

## Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) et infections urinaires : étude et revue de la littérature ☆

## Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature

J.-P. Lavigne<sup>a,b,\*</sup>, G. Bourg<sup>a</sup>, H. Botto<sup>c</sup>, A. Sotto<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut national de la santé et de la recherche médicale, ESPRI 26, université de Montpellier-I, UFR de médecine, avenue Kennedy, CS83021, 30908 Nîmes cedex 02, France

<sup>b</sup> Laboratoire de bactériologie, de virologie et de parasitologie, CHU de Nîmes, groupe hospitalo-universitaire de Carêmeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 09, France

<sup>c</sup> Service d'urologie, hôpital Foch, Suresnes, France

Reçu le 25 juin 2007 ; accepté le 3 juillet 2007

Disponible sur internet le 01 octobre 2007

### Résumé

De nombreuses études actuelles se focalisent sur la cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) du fait de son effet bénéfique observé dans la prévention des infections urinaires. Parmi les composants de la cranberry (*V. macrocarpon*), ce sont les proanthocyanidines (PAC) qui sont à l'origine de l'activité d'anti-adhérence des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes sur les cellules urothéliales. Ces PAC agissent en inhibant la synthèse des P-fimbriae et en déformant le corps cellulaire de la bactérie. L'intérêt de la cranberry (*V. macrocarpon*) réside essentiellement par son activité sur tous les *E. coli* que les souches soient sensibles ou résistantes. Cet article a pour but de présenter les dernières avancées dans la connaissance des effets anti-adhérentiels de la cranberry (*V. macrocarpon*).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) have long been the focus of interest for their beneficial effects in preventing urinary tract infections. Among cranberry compounds, a group of proanthocyanidins (PACs) with A-type linkages were isolated which exhibit bacterial anti-adhesion activity against uropathogenic *Escherichia coli* strains. These PAC inhibit P-fimbriae synthesis and induce a bacterial deformation. This activity was demonstrated on both antibiotic susceptible and resistant bacteria. This review focused on the last discoveries in the knowledge of cranberry effects.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Anti-adhérence ; Cranberry ; *Escherichia coli* ; *Vaccinium macrocarpon* ; Virulence bactérienne

**Keywords:** Anti-adhesion; Cranberry; *Escherichia coli*; Bacterial virulence; *Vaccinium macrocarpon*

☆ Ce travail a été présenté en partie à la 26<sup>e</sup> réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI), Paris, France, décembre 2006 (résumé 383).

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jean-philippe.lavigne@univ-montp1.fr](mailto:jean-philippe.lavigne@univ-montp1.fr) (J.-P. Lavigne).

## 1. *Vaccinium macrocarpon*

La canneberge est un petit fruit rouge foncé arrondi, à chair ferme et croquante ayant une saveur fruitée légèrement acide et astringente du fait d'une haute teneur en tanins (polyphénols). Plus grande que sa cousine l'airelle, elle mesure 1 à 2 cm de diamètre environ. Seule la canneberge américaine ou cranberry a été étudiée pour ses propriétés biologiques utilisables en pratique clinique (urologie). Elle est originaire d'Amérique du Nord et fait partie de la famille des *Ericaceae*. Ses autres dénominations sont l'airelle à gros fruits, l'airelle des marais et son nom latin est *Vaccinium macrocarpon*. Aujourd'hui, elle est cultivée industriellement dans des cannebergières, terrains aménagés qui, à l'image des rizières, peuvent être inondés pour la culture et surtout pour la récolte qui a lieu par flottaison des baies. La cranberry (*V. macrocarpon*) contient environ 80 % d'eau et 10 % de carbohydrates [1]. Parmi les autres constituants, sont identifiés des antioxydants tels les flavonoïdes, les anthocyanines (pigments naturels donnant la couleur à la cranberry), les catéchines, mais aussi des triterpénoïdes, des acides organiques (acide citrique, malique, quinique, benzoïque, glucuronique...) et un faible taux d'acide ascorbique [1]. À partir de la cranberry (*V. macrocarpon*), ont été produits des boissons (jus), des compléments alimentaires, des sauces, des concentrés notamment des poudres sèches sous forme de gélules.

