

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle Claire LOIZEAU

Présentée et soutenue publiquement le 15 Novembre 2012

**Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des
infections vaginales récidivantes**

Président : Mr Alain REYNAUD, Professeur de Bactériologie

Membres du jury :

Mme Nathalie CAROFF, Maître de Conférences de
Bactériologie

Mr Fabrice PAGNIEZ, Maître de Conférences de
Parasitologie et Mycologie

Mme Hélène POUCHUS, Pharmacien d'Officine

Sommaire

Liste des Figures	6
Liste des Tableaux	8
Liste des Abréviations	9
Introduction.....	10
I- La flore vaginale « normale »	11
I-1 L'appareil génital féminin.....	11
I-1-1 Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin	11
I-1-2 Le pH vaginal.....	13
I-1-3 Composition de la flore microbienne normale	14
I-2 Evolution de la flore vaginale	17
I-2-1 Des premières semaines de vie à la petite enfance.....	17
I-2-2 Au moment de la puberté	17
I-2-3 Au cours du cycle menstruel	18
I-2-4 Chez la femme enceinte	18
I-2-5 Chez la femme ménopausée	19
I-3 Rôle de la flore lactobacillaire	19
I-3-1 Inhibition de la croissance du pathogène	20
a) Par la production d'acide lactique	20
b) Par la production de peroxyde d'hydrogène.....	20
c) Par la production de bactériocines.....	22
d) Par la production de l'enzyme arginine désaminase.....	23
I-3-2 Inhibition de l'adhérence du pathogène.....	25
a) Par la compétition directe avec les récepteurs membranaires des cellules épithéliales vaginales	25
b) Par adhérence à la fibronectine humaine	25
c) Par les biosurfactants.....	26
d) Par l'induction de la production de mucine.....	26
I-3-3 Inhibition de l'expansion du pathogène : co-agrégation	27
I-4 Rôle de l'immunité innée et acquise.....	28

II-Les principales infections vaginales récidivantes	29
II-1 La candidose vulvo-vaginale.....	29
II-1-1 Définition	29
II-1-2 Epidémiologie	29
II-1-3 Agent pathogène responsable	29
II-1-4 Facteurs favorisants.....	31
a) Facteurs intrinsèques.....	31
b) Facteurs extrinsèques	33
c) Facteurs à l'origine des récurrences	34
II-1-5 Aspects cliniques	35
II-1-6 Diagnostic clinique.....	36
a) Interrogatoire.....	36
b) Inspection de la vulve et du vagin.....	36
II-1-7-Diagnostic biologique	37
a) Prélèvement.....	37
b) Examen direct	37
c) Culture et identification de la levure	39
d) Antifongigramme	40
II-2 La vaginose bactérienne.....	41
II-2-1 Définition	41
II-2-2 Historique	41
II-2-3 Epidémiologie	42
II-2-4 Présentation d'une flore anaérobie	42
II-2-5 Présentation des principales bactéries retrouvées dans la vaginose bactérienne. 44	
a) <i>Gardnerella vaginalis</i>	44
b) Bactéries anaérobies.....	45
c) <i>Mobiluncus spp.</i>	46
d) <i>Atopobium vaginae</i>	46
e) Streptocoques du groupe viridans.....	47
f) Mycoplasmes	47
g) <i>Lactobacillus iners</i>	48
II-2-6 Facteurs favorisants le déséquilibre de la flore vaginale	48

a) Douche vaginale.....	48
b) Stress.....	49
c) Sexualité.....	49
d) Tabac.....	50
e) Contraception	50
f) Ethnie	50
g) Niveau socio-économique	52
II-2-7 Aspects cliniques	52
II-2-8 Complications de la vaginose bactérienne.....	54
a) Complications gynécologiques et obstétricales.....	54
b) Vaginose bactérienne et IST	56
II-2-9 Diagnostic bactériologique	57
a) Prélèvement.....	57
b) Etat frais	57
c) Coloration de Gram.....	58
III-Prise en charge des différents déséquilibres de flore	60
III-1 Prise en charge thérapeutique « classique »	60
III-1-1 Traitement de la femme en dehors de la grossesse	60
a) Candidose vulvo-vaginale	60
b) Vaginose bactérienne	65
III-1-2 Traitement de la femme enceinte.....	67
a) Candidose vulvo-vaginale	67
b) Vaginose bactérienne	67
III-1-3 Traitement du partenaire	68
III-2 Les traitements « restaurateurs de flore »	69
III-2-1 Introduction.....	69
III-2-2 Définitions et rôles des différents traitements utilisés pour rééquilibrer la flore vaginale : Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques	70
a) Probiotiques.....	71
b) Prébiotiques.....	73
c) Symbiotiques.....	74
III-2-3 Présentation des principaux produits disponibles sur le marché français	75

a) Probiotiques.....	75
b) Prébiotiques.....	77
c) Probiotiques associés aux prébiotiques	78
d) Probiotiques associés aux œstrogènes.....	79
III-2-4 Statut réglementaire de ces produits.....	80
a) Médicament.....	80
b) Dispositifs médicaux	80
c) Compléments alimentaires.....	80
d) Produits conseils	81
III-2-5 Mécanisme d'action des différentes souches de probiotiques	82
III-2-6 Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques et prébiotiques dans le traitement et la prévention des infections vaginales	83
a) Probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne.....	83
b) Probiotiques dans la prévention des récurrences de la vaginose bactérienne.....	85
c) Traitement et prévention de la candidose vaginale	89
d) Prébiotiques.....	91
III-2-7 Risques liés à l'utilisation des probiotiques	91
a) Effets indésirables.....	91
b) Sécurité d'utilisation chez la femme enceinte et allaitante	93
III-3 Conseils associés.....	94
III-3-1 Produits d'hygiène intime	94
a) Antiseptiques	94
b) Conseils sur l'hygiène intime	95
III-3-2 Autres conseils.....	96
Conclusion	97
Bibliographie	98

Liste des Figures

Figure 1 : Les organes de reproduction dans le pelvis	11
Figure 2 : Vue latérale des organes féminins de reproduction dans le pelvis, et les structures voisines	12
Figure 3 : Flore vaginale normale (coloration de Gram)	15
Figure 4 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les micro-organismes pathogènes.....	19
Figure 5 : Effets des lactobacilles possédant l'enzyme arginine désaminase.....	24
Figure 6 : Mécanismes impliqués dans les phénomènes d'adhérence.....	27
Figure 7 : Frottis vaginal coloré au Gram : présence de levure (<i>C. albicans</i>).....	30
Figure 8 : Leucorrhées et vulvite à <i>C. albicans</i>	35
Figure 9 : Examen direct d'un prélèvement vaginal (Levures ou blastopores)	38
Figure 10 : Examen direct d'un prélèvement vaginal (Levures et filaments)	38
Figure 11 : Culture de <i>C. albicans</i>	39
Figure 12 : Mélange de levures : <i>C. albicans</i> (colonies bleues) et autres levures (colonies blanches)	40
Figure 13 : Frottis vaginal avec présence de cellules indicatrices (présence d'un grand nombre de <i>G. vaginalis</i> fixées sur les cellules pavimenteuses) et flore normale absente.....	45
Figure 14 : Colonies de <i>Mycoplasma hominis</i>	47
Figure 15 : Composition de l'écosystème vaginal de femmes issues de quatre ethnies différentes	52
Figure 16 : Coloration de Gram : Flore vaginale normale (A), Flore intermédiaire (B), Flore de vaginose (C)	58
Figure 17 : Les espèces de lactobacilles et de bifidobactéries les plus étudiées.....	70
Figure 18 : Schéma décrivant les différents niveaux d'action pour rééquilibrer la flore vaginale	71
Figure 19 : Molécule de fructo-oligosaccharide (FOS) et galacto-oligosaccharide (GOS)	73
Figure 20 : Structure de la molécule de glycogène	74
Figure 21 : Boîte de Mycoress®	76
Figure 22 : Boîte de Florgynal® Tampon	77
Figure 23 : Boîte de BactiGyn®	79

Liste des Tableaux

Tableau I : Lactobacilles les plus fréquemment isolés de vagins sains et production de H ₂ O ₂	21
Tableau II : Exemples de bactériocines produites par des lactobacilles isolés de la flore vaginale	23
Tableau III : Prévalence des principales bactéries dans la flore vaginale normale et au cours des vaginoses bactériennes	43
Tableau IV : Classification de la flore vaginale à partir de la proposition de Spiegel	58
Tableau V : Score de Nugent	59
Tableau VI : Sensibilité des espèces de <i>Candida</i> aux antifongiques	61
Tableau VII : Nombre de femmes en rémission dans le groupe fluconazole versus groupe placebo	63
Tableau VIII : Principaux probiotiques commercialisés destinés à restaurer une flore vaginale saine	75
Tableau IX : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques contre placebo dans le traitement de la VB.....	84
Tableau X : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques dans la prévention des récurrences de la VB.....	86
Tableau XI : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques associés aux antibiotiques dans la prévention de la récurrence de la VB.....	87
Tableau XII : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques associés aux œstrogènes.....	88
Tableau XIII : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques dans le traitement et la prévention de la candidose vaginale.....	90
Tableau XIV : Conséquences de l'administration de probiotiques chez des patients avec des facteurs de risque particuliers.....	92
Tableau XV : Facteurs de risque d'infection par une souche de probiotiques	93
Tableau XVI : Principaux produits d'hygiène intime disponibles en pharmacie	96

Liste des Abréviations

ANOFEL = Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

CNGOF = Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DGCCRF = Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DIU = Dispositif Intra-Utérin

EFSA = European Food Safety Authority

IST = Infections Sexuellement Transmissibles

MBL = Mannose Binding Lectin

NADH = Nicotinamide Adénine Déshydrogénase

OTC = Over The Counter

UFC = Unité Formant Colonie

VB = Vaginose Bactérienne

Introduction

L'écosystème vaginal est constitué d'un microbiote protecteur, représenté majoritairement par les lactobacilles. Ces bactéries constituant la flore de Doderleïn sont de véritables gardiens de la cavité vaginale. Cependant, la stabilité de cet écosystème est par définition très fragile et de nombreux facteurs peuvent contribuer à rompre l'équilibre de la flore vaginale.

Tout déséquilibre de la flore peut être à l'origine d'une prolifération de micro-organismes à l'origine de pathologies telles que mycoses et vaginoses. Ces deux pathologies seront au centre de cette étude. Il s'agit d'infections fréquentes menant à de nombreuses consultations en gynécologie, et très souvent récidivantes. Ces récurrences ont un impact sur la qualité de vie des femmes qui sont touchées et peuvent également être à l'origine de répercussions psychosexuelles. En effet, dans les études, les femmes rapportent fréquemment des sentiments de malaise, de dévalorisation et de honte pouvant perturber leur vie intime.

Pour traiter ces infections vaginales, les antifongiques et les antibiotiques sont classiquement utilisés. Cependant, ces traitements sont souvent inefficaces pour empêcher les récurrences, entraînant les femmes dans un cercle vicieux d'automédication et de consultations multiples. En effet, ils ne permettent pas toujours à la flore vaginale de retrouver son équilibre initial, garant d'un écosystème vaginal sain. Or, le retour à une flore « normale » semble essentiel afin d'éviter les récurrences.

C'est pourquoi l'intérêt s'est porté, au cours de ces 20 dernières années, sur des traitements susceptibles de maintenir ou de restaurer une flore vaginale normale. Ainsi, l'utilisation des probiotiques à base de lactobacilles pourrait permettre de remplacer la flore vaginale « pathogène » par une flore saine.

Après un rappel bibliographique sur la flore vaginale, ses modifications physiologiques et pathologiques, nous nous intéresserons donc à l'utilisation des probiotiques dans cette indication, en tentant de démêler les arguments « marketing » des véritables études cliniques d'efficacité de ces produits.

I- La flore vaginale « normale »

I-1 L'appareil génital féminin

I-1-1 Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est constitué de deux types d'organes :

- les organes génitaux internes représentés par les ovaires et les voies génitales, situés à l'intérieur de la cavité pelvienne ;
- les organes génitaux externes, situés à l'extérieur du vagin.

➤ Les organes génitaux internes (Figure 1)

On retrouve tout d'abord les ovaires, situés de part et d'autre de l'utérus. Les ovaires sont les gonades femelles. Ils produisent les gamètes femelles (les ovules) et sécrètent les hormones sexuelles femelles : les œstrogènes et la progestérone. Les ovaires synthétisent plusieurs types d'œstrogènes dont l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol. L'œstradiol est synthétisé en majorité ; il est responsable de la plupart des effets œstrogéniques.

Les organes génitaux internes sont ensuite constitués par les voies génitales. Au sein des voies génitales, on retrouve les trompes utérines aussi appelées trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (Marieb, 2005).

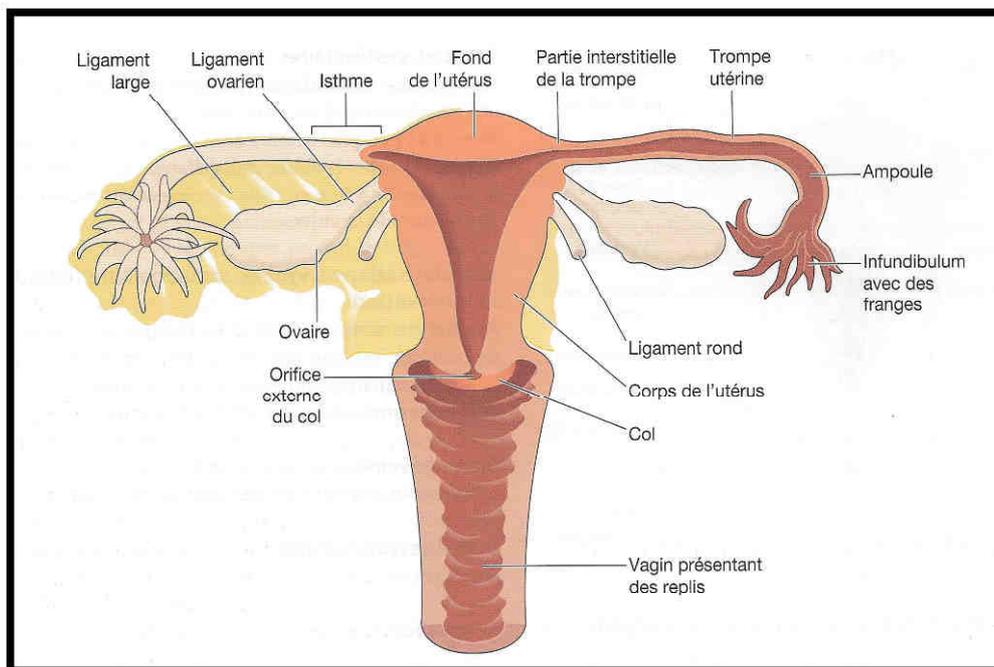


Figure 1 : Les organes de reproduction dans le pelvis (Waugh *et al*, 2007)

- L'utérus (Figure 2)

L'utérus est situé dans le bassin entre le rectum et la base de la vessie. C'est un organe creux et musculéux aux parois épaisses, destiné à accueillir, héberger et nourrir l'ovule fécondé. A la base de l'utérus, on retrouve le col de l'utérus, c'est une partie très étroite qui constitue l'orifice de l'utérus et fait saillie dans le vagin (Marieb, 2005).

La paroi de l'utérus est constituée de trois couches tissulaires :

- le périmètre : il s'agit du péritoine ;
- le myomètre : c'est une épaisse couche musculaire, où se trouvent les vaisseaux sanguins et les nerfs ;
- l'endomètre : il contient un grand nombre de glandes tubulaires sécrétant du mucus. Il est constitué de deux couches. La couche supérieure s'épaissit pendant la première moitié du cycle et desquame pendant la menstruation si l'ovule n'est pas fécondé (Waugh *et al*, 2007).

La muqueuse du canal du col utérin contient les glandes cervicales de l'utérus. Celles-ci sécrètent un mucus qui remplit le col et recouvre l'orifice externe du col (Marieb, 2005).

- Le vagin

Le vagin est localisé entre la vessie et le rectum. Il s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la vulve. C'est un tube aux parois minces, mesurant 8 à 10 cm de long. L'urètre est fixé à sa paroi antérieure. Le vagin permet la sortie du bébé pendant l'accouchement ainsi que l'écoulement du flux menstruel (Marieb, 2005).

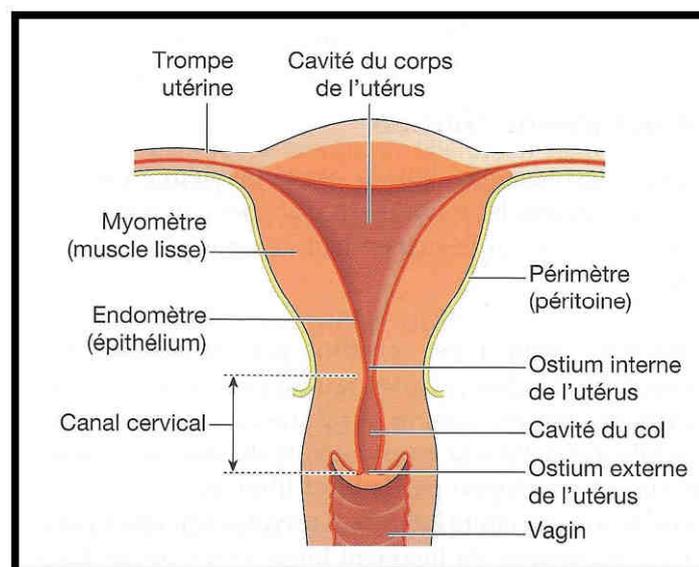


Figure 2 : Vue latérale des organes féminins de reproduction dans le pelvis, et les structures voisines (Waugh *et al*, 2007)

➤ Les organes génitaux externes

Ils sont représentés par la vulve qui est elle-même composée du mont du pubis, du clitoris et des structures du vestibule (Marieb, 2005).

D'un point de vue microbiologique, l'appareil génital féminin est constitué de deux secteurs très distincts. Tout d'abord, on retrouve un secteur totalement stérile représenté par l'endocol, la cavité utérine, la cavité tubaire située à l'intérieur des trompes de Fallope et la cavité péritonéale. A la jonction de ce premier secteur, on retrouve un second secteur constitué de la vulve, du vagin et de l'exocol, qui est lui largement colonisé par les flores commensales.

Ces deux secteurs sont donc séparés par le col de l'utérus qui peut-être considéré comme un véritable « verrou microbiologique », empêchant les bactéries au niveau vaginal de remonter dans l'utérus. La stérilité du premier secteur est également maintenue grâce à l'action mécanique de la glaire cervicale qui s'écoule de l'utérus vers le vagin et constitue ainsi une barrière infranchissable pour les bactéries vaginales (Denis *et al*, 2007).

I-1-2 Le pH vaginal

La paroi du vagin est composée de trois couches :

- l'adventice, c'est une couche fibroélastique externe ;
- la musculuse, couche constituée de muscle lisse ;
- la muqueuse, constituée d'un épithélium stratifié squameux non kératinisé.

