBS Lett*. 2003;544:252–7.
59. Kandil F.E, Smith M. A. L, Rogers R.B, editors. Composition of a chemopreventive proantho-cyanidin-rich fraction from cranberry fruits responsible for the inhibition of TPA-induced ODC activity. *J Agric Food Chem*. 2002;50:1063–9.
60. Ferguson P, Kurowska E, Freeman D.J, Chambers A.F, Koropatnick D.J. A flavonoid fraction from cranberry extract inhibits proliferation of human tumor cell lines. *J Nutr*. 2004;134:1529–35.
61. Singh A.J, Singh R.K, Kim K.K, editors. Cranberry proanthocyanidins are cytotoxic to human cancer cells and sensitize platinum-resistant ovarian cancer cells to paraplatin. *Phytother Res*. 2009;23:1066–74.
62. Terris MK, Issa MM & Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology*. 2001. 57, 26-29.
63. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY & Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*. 2005. 174, 590-594.
64. Aston JL, Lodolce AE & Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy*. 2006. 26, 1314-1319.
65. Pham DQ & Pham AQ. Interaction potential between cranberry juice and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2007. 64, 490-494.
66. Zikria J, Goldman R & Ansell J. Cranberry juice and warfarin: when bad publicity

- trumps science. *Am J Med.* 2010. 123, 384-392.
67. <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/2215.pdf>
 68. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014:957362.
 69. Haber SL, Cauthon KA, Raney EC. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. *Consult Pharm.* 2012 Jan;27(1):58-65.
 70. Davies JK, Ahktar N & Ranasinge E. A juicy problem. *Lancet.* 2001. 358, 2126.
 71. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E & Koren G. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2008. 15, e80-86.
 72. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1610-8.
 73. Langlois M, Duprez D, Delanghe J, De Buyzere M, Clement DL. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103(14):1863-1868.
 74. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, Park BJ; Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013 Jan 18;346:f10. doi: 10.1136
 75. Nishikawa Y, Tatsumi K, Matsuura T, Yamamoto A, Nadamoto T, Urabe K. Effects of vitamin C on high blood pressure induced by salt in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2003 Oct;49(5):301-9.
 76. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:974-83.
 77. Chang YJ¹, Myung SK, Chung ST, Kim Y, Lee EH, Jeon YJ, Park CH, Seo HG, Huh BY. Effects of vitamin treatment or supplements with purported antioxidant properties on skin cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatology.* 2011;223(1):36-44
 78. Misotti AM¹, Gnagnarella P. Vitamin supplement consumption and breast cancer risk: a review. *Ecancermedicallscience.* 2013 Oct 23;7:365.
 79. Tang L¹, Lee AH, Xu F, Zhang T, Lei J, Binns CW. Fruit and vegetable consumption and risk of esophageal cancer: a case-control study in north-west China. *Dis Esophagus.* 2013 Oct 23. doi: 10.1111/dote.12157.
 80. Delcourt cécile. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies oculaires liées a l'âge.

Age & nutrition 2002, vol. 13, n°1, pp. 44-50

81. Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, et al. Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1556-63.
82. María Pastor Valero, Astrid E. Fletcher, Bianca L. De Stavola, Jesús Vioque, and Vicente Chaqués Alepuz Vitamin C Is Associated with Reduced Risk of Cataract in a Mediterranean Population, 2002 *The American Society for Nutritional Sciences* vol. 132 no. 6 1299-1306
83. Angela Sorice, Eliana Guerriero, Francesca Capone, Giovanni Colonna, Giuseppe Castello and Susan Costantini Ascorbic Acid: Its Role in Immune System and Chronic Inflammation Diseases *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* Pages 444-452
84. R.K. Chandra. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *the Lancet* Volume 340, Issue 8828, 7 November 1992, Pages 1124–1127.
85. S. Carlsson, N.P. Wiklund, L. Engstrand, E. Weitzberg, J.O.N. Lundberg Nitric Oxide. Effects of pH, Nitrite, and Ascorbic Acid on Nonenzymatic Nitric Oxide Generation and Bacterial Growth in Urine. *Volume 5, Issue 6, December 2001, Pages 580–586*
86. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2010sa0214.pdf>
87. Jepson RG & Craig JC Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 CD001321
88. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ & Mickelsen RA, Jr. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract.* 1997. 45, 167-168
89. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M & Uhari M Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Bmj* 2001 322, 1571
90. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002 9, 1558-1562
91. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovski y I & Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *Jama* 1994 271, 751-754.
92. Haverkorn MJ & Mandigers J Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *Jama* 1994 272, 590
93. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G & Crombie I K Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2005 34, 256-261
94. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G & Schillinger JF Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol* 1995 2, 98-102