En fait, depuis de très nombreuses années, la cranberry (*V. macrocarpon*) est connue pour ses propriétés de prévention des infections urinaires. Ce n'est que récemment que des recherches ont été menées sur le mode d'action et les effets de cette baie. Cette revue a pour but de décrire les données actuelles concernant la cranberry (*V. macrocarpon*) et notamment des résultats *in vitro* obtenus à partir de gélules commerciales.

## 2. Effet d'anti-adhésion de la cranberry (*V. macrocarpon*)

L'adhérence des bactéries à l'uroépithélium est la première étape dans la pathogénicité des infections urinaires suivie par la multiplication bactérienne et la colonisation du tractus urinaire [2]. L'adhérence va permettre notamment aux *Escherichia coli* de remonter via l'urètre dans la vessie en évitant leur élimination par le flux urinaire. Pour permettre cette adhésion, les bactéries ont des prolongements appelés fimbriae ou adhésines. De nature protéique, ces adhésines sont spécifiques, se liant aux récepteurs hydrocarbonés correspondants à la surface des cellules uroépithéliales [3].

Chez *E. coli*, deux types de fimbriae sont essentiellement identifiés ; morphologiquement identiques, ils adhèrent à des récepteurs différents :

- les pili de type 1 qui ont pour récepteur le D-mannose ; pratiquement toutes les souches d'*E. coli* (uropathogènes ou non) peuvent exprimer ces pili qui sont dites « mannose-sensibles » ;
- les P-fimbriae qui se lient aux récepteurs polysaccharidiques ( $\alpha$ -Gal(1-4) $\beta$ -Gal) et sont présents uniquement dans les sou-

ches responsables de cystites et/ou de pyélonéphrites ; ces souches sont dites « mannose-résistants » [4].

Les autres fimbriae (notamment Sfa, F1C, F17, Afa, Dr, F1845) sont présents dans moins de 20 % des souches d'*E. coli* uropathogènes.

En 1984, Sobota a été le premier à suggérer que les bénéfices apportés par la consommation de jus de cranberry (*V. macrocarpon*) pouvaient être dus à sa capacité à inhiber l'adhérence des bactéries [5]. Sobota a démontré que les cocktails contenant du jus de cranberry (*V. macrocarpon*) réduisaient significativement l'adhérence des souches d'*E. coli* isolées chez des patients ayant eu une infection urinaire (plus de 75 % de réduction). Cet effet était visualisé une à trois heures après l'absorption d'environ 450 ml de jus de cranberry [6]. Depuis, d'autres études ont confirmé que l'efficacité de la cranberry (*V. macrocarpon*) dans la prévention des infections urinaires est liée à ses propriétés d'anti-adhérence.

La liaison entre les extrémités des fimbriae et les surfaces cellulaires de l'uroépithélium se produit comme une association spécifique ligand-récepteur [7] favorisée par les interactions hydrophobes [8]. Longtemps, le mécanisme supposé d'action de la cranberry (*V. macrocarpon*) correspondait à l'effet de l'acidité du fruit responsable d'un effet bactériostatique dans les urines. Par la suite, a été évoquée l'action des composés de la cranberry qui agirait en tant qu'analogue du récepteur, empêchant compétitivement l'adhérence d'*E. coli* aux cellules de l'urothélium. Plus récemment, les mécanismes exacts d'action de la cranberry (*V. macrocarpon*) ont été découverts. Ils comprennent :

- une inhibition de la synthèse des P-fimbriae aboutissant, en cas d'exposition prolongée, à une disparition complète de ces adhésines ;
- une déformation du corps cellulaire de la bactérie à type d'élongation [9,10]. Ces transformations rendent les *E. coli* incapables d'adhérer à la paroi vésicale ;
- un changement des propriétés à la surface des bactéries causant un décalage dans la distribution des potentiels  $\zeta$  (potentiel électrique existant à travers l'interface de tous les solides et liquides) dans une direction positive [11].

C'est en 1989 que Zafiri et al. [12] ont identifié les deux composants contenus dans la cranberry (*V. macrocarpon*) qui inhiberaient les adhésines d'*E. coli* :

- des oligomères de proanthocyanidines dont une part importante est de type A dénommés PAC ;
- du fructose.