La muqueuse est lubrifiée par les glandes vestibulaires ou glandes de Bartholin situées de chaque côté de la moitié postérieure de l'orifice vaginal. Sous l'influence des œstrogènes, les cellules épithéliales libèrent de grandes quantités de glycogène, qui est ensuite transformé en acide lactique par les bactéries résidentes du vagin au cours d'un métabolisme anaérobie (Marieb, 2005). Ce mécanisme est largement responsable de l'acidité présente au sein du vagin. En effet, le pH de la cavité vaginale est normalement acide. Il est environ de 4 [3,8-4,4] (Bergogne-Bérézin, 2007). Cette acidité empêche ainsi les agents pathogènes de se développer dans la cavité vaginale et protège donc le vagin contre les infections (Turovskiy *et al*, 2011).

Un pH anormal évoque donc une possible infection vaginale. Dans les pathologies telles que la vaginose bactérienne et les vaginites à *Trichomonas vaginalis*, le pH est généralement supérieur ou égal à 4,5. Inversement, lors de vaginites à *Candida albicans*, le pH devient très acide et inférieur à 4. Des situations non infectieuses peuvent également modifier le pH vaginal. En effet, au cours des règles, lors de rapports sexuels non protégés avec entrée du sperme dans la cavité vaginale ou lors de l'utilisation d'antifongiques ou d'antibiotiques locaux, on observe une augmentation du pH vaginal (Bergogne-Bérézin, 2007).

I-1-3 Composition de la flore microbienne normale

Le milieu vaginal est composé d'une phase liquide (eau, substances d'origine plasmatique et constituants de la glaire cervicale) et d'éléments solides (cellules vaginales exfoliées, leucocytes et bactéries) (Denis *et al*, 2007).

La flore bactérienne dominante est représentée par le genre *Lactobacillus*. Il existe de nombreuses espèces de lactobacilles ; plus de vingt espèces ont été identifiées dans la cavité vaginale. Les espèces les plus souvent rencontrées sont *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* et *L. iners*. La concentration usuelle des lactobacilles en l'absence de pathologie est de 10^5 à 10^8 bactéries par gramme de sécrétions vaginales (Denis *et al*, 2007).

L. iners est une des dernières espèces décrites. Cela s'explique par le fait que les lactobacilles sont le plus souvent cultivés sur des milieux sélectifs tel que MRS agar (Gélose de Man Rogosa Sharp) dont le constituant principal est le glucose, milieu sur lequel cette espèce ne pousse pas (Lamont *et al*, 2011).

Cette prédominance d'espèces de lactobacilles au sein de la flore vaginale normale garantit un milieu vaginal « en bonne santé », grâce à la production d'acide lactique qui permet de maintenir un environnement acide, et donc un environnement hostile au développement des pathogènes (Lamont *et al*, 2011).

A côté de cette flore vaginale dominante, il existe une grande diversité d'espèces. En fait, on peut classer les espèces de la flore vaginale en trois groupes distincts en fonction de leur origine écologique :

-Groupe I : ce groupe est représenté par la flore bactérienne dominante spécifiquement adaptée à la cavité vaginale. Cette flore est aussi fréquemment appelée **flore de Doderleïn**, dénomination issue du nom du professeur Albert Doderleïn, qui en 1892, avait été le premier à décrire les organismes colonisant le vagin. Il expliquait déjà à l'époque que ces organismes produisaient de l'acide lactique qui inhibait la croissance des bactéries pathogènes. Les lactobacilles sont observables à la coloration de Gram, ce sont de gros bacilles à Gram positif (Figure 3, page 15).

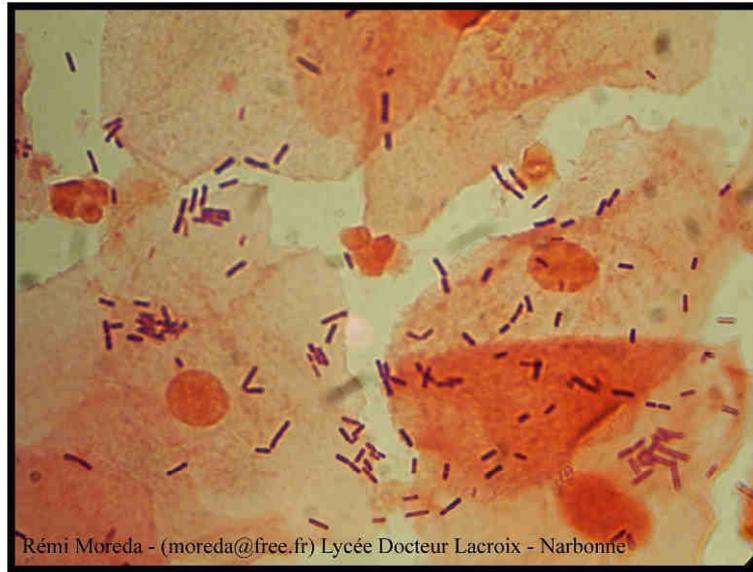


Figure 3 : Flore vaginale normale (coloration de Gram) : les lactobacilles se présentent sous forme de longs bacilles à Gram positif recouvrant un tapis de cellules épithéliales (<http://pedagogie.ac-montpellier.fr/disciplines/sti/biotechn>)

-Groupe II : ce groupe est représenté par la flore bactérienne **d'origine digestive** qui colonise souvent les voies génitales. On la retrouve chez 2 à 80 % des femmes selon les bactéries impliquées. On y retrouve des bactéries telles que *Streptococcus agalactiae* (principal agent d'infections materno-fœtales qui colonise le vagin de 10 à 20 % des femmes en âge de procréer) et *Enterococcus*, des entérobactéries en particulier *Escherichia coli* (également agent fréquent d'infections materno-fœtales, en particulier le sérotype K1) mais également *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*. Ces bactéries sont d'autant plus présentes que les femmes ont reçu de multiples antibiothérapies. Dans ce groupe, on retrouve également des bacilles à Gram négatif aérobies stricts tels que *Pseudomonas* et *Acinetobacter*, des staphylocoques et de nombreuses bactéries anaérobies telles que *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Mobiluncus*. On y retrouve aussi des bactéries dont la présence est fréquemment associée à la vaginose bactérienne telles que *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, des mycoplasmes et des levures telles que *Candida albicans*.

-Groupe III : ce groupe est représenté par des hôtes usuels de la **cavité oropharyngée** qui colonisent plus rarement la cavité vaginale. On les retrouve chez 0,1 % à 2 % des femmes selon les bactéries en cause. Les principales bactéries retrouvées sont *Haemophilus influenzae* et *H. parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et autres *Neisseria*, *Branhamella*, *Capnocytophaga*... (Denis et al, 2007).

Grâce à l'amélioration de la spécificité des techniques microbiologiques et notamment à l'utilisation des techniques génotypiques, on sait maintenant qu'une flore vaginale normale ne contient pas beaucoup d'espèces différentes de lactobacilles. La plupart des femmes ont une flore vaginale dominée par une seule espèce et plus rarement, certaines ont une flore où deux espèces de lactobacilles cohabitent (Lamont *et al*, 2011).

L'exclusion des autres espèces est en accord avec la théorie dite de « l'exclusion compétitive » (compétition entre deux espèces) et la capacité, en particulier de *L. iners* et *L. crispatus* à concurrencer les autres bactéries. Il existe également des facteurs « d'accueil » qui influencent fortement la colonisation de l'environnement vaginal par des espèces qui en sont capables (Lamont *et al*, 2011).

Récemment, il a également été montré que certaines femmes, sans signe d'infection vaginale (7-33 %), ont un manque notable de lactobacilles, qui sont alors remplacés par d'autres espèces produisant de l'acide lactique telles que *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* et *Leptotrichia*. Un environnement sain peut donc être maintenu à condition qu'une certaine quantité d'acide lactique soit produite (Lamont *et al*, 2011).

I-2 Evolution de la flore vaginale

I-2-1 Des premières semaines de vie à la petite enfance

Lors de son développement *in utéro*, le fœtus évolue dans un environnement stérile. La première exposition d'un nourrisson aux micro-organismes a lieu au moment de l'accouchement lors du passage de la filière génitale puis, lors du contact avec les soignants et avec l'air environnant (Turovskiy *et al*, 2011).

La composition de la flore vaginale est largement influencée par le taux d'œstrogènes circulants. Au cours de la grossesse, des œstrogènes sont transférés du sang maternel au sang fœtal et cela entraîne une accumulation de glycogène dans les cellules tapissant la muqueuse vaginale. Par conséquent, quelques semaines après la naissance, le vagin du nourrisson est colonisé par les lactobacilles. Ils transforment le glycogène en acide lactique et le pH vaginal est alors acide. Le vagin d'un nouveau-né a donc une composition bactérienne similaire à celui d'un vagin d'une femme adulte. A côté de cela, les œstrogènes entraînent également un épaissement de la muqueuse vaginale. Les lactobacilles vont donc dominer l'écosystème vaginal du nouveau-né jusqu'à ce que les œstrogènes maternels soient métabolisés (Tortora *et al*, 2003).

Ensuite, la disparition des œstrogènes maternels est suivie de divers changements au sein de l'écosystème vaginal. Chez la petite fille, il est donc constitué par d'autres bactéries, notamment celles des flores commensales de la peau et du tube digestif. On retrouve donc le plus souvent des micro-organismes aérobies tels que *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, divers entérocoques et également des micro-organismes anaérobies tels que *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* et *Propionibacterium*. Le pH vaginal est également modifié et devient plus neutre voire alcalin. Il restera ainsi jusqu'à la puberté (Turovskiy *et al*, 2011).

I-2-2 Au moment de la puberté

La puberté est marquée par une hausse graduelle du taux d'œstrogènes menant à l'épaississement de la muqueuse vaginale et à l'augmentation de la production de glycogène. Les lactobacilles redeviennent alors prédominants et le pH vaginal redevient acide. Les lactobacilles endossent alors leur rôle de barrière et limitent la croissance des micro-organismes potentiellement pathogènes (Turovskiy *et al*, 2011 ; Tortora *et al*, 2003).

De la puberté à la ménopause, l'écosystème vaginal sain est donc dominé par les lactobacilles. A ce stade de maturité sexuelle, la composition de la flore microbienne, l'épaisseur relative de la muqueuse vaginale et la teneur en glycogène sont largement influencées par les œstrogènes (Turovskiy *et al*, 2011 ; Tortora *et al*, 2003).

En ce qui concerne la composition qualitative et quantitative de la flore microbienne des adolescentes, il n'a pas été trouvé de différence notable avec celle des femmes adultes. En effet, la flore est dominée par les mêmes espèces de *Lactobacillus*. On retrouve en majorité *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* et *L. iners*. De même, chez certaines adolescentes, on retrouve un manque de lactobacilles qui sont alors remplacés par d'autres bactéries productrices d'acide lactique tel qu'*Atopobium vaginae* (Yamamoto *et al*, 2009).

I-2-3 Au cours du cycle menstruel

Lors des différentes phases du cycle menstruel, la composition de la flore vaginale évolue également. En effet, le nombre de lactobacilles a tendance à augmenter au cours du cycle. Simultanément, les autres micro-organismes présents dans la cavité vaginale ont tendance à diminuer. Au moment de la survenue des règles, la présence de potentiels agents pathogènes est plus élevée, faisant de cette période vulnérable, un moment propice à la survenue d'infections vaginales. Il est probable que le déséquilibre qui se produit au sein de l'écosystème vaginal est largement favorisé par l'augmentation du pH vaginal qui a lieu lors de la menstruation (Turovskiy *et al*, 2011).

Parmi les potentiels pathogènes qui peuvent être retrouvés au moment des règles, *G. vaginalis* est fréquemment rencontré. Pendant cette période, on observe une augmentation de la présence de cette bactérie et une diminution des lactobacilles. A la fin de la période des règles, les quantités de *G. vaginalis* diminuent et parallèlement, le nombre de lactobacilles augmente (Srinivasan *et al*, 2010). Ainsi, au fur et à mesure de l'avancement du cycle, l'augmentation du niveau d'œstrogènes, l'épaississement de la muqueuse vaginale et donc l'augmentation de la production de glycogène permettent à nouveau aux lactobacilles de devenir dominants au sein de l'écosystème vaginal (Turovskiy *et al*, 2011).

I-2-4 Chez la femme enceinte

Des études très récentes utilisant des techniques modernes de pyroséquençage tendent à montrer une moins grande diversité des espèces présentes dans la flore vaginale des femmes enceintes, avec une nette prédominance de *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* et *L. johnsonii*, et parfois même la présence d'une seule espèce (Aagaard *et al*, 2012). Dans une étude un peu plus ancienne utilisant des techniques classiques de culture, les espèces les plus fréquemment retrouvées dans la flore vaginale de femmes enceintes en bonne santé étaient *L. crispatus* et *L. gasseri*, suivies de *L. jensenii* et *L. rhamnosus*. Là encore, la flore était dominée par une seule espèce où l'association de deux espèces (Kiss *et al*, 2007).

I-2-5 Chez la femme ménopausée

La ménopause est marquée par une diminution de la sécrétion d'œstrogènes, une atrophie de la muqueuse vaginale et une élévation du pH vaginal. Cette période est également associée à un déclin des lactobacilles vaginaux. La composition de la flore microbienne redevient alors identique à celle présente chez l'enfant.

I-3 Rôle de la flore lactobacillaire

Les lactobacilles occupent un rôle primordial dans la protection de l'écosystème vaginal. Ils constituent une première ligne de défense contre divers pathogènes vaginaux. Ils assurent ce rôle grâce à plusieurs mécanismes de défense (Figure 4). Cependant, ces mécanismes sont souches-dépendants donc toutes les souches d'une même espèce de lactobacilles n'ont pas le même potentiel de protection (Spurbeck & Arvidson, 2011). Associée à ces différents mécanismes, l'immunité (innée et acquise) assure également un rôle dans le maintien de l'homéostasie vaginale.

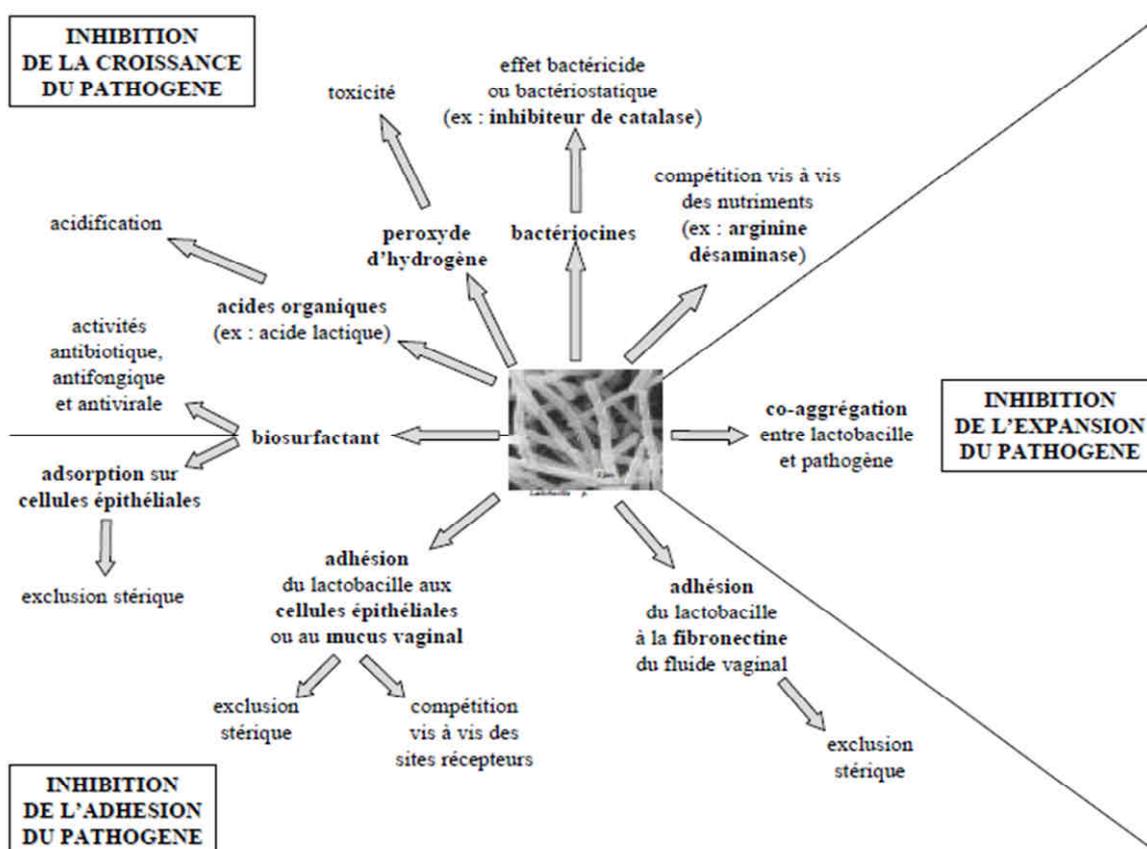


Figure 4 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les micro-organismes pathogènes (Lepargneur & Rousseau, 2002)

I-3-1 Inhibition de la croissance du pathogène

a) Par la production d'acide lactique

Les lactobacilles métabolisent les sucres suivant un mode homo-fermentaire ou hétéro-fermentaire en fonction des souches. Cela aboutit à la production d'acide lactique qui représente au moins 50 % des métabolites finaux produits à partir des sources de carbone assimilées (Tailliez, 2004). La principale source de carbone dans le milieu vaginal est le glycogène, qui est présent au niveau des cellules épithéliales, suite à l'action des œstrogènes (Lepargneur & Rousseau, 2002).

La production d'acide lactique par les lactobacilles contribue au maintien du pH acide au sein de la cavité vaginale et inhibe ainsi la croissance des bactéries pathogènes qui ne peuvent survivre dans cet environnement acide (Spurbeck & Arvidson, 2011).

b) Par la production de peroxyde d'hydrogène

La production de peroxyde d'hydrogène par les lactobacilles vaginaux représente, avec la production d'acide lactique, un des mécanismes de défense les plus importants pour lutter contre la colonisation de la cavité vaginale par des micro-organismes pathogènes (Martín & Suárez, 2010).

L'effet bactéricide de H_2O_2 est dû à la molécule elle-même, mais également à la génération de métabolites oxydants, tels que les radicaux OH^- et O_2^- qui entraînent des cassures au sein de l'ADN, provoquant la mort cellulaire. L'action de la molécule de peroxyde d'hydrogène est améliorée par la présence de myéloperoxidase et d'halogénures, qui sont très abondants au niveau de la muqueuse utérine et dans le fluide vaginal, surtout au moment de l'ovulation (Martín & Suárez, 2010). En effet, en milieu acide, on observe un couplage entre la myéloperoxidase et l'ion halogénure qui augmente considérablement l'effet bactéricide de H_2O_2 (Lepargneur & Rousseau, 2002).

