

Prévention des cystites récidivantes de la femme : étude en double aveugle contre placebo d'un extrait d'*Hibiscus sabdariffa* L.

Prevention of recurrent cystitis in women: double-blind, placebo-controlled study of Hibiscus sabdariffa L. extract

F.A. Allaert*

Selon la définition qui figure dans les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [1], une cystite est considérée comme récidivante si 4 épisodes de cystite aiguë simple sont survenus sur une période de 12 mois (2). Une récurrence surviendrait chez environ 20 à 30 % des patientes ayant présenté une cystite aiguë (3). En France, 10 à 15 % des femmes présenteraient des cystites récidivantes, soit 3 à 5 millions de femmes selon le dernier recensement (4).

Les recommandations de l'Afssaps sur le diagnostic et l'antibiothérapie des infections urinaires de l'adulte (1) soulignent le risque de résistance, conséquence de la grande fréquence des infections et du recours à l'antibiothérapie. En particulier, *Escherichia coli*, germe à l'origine de 70 à 95 % des cystites (2), est aujourd'hui résistant à l'amoxicilline dans 40 à 50 % des cas (5-8), à l'association amoxicilline + acide clavulanique dans 20 à 30 % des cas (6), au sulfaméthoxazole-triméthoprime dans 20 % des cas (9) et aux quinolones de première génération (acide nalidixique) dans 10 à 15 % des cas [10]. Même si *E. coli* reste très sensible à la nitrofurantoïne et à la fosfomycine trométamol, cette augmentation des résistances est préoccupante, en particulier dans les cystites récidivantes au cours desquelles sont fréquemment prescrites des antibiothérapies à répétition, voire des antibioprophylaxies (2).

Face à ces risques de sélection de germes résistants, l'Afssaps recommande d'évaluer d'autres méthodes prophylactiques. Les compléments alimentaires issus de plantes ou de fruits, comme la canneberge, pourraient en faire partie, sous réserve que leur effet prophylactique soit étayé par des études de niveau A, en particulier en double aveugle contre placebo (11). Plusieurs études préliminaires ont permis de valider l'intérêt des extraits de calices séchés d'*Hibiscus sabdariffa* (HS) dans le traitement et la prévention des cystites récidivantes. In vitro, les extraits de HS, riches en anthocyanes, et leur formes glycosylées, notamment sambubiosides, proanthocyanidines et flavonoïdes, inhibent le développement des colonies d'*E. coli* et de *Candida albicans*, non seulement en boîte de Petri mais également en culture dans des milieux liquides (12). De même, la biodisponibilité urinaire des composants des extraits de HS a pu être mise en évidence chez le rat. Des analyses par chromatographie en phase liquide à haute performance, réalisées sur les urines lyophilisées de rats ayant reçu une alimentation supplémentée en extraits de calices d'hibiscus, ont montré une excrétion des composés phénoliques anthocyaniques, flavonoïdes et d'acides phénoliques caractéristiques de l'extrait, avec un profil identique à celui de l'extrait ingéré. L'ensemble des résultats de ces

* Chaire d'évaluation des allégations de santé Ceren ESC et Cen Nutriment, Dijon.

Résumé

L'objectif de cet essai thérapeutique contrôlé et randomisé en double aveugle était d'évaluer l'efficacité clinique d'un extrait d'*Hibiscus sabdariffa* L. (HS) dans la prophylaxie des récurrences de cystite.

Quarante femmes âgées en moyenne de 37 ans \pm 11 ans ont été incluses dans l'étude ; 18 d'entre elles ont reçu un placebo et 22 un extrait de HS. Le nombre moyen d'infections urinaires (IU) au cours des trois mois précédant l'inclusion était de $2,00 \pm 0,97$ dans le groupe placebo et de $2,36 \pm 1,40$ dans le groupe HS (NS). La fréquence des IU passait respectivement, dans le groupe placebo versus le groupe HS, à $1,61 \pm 2,52$ versus $1,05 \pm 1,09$ (non significatif) à la fin du 1^{er} trimestre, puis à $0,89 \pm 1,32$ versus $0,25 \pm 0,55$ ($p < 0,001$) à la fin du 2^e trimestre d'étude.

