



Symposium DIADOM / PHARMATOKA

Infections récidivantes de l'appareil urinaire : Intérêt des Cranberries

Professeur H.BOTTO, Professeur P.DENYS, Professeur A.SOTTO

SIFUD-PP Lille – 03 juin 2010

Infections récidivantes de l'appareil urinaire : Intérêt des Cranberries

Professeur Henry BOTTO
Chef du service de chirurgie urologique
Hôpital Foch, 92150 SURESNES.

Le développement de la résistance des germes urinaires aux antibiotiques conduit d'une part à la contraction de la prescription antibiotique et d'autre part, au développement de produits alternatifs.

La Canneberge américaine ou Cranberry en est l'exemple type. Seul, *Vaccinium Macrocarpon* a été démontré efficace dans la réduction de la récurrence des infections urinaires. Les 2 autres espèces *vaccinium vitis idaea* et *oxycoccus* n'ayant aucune efficacité dans ce domaine.

La Revue de la littérature faite par la Cochrane Library en 2008 confirme l'efficacité de *Vaccinium Macrocarpon* dans la réduction du nombre d'infections urinaires symptomatiques ou non chez la femme. Cette publication renforce la 1^{ère} allégation, donnée à un fruit par l'AFSSA en 2004 : « *Vaccinium Macrocarpon* contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E. coli* sur les parois urinaires ». Le dosage quotidien retenu par l'AFSSA était de 36 mg de PAC par jour mesuré par la méthode de DMAC.

=> Mais il existe 5 méthodes de dosages des PAC donnant des résultats du simple au quintuple.

=> Mais nous sommes dans le domaine du complément alimentaire et la rigueur de la communication est loin d'être celle requise par les médicaments.

=> Dès lors, tout et surtout n'importe quoi est vendu en France sous le label Cranberry en se référant malheureusement à cette allégation de l'AFSSA 2004.

=> Enfin, mettre 36 mg de PAC dans une gélule, c'est bien mais vérifier la bio-activité ainsi obtenue dans les urines, c'est mieux (par mesure de l'anti-adhésion exercée par les urines contenant les PAC sur E.Coli).

Aujourd'hui, seuls nos hôtes DiaDom et Pharmatoka ont réalisé ces études autour de leur produit Urell/Coliflush.

Enfin, la réglementation Européenne se développant graduellement, l'étude scientifique de ces produits va s'imposer à tous (pharmacocinétique, dosages rigoureux, mesure de la bio-activité dans les urines, formulation précise des produits) permettant enfin de séparer le bon grain de l'ivraie au plus grand bénéfice des malades et de la Société.

Les fondements scientifiques de l'activité des cranberries

Professeur Albert SOTTO
Chef du service des maladies infectieuses et tropicales
CHU Caremeau, 30029 Nîmes

Albert Sotto^{1,2} et Jean Philippe Lavigne^{2,3}

¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, ²Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Parasitologie, CHU Nîmes, ³Inserm ESPRI 26, UFR de Médecine Montpellier-Nîmes

Seule la canneberge américaine ou Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), petit fruit rouge foncé arrondi à la saveur légèrement acide et astringente en raison de sa haute teneur en polyphénols, a été explorée pour ses applications en pratique urologique. Si elle est composée majoritairement d'eau (80%) puis de carbohydrates (10 %), elle contient également d'autres composants dont des antioxydants tels les flavonoïdes et les anthocyanines. Si la Cranberry est connue depuis de nombreuses années pour son rôle préventif des infections urinaires, les mécanismes exacts de son action n'ont été que plus récemment décrits. L'action majeure de la Cranberry réside dans une interaction entre *Escherichia coli* (bactérie la plus fréquemment isolée au cours des infections urinaires) et la surface de l'urothélium. Ainsi, la Cranberry (*V. macrocarpon*) inhibe la synthèse des P-fimbriae, adhésines permettant l'ancrage d'*E. Coli* à l'urothélium, provoque une élongation du corps cellulaire de la bactérie ainsi qu'un décalage dans la distribution des potentiels électriques de la surface bactérienne [1, 2, 3]. Ces propriétés sont liées à la présence au sein de la Cranberry de proanthocyanidines (PAC) de type A qui se fixent sur les adhésines et possèdent donc une activité antiadhésive [4, 5].

Des cultures de différentes souches d'*E. Coli* dans des urines recueillies chez des volontaires saines ayant absorbé différents régimes contenant soit de la Cranberry, soit du placebo, soit les deux et testées pour leurs capacités adhésives vis-à-vis de lignées de cellules urothéliales T24 ont montré un effet antiadhésif de la Cranberry quel que soit le phénotype de résistance des souches bactériennes et quelles que soient leurs capacités d'adhésion [6]. Ainsi, si l'effet antiadhésif est majeur sur P fimbriae il est également présent vis-à-vis d'autres adhésines présentes à la surface d'*E. Coli*. Ces données ont été confirmées sur un modèle de virulence in vivo utilisant le nématode *Caenorhabditis elegans*, constatant une relation inversement proportionnelle entre la concentration de PAC du milieu et la virulence d'*E. Coli* [7]. Il a

également été montré un pic d'activité antiadhésive de l'urine contenant des PAC, 6 heures après l'ingestion de la Cranberry, avec une activité résiduelle à la 24ème heure pour une dose d'au moins 36 mg de PAC qui correspond a priori à la dose minimale efficace et une couverture complète du nycthémère pour une dose de 72 mg [7].

Ainsi, l'émergence de la multi résistance chez E. coli, principale bactérie responsable des infections urinaires, encourage à développer de nouvelles stratégies anti-infectieuses. La Cranberry, par l'intermédiaire de ses propriétés antiadhésives et ses capacités d'activité sur un large panel d'E. Coli semble un piste prometteuse dans ce domaine.