Certains pathogènes produisent une catalase qui rompt la molécule de H_2O_2 en O_2 et H_2O et empêche ainsi la formation des métabolites oxydants actifs. L'activité de cette catalase est augmentée dans un environnement neutre et diminuée en milieu acide. La production d'acide lactique et de peroxyde d'hydrogène sont donc deux mécanismes de défenses synergiques et nécessaires pour inhiber les pathogènes. La seule production d' H_2O_2 n'étant pas suffisamment protectrice (Spurbeck & Arvidson, 2011).

Le peroxyde d'hydrogène produit par les lactobacilles a donc la capacité de tuer de façon non spécifique d'autres bactéries, particulièrement celles qui ne possèdent pas le système

catalase-peroxydase (Lepargneur & Rousseau, 2002). On retrouve parmi celles-ci *G. vaginalis* (Bohbot, 2007). Les lactobacilles possèdent eux une NADH peroxydase qui évite leur auto-inhibition (Lepargneur & Rousseau, 2002).

Cependant, il a été observé que la capacité des lactobacilles à produire du H₂O₂ diffère considérablement suivant les souches (Tableau I). Différentes études ont montré que *L. crispatus* et *L. jensenii* étaient les plus efficaces pour produire du peroxyde d'hydrogène et possédaient ainsi une capacité protectrice vis-à-vis des infections supérieure (Lamont *et al*, 2011). Ainsi, il a été montré que la fréquence des vaginoses bactériennes est moindre, chez les femmes colonisées par des lactobacilles producteurs de H₂O₂, par rapport à celles qui sont colonisées par des lactobacilles non producteurs de H₂O₂ ou par d'autres espèces bactériennes (Martín & Suárez, 2010).

Tableau I : Lactobacilles les plus fréquemment isolés de vagins sains et production de H₂O₂ (Lepargneur & Rousseau, 2002).

Lactobacilles	Fréquence d'isolement (%)	Production de H ₂ O ₂
<i>L. crispatus</i>	48,3	+++
<i>L. jensenii</i>	25,3	++
<i>L. gasseri</i>	23,5	++
<i>L. iners</i>	20,5	+
<i>L. vaginalis</i>	11,6	++
<i>L. reuteri</i>	1,4	++
<i>L. fermentum</i>	1,1	+
<i>L. rhamnosus</i>	0,9	+

Une grande majorité des études a montré le pouvoir inhibiteur et/ou des propriétés bactéricides des lactobacilles producteurs de H₂O₂ contre les pathogènes tels que *G. vaginalis*. Cependant, la contribution relative de l'effet de la production de H₂O₂ dans l'effet antimicrobien des lactobacilles est encore un sujet de débat (Turovskiy *et al*, 2011). En effet, on sait que la production de H₂O₂ est améliorée en présence d'oxygène alors que le milieu vaginal est hypoxique. De plus, le peroxyde d'hydrogène est dégradé en présence de composés contenant du fer tels que l'hémoglobine. Or, la muqueuse vaginale est très riche en fer. Tout cela soulève donc la question de savoir si, *in vivo*, les lactobacilles produisent du

peroxyde d'hydrogène à des taux suffisants pour inhiber les pathogènes (Spurbeck & Arvidson, 2011).

c) *Par la production de bactériocines*

Certains lactobacilles produisent des bactériocines et des bactériocines-like. Ce sont des substances protéiques qui possèdent une activité bactéricide et plus largement microbicide avec un spectre d'action plus ou moins large. Ces substances agissent en se fixant au niveau de récepteurs spécifiques sur la membrane des bactéries et entraînent alors la formation de pores qui déstabilisent l'équilibre de la bactérie et conduisent à sa mort (Lepargneur & Rousseau, 2002).

Il existe, en fonction des souches de lactobacilles, plusieurs types de bactériocines avec des activités et des cibles différentes. Par exemple, *L. fermentum* produit une bactériocine avec une activité fongicide spécifique dirigée contre *C. albicans* alors que *L. gasseri*, *L. crispatus* et *L. jensenii* produisent eux une bactériocine-like avec un spectre d'action beaucoup plus large qui serait capable d'inhiber à la fois *G. vaginalis*, *C. albicans* et la bactérie uropathogène *E. coli* (Spurbeck & Arvidson, 2011). Cependant, d'autres études menées sur ces trois mêmes souches de lactobacilles n'ont pas réussi à mettre en évidence cette propriété microbicide. Cela indique que les bactériocines ne sont pas produites de façon universelle par toutes les souches de lactobacilles (Spurbeck & Arvidson, 2011).

Le tableau II rapporte quelques exemples de bactériocines isolées à partir de souches de lactobacilles d'origine vaginale (Tableau II, page 23).

Tableau II : Exemples de bactériocines produites par des lactobacilles isolés de la flore vaginale (Dover *et al*, 2008)

Espèce	Bactériocine	Spectre d'activité	Référence
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 160	Lactocin 160	<i>G. vaginalis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus assacharolyticus</i> <i>Micrococcus luteus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	Li <i>et al</i> , 2005 Aroutcheva <i>et al</i> , 2001
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> HV219	Bacteriocin HV219	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	Todorov <i>et al</i> , 2006
<i>Lactobacillus salivarius</i> CRL1328	Non précisé	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	Ocana <i>et al</i> , 1999
<i>Lactobacillus pentosus</i> TV35b	Pentocin TV35b	<i>Clostridium sporogenes</i> <i>Clostridium tyrobutyricum</i> <i>Lactobacillus curvatus</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus sake</i> <i>Listeria innocua</i> <i>C. albicans</i>	Okkers <i>et al</i> , 1999

d) Par la production de l'enzyme arginine désaminase

La production d'arginine désaminase par une flore saine constituée de lactobacilles est un autre mécanisme de défense très intéressant qui perturbe l'activité des bactéries pathogènes. Elle empêche l'action de l'arginine décarboxylase et donc la décarboxylation des acides aminés menant à la synthèse de polyamines possédant des propriétés néfastes sur l'écosystème vaginal. En effet, les polyamines entraînent l'alcalinisation du milieu vaginal, une mauvaise odeur caractéristique de la présence de germes anaérobies au sein de la flore, la destruction de l'intégrité de la muqueuse vaginale, l'inhibition de la réponse immunitaire et inflammatoire et enfin l'altération du transport des antibiotiques (Lepargneur & Rousseau, 2002).

L'arginine désaminase évite la production de ces polyamines et en remplacement conduit à la formation de citrulline et d'ammoniac qui empêchent la prolifération des bactéries anaérobies pathogènes en les privant d'arginine. De plus, la citrulline et l'ammoniac sont source de carbone, d'azote et d'énergie pour les lactobacilles et contribuent ainsi à maintenir un écosystème vaginal sain et en bonne santé (Figure 5) (Lepargneur & Rousseau, 2002).

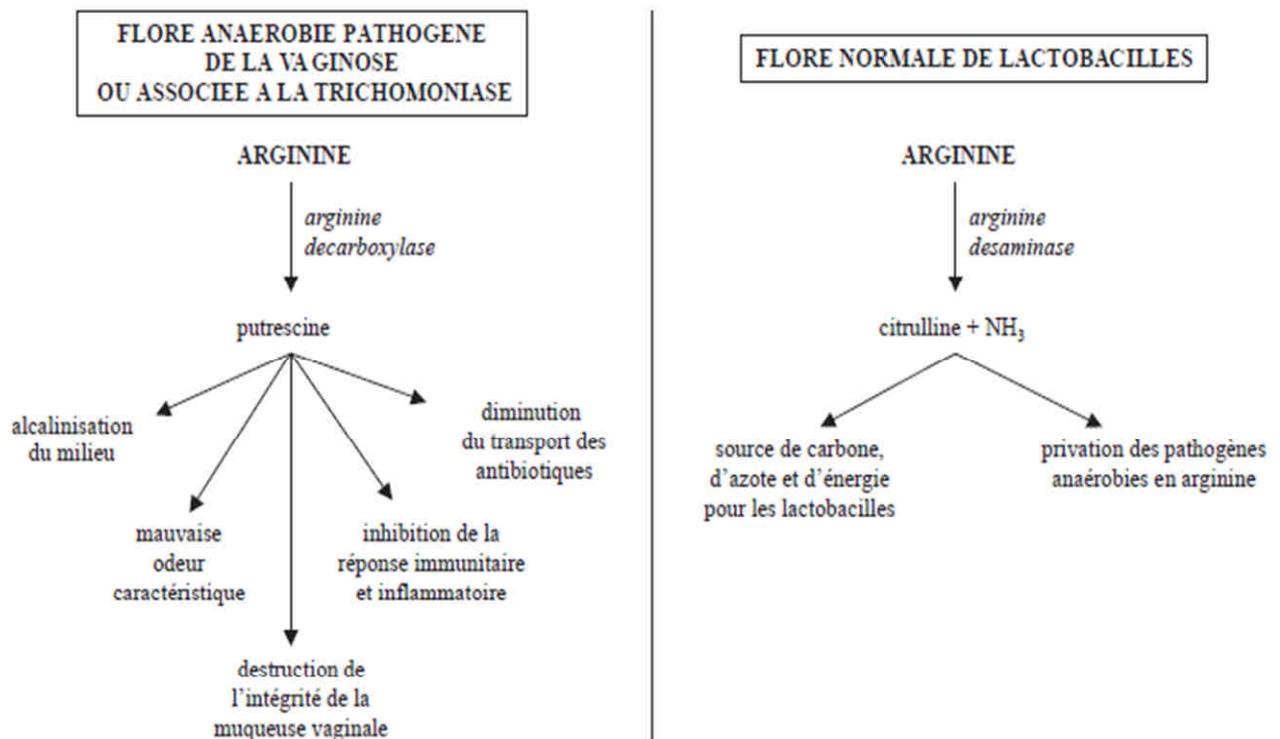


Figure 5 : Effets des lactobacilles possédant l'enzyme arginine désaminase (Lepargneur & Rousseau, 2002)

I-3-2 Inhibition de l'adhérence du pathogène

a) Par la compétition directe avec les récepteurs membranaires des cellules épithéliales vaginales

En plus des mécanismes inhibant la croissance des pathogènes, les lactobacilles peuvent empêcher les bactéries pathogènes d'adhérer aux récepteurs des cellules hôtes et protègent ainsi le tractus vaginal. On retrouve, au niveau de la muqueuse, des récepteurs spécifiques auxquels adhèrent les lactobacilles. Les lactobacilles possèdent pour ces récepteurs une plus grande affinité que les bactéries pathogènes permettant de s'y fixer durablement et même d'exclure les pathogènes qui y sont déjà fixés (Spurbeck & Arvidson, 2011).

Il existe deux types de mécanismes qui expliquent l'adhérence des lactobacilles aux cellules épithéliales vaginales. Le premier consiste en une adhérence spécifique via l'acide lipoteichoïque présent à la surface des lactobacilles. Il se fixe directement et spécifiquement sur les sites récepteurs présents au niveau de l'épithélium vaginal. Le second consiste en une adhérence non spécifique permise par les différentes interactions physico-chimiques qui peuvent exister entre les lactobacilles et les cellules épithéliales vaginales (forces de Van Der Waals, forces électrostatiques, liaisons hydrogènes...).

Les sites récepteurs des acides lipoteichoïques et les différentes interactions peuvent exister aussi bien au niveau des cellules épithéliales vaginales qu'au niveau du mucus recouvrant la surface cellulaire, ce qui garantit une protection de l'écosystème vaginal d'autant plus importante (Lepargneur & Rousseau, 2002). Cela aboutit à la création d'un biofilm protégeant la muqueuse vaginale et empêchant par encombrement stérique l'adhérence des bactéries pathogènes (Figure 6, page 27) (Spurbeck & Arvidson, 2011).

b) Par adhérence à la fibronectine humaine

La fibronectine présente naturellement au niveau de la matrice extracellulaire recouvrant la surface des cellules épithéliales vaginales, et également présente au niveau du fluide vaginal, constitue un mécanisme supplémentaire d'adhérence. En effet, les lactobacilles se fixent sélectivement à cette molécule de haut poids moléculaire et empêchent ainsi la fixation des pathogènes (Bohbot, 2007). Cette adhérence est d'autant plus forte que le pH vaginal est acide (Figure 6, page 27) (Lepargneur & Rousseau, 2002).

c) *Par les biosurfactants*

Les biosurfactants sont des molécules amphiphiles possédant à la fois un domaine hydrophile et un domaine hydrophobe. Ces composés possèdent différentes propriétés : ils émulsionnent les sources carbonées hydrophobes et favorisent ainsi la croissance des lactobacilles ; ils participent à la régulation du biofilm en agissant sur les tensions de surface et en renforçant les interactions entre la flore et la muqueuse vaginale ; ils possèdent une activité antimicrobienne avec notamment des effets antibiotiques, antifongiques et antiviraux.

Tous les lactobacilles ne produisent pas de biosurfactants mais on sait que par exemple *L. fermentum* et *L. acidophilus* en produisent. Ils sont soit sécrétés par les lactobacilles, soit directement associés à la surface de la bactérie (Figure 6, page 27) (Bohbot & Lepargneur, 2012; Spurbeck & Arvidson, 2011; Lepargneur & Rousseau, 2002).

d) *Par l'induction de la production de mucine*

La mucine est le composé principal du mucus. Celle-ci protège la muqueuse vaginale et permet ainsi d'optimiser le rôle de barrière de cette muqueuse vis-à-vis de la colonisation microbienne. La mucine est une glycoprotéine qui forme un réseau, une sorte de gel recouvrant les cellules épithéliales. Cette matrice est difficilement pénétrable par les micro-organismes.

On sait que la flore digestive présente au niveau du tractus intestinal est capable d'induire la production de mucine. Cela n'a pas encore été démontré pour les lactobacilles vaginaux mais il a été démontré que l'adhérence de *C. albicans* est diminuée par la présence du mucus (Spurbeck & Arvidson, 2011).

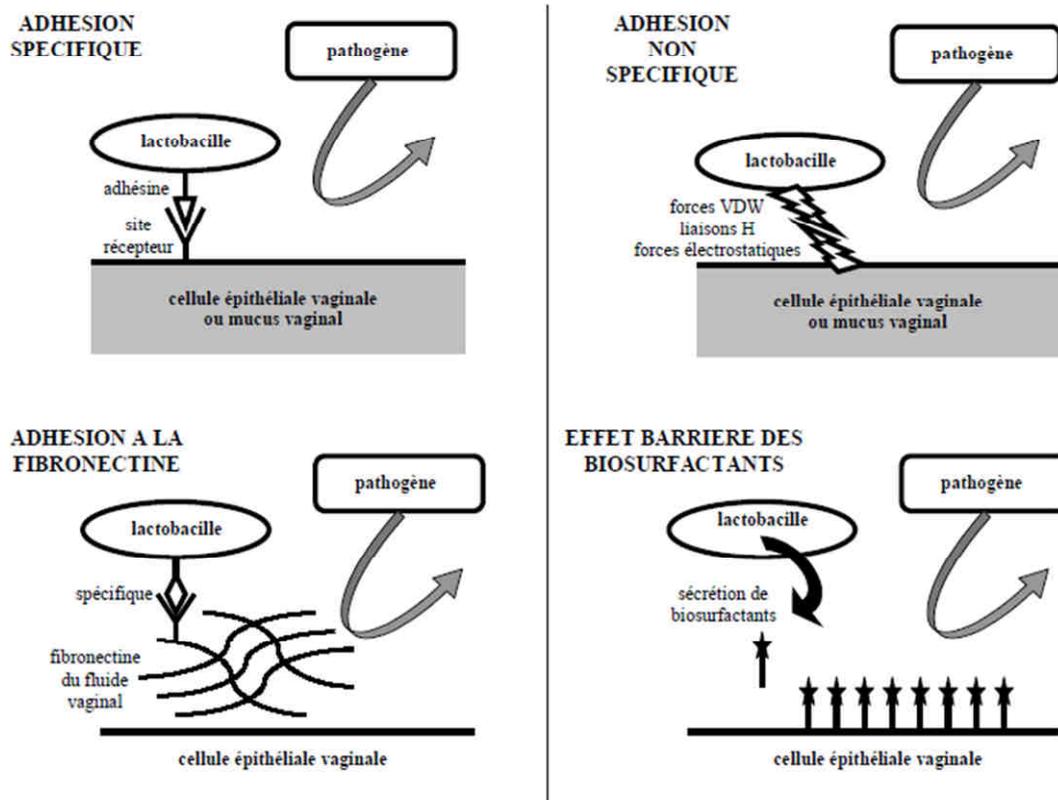


Figure 6 : Mécanismes impliqués dans les phénomènes d'adhérence (Lepargneur & Rousseau, 2002)

I-3-3 Inhibition de l'expansion du pathogène : co-agrégation

Certains lactobacilles peuvent protéger l'écosystème vaginal en se co-agréant avec des micro-organismes pathogènes. Ils empêchent ainsi l'accès des pathogènes aux récepteurs des cellules épithéliales et leur adhérence à la muqueuse. Cela permet alors au fluide vaginal de les évacuer plus rapidement hors du tractus vaginal et cela favorise également l'action de tous les composés bactéricides vus précédemment (acide lactique, peroxyde d'hydrogène, bactériocines...) (Spurbeck & Arvidson, 2011).

L. gasseri, *L. jensenii* et *L. acidophilus* sont capables de se co-agréer avec *C. albicans*, *E. coli* et *G. vaginalis*, empêchant ainsi l'expansion de ces pathogènes (Bohbot, 2007). Tous les lactobacilles ne co-agrègent pas les pathogènes avec la même intensité, certains produisent un facteur promoteur de l'agrégation (APF) qui leur permet d'être plus efficace, notamment vis-à-vis de *E. coli* (Spurbeck & Arvidson, 2011).

D'autres hypothèses concernant les mécanismes de défense des lactobacilles ont été posées. Celles-ci sont encore à l'étude. Par exemple, certains lactobacilles pourraient augmenter la fonction de barrière de la muqueuse vaginale en protégeant les jonctions entre les protéines au niveau des cellules épithéliales ou encore, certaines souches diminueraient l'expression des facteurs de virulence des pathogènes en interférant avec l'expression de certains gènes (Spurbeck & Arvidson, 2011).

Chaque mécanisme isolé n'a pas beaucoup de poids face aux pathogènes mais la synergie de ces différents mécanismes permet aux lactobacilles d'être de bons « défenseurs ». En revanche, tous les lactobacilles vaginaux ne possèdent pas toutes ces propriétés. Ce qui explique que certaines femmes possédant une flore « normale », c'est-à-dire constituée d'un nombre suffisant de lactobacilles, peuvent quand même être sujettes aux infections vaginales (Bohbot, 2007).

I-4 Rôle de l'immunité innée et acquise

A côté de tous les mécanismes de défense déployés par les lactobacilles, il ne faut pas oublier le rôle du système immunitaire qui participe également à protéger la cavité vaginale des infections.