Les données issues de cette étude sur les effets de HS dans la prévention des cystites à répétition constituent un apport dans l'élaboration de solutions non antibiotiques dans le cadre de leur prophylaxie.

études in vitro et chez l'animal justifiait le passage à des études de phase III pour objectiver l'intérêt de ces extraits chez l'homme.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique d'un extrait de HS dans la prophylaxie des récurrences de cystite.

Patients et méthodes

Le but de cet essai thérapeutique contrôlé, randomisé en double aveugle, dont le promoteur est Burgundy Botanical Extracts (Reyssouze, France) était d'évaluer la différence d'efficacité entre un extrait de HS et un placebo sur la réduction du nombre d'infections urinaires. Le critère principal de jugement était le nombre d'épisodes symptomatiques de cystite. Les critères secondaires d'évaluation étaient l'appréciation du confort urinaire, évaluée sur une échelle numérique en 7 points (de "aucune gêne" à "gêne permanente"), l'efficacité perçue des produits par les femmes sur une échelle de Likert en 5 points (de "pas du tout efficace" à "vraiment très efficace") et leur tolérance. Seules des femmes âgées de 18 à 55 ans pouvaient être incluses ; elles devaient avoir présenté au moins 4 épisodes d'infection urinaire au cours de l'année passée, souffrir, lors de l'inclusion, d'un inconfort urinaire et donner par écrit leur consentement libre et éclairé à leur participation à l'étude. Les femmes qui présentaient des antécédents connus d'allergies ou d'intolérances alimentaires, enceintes ou sans contraception efficace, de même que celles présentant des affections graves ne pouvaient être incluses.

Les patientes étaient revues à 3 mois (J84) et à 6 mois (J168). Un carnet de suivi quotidien permettait de recueillir la survenue de gênes urinaires et de tout épisode d'infection urinaire au cours des 6 mois de suivi. Le traitement à l'essai était un extrait de HS à la posologie de 2 gélules par jour. Les gélules de placebo étaient identiques, mais ne comportaient qu'un excipient. L'étude était monocentrique et a été réalisée dans les locaux de la société Proclaim, où les patientes étaient examinées par un médecin et incluses selon l'ordre prévu par la liste de randomisation. Les règles d'hygiène de vie visant à la

prophylaxie des infections urinaires, notamment celles relatives à la nécessité d'une bonne hydratation, étaient préconisées à l'ensemble des femmes. Il était également demandé aux patientes de ne pas prendre de traitement antibiotique visant à la prophylaxie des infections urinaires tout au long des 6 mois de suivi, et celles présentant cette déviation au protocole devaient être exclues. Les résultats sont présentés par moyenne et écart type pour les variables quantitatives, et par effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Les comparaisons sont conduites respectivement par des tests d'ANOVA (ANalysis Of VAriance) et des tests du Khi-2 au seuil $\alpha = 0,05$.

Résultats

Quarante femmes âgées en moyenne de 37 ans \pm 11 ans (extrêmes : 18-55 ans) ont été incluses dans l'étude. Par randomisation, 18 d'entre elles ont reçu un placebo et 22 un extrait de HS, et toutes ont participé à l'étude jusqu'à son terme. Deux femmes du groupe HS ont pris, l'une, du Cysrégul® (Arkopharma), l'autre, des extraits de canneberge. Elles n'ont donc pas été prises en compte dans la comptabilisation du nombre d'infections urinaires survenues au cours de l'étude.

Évolution de l'incidence des infections urinaires et de l'inconfort des patientes

Le nombre moyen d'infections urinaires au cours des trois mois précédant l'inclusion était de $2,00 \pm 0,97$ dans le groupe placebo et de $2,36 \pm 1,40$ dans le groupe HS (non significatif). Leurs fréquences se réduisaient respectivement, pour les groupes placebo et HS, à $1,61 \pm 2,52$ versus $1,05 \pm 1,09$ au cours du premier trimestre, puis à $0,89 \pm 1,32$ versus $0,25 \pm 0,55$ ($p < 0,001$) au cours du 2^e trimestre, d'étude (tableau). Par rapport au nombre d'épisodes survenus au cours des 3 mois précédant l'inclusion, la réduction de la fréquence des infections urinaires, au terme du 2^e trimestre de traitement, était de $-1,11$ (soit -56%) dans le groupe placebo versus $-2,11$ (soit -89%) dans le groupe HS ($p < 0,01$)

Mots-clés

Cystites

Infections urinaires

Hibiscus sabdariffa

Summary

The main objective of this controlled randomized double-blind study was to evaluate the efficacy of an extract of *Hibiscus sabdariffa* (HS) versus placebo on occurrence of cystitis episodes.