95. Schlager TA, Anderson S, Trudell J & Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999 135, 698-702
96. Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, Kirshblum S, Stock JA & Millis SR 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* 2004 27, 20-34.
97. Waites KB, Canupp KC, Armstrong S & DeVivo MJ Effect of Cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 2004 27, 35-40.
98. Bailey DT, Dalton C, Joseph Daugherty F & Tempesta MS Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine* 2007;14, 237-241
99. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M & Yalla SV Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008 46, 622-626.
100. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M & Cataldi L Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009 43, 369-372.
101. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F & Davey P Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009 63, 389-395.
102. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, Debusscher J & Foxman B Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011 52, 23-30.
103. Beerepoot MA, Ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Archives of Internal Medicine* 2011;171(14):1270-8.
104. Cowan CC, Hutchison C, Cole T, Barry SJ, Paul J, Reed NS, et al. A randomised double-blind placebo controlled trial to determine the effect of cranberry juice on decreasing the incidence of urinary symptoms and urinary tract infections in patients undergoing radiotherapy for cancer of the bladder or cervix. *Clinical Oncology* 2012;24(2):e31-8.
105. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.. *Archives of Internal Medicine* 2012;172(13):988-96.

106. Jepson RG¹, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD001321
107. Eells SJ¹, Bharadwa K, McKinnell JA, Miller LG. Recurrent urinary tract infections among women: comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a Markov chain Monte Carlo model. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58(2):147-60.
108. Bohbot JM, 2007. Results of a randomized, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta®. The Gynaecologists and Obstetricians Journal, Special issue from the C.C.D. laboratory. 5pp.
109. Sengupta K, Alluri KV, Golakoti T, Gottumukkala GV, Raavi J, Kotchrlakota L, Sigalan SC, Dey D, Ghosh S and Chatterjee A. A randomized, double-blind, controlled, dose dependent clinical trial to evaluate the efficacy of a proanthocyanidin standardized whole cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) powder on infections of the urinary tract. Current Bioactive Compounds, 2011, 7, 1–8
110. Ochoa-Brust GJ¹, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(7):783-7.
111. 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.
112. http://www.ars.centre.sante.fr/fileadmin/CENTRE/Internet_ARS/Qualite_et_performance/Gestion_du_risque/28/MCS_NUTRITION_EN_EHPAD_document_sur_jus_de_fruits_frais_mai_2011.pdf
113. Programme Priam Prévention des infections en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Consensus formalisé d'experts Juin 2009 Volume XVIII - N° 1 - Février 2010
114. CIRCULAIRE INTERMINISTERIELLE N° DGCS/DGS/2011/377 du 30 septembre 2011 relative à la mise en oeuvre du programme national de prévention des infections dans le secteur médicosocial 2011/2013. Validée par le CNP, le 23 septembre 2011 - Visa CNP 2011-245. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé Ministère des solidarités et de la cohésion sociale
115. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations_sanitaires_Plan_canicule_2014.pdf
116. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.4.html>
117. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale, Michel Cucherat, Faculté de médecine de Lyon-Laennec

118. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Guidelines on urological Infections - European Association of Urology. 2013;:1–106
119. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique>
120. DREES. Les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2007 *Etudes et Résultats* - DREES, 2009. 699.
121. Institut National de la Statistiques et des études économiques (INSEE). Loi n°99-477 du 9 Juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs
122. Amiel Paule et Jouve Alain, « Introduction » *Empan*, 2013/3 n° 91, p. 10-11. DOI : 10.3917/empa.091.0010
123. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Department of General Practice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1): CD001321
124. http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/Bilan_medicalisation_coupes_pathos_EHPAD_vf2.pdf
125. <https://www.kpmg.com/FR/fr/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/Observatoire-EHPAD-2013-KPMG.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Score de fragilité de Fried.

Le score de fragilité de Fried regroupe les cinq critères suivant :

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année,
- Vitesse de marche lente,
- Faible endurance,
- Faiblesse, fatigue,
- Activité physique réduite,

La fragilité étant calculée selon le nombre de critères présents :

- 0 critère : patient non fragile,
- 1 à 2 critères : patient pré-fragile,
- ≥ 3 critères : patient fragile,

Annexe 2 : Analyse nutritionnelle de la baie de canneberge.

(adapté à partir de : B. Arnal, L. Bureau, R. le Jeune La canneberge d'Amérique, propriétés et indications, Phytothérapie, April 2008, Volume 6, Issue 2, pp 129-132)

Tableau 2. Nutriments, minéraux et vitamine/100 g canneberge crue

Protéines : 0,39 g	Vitamine A : 5 ER	Cuivre : 0,058 mg
Lipides : 0,2 g	Vitamine B1 : 0,03 mg	Fer : 0.2 mg
Glucides : 12,6 g	Vitamine B2 : 0,02 mg	Magnésium : 5 mg
Calories : 49 Kcal	Vitamine B3 : 0,1 mg	Manganèse : 0,15 mg
Fibres : 4,2 g	Vitamine B5 : 0,22 mg	Phosphore : 9 mg
Eau : 86,5 g	Vitamine B6 : 0,065 mg	Potassium : 71 mg
Calcium : 7 mg	Vitamine C : 13 mg	Sélénium : 0,6 µg
		Sodium : 1 mg
		Zinc : 0,13 mg

Annexe 3 : Sources alimentaires d'acide ascorbique.