Lors de l'entrée d'un pathogène dans la cavité vaginale, les mécanismes de l'immunité innée se déclenchent. Les cellules épithéliales vaginales possèdent des récepteurs spécifiques appelés Toll-Like-Receptors (TLR) qui reconnaissent à la surface des micro-organismes des motifs moléculaires associés aux pathogènes. La reconnaissance de ces motifs déclenche une cascade d'événements qui aboutira à l'activation de l'immunité acquise.

Dès qu'il y a reconnaissance d'un pathogène par un récepteur (TLR), cela entraîne la libération de facteurs solubles (MBL = Mannose-Binding-Lectin). Ces facteurs se lient aux mannoses présents à la surface des bactéries, activant alors le complément et les cellules phagocytaires .

Après activation des différentes cellules de l'immunité innée (macrophages, monocytes, lymphocytes NK.), les cellules dendritiques activent les lymphocytes T. Il y a alors différenciation des cellules T naïves en cellules T effectrices, capables d'activer la sécrétion de médiateurs solubles incluant les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α). Dans un second temps, les lymphocytes B sont également stimulés, menant à la production d'anticorps IgG et IgA qui reconnaissent spécifiquement les antigènes à la surface des pathogènes. Tous ces mécanismes de l'immunité conduisent à la phagocytose et à la destruction de l'agent pathogène (Genc & Onderdonk, 2010).

II-Les principales infections vaginales récidivantes

II-1 La candidose vulvo-vaginale

II-1-1 Définition

La candidose vulvo-vaginale est une pathologie infectieuse due à une levure du genre *Candida*, affectant un grand nombre de femmes en âge de procréer. Cette pathologie peut devenir chronique, on parle alors de candidose vulvo-vaginale récidivante, caractérisée par la survenue de plus de quatre épisodes infectieux par an. On distingue deux types de candidoses récidivantes :

- la candidose vulvo-vaginale récidivante primaire, idiopathique, sans aucun facteur prédisposant ;
- la candidose vulvo-vaginale récidivante secondaire, où l'on retrouve un ou plusieurs facteurs prédisposants (Amouri *et al*, 2010).

II-1-2 Epidémiologie

La vulvo-vaginite mycosique est l'une des infections gynécologiques les plus fréquentes chez la femme en période d'activité génitale, constituant le second motif de consultation après la vaginose bactérienne en gynécologie infectieuse (Amouri *et al*, 2010). Au cours de leur vie, 75 % des femmes sont touchées par au moins un épisode de candidose vulvo-vaginale. On estime que 40 à 50 % d'entre elles souffrent de plus d'un épisode au cours de leur vie et que 5 à 10 % développent une candidose vulvo-vaginale récidivante (Anane *et al*, 2010). La survenue d'un épisode récidivant se déclare en moyenne 20 jours à trois mois après la fin du traitement chez 50 % des femmes (Amouri *et al*, 2010).

II-1-3 Agent pathogène responsable

La vulvo-vaginite mycosique est une infection opportuniste due à une levure du genre *Candida*. Toutes les levures sont considérées comme des agents opportunistes : ce sont des micro-organismes pratiquement dépourvus de virulence mais qui peuvent devenir pathogènes lorsque le système immunitaire est affaibli (Naglik *et al*, 2011; Delorme & Robert, 1997).

Les levures du genre *Candida* (Figure 7, page 30) sont des champignons unicellulaires qui se multiplient par bourgeonnement. Ce sont des levures non capsulées, non pigmentées. L'espèce *C. albicans* produit de vrais filaments mycéliens à la différence des espèces de *Candida non-albicans* qui produisent du pseudo-mycélium (Delorme & Robert, 1997).

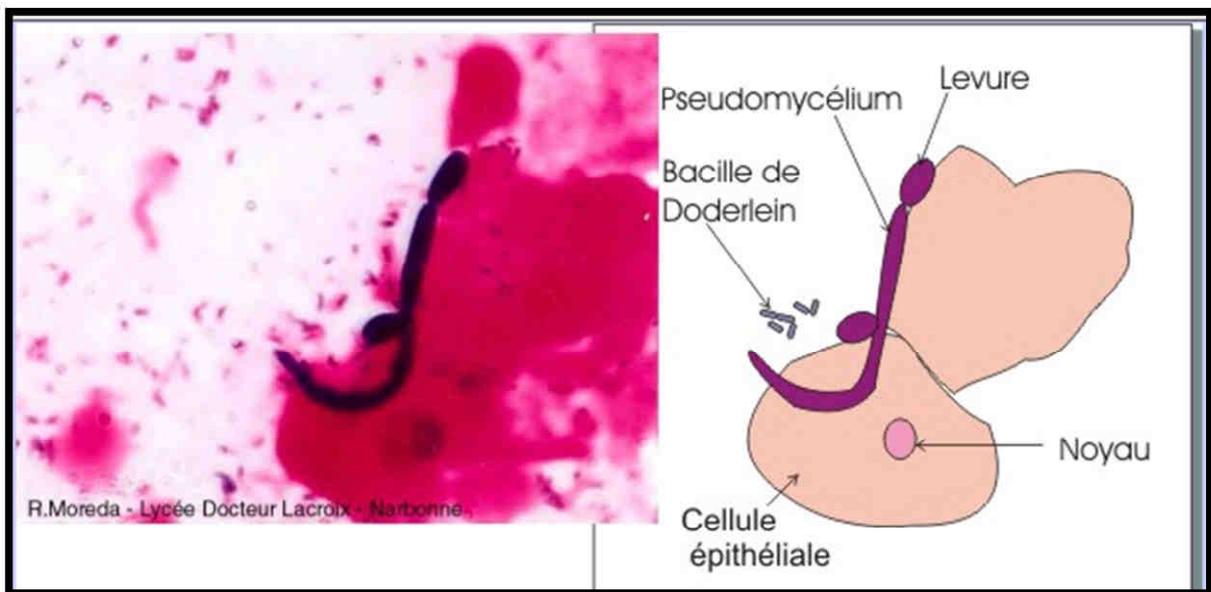


Figure 7 : Frottis vaginal coloré au Gram : présence de levure (*C. albicans*) (<http://pedagogie.ac-montpellier.fr/disciplines/sti/biotechn>)

C. albicans est un hôte commensal des muqueuses digestives et génitales, il n'est retrouvé que rarement sur la peau saine (ANOFEL, 2010). C'est l'espèce retrouvée dans 80 % des cas de candidose vulvo-vaginale. Cela s'explique par le fait qu'elle possède, au niveau de sa paroi, des ligands spécifiques des récepteurs situés au niveau des cellules épithéliales vaginales. La liaison à ces récepteurs favorise alors l'expression de ses facteurs de virulence, sa germination et le passage de l'état saprophyte, sous forme de blastospores, à l'état pathogène, sous forme de filaments mycéliens (Anane *et al*, 2010).

On observe aujourd'hui l'émergence de nouvelles espèces de *Candida* dont la responsabilité dans la candidose vulvo-vaginale est en constante augmentation (Grigoriou *et al*, 2006). Ainsi, la seconde espèce responsable de la mycose vulvo-vaginale est *Candida glabrata*, à l'origine de 5 à 15 % des cas. Cette espèce est plus fréquemment rencontrée chez les patientes diabétiques et elle est souvent résistante aux thérapeutiques habituelles. Comme *C. albicans*, on la retrouve naturellement présente au niveau vaginal et digestif. Les signes cliniques et la symptomatologie ne permettent pas à eux seuls de faire la différence entre les deux espèces (Anane *et al*, 2010). Enfin, d'autres espèces sont responsables d'une très faible minorité des cas, il s'agit de *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida krusei* (Anane *et al*, 2010).

Les espèces de *Candida non-albicans* sont souvent retrouvées dans les cas de candidoses récidivantes. *C. glabrata* serait responsable de 6 à 29 % des cas de récives (Amouri *et al*, 2010). Ces candidoses récidivantes constituent un véritable problème de santé publique. L'implication importante des espèces de *Candida non-albicans* pourrait être expliquée par l'utilisation répétée et prolongée des antifongiques qui entraînent une pression sélective et favorisent l'émergence de ces espèces résistantes. Ainsi, l'accès en libre service aux antifongiques et leur mauvaise utilisation pourraient être considérés comme des facteurs supplémentaires favorisant la survenue des candidoses vulvo-vaginales récidivantes (Amouri *et al*, 2010). Le rôle du pharmacien est alors primordial ; il doit parfaitement maîtriser les diverses étiologies des vaginites et procéder à un interrogatoire rigoureux de la patiente pour éviter de délivrer des antifongiques locaux lorsque ceux-ci ne sont pas justifiés.

II-1-4 Facteurs favorisants

Les levures du genre *Candida* faisant partie de la flore commensale de la muqueuse vaginale, des facteurs locaux ou généraux sont à l'origine de l'expression du pouvoir pathogène du micro-organisme. On retrouve des facteurs intrinsèques, liés à l'hôte, et des facteurs extrinsèques.

a) Facteurs intrinsèques

➤ Imprégnation hormonale

La candidose vulvo-vaginale est hormono-dépendante ; elle survient donc classiquement au cours de la période d'activité génitale de la femme, de la puberté à la ménopause. Ceci est expliqué par une augmentation du taux d'œstrogènes qui fournissent une excellente source de carbone via la production de glycogène pour la croissance et la multiplication de la levure. De plus, l'activité sexuelle qui est maximale pendant cette période peut fragiliser l'équilibre de la flore vaginale et favoriser la prolifération de *Candida*.

La candidose vulvo-vaginale survient le plus souvent dans la deuxième partie du cycle menstruel qui correspond à la phase lutéale. Cette phase suit le pic de LH provoquant l'ovulation ; elle est caractérisée par la libération importante de progestérone et d'œstradiol. Les taux importants de progestérone diminueraient l'activité des cellules responsables de l'immunité cellulaire, favorisant la germination de *Candida* et augmentant son adhérence à la muqueuse vaginale (Dubertret *et al*, 2001).

La grossesse est également un moment propice à la survenue de mycoses. En effet, pendant cette période, de grandes quantités d'œstrogènes et de progestérone sont synthétisées par le corps jaune puis par le placenta. Les œstrogènes présents en grande quantité, induisent une augmentation de la production de glycogène qui constitue alors une source nutritive

pour les levures, favorisant leur adhérence aux cellules épithéliales vaginales et stimulant la germination des filaments mycéliens. De plus, les grandes quantités de glycogène produites sont transformées en acide lactique par les lactobacilles de la flore vaginale ; cela entraîne une diminution du pH au sein de la cavité vaginale, ce qui constitue un milieu très propice au développement de *Candida*.

Par ailleurs, un déséquilibre de la balance hormonale avec une diminution du taux de progestérone et une augmentation du taux d'œstradiol, est un facteur favorisant la transformation de *C. albicans*, de sa forme saprophyte à sa forme pathogène, qui favoriserait donc la survenue de candidose vulvo-vaginale (Anane *et al*, 2010).

L'apparition de la ménopause entraîne une diminution du taux de glycogène et donc une augmentation du pH vaginal : la fréquence des épisodes mycosiques diminue (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

➤ Facteurs génétiques

Il existe une prédisposition génétique favorisant la colonisation vaginale par *Candida*, la survenue d'épisodes infectieux et la récurrence de ces épisodes. Certaines femmes présentent une mutation au niveau du gène codant pour le MBL (Mannose Binding Lectin). Cette protéine intervient au niveau de l'immunité innée, active le complément et les mécanismes de la phagocytose.

De plus, des études ont mis en évidence que des femmes faisant partie du groupe ABO-Lewis non sécréteur seraient plus susceptibles d'être infectées par *C. albicans* (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

➤ Facteurs locaux

La macération, l'humidité et le confinement sont des facteurs qui favorisent la croissance et la prolifération des levures. De ce fait, une mauvaise hygiène, le port de vêtements trop serrés et en matière synthétique, favorisent l'infection à *Candida* (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

➤ Terrain du patient

- Diabète

Les patientes diabétiques sont plus sujettes aux infections vulvo-vaginales et notamment celles dont le diabète est mal équilibré. En effet, la présence de glucose dans les sécrétions

vaginales constitue une source nutritive pour les levures et favorise leur adhérence, leur croissance et l'expression de leurs facteurs de virulence.

L'hyperglycémie a également un impact sur l'immunité, en inhibant l'action des polynucléaires neutrophiles et en diminuant donc par ce mécanisme, leur capacité à phagocyter les agents pathogènes et à éliminer les levures (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

- VIH

Les femmes séropositives sont plus fréquemment touchées par la candidose vulvo-vaginale. La pathologie infectieuse est également plus persistante mais les symptômes ne sont pas plus sévères ; ceci est d'autant plus vrai que la charge virale est élevée.

On sait également que d'autres formes d'immunodépression (neutropénie, cancer), ainsi qu'une altération de l'état général, sont des facteurs pouvant potentialiser le risque de candidose vulvo-vaginale (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

b) Facteurs extrinsèques

➤ Antibiothérapie

L'administration d'antibiotiques par voie locale ou systémique entraîne une perturbation de l'équilibre de la flore vaginale menant à une diminution des espèces protectrices représentées par les bacilles de Doderleïn. Les levures naturellement présentes au sein de la cavité vaginale ont alors l'opportunité de se développer et de se transformer en agents pathogènes. Le risque de survenue d'une candidose vulvo-vaginale après une antibiothérapie est d'autant plus important que l'antibiothérapie est à large spectre et que la durée du traitement est longue (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

➤ Contraception œstro-progestative

Les œstrogènes administrés par voie orale peuvent favoriser la croissance et l'adhérence de *Candida* à l'épithélium vaginal, d'autant plus que le contraceptif est fortement dosé.

Les modes de contraception faisant intervenir un anneau vaginal ou un dispositif intra-utérin (DIU) favoriseraient également le risque de survenue de candidose vulvo-vaginale grâce à un mécanisme d'adhésion et de production d'un biofilm à la surface du DIU permettant aux levures de ne plus être soumises aux mécanismes de l'immunité (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

Cependant, les données concernant les dispositifs intra-utérins restent encore contradictoires et des études montrent que la fréquence de la candidose vulvo-vaginale est moins importante en cas de port d'un dispositif au lévonorgestrel grâce à la diminution du climat œstrogénique au sein de la cavité vaginale (Donders *et al*, 2011; Ocak *et al*, 2007).

➤ Autres traitements

D'autres thérapeutiques, telles que les immunosuppresseurs (dont les corticoïdes), la radiothérapie et la chimiothérapie affectent les défenses immunitaires de l'hôte et diminuent ainsi sa capacité à lutter contre les agents pathogènes. Cela favorise alors l'expression des facteurs de virulence des levures (Amouri *et al*, 2010; Anane *et al*, 2010).

c) Facteurs à l'origine des récurrences

5 à 10 % des femmes sont touchées par une candidose vulvo-vaginale récidivante. On observe alors la réapparition de la symptomatologie en moyenne 20 jours après un traitement bien conduit. Il est très important que le praticien réalise un interrogatoire rigoureux et un examen clinique précis afin de bien identifier les signes caractéristiques de la candidose vulvo-vaginale.

Les praticiens doivent être vigilants afin de ne pas prescrire d'antifongiques lorsque ceux-ci ne sont pas justifiés, au risque de provoquer à terme une réelle candidose vulvo-vaginale récidivante via l'utilisation trop fréquente et répétée d'antifongiques.

Des hypothèses ont été émises pour essayer d'expliquer le mécanisme de ces récurrences. La récurrence peut être liée au réservoir intestinal. En effet, on retrouve au sein de la cavité vaginale les mêmes souches de *Candida* que celles présentes au niveau de la flore intestinale, laissant supposer une contamination de la cavité vaginale à partir du rectum. Des traitements ont été administrés en vue d'éliminer les souches pathogènes présentes au niveau intestinal mais aucune amélioration des récurrences de candidoses vulvo-vaginales n'a alors pu être constatée (Amouri *et al*, 2010).

La récurrence peut être liée à l'élimination incomplète du champignon. Suite à une candidose vulvo-vaginale traitée par antifongiques, il peut y avoir une rechute de l'infection lorsque le traitement a été mal conduit, que le patient n'a pas été observant vis-à-vis de son traitement et/ou parce qu'il y a eu sélection de souches résistantes (Amouri *et al*, 2010).

Enfin, la récurrence pourrait également être liée à un rapport sexuel à risque. La candidose vulvo-vaginale ne fait pas partie des Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Cependant lors d'un rapport sexuel avec un partenaire porteur, il peut y avoir un risque de transmission

de *Candida*. Ce risque semble cependant très faible. Pour l'éviter, il peut quand même être utile, en cas de candidose vulvo-vaginale, que le partenaire soit également traité pour justement enrayer le phénomène de récurrences.

II-1-5 Aspects cliniques

La vulvo-vaginite à *Candida* est caractérisée par trois signes cliniques principaux :

- un prurit, souvent intense, associé à une sensation de brûlures vulvaires et/ou mictionnelles, liées à la présence de fissures au niveau de la vulve. Il est important que le praticien ou le pharmacien d'officine insiste sur la description de ces brûlures mictionnelles, pour ne pas passer à côté d'une infection urinaire qui nécessite un traitement antibiotique. Il peut également être rapportée une dyspareunie ;
- des leucorrhées d'aspect caillebotées, grumeleuses, épaisses, adhérentes à la muqueuse vaginale. Parfois, ces leucorrhées peuvent être banales alors que leur examen direct révélera des filaments mycéliens ;
- une inflammation de la vulve plus ou moins marquée, avec parfois la présence d'un œdème important. L'érythème peut s'étendre à la zone périnéale, à la face interne des cuisses, aux plis inter fessiers et/ou inguinaux (Figure 8) (Delcroix & Guérin Du Masgenet, 2001).



Figure 8 : Leucorrhées et vulvite à *C. albicans* (<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html>)

II-1-6 Diagnostic clinique

a) Interrogatoire

L'interrogatoire est indispensable pour préciser l'origine de la leucorrhée, qui peut être physiologique ou pathologique.

Tout d'abord, pour pouvoir faire cette différence, il suffit d'évoquer trois points de la symptomatologie : le prurit, les brûlures et la mauvaise odeur. Si ces trois symptômes sont absents, le praticien peut alors écarter l'origine infectieuse ; il s'agit de leucorrhées physiologiques présentes chez un grand nombre de femmes en bonne santé (Delcroix & Guérin Du Masgenet, 2001).

Ensuite, il est important de savoir s'il y a ou non une inflammation, caractérisée par la présence d'un érythème, parfois d'un œdème, associés au prurit et aux brûlures vulvaires et/ou mictionnelles. Cette inflammation est caractéristique des vulvo-vaginites et fait la différence avec la vaginose bactérienne, où l'inflammation est absente ou très faible (Bohbot *et al*, 2011).