Forty women aged 37 ± 11 years were included, 18 of whom were assigned to the placebo group and 22 to the HS group. The average number of urinary tract infections (UTI) occurring during the three months preceding the study was 2.00 ± 1.09 in the placebo group and 2.36 ± 1.4 in the HS group (NS). Incidence declined respectively to 1.61 ± 2.52 and to 1.05 ± 1.09 during the first trimester and then to 0.89 ± 1.32 and to 0.25 ± 0.55 during the second trimester ($p < 0.001$).

HS may represent an alternative to systematic antibioprophyly.

Keywords

Cystitis

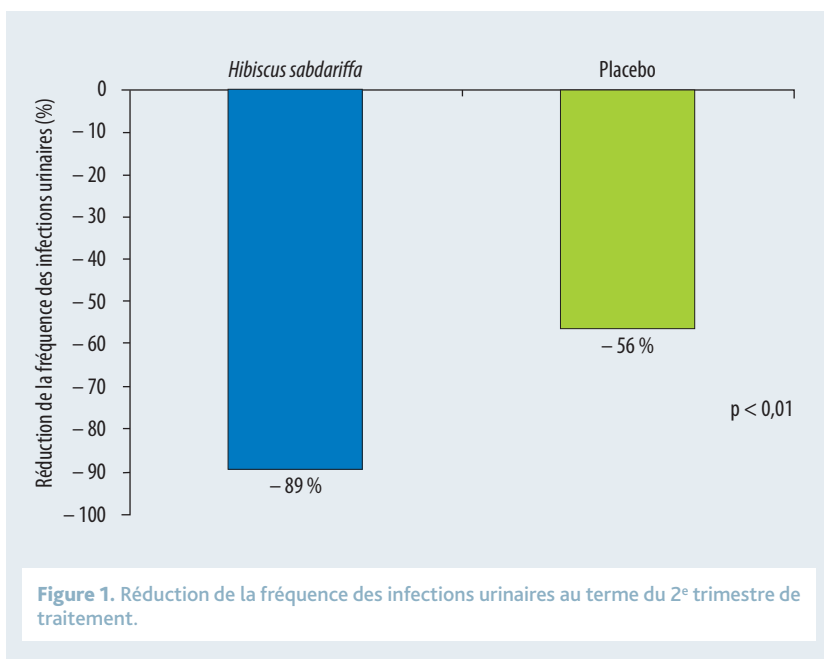
Urinary tract infections

Hibiscus sabdariffa

Tableau. Évolution de l'incidence des infections urinaires.

	HS	Placebo	p
Avant l'inclusion	2,36 ± 1,40	2,00 ± 0,97	NS*
M3	1,05 ± 1,09	1,61 ± 2,52	NS*
M6	0,25 ± 0,55	0,89 ± 1,32	0,0001

* NS : non significatif.



[figure 1]. Sur l'ensemble des 6 mois d'étude, la réduction de l'incidence des infections urinaires était respectivement de -0,75 (soit 38 %) versus -1,81 (soit 77 %, p < 0,02). Une réduction de l'inconfort urinaire était perçue par les patientes, mais sans différence significative entre les 2 groupes de traitement, avec une diminution du score d'inconfort de 2,72 ± 1,90 à 1,83 ± 0,71 dans le groupe placebo et de 2,91 ± 1,97 à 1,90 ± 1,16 dans le groupe HS au 6^e mois.