Source végétale	Montant (mg / 100 g)	Source végétale	Montant (mg / 100 g)	Source végétale	Montant (mg / 100 g)
Prune Kakadu	3100	Raisin	10	Papaye	60
Camu Camu	2800	Abricot	10	Fraise	60
Églantier	2000	Prune	10	Orange	50
Acerola	1600	Melon d'eau	10	Citron	40
Argousier	695	Banane	9	Melon, cantaloup	40
Jujube	500	Carotte	9	Chou-fleur	40
Groseillier indienne	445	Avocat	8	Ail	31
Baobab	400	Pometier	8	Pamplemousse	30
Cassis	200	Kaki - frais	7	Framboise	30
Poivron rouge	190	Cerise	7	Canneberge	13
Persil	130	Pêche	7	Mandarine	30
Goyave	100	Pomme	6	Fruit de la passion	30
Kiwis	90	Asperges	6	Épinards	30
Brocoli	90	Betteraves	5	Vert brute de chou	30
Mûroise	80	Cerisier de Virginie	5	Chaux	30

Source animale	Montant (mg / 100 g)	Source animale	Montant (mg / 100 g)
Foie de veau (brut)	36	Foie de Lamb (frit)	12
Foie de boeuf (brut)	31	Surrénales de veau (bruts)	11
Huîtres (bruts)	30	Cœur de l'agneau (rôti)	11
Oeufs de morue (frit)	26	Langue d'agneau (en sauce)	6
Foie de porc (brut)	23	Lait maternel (frais)	4
Cerveau Lamb (bouilli)	17	Lait de chèvre (frais)	2
Foie de poulet (frit)	13	Lait de vache (frais)	2

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

Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires jusqu'en 2011. *Adapté à partir de l'avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires (79). Anses – Saisine n° 2010-SA-0214, le 18 mars 2011.*

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

Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires

jusqu'en 2011. Adapté à partir de l'avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires (79). Anses – Saisine n° 2010-SA-0214, le 18 mars 2011.

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 triméthoprim	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 triméthoprim

Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires jusqu'en 2011. Adapté à partir de l'avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires (79). Anses – Saisine n° 2010-SA-0214, le 18 mars 2011.

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

Annexe 4 : Etudes cliniques évaluant l'effet de la consommation de canneberge sur les infections urinaires jusqu'en 2011. *Adapté à partir de l'avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des effets potentiels de la canneberge dans le champ des infections urinaires communautaires (79). Anses – Saisine n° 2010-SA-0214, le 18 mars 2011.*

AUTEUR : VISADE Fabien

Date de Soutenance : 18 septembre 2014

Titre de la Thèse : Efficacité de la canneberge et de l'acide ascorbique dans la prévention des cystites récidivantes de la femme âgée en EHPAD : revue de la littérature et protocole d'étude

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : gériatrie, gérontologie, médecine générale, infectiologie, urologie

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : Infection urinaire récidivante, Femme âgée, Canneberge, Vitamine C, Prévention

Résumé :

Efficacité de la canneberge et de l'acide ascorbique dans la prévention des cystites récidivantes de la femme âgée en EHPAD : revue de la littérature et protocole d'étude

Contexte : Les infections urinaires sont fréquentes dans la population âgée. Elles peuvent avoir chez ces sujets, notamment fragiles, des conséquences délétères tout comme les traitements antibiotiques utilisés, avec des effets secondaires mais aussi l'acquisition de résistance, qui est un enjeu de santé publique. Nous testons l'hypothèse de l'efficacité de la canneberge et de la vitamine C dans la prévention de la survenue de l'infection urinaire récidivante de la femme âgée au regard du mécanisme d'action de ces molécules et de leur efficacité dans certaines populations.

Méthode : Etude interventionnelle prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, sur une population de 204 résidentes d'EHPAD de l'agglomération lilloise et de la région amiénoise, suivie sur une période de douze mois, et réparties de manière aléatoire dans chacun des quatre groupes thérapeutiques (canneberge, vitamine C, canneberge + vitamine C, témoin). La quantité du principe actif de canneberge et de vitamine C sera délivrée selon les recommandations en vigueur. La positivité de l'examen cyto bactériologique des urines, réalisé devant la suspicion clinique, définira la récurrence d'infection urinaire. L'objectif principal est : l'étude de l'efficacité de la canneberge et/ou de la vitamine C dans la prévention de la survenue des infections urinaires récidivantes de la personne âgée institutionnalisée sur une période d'un an. Les objectifs secondaires sont : le délai de survenue de la première récurrence infectieuse, le nombre de consommations en santé liées à ces infections, l'évaluation de l'observance thérapeutique et des effets secondaires, et enfin l'appréciation de l'effet des compléments sur les bactéries autres qu'Escherichia coli.

Discussion : L'objet de l'étude répond à un problème quotidien rencontré par les équipes soignantes de gériatrie et un problème de santé publique du souhait de la bonne utilisation des antibiotiques. Elle est innovante de part le type de prévention et le terrain de l'étude.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Puisieux

Assesseurs : Monsieur le Professeur Boulanger

Monsieur le Professeur Deplanque

Monsieur le Professeur Lefebvre

Directeur de thèse : Madame le Docteur Yap