Enfin, il convient d'évoquer l'ancienneté et la permanence des symptômes, l'existence de douleurs pelviennes, de dysurie et de dyspareunie, le type de contraception utilisée, la possibilité d'un rapport sexuel à risque pouvant être à l'origine de la symptomatologie, les habitudes hygiéniques et les antécédents gynécologiques et obstétricaux (Delcroix et Guérin Du Masgenet, 2001).

b) Inspection de la vulve et du vagin

La vulve apparaît rouge, plus ou moins œdématiée, évoquant une vulvo-vaginite. On peut également voir des lésions de grattage faisant suite au prurit important. L'appréciation de l'environnement périnéal montre souvent une inflammation et ceci est en général, en faveur d'une étiologie mycosique.

L'examen du vagin à l'aide d'un spéculum permet d'observer des parois rouges et œdématiées. Il permet également d'apprécier l'aspect des leucorrhées et leur examen direct peut montrer la présence de filaments mycéliens typiques.

On peut également procéder à une mesure du pH vaginal qui est acide en cas de candidose. C'est une aide complémentaire au diagnostic, facile à mettre en œuvre, mais qui reste de

très faible sensibilité et spécificité. Cela ne peut suffire pour affirmer le diagnostic de vulvo-vaginite mycosique (Delcroix et Guérin Du Masgenet, 2001).

II-1-7-Diagnostic biologique

En cas de vulvo-vaginite aigüe, sans contexte de récurrence, l'examen clinique permet à lui seul de faire le diagnostic. Devant un tableau de candidose vulvo-vaginale récurrente, il est nécessaire de réaliser un prélèvement vaginal qui permettra d'identifier l'agent pathogène responsable de la symptomatologie et de mettre en place une stratégie thérapeutique optimale (Bohbot, 2007).

a) Prélèvement

On réalise un prélèvement des lésions cutanéomuqueuses au niveau vaginal à l'aide d'un écouvillon stérile humidifié à l'eau distillée stérile. On effectue deux prélèvements, l'un sera destiné à l'examen direct, l'autre servira pour réaliser une culture de l'échantillon (Université médicale virtuelle francophone, 2010-2011). Ils doivent être acheminés immédiatement au laboratoire car les levures se multiplient très rapidement (ANOFEL, 2010).

b) Examen direct

Une fois le prélèvement arrivé au laboratoire, on réalise un examen direct de l'échantillon qui permet une orientation diagnostique rapide et fiable (Figure 9 et 10, page 38). Pour cela, on dépose l'échantillon sur une lame dans une goutte de sérum physiologique puis on effectue une observation de l'échantillon au microscope, à l'état frais, entre lame et lamelle. L'examen microscopique révèle alors des cellules rondes ou ovoïdes, de 2 à 5 µm de diamètre, à bourgeonnement polaire correspondant aux levures et la présence de pseudo mycélium (espèces non-*albicans*) ou de mycélium (espèce *albicans*) (ANOFEL, 2010; Delorme & Robert, 1997)



Figure 9 : Examen direct d'un prélèvement vaginal (Levures ou blastopores) (<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/images/figure 9>)



Figure 10 : Examen direct d'un prélèvement vaginal (Levures et filaments) (<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/images/figure 10>)

c) Culture et identification de la levure

Les levures sont peu exigeantes sur le plan nutritif, leur ensemencement peut être réalisé sur des milieux de culture de base. En pratique, la culture est réalisée sur une gélose au sang ou sur un milieu de Sabouraud glucosé auquel on additionne des antibiotiques (chloramphénicol et/ou gentamicine), ce qui permet d'inhiber la croissance des bactéries (ANOFEL, 2010).

Après 24-48 heures d'incubation à 37°C, on observe la formation de colonies de quelques millimètres de diamètre, de couleur claire, blanche, crème ou beige, d'aspect crémeux, de surface lisse et luisante ou de surface mate et plissée (Figure 11) (Delorme & Robert, 1997).

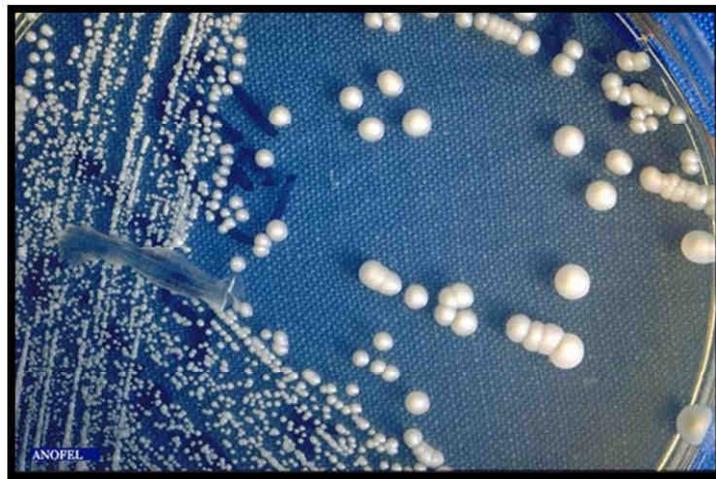


Figure 11 : Culture de *C. albicans* (<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/images/figure 11>)

On peut ensuite réaliser différents tests qui permettent d'identifier *C. albicans* :

- le test de Blastèse ou test de filamentation en sérum à 37°C, qui permet de rechercher des tubes germinatifs (tubes ressemblant à un mycélium mais sans cloisonnement entre la levure et le filament) caractéristiques de *C. albicans* (ANOFEL, 2010) ;

- le test de chlamydosporulation sur un milieu pauvre RAT (Riz-Agar-Tween), où l'on recherche la présence de chlamydo-spores (spores de résistance) associées aux blastopores et au pseudo mycélium. Les chlamydo-spores sont caractéristiques de l'espèce *albicans*, les autres espèces de *Candida* n'en produisent pas (Université médicale virtuelle francophone, 2010-2011) ;

- la recherche de la formation de pseudo mycélium ou de mycélium vrai sur un milieu pauvre RAT ou PCB (Pomme de terre-Carotte-Bile) qui se forme après 24-48 heures d'incubation ;

- l'ensemencement sur un milieu chromogène qui permet la détection spécifique de *C. albicans*. Ce milieu contient un substrat spécifique de *C. albicans* couplé à un chromogène. Lorsque la levure utilise le substrat, il y a libération du chromogène qui colore la colonie en bleu (Figure 12) (Site STI Biotechnologies Académie de Montpellier). L'utilisation de ce milieu chromogène permet également d'identifier les levures associées à *C. albicans* lors des candidoses vulvo-vaginales compliquées (Amouri *et al*, 2010).



Figure 12 : Mélange de levures : *C. albicans* (colonies bleues) et autres levures (colonies blanches)
(http://pedagogie.ac-montpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/pages/candida_albicans.htm)

- l'étude de l'assimilation des sucres réalisée à l'aide de galeries prêtes à l'emploi (Université médicale virtuelle francophone, 2010-2011). On observe la croissance de la levure, environ 48 heures après, suite à l'assimilation de substrats carbonés (Amouri *et al*, 2010).

d) Antifongigramme

L'antifongigramme permet d'identifier les antifongiques auxquels est sensible la levure isolée. La réalisation de ce test est discutée car il y a peu de résistances des levures aux antifongiques. Ce test pourrait cependant être réalisé en fonction du terrain du patient (traitement des malades immunodéprimés) ou lors de l'isolement répété de *Candida non-albicans* (en particulier *C. glabrata*). En effet, ces espèces peuvent être résistantes aux antifongiques classiquement prescrits lors de candidoses vulvo-vaginales récidivantes alors que *C. albicans* est habituellement sensible à tous les antifongiques (Amouri *et al*, 2010).

II-2 La vaginose bactérienne

II-2-1 Définition

La vaginose bactérienne est une infection très fréquente chez les femmes en âge de procréer, traduisant un déséquilibre profond de l'écosystème vaginal. En dehors de la grossesse, c'est une pathologie bénigne, mais qui peut avoir un retentissement psychologique important chez les femmes pour qui la vaginose bactérienne devient une pathologie chronique et récidivante.

Historiquement, cette pathologie portait le nom de vaginite non spécifique, s'opposant ainsi aux vaginites spécifiques où l'étiologie était clairement identifiée. On retrouve ainsi les vaginites spécifiques à *C albicans* ou à *Trichomonas vaginalis*. Cependant, le terme de vaginite a dû être remplacé car il était inapproprié pour caractériser ce phénomène où l'inflammation est inexistante ou mineure. C'est ainsi que le terme de vaginose bactérienne a été créé pour différencier cette pathologie des autres infections vaginales qui ne présentent pas les mêmes caractéristiques, ni les mêmes symptômes (Bohbot & Lepargneur, 2012; Livengood, 2009).

En effet, lors de l'examen microscopique, les polynucléaires sont quasiment absents, les lactobacilles vaginaux, micro-organismes dominant habituellement la flore vaginale, sont en nombre très réduits et sont remplacés par une flore polymorphe comprenant majoritairement des bactéries anaérobies. On note également la présence de cellules particulières appelées « clue cells ». Par ailleurs, la symptomatologie est marquée par des pertes vaginales malodorantes. La douleur et le prurit retrouvés lors des vaginites spécifiques à *Candida* sont ici absents (Denis *et al*, 2007).

II-2-2 Historique

En 1950, Gardner and Dukes sont les premiers à s'intéresser à la vaginose bactérienne qu'ils qualifient alors de vaginite non spécifique. Ils décrivent les symptômes de cette infection, notamment la présence de leucorrhées malodorantes et la présence de « clue cells » à l'examen microscopique (Livengood, 2009).

En 1955, ils identifient un petit bacille pléiomorphe à Gram négatif qui serait responsable de cette pathologie. Ils nomment alors cet agent pathogène *Haemophilus vaginalis* (Livengood, 2009).

Dans les décennies qui ont suivi, le bacille fut successivement nommé *Corynebacterium vaginale* car il n'exigeait ni facteur X, ni facteur V, il apparaissait groupé en palissade et il était difficilement décoloré à la coloration de Gram. Puis des travaux taxonomiques ont permis d'affirmer que le bacille n'appartenait à aucun des deux genres cités précédemment.

Il a donc été créé un genre spécifique pour qualifier ce bacille, c'est ainsi que le nom de *Gardnerella* lui a été donné. Ce genre ne comporte aujourd'hui qu'une seule espèce : *Gardnerella vaginalis* (Livengood, 2009).

Depuis, de nombreuses études ont été menées pour tenter de clarifier la physiopathologie de cette infection qui est très complexe, mais les mécanismes exacts menant à cette pathologie sont encore méconnus et la véritable cause de la vaginose bactérienne demeure encore insaisissable. Les traitements utilisés ne sont pas encore très efficaces, en particulier dans les formes récidivantes. Cependant, on commence à constater de meilleurs résultats, notamment grâce à l'utilisation récente des probiotiques en complément des traitements classiques (Bohbot & Lepargneur, 2012).

II-2-3 Epidémiologie

La vaginose bactérienne est l'infection vaginale la plus commune chez les femmes en âge de procréer (Turovskiy *et al*, 2011). Il est cependant difficile de définir avec exactitude sa prévalence. Celle-ci varie suivant les études entre 15 et 30 %. En Europe, il semblerait que la prévalence avoisine les 10 % (Bohbot & Lepargneur, 2012).

En effet, beaucoup de facteurs doivent être pris en compte. En fonction de la zone géographique, de l'âge des patientes, de leur niveau socio-économique et de leur ethnie, on retrouve des résultats très différents (Bohbot & Lepargneur, 2012). Ainsi, une étude réalisée entre 2001 et 2004, par le National Health and Nutrition Examination Survey, chez des femmes âgées de 14 à 49 ans, avait établi que 29% de ces femmes étaient touchées par la vaginose bactérienne et que la prévalence était 3,13 fois plus importante chez les femmes afro-américaines que chez les femmes blanches (Livengood, 2009).

II-2-4 Présentation d'une flore anaérobie

Au cours d'une vaginose bactérienne, le microbiote protecteur, en particulier les lactobacilles producteurs de H₂O₂, est progressivement remplacé par une flore pathogène anaérobie. En effet, les lactobacilles producteurs de H₂O₂ sont retrouvés chez 96 % des femmes ayant une flore vaginale « normale » et seulement chez 6 % des femmes touchées par la vaginose bactérienne. Inversement, les lactobacilles non-producteurs de H₂O₂ sont retrouvés chez 4 % des femmes ayant une flore vaginale « normale » et chez 36 % de celles ayant une flore vaginale déséquilibrée (Livengood, 2009).

La vaginose bactérienne correspond donc à un trouble écologique du milieu vaginal qui entraîne une prolifération polybactérienne où l'on retrouve plus de 10⁸ bactéries par gramme de sécrétions vaginales (Denis *et al*, 2007).

La flore de la vaginose bactérienne est dominée par des bactéries anaérobies du genre *Bacteroides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera*, des bactéries appartenant au genre *Mobiluncus*, des Streptocoques du groupe *viridans*, des Mycoplasmes et d'*Atopobium vaginalae* (Tableau III) (Denis et al, 2007). L'association de toutes ces bactéries à *Gardnerella vaginalis* est maintenant considérée comme spécifique de la vaginose bactérienne (Bohbot & Lepargneur, 2012).

Historiquement, la vaginose bactérienne était systématiquement associée à la présence de *G. vaginalis*, que l'on pensait seul responsable de la pathologie et ayant le rôle principal, créant une niche permettant la colonisation par les autres bactéries pathogènes. On sait aujourd'hui que la vaginose bactérienne est marquée par la disparition des lactobacilles vaginaux producteurs de H₂O₂ et par la croissance massive des bactéries anaérobies. En effet, la vaginose bactérienne n'est pas due à la simple présence de bactéries pathogènes qui sont usuellement présentes dans le vagin en quantité minime, mais plus à l'augmentation effrénée de leur nombre (Livengood, 2009).

Tableau III : Prévalence des principales bactéries dans la flore vaginale normale et au cours des vaginoses bactériennes (Denis et al, 2007)

Bactéries	Flore normale (%)	Vaginose bactérienne (%)
<i>Prevotella</i>	40	91
<i>Peptostreptococcus</i>	60	80
<i>G. vaginalis</i>	11-69	90
<i>Mobiluncus curtisii</i> et <i>mulieris</i>	<6	14-96
<i>Mycoplasma hominis</i>	0-22	24-75
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	50	50
<i>Mycoplasma genitalium</i>	10	<10
<i>Atopobium vaginae</i>	0-8	40-70

Actuellement, deux questions restent en suspens :

Existe-t-il une perturbation majeure ou un facteur déterminant à l'origine du déclin des lactobacilles vaginaux laissant alors une niche vacante et permettant la prolifération des autres bactéries ?

Existe-t-il un mécanisme provoquant un afflux écrasant de bactéries anaérobies éliminant alors les lactobacilles vaginaux ?

II-2-5 Présentation des principales bactéries retrouvées dans la vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est caractérisée par une flore polymorphe. Lors de l'observation des lames au microscope, chaque cas de vaginose est unique, mais en règle générale, deux situations peuvent être rencontrées. En effet, il existe des tableaux de vaginose où les bacilles à Gram négatif sont en quantité remarquable (*G. vaginalis*, bacilles à Gram négatif anaérobies) et des tableaux où les *Mobiluncus* ou les bactéries à Gram positif (*Peptostreptococcus*, streptocoques viridans, *Atopobium*) dominant (Denis *et al*, 2007).

a) *Gardnerella vaginalis*

G. vaginalis est une bactérie commune de la cavité vaginale. Elle fait partie de la flore vaginale normale mais la fréquence du portage est plus importante chez les femmes ayant une forte activité sexuelle (Avril *et al*, 2000).

Son rôle exact dans la physiopathologie de la vaginose bactérienne demeure encore mystérieux mais elle reste la bactérie retrouvée dans environ 90 % des cas. Une étude récente ayant comparé la virulence de *G. vaginalis* à des bactéries anaérobies fréquemment isolées en cas de vaginose a montré que *Gardnerella* serait la bactérie la plus virulente. En effet, elle possède diverses propriétés, notamment l'adhérence rapide et forte aux cellules épithéliales vaginales, la capacité à produire un biofilm dense et une activité cytotoxique majeure, qui font de *Gardnerella* un agent pathogène très probable de la vaginose (Patterson *et al*, 2010). La séquence du génome entier d'une souche de *G. vaginalis* isolée chez une femme en bonne santé a été récemment comparée avec celle d'une souche isolée chez une femme atteinte de vaginose. Des différences importantes ont été mises en évidence dans le potentiel de virulence de ces deux souches : la souche isolée de vaginose présente notamment des capacités d'adhérence plus élevées (Harwich *et al*, 2010).

Chez l'homme, *G. vaginalis* peut-être isolé dans l'urètre, notamment chez la plupart des partenaires de femmes atteintes de vaginose. Ce portage reste dans la très grande majorité des cas asymptomatique, mais cette bactérie peut parfois être responsable de balanite (Avril *et al*, 2000).

G. vaginalis peut-être isolé au cours d'infections materno-fœtales et de façon très rare dans les infections urinaires. Au cours de la grossesse, *G. vaginalis* est susceptible d'entraîner des complications obstétricales graves.

D'un point de vue bactériologique, c'est un petit bacille anaérobie facultatif, immobile et de Gram variable (Figure 13, page 45). Ces petits bacilles s'associent parfois par paires ou en palissades, à la manière des corynébactéries. En culture sur une gélose au sang humain, les

colonies sont petites, gris-bleu, entourées d'une zone d'hémolyse β diffuse qui ne s'observe pas avec le sang de mouton (Denis *et al*, 2007; Avril *et al*, 2000).