Perception de l'efficacité par les médecins

Le médecin jugeait de l'efficacité des produits en fonction du nombre d'infections urinaires observées au cours de chaque période et en fonction des déclarations des personnes au cours de l'entretien. Le pourcentage de patientes pour lesquelles le médecin a jugé le traitement efficace était de 22 % dans le groupe placebo et de 68 % dans le groupe HS (p < 0,05) [figure 2].

Évaluation de la tolérance

Au cours du premier trimestre, 3 patientes du groupe HS (13,6 %) ont présenté des événements indésirables de grade I ou II : épigastralgie, vertiges et ballonnements ; aucun n'a entraîné un arrêt du traitement et tous ont disparu spontanément. Dans le groupe placebo, 1 patiente (5,5 %) a éprouvé des lourdeurs digestives qui, de la même manière, n'ont pas suscité un arrêt de traitement et se sont amendées spontanément. Les fréquences de survenue et les niveaux de gravité de ces événements indésirables sont comparables dans les deux groupes.

Discussion

Cette étude s'inscrit dans le cadre imposé par le règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 relatif aux allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, règlement qui oblige désormais tous les producteurs de compléments alimentaires à apporter la preuve scientifique de leurs allégations de santé (11). Les résultats de cette étude sont intéressants mais suscitent des réflexions quant à la méthode, au mode d'action des extraits de HS et à leur position comme alternative aux antibioprophyaxies.

Méthodologie

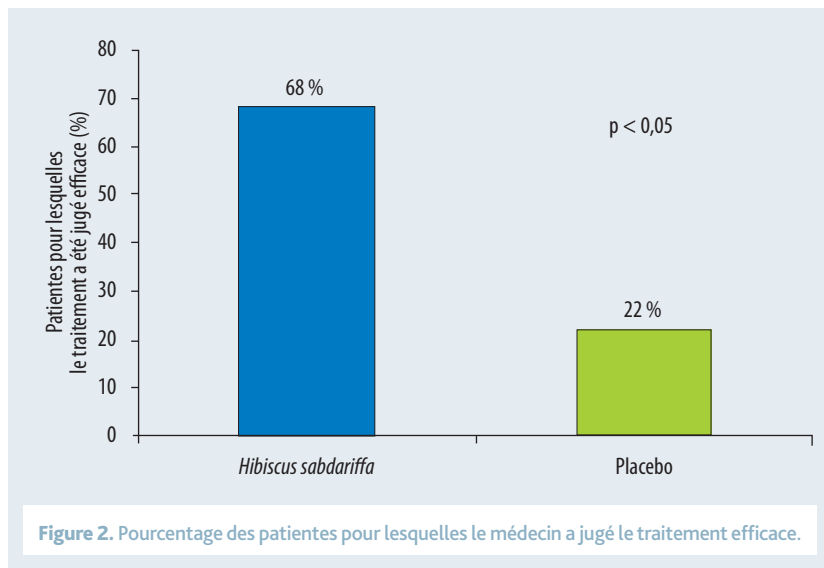
Sur le plan méthodologique, il convient de souligner que cette étude, par le choix d'un mode d'expérimentation randomisé en double aveugle contre placebo, a tenté de satisfaire aux mêmes exigences méthodologiques que celles imposées pour les médicaments afin d'obtenir un niveau de preuve A selon la classification de la Haute Autorité de santé (HAS). S'agissant d'une première tentative à ce niveau d'exigence, elle comporte des faiblesses méthodologiques importantes.

La principale critique qui peut lui être adressée concerne le faible nombre de patientes incluses et l'absence de calculs statistiques étayant le nombre nécessaire de sujets à inclure pour mettre en évidence une différence statistiquement significative, avec un risque alpha et un risque bêta donnés. Par ailleurs, les facteurs confondants potentiels (nombre de rapports sexuels, apport hydrique, comorbidité, prise de médicaments, etc.) n'ont pas été évalués, et on ne sait pas si les deux groupes sont comparables.

de ce point de vue. La prise d'antibiotiques pour des infections autres qu'urinaires n'est pas évaluée. Enfin, il n'y a pas de documentation systématique sur les infections urinaires détectées par examen cytot bactériologique des urines (ECBU) : les infections urinaires n'ont donc pas été prouvées microbiologiquement, et les bactéries qui en sont à l'origine n'ont pas été isolées. Il n'a donc pas été possible d'objectiver si ces bactéries étaient conformes aux germes habituels ou si elles résultaient d'une sélection particulière ce qui n'était toutefois pas l'objectif de l'étude, qui portait sur la démonstration de l'efficacité clinique de l'extrait de HS. Des études complémentaires pourront être ultérieurement conduites sur ce thème si une prophylaxie des infections urinaires avec ce produit se développe à grande échelle.