1. Liu Y et al. *Biotechnol Bioeng* 2006;93:297–305.
2. Ahuja S et al. *J Urol* 1998;159:559–62.
3. Habash MB et al. *Colloid Surf B* 2000;19:13–7.
4. Zafriri D et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33: 92–8.
5. Foo L et al. *Phytochemistry* 2000;54:173–81
6. Lavigne JP et al. *Clin Microbiol Infect* 2008 ;14 :350-5.
7. Howell et al. *BMC Infectious Diseases* 2010, **10**:94

Effet de la canneberge chez les patients neurologiques

Professeur Pierre DENYS
Service de Médecine Physique et Réadaptation
Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches

Les infections urinaires sont au premier plan des complications rencontrées par les patients souffrant de troubles urinaires d'origine spinale traumatique ou médicale. Depuis les débuts de la neuro-urologie la maîtrise du risque infectieux est une préoccupation majeure des cliniciens prenant en charge ces patients. C'est d'ailleurs pour maîtriser ce risque que l'auto sondage a été décrit chez les sclérosés en plaques. Malgré l'amélioration des prises en charge médicales ou chirurgicales au cours des trente dernières années, les infections urinaires posent de nombreux problèmes. Si on admet d'un point de vue pragmatique qu'elles sont définies par une association de symptômes, d'une bactériurie et d'une réponse tissulaire à l'infection. Les critères exacts biologiques ou cliniques de l'infection urinaire restent à définir. En effet les signes cliniques de l'infection chez le patient neurologique sont non spécifiques et peuvent être rencontrés face à n'importe quelle stimulation nociceptive sous lésionnelle comme par exemple une escarre, un fécalome.... L'interrogatoire seul du patient surestime considérablement le diagnostique d'infection. Enfin les critères biologiques comme les valeurs considérées comme significatives de bactériurie et de leucocyturie restent à définir. Tous ces éléments rendent compte de l'extrême difficulté de la recherche clinique dans ce domaine quelque soit l'intervention étudiée ce d'autant plus que la population est hétérogène sur de nombreux critères (mode mictionnel, sensibilité vésicale, contrôle de l'hyperactivité vésicale)

=> Dès lors, tout et surtout n'importe quoi est vendu en France sous le label Cranberry en se référant malheureusement à cette allégation de l'AFSSA 2004.

=> Enfin, mettre 36 mg de PAC dans une gélule, c'est bien mais vérifier la bio-activité ainsi obtenue dans les urines, c'est mieux (par mesure de l'anti-adhésion exercée par les urines contenant les PAC sur E.Coli).

Aujourd'hui, seuls nos hôtes DiaDom et Pharmatoka ont réalisé ces études autour de leur produit Urell/Coliflush.

Enfin, la réglementation Européenne se développant graduellement, l'étude scientifique de ces produits va s'imposer à tous (pharmacocinétique, dosages rigoureux, mesure de la bio-activité dans les urines, formulation précise des produits) permettant enfin de séparer le bon grain de l'ivraie au plus grand bénéfice des malades et de la Société.

Les fondements scientifiques de l'activité des cranberries

Professeur Albert SOTTO
Chef du service des maladies infectieuses et tropicales
CHU Caremeau, 30029 Nîmes

Albert Sotto^{1,2} et Jean Philippe Lavigne^{2,3}

¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, ²Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Parasitologie, CHU Nîmes, ³Inserm ESPRI 26, UFR de Médecine Montpellier-Nîmes

Seule la canneberge américaine ou Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), petit fruit rouge foncé arrondi à la saveur légèrement acide et astringente en raison de sa haute teneur en polyphénols, a été explorée pour ses applications en pratique urologique. Si elle est composée majoritairement d'eau (80%) puis de carbohydrates (10 %), elle contient également d'autres composants dont des antioxydants tels les flavonoïdes et les anthocyanines. Si la Cranberry est connue depuis de nombreuses années pour son rôle préventif des infections urinaires, les mécanismes exacts de son action n'ont été que plus récemment décrits. L'action majeure de la Cranberry réside dans une interaction entre *Escherichia coli* (bactérie la plus fréquemment isolée au cours des infections urinaires) et la surface de l'urothélium. Ainsi, la Cranberry (*V. macrocarpon*) inhibe la synthèse des P-fimbriae, adhésines permettant l'ancrage d'*E. Coli* à l'urothélium, provoque une élongation du corps cellulaire de la bactérie ainsi qu'un décalage dans la distribution des potentiels électriques de la surface bactérienne [1, 2, 3]. Ces propriétés sont liées à la présence au sein de la Cranberry de proanthocyanidines (PAC) de type A qui se fixent sur les adhésines et possèdent donc une activité antiadhésive [4, 5].

Des cultures de différentes souches d'*E. Coli* dans des urines recueillies chez des volontaires saines ayant absorbé différents régimes contenant soit de la Cranberry, soit du placebo, soit les deux et testées pour leurs capacités adhésives vis-à-vis de lignées de cellules urothéliales T24 ont montré un effet antiadhésif de la Cranberry quel que soit le phénotype de résistance des souches bactériennes et quelles que soient leurs capacités d'adhésion [6]. Ainsi, si l'effet antiadhésif est majeur sur P fimbriae il est également présent vis-à-vis d'autres adhésines présentes à la surface d'*E. Coli*. Ces données ont été confirmées sur un modèle de virulence in vivo utilisant le nématode *Caenorhabditis elegans*, constatant une relation inversement proportionnelle entre la concentration de PAC du milieu et la virulence d'*E. Coli* [7]. Il a