Même si tous les jus de fruits contiennent du fructose, seuls les jus de cranberry (*V. macrocarpon*) contiennent des PAC et ce sont ces proanthocyanidines qui démontrent une très forte activité d'inhibition contre les adhésines mannose résistants produites par les *E. coli* uropathogènes, mais également une activité d'anti-adhérence modérée contre les souches d'*E. coli*

d'origine fécale [13–15]. Parallèlement, des études ont montré que le fructose inhibait l'adhérence des pili de type 1 (mannoses sensibles) par un effet de saturation des sites de fixation des bactéries, mais cet effet n'a été démontré qu'in vitro [12,16]. Aucune étude n'a démontré qu'un régime avec du fructose administré par voie orale inhibait l'adhésion bactérienne. Le fructose, comme tous les sucres, est normalement métabolisé avant d'atteindre les urines ; il ne peut donc pas se retrouver dans les urines, excepté chez les diabétiques : cela expliquant pourquoi ce sucre n'a jamais démontré d'effet biologique dans la prévention des infections urinaires in vivo. Par ailleurs, les P-fimbriae ne sont pas inhibés par le fructose. Comme ce sont principalement ces adhésines qui sont impliquées lors des infections urinaires, le deuxième composant (les PAC) semblait donc jouer un rôle capital dans la prévention des infections. Les PAC sont des composants produits par les plantes en réponse à des stress environnementaux et lors d'infections bactériennes [17,18]. La stringence des PAC protège les jeunes fruits des animaux ou des insectes [19]. Une des caractéristiques des PAC est leur capacité à se lier aux protéines [20]. Cette caractéristique expliquerait que les PAC se fixent sur les adhésines, empêchant les bactéries de se lier aux parois urinaires. Une analyse par spectrométrie de masse a démontré que l'activité biologique anti-adhésive des PAC était due à la fraction oligomérique de l'épicatéchol possédant une double liaison interflavanique de type A [15].

Les études les plus récentes ont démontré que l'effet d'anti-adhésion de la cranberry (*V. macrocarpon*) est valable sur l'ensemble des souches d'*E. coli* qu'elles soient sensibles ou résistantes aux antibiotiques [21]. C'est notamment pour cela que l'utilisation d'inhibiteurs de l'adhésion comme la cranberry est intéressante. L'administration de la cranberry (*V. macrocarpon*) pourrait potentiellement réduire l'utilisation des antibiotiques dans la prévention des récurrences d'infections urinaires participant au bon usage de ces antibiotiques. Classiquement, l'effet d'anti-adhésion débute deux heures après l'ingestion de jus de cranberry (*V. macrocarpon*) et persiste plus de dix heures après cette absorption [22]. Une étude sur des urines obtenues chez des patients sains ayant bu du jus de cranberry (*V. macrocarpon*) a démontré que des *E. coli* mis en culture dans ces urines n'avaient aucune activité d'adhésion sur un modèle in vitro de cellules urothéliales [23].

### 3. Études cliniques

La première étude clinique évaluant les effets de la cranberry (*V. macrocarpon*) a été publiée en 1966 par Papas et al. [24]. Elle fut réalisée chez des patients ayant des bactériuries à répétition et elle permit de montrer, pour la première fois, un effet bénéfique chez ces patients. Depuis, près d'une vingtaine d'essais cliniques ont été effectués pour évaluer les différents produits contenant de la cranberry (*V. macrocarpon*). Ces essais ont surtout porté sur l'effet préventif des infections urinaires avec des études dans différentes populations : femmes en activité génitale, personnes âgées, enfants (dont notamment ceux ayant des malformations) et personnes ayant des infections urinaires à répétition [24–33].

La plupart des études ont confirmé les effets bénéfiques de la cranberry (*V. macrocarpon*) sur la prévention des infections urinaires quel que soit l'âge des patients à l'exception des enfants pour lesquels aucun bénéfice significatif de la cranberry (*V. macrocarpon*), sur la prévention des bactériuries asymptomatiques et des infections urinaires, n'a été démontré [28,31]. Par ailleurs, une étude épidémiologique évaluant la relation entre le premier rapport sexuel des jeunes femmes et le premier épisode d'infections urinaires a démontré que l'absorption régulière de jus de cranberry (*V. macrocarpon*) était associée à une diminution du risque d'infections urinaires chez ces jeunes femmes [34] suggérant que la cranberry était non seulement intéressante dans la prévention des récurrences d'infections, mais aussi pour éviter les épisodes inauguraux.