À la décharge des auteurs de l'étude, il convient de souligner l'ambiguïté de certains aspects du règlement qui encadre l'évaluation des compléments alimentaires. Le Règlement européen et l'Agence européenne prévoient que les fabricants pourront alléguer – preuve à l'appui – la diminution par tel complément de l'un des facteurs de risque d'une maladie, mais pas de la fréquence de celle-ci (11). Il était donc difficile de s'avancer trop loin dans des critères d'évaluation bactériologique qui auraient pu être perçus comme trop proches de ceux du médicament, et ce d'autant plus que les recommandations de l'Afssaps ne prévoient pas la réalisation d'un ECBU systématique avant la prescription d'une antibiothérapie à chaque épisode (1). On peut souhaiter, dans un futur proche, que l'application de la réglementation relative aux allégations de santé des compléments alimentaires évolue, avec la prise en compte des mêmes critères objectifs que pour les médicaments, du moins dans le domaine de l'inféctiologie où la notion très floue de "diminution d'un facteur de risque" a du mal à s'appliquer.

Sur le plan clinique, les résultats montrent l'efficacité des extraits de HS sur la fréquence de survenue des infections urinaires, confirmant ainsi leur intérêt dans le domaine de la prophylaxie. Cette démonstration, fondée sur une évaluation seulement clinique, est de nature à permettre à ces extraits de HS d'être intégrés dans les recommandations sur la prophylaxie non antibiotique des infections urinaires, comme l'ont été les extraits de canneberge (1). Leur composition en produits actifs comporte d'ailleurs de nombreux éléments communs, en particulier des anthocyanides et des proanthocyanidines (13, 14) qui ont démontré leur action *in vitro*, notamment sur l'adhésion cellulaire de *E. coli* aux parois vésicales.



Mode d'action

Les résultats de cette étude clinique tendent à valider l'hypothèse initiale de l'intérêt des extraits de calices séchés de HS dans la prévention des pathologies urinaires récurrentes du type cystite. L'efficacité des extraits de calices de HS dans les cystites récidivantes semble découler de la combinaison de différents facteurs.

En premier lieu, la présence de composés phénoliques dans l'extrait de HS expliquerait l'inhibition de la croissance de *E. coli* et de *C. albicans*, tant en milieu solide qu'en milieu liquide (12). Des réductions de 8 log sur *E. coli* et de 5 log sur *C. albicans* ont été objectivées en 24 heures, à une concentration compatible avec celle correspondant à l'ingestion d'une quantité usuelle de calices (12).

En second lieu, il existe une bonne biodisponibilité des composés traceurs phénoliques de l'espèce botanique, plus précisément les dérivés flavonoïdes, anthocyaniques sambubiosides, et acides phénoliques, décrits comme responsables de l'effet inhibiteur des flores microbiennes (12). Cette biodisponibilité au niveau urinaire a été démontrée 2 heures après ingestion. Elle suggère que le franchissement des barrières intestinales et rénales permettant aux composés d'atteindre la lumière de la vessie, est compatible avec le temps de contact nécessaire pour une action *in situ*, par rapport à la fréquence et au volume des mictions qui suscitent une dilution rapide au sein du tractus urinaire.

L'action antibactérienne des extraits de HS s'exprime également par d'autres mécanismes. L'action de l'acide protocatéchique, contenu dans les extraits

de HS, doit être soulignée en raison de son effet antibactérien (12-15). Il existe également un effet inhibiteur sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, de *Klebsiella pneumoniae*, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* (16).

Une alternative à l'antibioprophylaxie ?