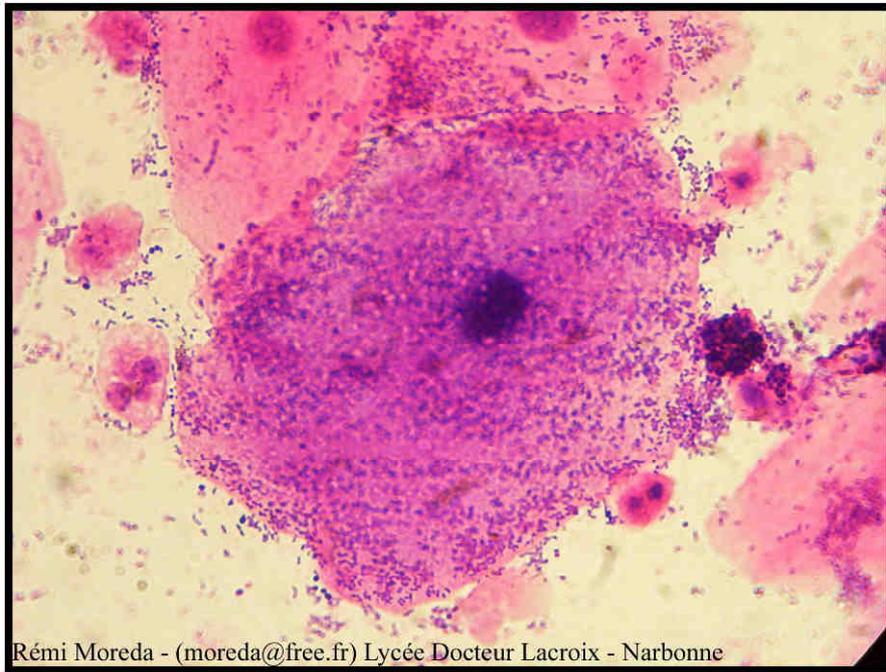


Figure 13 : Frottis vaginal avec présence de cellules indicatrices (présence d'un grand nombre de *G. vaginalis* fixées sur les cellules pavimenteuses) et flore normale absente ([http://pedagogie.ac-montpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/images/frottis vaginaux](http://pedagogie.ac-montpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/images/frottis_vaginaux))

b) Bactéries anaérobies

Les bactéries anaérobies font partie de la flore vaginale normale. En cas de vaginose bactérienne, on observe une forte augmentation de leur nombre. Elles interviennent donc sans aucun doute dans la physiopathologie de la vaginose bactérienne mais le mécanisme exact n'est pas encore cerné. La prolifération bactérienne concerne plusieurs espèces de bactéries anaérobies ; aucune vaginose n'est due à une seule bactérie anaérobie spécifique. On retrouve en particulier des espèces anaérobies à Gram négatif, notamment des bacilles appartenant aux genres *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella* et *Porphyromonas* ainsi que des cocci à Gram négatif du genre *Veillonella*. Des bactéries anaérobies à Gram positif sont également présentes, en particulier les *Peptostreptococcus*, isolés le plus souvent au côté des bactéries du genre *Prevotella*. Ces bactéries sont responsables d'une partie des symptômes présents en cas de vaginose, notamment de l'hyper desquamation de la muqueuse et de la mauvaise odeur émanant des sécrétions, en lien avec la production de molécules telles que la méthylamine, l'isobutylamine, la putrescine, la cadavérine, l'histamine, la tyramine et la phénéthylamine.

Le diagnostic de vaginose bactérienne ne nécessite pas l'identification précise de toutes ces bactéries comme il repose sur la présence d'un envahissement microbien massif. Cependant, il est possible de les identifier au laboratoire en respectant les conditions d'anaérobiose et en utilisant des galeries d'identification spécifiques. Les différentes bactéries anaérobies se distinguent alors par la présence ou non de catalase, la fermentation des glucides, les caractéristiques enzymatiques... (Denis *et al*, 2007)

c) *Mobiluncus spp.*

Les bactéries du genre *Mobiluncus* font également partie des bactéries anaérobies mais ce sont des bactéries inconstamment présentes dans les tableaux de vaginose. En effet, elles sont retrouvées en moyenne dans 50 % des cas avec de grandes variations suivant les études (Livengood, 2009). La mise en évidence d'une espèce du genre *Mobiluncus* ne peut donc être un moyen spécifique de diagnostic de la vaginose.

Ce sont des bacilles à Gram positif mais qui apparaissent souvent à Gram variable ou négatif, du fait de la faible épaisseur du peptidoglycane au niveau de la paroi bactérienne, qui permet une décoloration assez facile lors de la coloration de Gram. Ce sont des bacilles incurvés et l'une de leur caractéristique, qui peut être remarquée lors de l'examen à l'état frais, est leur mobilité. La mise en évidence de cette bactérie par culture nécessite au moins cinq jours d'incubation à 37°C en anaérobiose (Denis *et al*, 2007).

d) *Atopobium vaginae*

Atopobium vaginae est une bactérie aéro-anaérobie facultative, qui comme *G. vaginalis*, est un agent associé à la vaginose bactérienne. D'un point de vue morphologique, c'est un bacille à Gram positif, en paires ou en courtes chaînes. C'est une bactérie difficile à identifier ; elle peut donc être confondue avec des lactobacilles ou des streptocoques *viridans*. Des techniques de PCR permettent de la détecter dans les sécrétions vaginales (Denis *et al*, 2007).

A. vaginae et *Mobiluncus* sont deux agents pathogènes assez fréquemment résistants au métronidazole et sont donc fréquemment incriminés en cas d'échec du traitement et de vaginose bactérienne récidivante (Livengood, 2009).

e) Streptocoques du groupe viridans

Les streptocoques oraux ou viridans sont des cocci à Gram positif, groupés en diplocoques ou en chaînettes et naturellement présents au sein de la flore vaginale normale. Lors de vaginose bactérienne, différentes espèces sont retrouvées en grande quantité, en particulier, *Streptococcus acidominimus*, *S. intermedius* et *S. morbillorum* (Denis *et al*, 2007).

f) Mycoplasmes

Trois espèces de Mycoplasmes sont retrouvées au sein de la flore vaginale normale : *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* et *Mycoplasma genitalium*. *U. urealyticum* est majoritairement présent à l'état commensal dans la cavité vaginale (environ 50 %) tandis que *M. hominis* n'est présent qu'à hauteur de 10-20 % et que *M. genitalium* n'est que rarement présent.

Les mycoplasmes sont des bactéries aéro-anaérobies facultatives de très petite taille qui ne peuvent être observées à la coloration de Gram car elles sont dépourvues de paroi. Pour ces espèces, la culture (lente et difficile) et l'identification métabolique sont les deux méthodes diagnostiques privilégiées. Sur milieu gélosé, *M. hominis* donne des petites colonies caractéristiques « en œuf sur le plat », dues à la pénétration des mycoplasmes dans la gélose (Figure 14) (Denis *et al*, 2007).

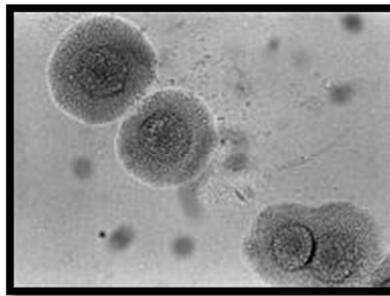


Figure 14 : Colonies de *Mycoplasma hominis* PG 21 - ©Génoscope – Centre National de Séquençage (www.cns.fr)

M. hominis est l'espèce qui prolifère de façon très importante au cours d'une vaginose bactérienne. Elle peut représenter jusqu'à 75 % de la flore anormale (Denis *et al*, 2007). Son rôle dans la physiopathologie de la vaginose est encore incertain. Certains la rendent responsable des complications obstétricales, notamment de la prématurité, du faible poids de naissance des nouveau-nés et des grossesses extra-utérines, alors que d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de lien véritable entre cette espèce et les complications citées

ci-dessus. En raison de la complexité de la pathologie et des nombreuses espèces pouvant être présentes lors d'une vaginose, il est difficile d'incriminer une espèce en particulier et de prouver qu'elle est, à elle seule, à l'origine de complications graves (Bohbot & Lepargneur, 2012).

g) Lactobacillus iners

L. iners est une bactérie productrice d'acide lactique qui a été isolée pour la première fois chez une femme présentant une flore vaginale normale. C'est aujourd'hui un des lactobacilles le plus fréquemment isolé des flores vaginales normales. Cependant, *L. iners* peut être présent en quantité très importante chez des femmes atteintes de vaginose bactérienne (Lamont *et al*, 2011). Plusieurs études ont montré que la présence de *L. iners* était un marqueur du changement de la qualité de la flore et prédisposait notamment à une prolifération de bactéries anaérobies (Jakobsson & Forsum, 2007; Tamrakar *et al*, 2007).

Face à la présence de *L. iners* en quantité non négligeable, à la fois au sein de la flore normale et de la flore de vaginose, plusieurs hypothèses subsistent. *L. iners* pourrait s'avérer plus résistant que les autres lactobacilles qui disparaissent lors de l'apparition de la vaginose bactérienne. On pourrait également penser que *L. iners* est moins antagoniste vis-à-vis des bactéries anaérobies que les autres lactobacilles, sachant que seulement 9 % des souches de *L. iners* produisent du peroxyde d'hydrogène, de sorte que leur position prédominante au sein de la flore prédispose l'individu à la vaginose bactérienne (Lamont *et al*, 2011; Tamrakar *et al*, 2007).

II-2-6 Facteurs favorisant le déséquilibre de la flore vaginale

a) Douche vaginale

Le lien de causalité entre les douches vaginales et la vaginose bactérienne a été démontré. En effet, la prévalence de vaginose bactérienne est accrue chez les femmes ayant cette pratique (Klebanoff *et al*, 2010). La pratique des douches vaginales aurait pu être une réponse aux symptômes de la vaginose bactérienne, en particulier à la mauvaise odeur vaginale constante et indisposante. Il semble cependant qu'elle ne fasse qu'accroître le déséquilibre de la flore.

b) Stress

Il a été démontré que le stress psychosocial influencerait sur la survenue de la vaginose bactérienne. Plus que dans le maintien de l'infection, il aurait une véritable action pour favoriser le déclenchement de l'infection. Le mécanisme exact est mal connu mais le stress aurait une influence sur le fonctionnement du système immunitaire, entraînant une sensibilité accrue de l'organisme à l'infection (Nansel *et al*, 2006).

c) Sexualité

Au regard de différentes études, le lien entre la vaginose bactérienne et la sexualité est certain. Ensuite, la question est de savoir si la vaginose bactérienne peut ou non être considérée comme une infection sexuellement transmissible.

On sait que le risque de survenue de vaginose bactérienne est accru chez une femme multipliant les partenaires sexuels ou lorsqu'une femme a un nouveau partenaire sexuel. L'augmentation de ce risque peut notamment être expliquée par la présence du sperme dans la cavité vaginale qui entraînerait un déséquilibre de la flore (Smart *et al*, 2004).

Le profil épidémiologique des femmes atteintes de vaginose bactérienne est similaire au profil épidémiologique des femmes atteintes d'IST. De plus, des études ont démontré que l'utilisation systématique du préservatif diminue l'incidence de la vaginose bactérienne et de ses récurrences. Malgré la multitude d'agents pathogènes à l'origine de la vaginose bactérienne et la difficulté d'étudier la transmission de tous ces agents, on sait qu'il existe une transmission possible femme-homme de *G. vaginalis*. En effet, la présence de cet agent pathogène a été démontrée au niveau du tractus génital masculin et serait également à l'origine de prostatites et de balanites. Tous ces arguments sont en faveur de la transmission sexuelle de la vaginose bactérienne (Bohbot & Lepargneur, 2012; Fethers *et al*, 2008). Cependant, d'autres arguments vont à l'encontre des précédents. Des femmes sans activité sexuelle sont atteintes de vaginose bactérienne et le traitement des partenaires masculins de femmes touchées par la vaginose bactérienne ne permet pas d'améliorer la symptomatologie, ni de diminuer le nombre des récurrences (Bohbot & Lepargneur, 2012). De plus, la vaginose bactérienne implique de multiples agents pathogènes qui sont naturellement présents chez toutes les femmes, même celles non atteintes (Turovskiy *et al*, 2011).

Les comportements sexuels à risque perturbent certainement l'équilibre de l'écosystème vaginal mais il est difficile de considérer la vaginose bactérienne comme étant une infection sexuellement transmissible, notamment en raison des nombreux facteurs pouvant en être à l'origine (Bohbot & Lepargneur, 2012).

Enfin, les relations homosexuelles sont également incriminées comme facteur favorisant la vaginose bactérienne. L'utilisation d'objets érotiques souillés, les contacts oro-anaux et oro-génitaux seraient à l'origine de l'augmentation de l'incidence chez les femmes sujettes à ces pratiques. De plus, il est rapporté que les contacts digito-anaux influeraient négativement sur la composition de la flore vaginale (Bohbot & Lepargneur, 2012).

d) Tabac

Le tabac est un facteur de risque incontestable de la vaginose bactérienne. Différentes hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer le mécanisme à l'origine de ce phénomène.

Les femmes fumeuses ont des taux d'œstradiol circulants inférieurs à ceux des femmes non-fumeuses, ce qui pourrait expliquer le risque augmenté de vaginose bactérienne chez les femmes fumeuses, sachant que les œstrogènes garantissent l'équilibre de la flore vaginale via la synthèse de glycogène et la production d'acide lactique (Wilson *et al*, 2007).

De plus, les composants toxiques de la fumée de cigarette se retrouvent au niveau du mucus vaginal, favorisant la suppression des lactobacilles producteurs de H₂O₂ (Livengood, 2009).

e) Contraception

De nombreuses recherches ont été effectuées sur une possible influence des différentes méthodes contraceptives sur l'équilibre de la flore vaginale. L'utilisation des dispositifs intra-utérins (DIU) a été largement considérée comme facteur de risque de vaginose bactérienne. De nombreuses études ont en effet affirmé que la mise en place d'un dispositif intra-utérin augmentait significativement la fréquence de vaginose bactérienne, en altérant la flore vaginale (Ocak *et al*, 2007; Calzolari *et al*, 2000). De plus, les DIU seraient associés à un haut risque d'infections du haut appareil génital, et notamment de maladie inflammatoire pelvienne (Ocak *et al*, 2007). Aujourd'hui, de nouvelles études ont été menées et aucune n'a montré de différences statistiquement significatives et n'a fait de réel lien entre la vaginose bactérienne et l'utilisation d'un dispositif intra-utérin (Donders *et al*, 2011; Lessard *et al*, 2008; Meirik, 2007).

Lors d'une étude rétrospective analysant les données des frottis cervicaux prélevés avant et un an après la pose d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (MIRENA®), Donders *et al* n'ont détecté aucune différence significative concernant la prévalence de vaginose bactérienne, de vaginite aérobie ou de candidose vulvo-vaginale. Cependant, en rassemblant

ces trois infections, ils ont quand même observé une augmentation du risque de développer une de ces infections après la pose du dispositif (Donders *et al*, 2011).

Il n'existe pas de consensus qui recommande une méthode contraceptive plus qu'une autre pour les femmes souffrant d'infections fongiques ou bactériennes récidivantes. Cependant, lorsque l'on compare les dispositifs intra-utérins délivrant du lévonorgestrel aux dispositifs au cuivre créant une inflammation cervicale, la fréquence de vaginose bactérienne est légèrement plus importante avec les dispositifs au cuivre. Cela peut s'expliquer par le fait que 85 % des femmes portant un DIU au lévonorgestrel n'ont progressivement plus de règles alors que celles portant un DIU au cuivre ont un flux menstruel en général beaucoup plus abondant. Or, nous savons que la période des règles constitue un moment propice au développement de la vaginose bactérienne, le pH sanguin étant alcalin [7,35-7,45] (Donders *et al*, 2011).

Les résultats restent cependant encore disparates. En effet, il est très difficile d'étudier la fréquence de survenue de la vaginose bactérienne en fonction d'un facteur précis car c'est une affection dont le mécanisme reste encore flou et qui fait intervenir de nombreux facteurs de risque. Les études qui ne tiennent pas compte des critères démographiques et ethniques des patientes ou de leurs habitudes de vie, en particulier de leur vie sexuelle, ne peuvent être prises en compte et ne sont pas comparables.

Concernant la contraception orale, la pilule œstro-progestative, via les œstrogènes, diminue le risque de vaginose en maintenant un environnement vaginal sain prévenant la colonisation et l'envahissement par les bactéries anaérobies (Meirik, 2007; Smart *et al*, 2004).

f) Ethnie

Le risque de vaginose bactérienne semble plus important chez les femmes africaines (Klatt *et al*, 2010). Les femmes de race noire ont trois fois plus de risque d'être touchées par la vaginose bactérienne que les femmes de race blanche (Bodnar *et al*, 2009). La flore vaginale de ces femmes est moins protectrice : les lactobacilles sont plus rares et sont remplacés par d'autres bactéries telles que *A. vaginae* (Zhou *et al*, 2007).

Une étude réalisée en 2011 a étudié la composition de l'écosystème vaginal de 396 femmes en âge de procréer grâce à des méthodes moléculaires (Figure 15, page 52). Ces femmes étaient issues de quatre ethnies différentes (Asiatique, Caucasienne, Noire, Hispanique). L'analyse a révélé cinq groupes de communautés bactériennes différentes : I (dominé par *L. crispatus*), II (dominé par *L. gasseri*), III (dominé par *L. iners*), IV (groupe constitué de divers espèces et en particulier de bactéries anaérobies), V (dominé par *L. jensenii*). Les communautés bactériennes dominées par les lactobacilles ont été majoritairement

retrouvées chez les femmes d'ethnie asiatique (80,2 %) et d'ethnie caucasienne (89,7 %). Le groupe IV dominé par les bactéries anaérobies est très représenté chez les femmes noires (40,6 %) et hispaniques (38,1 %) (Ravel *et al*, 2011).

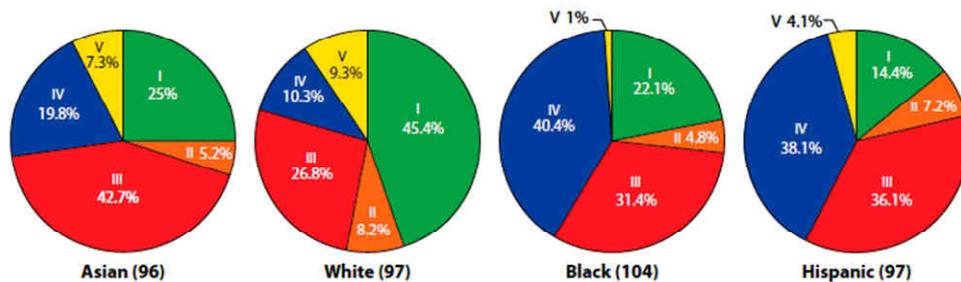


Figure 15 : Composition de l'écosystème vaginal de femmes issues de quatre ethnies différentes (Ravel *et al*, 2011)

Cette étude confirme le fait que les femmes d'ethnie africaine ont une flore vaginale appauvrie en lactobacilles qui sont alors remplacés par des espèces moins « protectrices ». Cela explique que le risque de vaginose bactérienne soit plus élevé chez ces femmes.

g) Niveau socio-économique

Un niveau socio-économique bas favoriserait l'infection par *G. vaginalis* et les bactéries anaérobies (Turovskiy *et al*, 2011).

II-2-7 Aspects cliniques

Classiquement, la vaginose bactérienne se définit à partir des critères d'Amsel par :

- la présence de leucorrhées blanc-grisâtre, fluides, homogènes et adhérent à la muqueuse vaginale ;
- une odeur caractéristique de « poisson pourri » qui émane de ces sécrétions lors de la réalisation du « sniff-test » qui consiste à ajouter aux sécrétions vaginales une goutte de potasse à 10 % ;
- un pH vaginal, mesuré au niveau des culs-de-sac latéraux et antérieurs de la cavité vaginale, supérieur à 4,5 ;

- la présence à l'examen direct des sécrétions vaginales de cellules caractéristiques nommées « clue-cells » ; il s'agit de cellules épithéliales exfoliées recouvertes de petits bacilles leur donnant alors un aspect de cible.

Le diagnostic de vaginose bactérienne peut-être posé lorsque trois des quatre critères d'Amsel sont présents. Cependant, la fiabilité de ces critères n'est pas certaine. En effet, la sensibilité est évaluée entre 70 et 92 % et la spécificité entre 94 et 99 % (Bohbot & Lepargneur, 2012).