Depuis ces études, l'intérêt pour la cranberry (*V. macrocarpon*) semble de plus en plus évident, et plusieurs auteurs proposent l'utilisation de cette baie dans la prévention des infections urinaires [1,34–38]. Actuellement, la forme orale (jus) a été la mieux étudiée, et une dose journalière de 240–300 ml est préconisée permettant d'éviter la récurrence d'infection dans plus d'un cas sur deux [32]. Les autres formes ont démontré également des effets bénéfiques (gélules, fruits secs ou sauces) [39–42]. Cependant, des études ultérieures sont nécessaires pour définir les doses et l'efficacité de ces produits.

Pour la base de données Cochrane, l'utilisation de la cranberry (*V. macrocarpon*) dans la prévention des infections urinaires semble une « arme » thérapeutique indispensable, aidant le clinicien devant des patientes ayant des infections urinaires à répétition. La question de l'utilisation de la cranberry (*V. macrocarpon*) dans le traitement des infections urinaires reste en suspens ; aucune étude n'ayant été menée à ce jour. Les seules données publiées sont le peu d'effets indésirables induits par la cranberry (*V. macrocarpon*). Des effets laxatifs légers, en fonction de la quantité de cranberry ingérée, ont été décrits [1,43,44]. Terris et al. ont exposé la constitution de calculs après absorption de fortes doses de cranberry durant une longue période en raison de l'excrétion accrue d'oxalate et une légère acidification des urines [45].

Les questions actuelles sont donc de connaître l'efficacité des produits commercialisés et l'intérêt de ces produits dans le traitement des infections urinaires en adjonction aux antibiotiques.

### 4. Étude in vitro de l'action des proanthocyanidines

Pour évaluer l'efficacité des PAC contenues dans une préparation commerciale, nous avons effectué une étude en double insu, randomisée et croisée comparant l'administration d'Urell® (une gélule contenant un extrait total des polyphénols de *V. macrocarpon* en poudre, dosé à 36 mg de PAC mesurées [selon la méthode DMAC validée] et exempt de fructose) versus un placebo chez huit volontaires. En plus de son alimentation normale, chaque volontaire a reçu trois gélules (gél.) contenant soit 3 gél. de placebo, soit 3 gél. d'Urell®, soit 1 gél. d'Urell® et 2 gél. de placebo. Chaque volontaire a effectué les trois régimes de façon randomisée avec une période de six

jours entre les régimes. Après la prise des gélules, la veille au soir, les urines du matin ont été recueillies. Quatre souches d'*E. coli* (2 *fimH*<sup>+</sup> *papGII*<sup>+</sup>, 1 *fimH*<sup>+</sup> *papGII*<sup>-</sup> et 1 *fimH*<sup>-</sup> *papGII*<sup>-</sup>), isolées de patients ayant eu une infection urinaire, ont été mises en culture dans les différentes urines des volontaires et testées pour leur capacité à adhérer in vitro à des lignées urothéliales T24. Pour cela, nous avons déterminé un indice d'adhérence (IA) correspondant au nombre moyen de bactéries adhérentes par cellule pour 100 cellules. Quatre expériences indépendantes ont été réalisées pour chaque test.

Cette étude a permis d'observer une diminution significative de l'adhérence bactérienne dépendant de la dose absorbée d'Urell<sup>®</sup>. In vitro, pour les souches *fimH*<sup>+</sup> *papG*<sup>+</sup>, en présence de 3 gél. d'Urell<sup>®</sup>, l'IA était de 5,61 ± 2,90 ; en présence de placebo, l'IA était de 22,30 ± 2,47 et en présence d'une gélule d'Urell<sup>®</sup>, l'IA était de 14,40 ± 2,54 ( $p < 0,001$ ). Pour la souche *fimH*<sup>-</sup> *papG*<sup>-</sup>, en présence de 3 gél. d'Urell<sup>®</sup>, l'IA était de 1,70 ± 0,46 ; en présence de placebo, l'IA était de 4,84 ± 0,26 et en présence de 1 gél. d'Urell<sup>®</sup>, l'IA était de 3,42 ± 0,49 ( $p < 0,001$ ). Enfin, pour la souche *fimH*<sup>+</sup> *papG*<sup>-</sup>, en présence de 3 gél. d'Urell<sup>®</sup>, l'IA était de 2,84 ± 0,77 ; en présence de placebo, l'IA était de 7,37 ± 0,77 et en présence de 1 gél. d'Urell<sup>®</sup>, l'IA était de 4,61 ± 0,48 ( $p < 0,001$ ).