La question du traitement préventif se pose dans les infections urinaires récidivantes. Différentes stratégies fondées sur une antibioprophyllaxie ont été proposées, mais aucune molécule n'a d'AMM spécifique pour cette indication. La méta-analyse publiée par X. Albert et al. (18) a évalué l'efficacité et la tolérance d'une antibioprophyllaxie chez la femme, en l'absence de grossesse, à partir de 19 études. L'antibioprophyllaxie était comparée à un placebo dans 10 études. Deux antibiotiques différents étaient comparés dans 6 études, et 2 études comparaient la même molécule administrée selon des schémas thérapeutiques différents. Une étude comparait antibiotique et mesures non médicamenteuses.

Sur la base de ces résultats, l'Afssaps a conclu qu'une antibioprophyllaxie permettait une diminution des récurrences cliniques et microbiologiques par rapport au placebo, au prix d'une fréquence élevée (parfois supérieure à 20 %) d'effets indésirables (nausées, allergie, candidose vaginale), mais également d'un risque de sélection de germes résistants (1). Les

fluoroquinolones et les céphalosporines ne peuvent d'ailleurs pas être recommandées en prophylaxie, en raison du risque de sélection de résistances acquises, alors que ces classes d'antibiotiques sont particulièrement précieuses pour le traitement curatif des infections urinaires sévères.

Face à cette situation, l'Afssaps recommande d'étudier la prise en charge alternative, en indiquant que les proanthocyanidines pourraient être intéressants dans les infections urinaires récidivantes de la femme, et permettraient de diminuer la consommation d'antibiotiques. En effet, s'ils ne remplacent pas le traitement antibiotique de la cystite, ils éviteraient, en prévenant les récurrences, des antibiothérapies à répétition. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité clinique à plus grande échelle, mais aussi pour préciser leur efficacité microbiologique et évaluer leurs effets indésirables à court et à long terme. Il reste également à identifier la dose et la forme pharmaceutique optimales, et à évaluer l'observance au long cours des différentes présentations.

Conclusion

Les données issues de cette étude sur les effets de HS dans la prévention des cystites à répétition constituent un apport à l'élaboration d'une alternative non antibiotique à leur prophylaxie. ■

Références bibliographiques

1. Afssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte – Recommandations de bonne pratique, juin 2008 (pdf à télécharger sur : www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique).
2. Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005;7:11-7.
3. Caron F. Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires. *Rev Prat* 2003;53:1760-9.
4. Recensement Insee 2005, www.insee.fr
5. Conseil scientifique de l'ONERBA. Données de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). *Med Mal Infect* 2005;35:155-69.
6. Soussy CJ, Cavallo JD, Courcol R, Drugeon H, Fabre R, Jarlier V. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999 : résultats d'une enquête multicentrique française. *Med Mal Infect* 2000;30:650-6.
7. Lepelletier D, Caroff N, Reynaud A, Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Infect Dis* 1999;29:548-52.
8. Henquell C, Sirot D, Chanal C, De Champs C, Chatron P, Lafeuille B. Frequency of inhibitor-resistant TEM β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections in France. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:707-14.
9. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
10. Garau J, Xercavinsd M, Rodriguez-Carballeira M et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
11. Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.
12. UTirose™: a natural answer to urinary tract infections issues. Brochure produit, RSO-002/1, certifié par Bureau Veritas.
13. Ali BH, Al Wabel N, Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa L.*: a review. *Phytother Res* 2005;19:369-75.
14. Frank T, Janssen M, Netzel M et al. Pharmacokinetics of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of *Hibiscus sabdariffa L.* extract. *J Clin Pharmacol* 2005;45:203-10.
15. Babatunde FE, Mokofo ALE. Performance of Roselle (*Hibiscus sabdariffa L.*) as influenced by irrigation schedules. *Pakistan Journal of Nutrition* 2006;5:363-7.
16. Mounissamy VM, Karimani S, Gunasegaran R. Antibacterial activity of gossypetin isolated from *Hibiscus sabdariffa*. *The Antiseptic* 2002;99:81-2.
17. Liu KS, Tsao SM., Yin MC. In vitro antibacterial activity of roselle calyx and protocatechuic acid. *Phytother Res* 2005;19:942-5.
18. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001209.