Ce manque de fiabilité a également été décrit par Klebanoff *et al* qui ont montré que les symptômes de malodeur vaginale et de leucorrhées abondantes étaient décrits par 58 % des femmes atteintes de vaginose bactérienne mais aussi par 57 % des femmes non touchées par cette pathologie (Livengood, 2009).

Cependant, la mauvaise odeur vaginale reste le symptôme caractérisant la vaginose bactérienne. Celle-ci est due à la production d'amines aromatiques (cadavérine, putrescine, triméthylamine) par les bactéries anaérobies à partir de l'arginine et entraîne cette odeur spécifique de « poisson pourri ». Les amines aromatiques se volatilisent d'autant plus que le pH vaginal augmente, ce qui explique pourquoi les patientes relatent d'autant plus ce symptôme après un rapport sexuel (dû à la présence du sperme très alcalin) ou pendant la période des règles (dû à la présence du sang) (Livengood, 2009).

Ce symptôme est également responsable du malaise présent chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne récidivante ; il peut être à l'origine d'une phobie et de troubles psychologiques. Certaines femmes n'osent plus sortir, ayant l'impression de sentir mauvais et certaines cessent même d'avoir des relations sexuelles (Bohbot & Lepargneur, 2012).

D'autres symptômes décrits de façon moins fréquente par les patientes peuvent quand même être évoqués : il s'agit de brûlures, de démangeaisons, de douleur et d'irritations. Ces symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent entraîner une confusion pour établir le diagnostic. Dans ce cas, il peut s'agir d'une étiologie mixte et les symptômes de l'inflammation présents en cas de vaginite spécifique masquent alors les symptômes caractérisant la vaginose bactérienne. Il peut également s'agir d'une vulvite subaigüe qui peut-être présente lors de vaginoses bactériennes récidivantes. Un diagnostic trop hâtif de vaginite à *Candida* ou de dermatose vulvaire entraînant un traitement par antifongiques locaux ou dermocorticoïdes locaux sera alors peu efficace. Le praticien doit alors être très prudent et réaliser un examen cyto bactériologique pour pouvoir déceler la vaginose (Bohbot & Lepargneur, 2012).

Enfin, il ne faut pas négliger que 50 % des femmes atteintes de vaginose bactérienne sont asymptomatiques. Lors de la découverte fortuite de cette pathologie chez une femme qui n'est pas enceinte, cela ne doit pas conduire à la mise en place d'un traitement. Cependant, ce fait pose beaucoup de problèmes et d'interrogations sur le diagnostic systématique chez la femme enceinte car la vaginose bactérienne est à l'origine de complications obstétricales

non négligeables. Dans ce cas, un traitement antibiotique est indispensable (Bohbot & Lepargneur, 2012; Livengood, 2009).

II-2-8 Complications de la vaginose bactérienne

a) Complications gynécologiques et obstétricales

La vaginose bactérienne est associée à des complications gynécologiques telles que l'endométrite et la maladie inflammatoire pelvienne. Elle augmente également le risque d'infections à la suite d'hystérectomies. Enfin, elle peut-être la cause d'inflammation endocervicale qui se manifeste par une cervicite muco-purulente (Marrazzo, 2011).

La vaginose bactérienne touche 5 à 55 % des femmes enceintes selon les études, ce qui est loin d'être négligeable en raison des complications qu'elle peut engendrer. La prévalence de la vaginose bactérienne est plus importante au premier trimestre de grossesse qu'en fin de grossesse. La prise en charge de cette pathologie pendant la grossesse est très complexe car 30 à 60 % des cas se résolvent spontanément sans traitement et à l'inverse, un peu moins de 10 % des patientes présentent une vaginose bactérienne en fin de grossesse alors qu'elles possédaient une flore normale au début de la grossesse (Menard & Bretelle, 2012).

Chez une femme enceinte, la vaginose bactérienne entraîne des complications obstétricales qui peuvent être très importantes. Elle augmente le risque d'accouchement prématuré, de fausses couches au premier trimestre de grossesse et de fausses couches tardives, de rupture prématurée des membranes, de chorio-amnionite, d'endométrite suite à un accouchement par césarienne, d'infections maternelles dans le post-partum et de complications post-partum chez le nourrisson, notamment ceux naissant avec un faible poids (Menard & Bretelle, 2012; Marrazzo, 2011; Dunlop *et al*, 2011). Le risque de prématurité est doublé pour les nouveaux-nés de femmes atteintes de vaginose bactérienne, surtout si la vaginose survient avant 16 semaines d'aménorrhée. Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité est donc certain et démontré. Par ailleurs, cette pathologie n'est pas associée aux infections néonatales et à la mortalité périnatale (Menard & Bretelle, 2012).

Pourquoi la vaginose bactérienne est-elle associée à la prématurité ? Le mécanisme n'est pas totalement élucidé. Certains facteurs sont liés à l'hôte, d'autres aux bactéries. Ainsi, les bactéries anaérobies associées à la vaginose bactérienne auraient un rôle dans la physiopathologie de l'accouchement prématuré, notamment en remontant depuis la cavité vaginale vers les membranes amniochoriales. En effet, elles produisent des enzymes hydrolytiques capables de dégrader le mucus vaginal, à l'origine de certaines complications dont la fausse couche tardive, l'accouchement prématuré et le petit poids de naissance. Ces enzymes seraient capables de moduler le système immunitaire rendant celui-ci inapte à

fournir une réponse adaptée à l'infection. On sait également que *G. vaginalis* produit une toxine hémolytique, la vaginolysine, capable de cliver les immunoglobulines de type IgA. D'autres paramètres entrent également en compte, notamment, la réponse immunitaire locale à l'infection vaginale comprenant la production de cytokines pro-inflammatoires qui pourrait être à l'origine des complications obstétricales. D'autre part, il existe une susceptibilité individuelle à l'accouchement prématuré et certaines femmes présentent un polymorphisme génétique déterminant et des gènes spécifiques, à l'origine d'une réponse inflammatoire accrue à l'infection vaginale ou intra-utérine. Par exemple, une étude américaine a démontré que les femmes porteuses de l'allèle TNF- α 2 et présentant une vaginose bactérienne avaient six fois plus de risque d'accoucher prématurément (Menard & Bretelle, 2012; McDonald *et al*, 2011).

Sachant que la majorité des cas de vaginose bactérienne sont asymptomatiques, plusieurs questions se posent :

Le dépistage de la vaginose bactérienne doit-il être systématique chez une femme enceinte asymptomatique ?

Doit-on traiter une femme enceinte asymptomatique lorsque le dépistage est positif ?

Depuis 2001, la Haute Autorité de Santé recommande le dépistage de la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes ayant des antécédents de prématurité. En 2008, une étude américaine a été réalisée pour tenter d'identifier les bénéfices et les préjudices du dépistage et du traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes asymptomatiques. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de bénéfice à dépister et à traiter les femmes sans antécédents de naissance prématurée. Un dépistage systématique s'avérerait inutile et trop coûteux. En cas d'antécédents de prématurité, un dépistage est recommandé dès le premier trimestre de grossesse. Ce dépistage doit être renouvelé tous les trimestres en cas de positivité et un traitement doit être instauré. Cependant, les dernières méta-analyses remettent en cause ces recommandations. En effet, d'après les résultats, les preuves du bénéfice de ce dépistage, même chez les femmes à haut risque de prématurité seraient insuffisants (Bohbot & Lepargneur, 2012; Menard & Bretelle, 2012; Donders *et al*, 2009; Nygren *et al*, 2008).

Récemment, a été évoqué un possible lien entre un déficit en vitamine D et la survenue de vaginose bactérienne chez la femme enceinte. En effet, la forme active de la vitamine D est un élément modulateur de la réponse immunitaire et aurait un potentiel pouvoir de régulation de l'immunité placentaire en stimulant la réponse antimicrobienne tout en supprimant l'inflammation. Il a été montré que la vitamine D régule la production d'un peptide antimicrobien nommé cathélicidine. Cette molécule fait partie de la famille des défensines et est produit après dégranulation des neutrophiles (Dunlop *et al*, 2011; Bodnar *et al*, 2009). On sait également que le déficit en vitamine D est beaucoup plus fréquent chez

les femmes ayant la peau noire ou très mate. En effet, la pigmentation de leur peau empêche la synthèse adéquate de cholécalciférol lors de l'exposition aux UV. Ce déficit pourrait être un facteur expliquant la disparité raciale de la prévalence de la vaginose bactérienne (Bodnar *et al*, 2009).

b) Vaginose bactérienne et IST

➤ VIH

La vaginose bactérienne augmente le risque d'infection par le VIH. Une méta-analyse réalisée en 2008 a montré que le risque de contracter le VIH chez une femme atteinte de vaginose bactérienne est 1,6 fois plus important (Bohbot & Lepargneur, 2012). Les différents changements occasionnés au sein de la flore vaginale en cas de vaginose bactérienne favoriseraient le risque de contamination par le VIH. Tout d'abord, la diminution des lactobacilles producteurs de H₂O₂ qui constituent normalement la première ligne de défense contre les agents pathogènes, favorise la survenue d'infections, telles que l'infection par le VIH. Ensuite, le pH vaginal devenu alcalin en cas de vaginose, accroît la disponibilité des cellules cibles du VIH et augmente l'adhérence et la survie du virus. Enfin, la vaginose bactérienne est associée à une diminution des leucocytes sécrétant l'inhibiteur de protéase (SLPI). *In vitro*, il a été démontré que ces leucocytes bloquent la transmission du VIH (Atashili *et al*, 2008).

Le risque de transmettre le VIH est également plus important chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne. En effet, la diminution des lactobacilles au sein de la flore entraîne une excrétion beaucoup plus importante du virus (Bohbot & Lepargneur, 2012).

➤ Autres IST

Les femmes atteintes de vaginose bactérienne ont également un risque plus important de contracter des infections sexuellement transmissibles bactériennes telles que les infections à *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*. Il en est de même pour les infections à Herpes virus, la vaginose bactérienne favorisant la réplication et l'excrétion du virus (Bohbot & Lepargneur, 2012).

La vaginose bactérienne est également associée à une augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'infection à *Papillomavirus*. Cela souligne l'importance du diagnostic et du traitement de la vaginose bactérienne (King *et al*, 2011).

II-2-9 Diagnostic bactériologique

a) Prélèvement

Le prélèvement des sécrétions vaginales nécessite la mise en place d'un spéculum. Ce geste peut être effrayant pour la patiente, il faut donc bien lui expliquer son intérêt et lui préciser qu'il est indolore. Une fois en place, il est préférable de « moucher » le col puis, avec un écouvillon stérile imbibé de solution saline, on ramène la plus grande quantité possible de sécrétions vaginales. L'autoprélèvement peut être proposé à la patiente si elle n'accepte pas la pose du spéculum. Dans ce cas, des explications claires doivent lui être données pour que le prélèvement effectué soit de qualité. Un écouvillon en tube stérile est alors remis à la patiente qui réalise elle-même le prélèvement.

Lorsque le prélèvement vaginal est acheminé rapidement au laboratoire, celui-ci ne nécessite pas de milieu de transport particulier. Il peut être conservé une douzaine d'heures au réfrigérateur ; dans ce cas, il convient d'ajouter quelques gouttes de solution saline pour éviter la dessiccation (Denis *et al*, 2007).

b) Etat frais

Le but de cet examen est de déterminer si le frottis présente un caractère inflammatoire ou non. Pour cela, il suffit de déposer une goutte de sécrétions vaginales mélangée avec quelques gouttes de solution saline, sur une lame que l'on recouvre d'une lamelle. On observe ensuite cette lame au microscope à l'objectif sec. Ensuite, on dénombre les cellules épithéliales et les polynucléaires. Un frottis où les polynucléaires dominent permettra déjà d'orienter le diagnostic. En cas de vaginose bactérienne, les polynucléaires sont absents car il y a peu ou pas d'inflammation mais on observe un nombre très important de cellules épithéliales, on parle de « nappes ou placards de cellules épithéliales » dû à la desquamation importante (Bohbot & Lepargneur, 2012; Denis *et al*, 2007).

c) Coloration de Gram

La coloration de Gram permet d'observer la composition de la flore vaginale bactérienne : c'est l'outil qui permet de poser le diagnostic de vaginose bactérienne avec certitude (Figure 16). Pour cela, un consensus établi dans les années 80 et reconnu mondialement, spécifie que la classification de Spiegel ou le score de Nugent réalisés à partir de la coloration de Gram permettent d'établir le diagnostic (Tableau IV et V, page 58-59) (Denis *et al*, 2007).

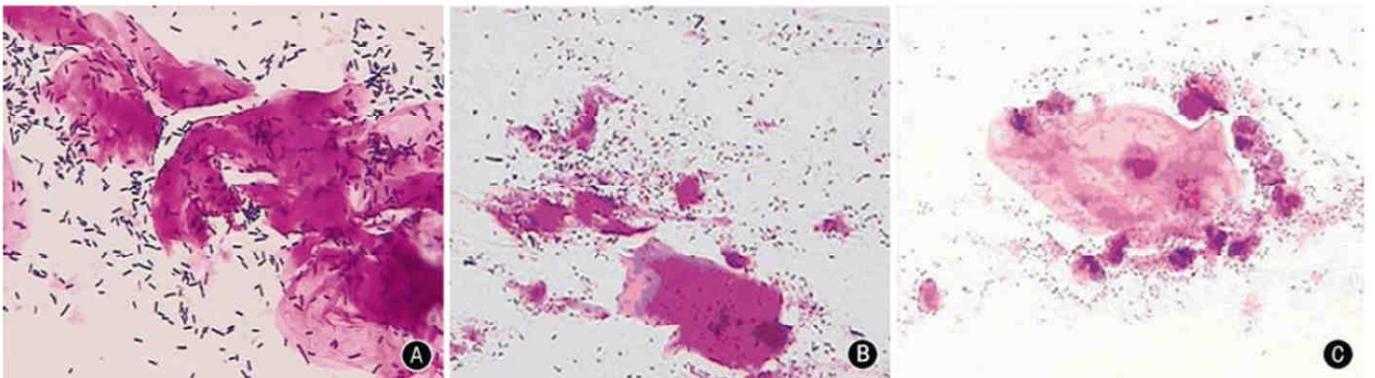


Figure 16 : Coloration de Gram : Flore vaginale normale (A), Flore intermédiaire (B), Flore de vaginose (C) (Yan *et al*, 2009)

Tableau IV : Classification de la flore vaginale à partir de la proposition de Spiegel (Denis *et al*, 2007)

Classification	Aspect à la coloration de Gram	Interprétation
Grade I	Large prédominance de lactobacilles	Flore normale
Grade II	Equilibre entre les lactobacilles et les autres morphotypes	Flore intermédiaire
Grade III	Disparition ou diminution des lactobacilles et prolifération des autres morphotypes	Flore de vaginose

Tableau V : Score de Nugent (Livengood, 2009)

Score	Lactobacilles	Nombreux bacilles à Gram positif/négatif qui correspondent à la prolifération polybactérienne des bactéries rapportées au Tableau III, page 43	Bacilles incurvés qui correspondent aux <i>Mobiluncus</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Pour calculer le score de Nugent, il faut d'abord dénombrer les bactéries visibles à la coloration de Gram (par champs, grossissement 1000). Les morphotypes bactériens sont ensuite codifiés de la façon suivante : 0, absence ; 1+, <1 bactérie ; 2+, 1 à 4 bactéries ; 3+, 5 à 30 bactéries ; 4+, >30 bactéries. Le score est ensuite interprété : score de 0 à 3, flore normale ; score de 4 à 6, flore intermédiaire ; score de 7 à 10, flore de vaginose (Denis *et al*, 2007).

III-Prise en charge des différents déséquilibres de flore

III-1 Prise en charge thérapeutique « classique »

III-1-1 Traitement de la femme en dehors de la grossesse

a) Candidose vulvo-vaginale

➤ Traitement de l'épisode aigu

La prise en charge d'une candidose vulvo-vaginale aiguë consiste en général à la mise en place d'un traitement local de courte durée. Ce traitement fait appel à des antifongiques locaux de la famille des imidazolés qui possèdent un large spectre. Ils sont actifs sur *Candida*. L'association d'un ovule ou d'une capsule vaginale à une crème vaginale est essentielle pour traiter à la fois la symptomatologie vaginale et vulvaire. La voie orale peut également être utilisée ; dans ce cas, on utilise également des antifongiques azolés (fluconazole ou itraconazole). Des études ont comparé les différents médicaments, les durées de traitements, les posologies et les voies d'administration.

- Quel traitement choisir ?

Les traitements locaux ont été comparés et il n'existe pas d'antifongique azolé qui soit plus efficace qu'un autre. Les traitements par voie orale ont également été comparés et il n'existe pas de différence significative entre l'utilisation *per os* de fluconazole ou d'itraconazole. Le fluconazole est administré à raison de 150 mg en une prise. Pour l'itraconazole, la posologie est de 200 mg, deux fois par jour pendant un jour. Pour un épisode avec des symptômes sévères, il y a un bénéfice certain à répéter la dose de fluconazole à 150 mg pendant trois jours.

- Existe-t-il une durée de traitement optimale lors de l'utilisation de la voie locale ?

Une administration intra vaginale unique est aussi efficace qu'une administration pendant deux ou trois jours. En pratique, les formes à libération prolongée (forme LP) sont majoritairement utilisées. Au contact de la muqueuse vaginale, l'excipient contenu dans l'ovule à libération prolongée forme un gel adhérent à la muqueuse, permettant ainsi de maintenir une concentration efficace en principe actif, dans le vagin, pendant plusieurs jours. Il existe d'autres schémas thérapeutiques, avec des durées de traitements de 3 à 6 jours ou de 7 à 14 jours, pour lesquels le rapport efficacité/durée de traitement n'a pas été démontré (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2010).

- Voie locale ou orale ?

Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre un traitement local et un traitement oral, que ce soit à court terme (5-15 jours) ou à long terme (2-12 semaines). Cependant, la thérapie locale pourrait soulager plus rapidement les symptômes et elle est considérée comme plus sûre. En effet, le passage dans la circulation sanguine générale est négligeable ; cela entraîne moins d'effets indésirables et il y a un moindre risque d'interactions médicamenteuses. Il ne faut tout de même pas être négligeant lors de la délivrance de ces antifongiques par voie locale ; en effet, le miconazole est contre indiqué avec les antivitamines K (risque de saignements : épistaxis, gingivorragies, ecchymoses) et les sulfamides hypoglycémiantes (risque d'hypoglycémie). L'ensemble des antifongiques azolés est à utiliser avec précaution lors de l'association avec la phénytoïne (augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne) et avec les antivitamines K. Certaines femmes préfèrent cependant le traitement par voie orale car celui-ci est plus pratique et plus facile à utiliser. De plus, les traitements vaginaux peuvent entraîner des réactions locales (picotements, brûlures, irritations) et des allergies de contact (Neves *et al*, 2008).