Pour la première fois, nous avons démontré l'effet in vitro de gélules de cranberry (*V. macrocarpon*) vendues en pharmacie sur un panel d'*E. coli*. De façon intéressante, cet effet anti-adhérence n'était pas réduit à un groupe de souches d'*E. coli* particulier. La cranberry (*V. macrocarpon*) inhibait l'adhérence des souches quelles que soient les capacités d'adhésion de ces bactéries (présence ou non des P-fimbriae et/ou des pili de type 1), et quelle que soit leur résistance (souches sensibles ou résistantes aux antibiotiques notamment sécrétrices de β-lactamases à spectre étendu [CTX-M (souche *fimH*<sup>-</sup> *papG*<sup>-</sup>) et TEM (souche *fimH*<sup>+</sup> *papG*<sup>-</sup>)). Par ailleurs, le calcul de l'IA chez les patients ayant eu des placebos confirmait que les P-fimbriae étaient bien les principales adhésines impliquées lors d'infections urinaires puisqu'elles contribuaient à plus de 85 % de l'adhésion totale, car l'adhérence nette par les pili de type 1 était de 2,5 (AI(*fimH*<sup>+</sup> *papG*<sup>-</sup>) – AI(*fimH*<sup>-</sup> *papG*<sup>-</sup>), 7,3–4,8) alors que pour les souches ayant les deux adhésines, cette adhésion était de 17,5 (AI(*fimH*<sup>+</sup> *papG*<sup>+</sup>) – AI(*fimH*<sup>-</sup> *papG*<sup>-</sup>), 22,3–4,8). Cette observation confirme que l'action des PAC sur les P-fimbriae est bien essentielle à l'effet anti-adhérence, comparée notamment au fructose contenu dans certaines préparations. En outre, les souches dépourvues des deux principales adhésines adhèrent à l'uroépithélium via des adhésines accessoires dont la synthèse ou l'action sont également inhibées en partie par les PAC contenus dans les urines de patients consommant des gélules de cranberry (*V. macrocarpon*). Ces résultats suggèrent que lors de la croissance des *E. coli* dans des urines de volontaires ayant consommé du cranberry (*V. macrocarpon*), ces bactéries ont une adhérence bactérienne bien moindre du fait de l'inhibition des différentes adhésines, en particulier des P-fimbriae. Cette étude confirme que les compléments alimentaires, tel Urell<sup>®</sup>, peuvent être une alternative dans la prévention des infections urinaires et que cet effet est dose-dépendant.

## 5. Conclusion

Actuellement, l'augmentation critique de la multirésistance bactérienne, en particulier chez les souches d'*E. coli* uropathogènes [46], incite à trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques. La cranberry (*V. macrocarpon*), petite baie rouge d'origine américaine et son composant essentiel, les PAC ont démontré in vitro et in vivo de réels bénéfices sur la prévention des infections urinaires. Elle apparaît bien comme une alternative aux antibiotiques permettant une réduction de leur utilisation.

## Remerciements

Ce travail est soutenu par la région Languedoc-Roussillon, le CHU de Nîmes et la Ville de Nîmes.

Nous remercions Loïc Renard (Pharmatoka SA) pour la mise à disposition des gélules d'Urell<sup>®</sup>.

## Références

- [1] Raz R, Chaza B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1413–9.
- [2] Lowe FC, Fagelman E. Cranberry juice and urinary tract infections: what is the evidence? *Urology* 2001;57:407–13.
- [3] Beachey EH. Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. *J Infect Dis* 1981; 143:325–45.
- [4] Dowling KJ, Roberts JA, Kaack MB. P-fimbriated *Escherichia coli* urinary tract infection: a clinical correlation. *South Med J* 1987;80:1533–6.
- [5] Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984;131:1013–6.
- [6] Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;55:173–81.
- [7] Jones GW, Richardson LA, Uhlman D. The invasion of HeLa cells by *Salmonella typhimurium*, reversible and irreversible bacterial attachment and the role of bacterial motility. *J Gen Microbiol* 1981;127:351–60.
- [8] Magnusson KE. Hydrophobic interaction—a mechanism of bacterial binding. *Scand J Infect Dis* 1982;33:32–6.
- [9] 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.
- [10] Ahuja S, Kaack B, Roberts JA. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol* 1998;159:559–62.
- [11] Habash MB, van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. Adsorption of urinary components influences the zeta potential of uropathogen surfaces. *Colloid Surf B* 2000;19:13–7.
- [12] Zafri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33: 92–8.
- [13] Howell AB, Vorsa N, Marderosian AD, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339: 1085–6.
- [14] Ofek I, Goldhar J, Zafri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991;324:1599.
- [15] 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;54:173–81.

- [16] Ofek I, Hasty DL, Sharon N. Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:181–91.
- [17] Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry* 1991;30:3875–83.
- [18] Dixon RA, Xie DY, Sharma SB. Proanthocyanidins — a final frontier in flavonoid research? *New Phytol* 2005;165:9–28.
- [19] Bate-Smith EC. Haemolysis of tannins: the concept of relative astringency. *Phytochemistry* 1973;12:907–12.
- [20] Hagerman AE, Butler LG. The specificity of proanthocyanidin-protein interactions. *Biol Chem* 1981;256:4494–7.
- [21] Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002;287:3082–3.
- [22] Lee YL, Owens J, Thrupp L, Cesario TC. Does cranberry juice have antibacterial activity? *JAMA* 2000;283:1691.
- [23] DiMartino P, Agniel R, David K, Templer C, et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: A double-blind randomized placebo-controlled crossover trial. *World J Urol* 2006;24:21–7.
- [24] Papas PN, Brusca CA, Ceresia GC. Cranberry juice in the treatment of urinary tract infections. *Southwest Med* 1966;47:17–20.
- [25] Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558–62.
- [26] 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;322:1571–3.
- [27] Kirchhoff M, Renneberg J, Damkjaer K, Pietersen I, Schroll M. Can ingestion of cranberry juice reduce the incidence of urinary tract infections in a department of geriatric medicine? *Ugeskr Laeger* 2001;163:2782–6.
- [28] 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.
- [29] Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen Jr. RA. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract* 1997;45:167–8.
- [30] Dignam R, Ahmed M, Denman S, et al. The effect of cranberry juice on UTI rates in a long term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:S53.
- [31] 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.
- [32] Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;271:751–4.
- [33] Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *JAMA* 1994;272:590.
- [34] Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology* 1995;6:162–8.
- [35] Kerr KG. Cranberry juice and prevention of recurrent urinary tract infection. *Lancet* 1999;353:673.
- [36] Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol* 1999;17:359–63.
- [37] Lynch DM. Cranberry for prevention of urinary tract infections. *Am Fam Physician* 2004;70:2175–7.
- [38] Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259–66.
- [39] Howell AB. Cranberry capsule ingestion and bacterial anti-adhesion activity of urine. *FASEB J* 2006;20:LB454.
- [40] Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, et al. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Pract* 1997;45:167–8.
- [41] Greenberg JA, Newman SJ, Howell AB. Consumption of sweetened dried cranberries versus unsweetened raisins for inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* in human urine: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2005;11:875–8.
- [42] Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:732–7.
- [43] Kinney A, Blount M. Effect of cranberry juice on urinary pH. *Nurs Res* 1979;28:287–90.
- [44] Jackson B, Hicks LE. Effect of cranberry juice on urinary pH in older adults. *Home Health Nurs* 1997;15:198–202.
- [45] Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001;57:26–9.
- [46] Lavigne JP, Marchandin H, Delmas J, Moreau J, Bouziges N, Lecaillon E, et al. CTX-M-producing *Escherichia coli* in French hospitals: prevalence, molecular epidemiology and risk factors. *J Clin Microbiol* 2007;45:602–6.