- Infections à *Candida non-albicans*

En cas d'infection aiguë à *C. glabrata*, les antifongiques azolés étant moins efficaces (Tableau VI), on utilisera en première intention la nystatine pendant 21 jours, soit seule, soit associée à l'amphotéricine B (Sherrard, 2011; Donders *et al*, 2010; Sobel, 2006).

En cas d'infection à *C. krusei*, on utilisera des azolés autres que le fluconazole, car cette levure y est résistante, ou l'amphotéricine B (Amouri *et al*, 2010).

Tableau VI : Sensibilité des espèces de *Candida* aux antifongiques (Amouri *et al*, 2010)

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida lusitanae</i>
Fluconazole	S	S	S	S-DD à R	R	S
Itraconazole	S	S	S	S-DD à R	S-DD à R	S
Voriconazole	S	S	S	S I	S à I	S
Flucytosine	S	S	S	S	I à R	S
Amphotéricine B	S	S	S	S à I	S à I	S à R
Echinocandins	S	S	S	S	S	S

S : sensible ; S-DD : sensible dose-dépendante ; I : intermédiaire ; R : résistant.

➤ Traitement de la candidose vulvo-vaginale récidivante

Les récurrences de candidose vulvo-vaginale touchent 5 à 10% des femmes et peuvent considérablement perturber leur vie sociale et sexuelle. Avant d'entreprendre un traitement pour une candidose vulvo-vaginale récidivante, il est essentiel de confirmer le diagnostic par culture, de considérer les autres diagnostics (vulvo-vaginite irritatives, eczéma, autres causes infectieuses...), d'exclure et de corriger les facteurs de risque tels que le diabète, une immunodépression, une corticothérapie prolongée, des traitements antibiotiques prolongés ou répétés, une hygiène non adaptée (Donders *et al*, 2010).

- Quel traitement pour la candidose vulvo-vaginale récidivante ?

Au moment de la récurrence, un traitement intensif par voie locale pendant 14 jours sera mis en place, associé à la prise de 150 mg de fluconazole par voie orale le jour de la récurrence. Ensuite, un traitement d'entretien au long cours sera instauré pour éviter les récurrences. Les recommandations actuelles conseillent l'administration de 150 mg de fluconazole par semaine par voie orale et cela pendant six mois (Sherrard, 2011).

Cependant, le traitement de la candidose récidivante reste encore un challenge. En effet, durant la période de traitement, il y a en général peu de récurrences. Une fois le traitement prophylactique arrêté, des rechutes sont fréquemment observées. Une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle, réalisée aux Etats-Unis a cherché à montrer l'efficacité à long terme de l'administration hebdomadaire de fluconazole pendant six mois, versus placebo, chez des femmes présentant une candidose vulvo-vaginale récidivante. Cette étude a montré qu'après six mois de traitement, 91 % des femmes étaient en rémission, contre 36 % pour le groupe placebo. Après neuf et douze mois, on constate également que le nombre de femmes en rémission est plus élevé pour le groupe fluconazole versus le groupe placebo. De plus, les femmes traitées par fluconazole récidivent en moyenne 10,2 mois après l'arrêt du traitement contre 4 mois pour les femmes du groupe placebo (Tableau VII, page 63). On peut donc conclure que l'administration de fluconazole pendant six mois permet de diminuer le nombre de récurrences mais qu'elle ne permet pas encore d'obtenir une rémission définitive. En effet, après douze mois, soit six mois après l'arrêt du traitement, on observe que le taux de rémission n'est que de 43 % (Sherrard, 2011; Sobel *et al*, 2004).

Tableau VII : Nombre de femmes en rémission dans le groupe fluconazole versus groupe placebo (Sobel *et al*, 2004)

Nombre de rémissions	Fluconazole (n=170)	Placebo (n=173)	Valeur p	NST
Après 6 mois	128/141 (90,8)	51/142 (35,9)	<0,001	1,8
Après 9 mois	71/97 (73,2)	37/133 (27,8)	<0,001	2,2
Après 12 mois	54/126 (42,9)	30/137 (21,9)	<0,001	4,8

* les résultats étaient semblables en analyse en intention de traiter.

Depuis 20 ans, beaucoup de traitements ont été étudiés pour tenter d'éradiquer la candidose vulvo-vaginale récidivante mais peu d'études comparent l'efficacité d'un traitement oral avec un traitement intra vaginal, il est donc difficile de tirer des conclusions à ce sujet. Cependant, il est quand même possible d'utiliser un traitement intra vaginal en prévention des récives. Des recommandations conseillent l'administration de clotrimazole 500 mg ou de miconazole 1200 mg en une administration le cinquième jour du cycle pendant six mois (Sobel *et al*, 2004).

- Comparaison des différents traitements utilisables en cas de candidose vulvo-vaginale récidivante

Concernant les traitements oraux, le fluconazole possède des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes lui permettant d'être efficace pour traiter cette pathologie. En effet, il est rapidement résorbé au niveau de la muqueuse intestinale et des concentrations importantes sont retrouvées au niveau du tissu vaginal et des sécrétions vaginales. Il possède une demi-vie prolongée dans le vagin (environ 96 heures). Cela permet d'avoir une action fongistatique pendant quatre jours et un post-effet pendant 2 à 3 jours empêchant la croissance des micro-organismes résiduels (Sobel, 2006). Une méta-analyse comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi du fluconazole et de l'itraconazole indique que des résultats similaires sont obtenus avec ces deux molécules et qu'elles entraînent peu d'effets indésirables (Pitsouni *et al*, 2008; Sobel, 2006). Le kétoconazole présente également une efficacité comparable aux deux autres molécules. Il est cependant susceptible d'entraîner une hépatotoxicité avec une élévation des transaminases et un risque d'hépatites immuno-allergiques : il est donc très peu utilisé (Sobel, 2006). Par ailleurs, le fluconazole est la molécule qui interagit le moins avec le cytochrome P 450 alors que l'itraconazole et le kétoconazole sont de puissants inhibiteurs du cytochrome 3A4. Ces deux dernières molécules sont donc contre-indiquées avec le bépridil, le cisapride, l'halofantrine, les statines et le tacrolimus. Le fluconazole est seulement contre-indiqué avec le pimozide et l'halofantrine (risque de torsade de pointe). Au vu des différents effets indésirables et des interactions médicamenteuses des différentes molécules, on peut donc conclure que le fluconazole est le traitement oral à utiliser en priorité.

- Limites de l'utilisation du fluconazole en cas de candidose vulvo-vaginale récidivante

Certaines femmes peuvent être intolérantes ou présenter une allergie au fluconazole ou aux antifongiques du groupe des azolés. Administrés par voie orale, ils ne peuvent être utilisés pendant la grossesse et aucune étude n'a été réalisée chez les femmes allaitantes. Le mécanisme d'action fongistatique des azolés permet de stopper la croissance du champignon mais pas d'éradiquer totalement les levures. On observe donc une diminution du nombre de micro-organismes mais un petit nombre persiste. Par conséquent, un grand nombre de femmes reste asymptomatique mais certaines rapportent des symptômes tels qu'un prurit ou des irritations dans la deuxième partie de la semaine qui sont rapidement résolus par la prise suivante (Sobel, 2006).

- Est-ce qu'une thérapie à long terme par le fluconazole peut entraîner une résistance progressive aux azolés ?

L'équipe de Sobel a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) chez des femmes exposées au long cours à de faibles doses de fluconazole. De rares cas de réduction de la sensibilité de *C. albicans* au fluconazole ont été observés lorsque les patientes n'avaient pas répondu à des doses d'induction plus élevées ou lorsqu'elles avaient développé des symptômes entre les deux prises hebdomadaires de fluconazole (Sobel, 2006). Chez des femmes VIH positives, des traitements à long terme et répétés ont été associés à une augmentation de la CMI du fluconazole.

- Est-ce qu'une thérapie à long terme par le fluconazole sélectionne et favorise la prolifération de souches de *Candida non-albicans* ?

C. glabrata et *C. krusei* deviennent progressivement résistants aux azolés alors que *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* restent parfaitement sensibles. Les femmes colonisées par ces deux dernières espèces répondent très bien au fluconazole (Sobel, 2006). Une étude rétrospective ayant analysé le taux de récurrence après une thérapie par fluconazole a également montré une diminution de la sensibilité aux azolés pour *C. glabrata* et *C. krusei*. Différentes souches de *Candida* présentent des résistances croisées au fluconazole et aux autres azolés, dont certains sont disponibles en produits conseils. Leur mésusage pourrait participer au développement de résistances (Ventolini *et al*, 2006). Sachant que les récurrences à *C. glabrata* sont principalement dues à la résistance aux azolés, il est préférable, après identification microbiologique, de proposer un traitement à long terme par des suppositoires de nystatine (Sobel, 2006).

b) Vaginose bactérienne

➤ Traitement de l'épisode aigu

Les recommandations actuelles pour traiter un épisode aigu de vaginose bactérienne indiquent d'utiliser en première intention le métronidazole par voie orale, à raison de 500 mg deux fois par jour pendant sept jours. En deuxième intention, il est possible d'utiliser le métronidazole par voie locale ou la clindamycine par voie locale (non utilisée en France). Ces traitements permettent d'éradiquer les symptômes de la vaginose bactérienne avec un taux de réussite de 70 à 90 % (Bohbot & Lepargneur, 2012).

- Voie locale ou orale ?

Les études ayant comparé l'efficacité de la voie locale par rapport à la voie orale ont montré que les deux voies d'administration présentaient des profils similaires en terme de guérison clinique et bactériologique (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2010).

- Comparaison des traitements oraux disponibles

Concernant les traitements oraux, la clindamycine *per os* est aussi efficace que le métronidazole *per os*. La clindamycine est cependant peu utilisée en raison du risque de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*. Le métronidazole *per os* présente l'inconvénient d'être plus onéreux, mais c'est l'option la plus largement utilisée pour traiter la vaginose bactérienne dans les pays industrialisés. Les effets indésirables les plus courants du métronidazole sont la modification du goût (goût métallique) ainsi que les nausées et vomissements (Oduyebo *et al*, 2009). En terme de durée de traitement, il n'est pas plus efficace de prescrire le métronidazole pour une durée supérieure à sept jours. Quelques études ont montré qu'une administration unique de tinidazole était aussi efficace qu'un traitement de sept jours avec le métronidazole. (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2010) Le tinidazole est un médicament de la seconde génération des nitro-imidazolés qui a prouvé son efficacité dans le traitement de la vaginose bactérienne et de la vaginite à *Trichomonas vaginalis*. C'est un traitement très bien toléré qui offre de nouvelles perspectives de traitement aux cliniciens. L'avantage vis-à-vis du métronidazole est qu'il nécessite une prise unique et permet donc d'obtenir une meilleure observance. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour assurer son efficacité et préciser les possibles effets indésirables et la posologie efficace (Livengood, 2009). De la même façon, le secnidazole a montré son efficacité dans le traitement de la vaginose bactérienne à raison d'une administration unique de 2 g et possède un profil de sécurité similaire au métronidazole. Cette molécule constitue donc une autre alternative thérapeutique intéressante en routine que les praticiens devraient prendre en considération (Bohbot *et al*, 2010).

➤ Traitement de la vaginose bactérienne récidivante

Malgré l'efficacité des traitements cités ci-dessus, la fréquence des récurrences est très élevée. En effet, après traitement, de nombreuses femmes restent colonisées par *G. vaginalis* et d'autres bactéries anaérobies présentes dans la vaginose bactérienne. On a donc un taux de récurrence de plus de 50 % dans les six mois qui suivent le traitement antibiotique. De plus, la répétition des traitements joue un rôle significatif dans l'expansion de la résistance de *G. vaginalis*, *Prevotella*, *Bacteroides* et *Peptostreptococcus* aux traitements antibiotiques (Bohbot & Lepargneur, 2012; Turovskiy *et al*, 2011). Un des obstacles majeur pour la découverte d'un traitement prophylactique efficace dans la vaginose bactérienne est la connaissance limitée de la physiopathologie de cette affection et en particulier du mécanisme des récurrences. Les différents facteurs à l'origine du déséquilibre de la flore sont majoritairement connus. Dans certains cas, il est difficile d'élucider les causes des récurrences et d'entreprendre un traitement efficace (Bohbot & Lepargneur, 2012; Turovskiy *et al*, 2011). La mise en jeu de certains facteurs microbiologiques, notamment la diversité bactériologique de la vaginose bactérienne, avec des réponses inégales aux traitements antibiotiques et l'existence de biofilms pathologiques insensibles aux antibiotiques constituent des pistes sérieuses qui devront être creusées dans les prochaines années (Bohbot & Lepargneur, 2012).

Aujourd'hui, le métronidazole reste le traitement de choix pour essayer de prévenir les récurrences. L'administration de métronidazole par voie locale deux fois par semaine pendant seize semaines a fait ses preuves. En effet, le taux de récurrences pendant le traitement était largement diminué (25 % pour le groupe traité contre 59 % pour le groupe placebo). Cependant, une patiente sur deux récidive dans les trois mois suivant l'arrêt (Bohbot & Lepargneur, 2012; Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2010).

Comme nous pouvons le constater, les résultats de ces traitements sont décevants. Cela conduit donc les praticiens à se tourner vers de nouveaux modes de prise en charge et en particulier, vers les probiotiques que nous étudierons dans la prochaine partie (Bohbot & Lepargneur, 2012).

III-1-2 Traitement de la femme enceinte

a) Candidose vulvo-vaginale

Contrairement à la vaginose bactérienne, la candidose vulvo-vaginale n'entraîne pas de complications obstétricales ou gynécologiques chez la mère, ni de complications chez le fœtus. Cependant, il est important de traiter une candidose chez une femme enceinte en cas de symptômes. Dans ce cas, les azolés utilisés par voie locale constituent le traitement de référence. Le risque tératogène de ces produits a été étudié et aucune malformation majeure n'a été rapportée, quel que soit le moment d'administration pendant la grossesse.

Le miconazole et l'éconazole sont les deux molécules à utiliser en priorité. Par prudence, l'omoconazole, le tioconazole et le fenticonazole sont contre-indiqués au premier trimestre de la grossesse. Un traitement à base de miconazole par voie vaginale, pendant sept jours, offre plus de 90 % de guérison. Il n'y a pas d'avantages à poursuivre le traitement plus longtemps. Concernant le fluconazole *per os*, l'effet tératogène n'a pas été exclu : il est donc déconseillé de l'utiliser, quel que soit le moment de la grossesse. (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2010)

b) Vaginose bactérienne

En raison de son association avec un risque accru de prématurité, la vaginose bactérienne symptomatique doit être traitée pendant la grossesse. Ce traitement fait appel au métronidazole *per os* (1g/j pendant 7 j) ou en ovules. En raison de la fréquence des récives après traitement, un prélèvement de contrôle est réalisé tous les trimestres et le traitement est renouvelé si nécessaire (Pilly, 2012)

Le principal objectif du traitement de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte est d'éviter l'accouchement prématuré, ainsi que toutes les complications obstétricales. Cependant, les résultats des dernières études ne sont pas concluants. Les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2011 indiquent que le traitement de la vaginose bactérienne, chez des femmes enceintes à haut risque d'accouchements prématurés, n'aurait pas d'incidence sur la diminution de ce risque s'il n'était pas administré suffisamment tôt. En effet, seul un traitement précoce (avant 20 semaines d'aménorrhée) pourrait permettre de réduire le risque d'accouchement prématuré. Les données ne sont donc pas encore significatives et les récentes découvertes proposent que les futures études se concentrent sur la détection et le traitement précoce de la vaginose bactérienne, en particulier pendant le premier trimestre de grossesse ou mieux encore, pendant la période de préconception (McDonald *et al*, 2011).

Par ailleurs, certaines études ont récemment évoqué le fait que le traitement de référence de la vaginose bactérienne, pourrait également augmenter le risque de prématurité, ce qui complique encore le débat (Nygren *et al*, 2008).

Chez la femme enceinte, des recherches supplémentaires sont donc nécessaires afin de pouvoir reconsidérer le diagnostic de la vaginose bactérienne et l'identification des bactéries responsables de la prématurité, dans le but d'établir des recommandations thérapeutiques permettant de réellement prévenir les complications obstétricales actuellement connues (Menard & Bretelle, 2012).

III-1-3 Traitement du partenaire

Il n'est pas nécessaire de traiter le partenaire d'une femme atteinte de vaginose ou de candidose si celui-ci est asymptomatique (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 2010).

III-2 Les traitements « restaurateurs de flore »

III-2-1 Introduction

Depuis très longtemps, une « croyance » existe autour des probiotiques. La tradition persane dit même qu'Abraham devait sa fertilité et sa longévité à l'ingestion régulière de « yogourt ». Au début du XX^{ème} siècle, un immunologiste russe, Elie Metchnikoff, avait déjà compris que la production d'acide lactique par les lactobacilles pouvait avoir des effets bénéfiques sur la santé et attribuait également sa propre longévité à la consommation régulière de « yogourt » (Boyle *et al*, 2006).

Les bénéfices des probiotiques sur la santé sont aujourd'hui soumis à une évaluation scientifique rigoureuse. Il existe maintenant des preuves solides qui attestent de leur efficacité dans la prévention et le traitement de certaines pathologies humaines. Plusieurs études confirment leur intérêt dans le traitement et la prévention des infections gastro-intestinales aiguës à Rotavirus ainsi que dans certaines diarrhées bactériennes (Szajewska & Mrukowicz, 2012; Guandalini, 2011). Les probiotiques permettent de diminuer la durée de l'épisode diarrhéique et la sévérité des symptômes. De la même façon, les probiotiques permettent de prévenir les diarrhées chez les personnes traitées par antibiotiques (Cremonini & Videlock, 2012; Videlock & Cremonini, 2012; Hempel *et al*, 2012). Dans ce cas, les probiotiques les plus utilisés sont *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG (Kigler & Cohrsen, 2008; Kotowska *et al*, 2005). Dans le domaine des pathologies intestinales, les probiotiques ont également fait leurs preuves en soulageant les symptômes des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Ils permettent également de diminuer la douleur chez des patients atteints du syndrome du colon irritable et améliorent le quotidien des personnes sujettes aux troubles fonctionnels intestinaux. Depuis quelques années, des études ont aussi montré le bénéfice de l'utilisation des probiotiques dans le traitement de la dermatite atopique, ainsi que dans la prévention et le traitement des allergies alimentaires du nourrisson, dont l'allergie aux protéines du lait de vache (Del Giudice *et al*, 2012; Lemoli *et al*, 2012; Dupont, 2001). Enfin, les probiotiques sont aujourd'hui utilisés en accompagnement du traitement antibiotique dans les infections à *Helicobacter pylori* et dans les infections respiratoires (Kigler & Cohrsen, 2008; Dupont, 2001).

Cependant, l'utilisation commune des probiotiques ne s'arrête pas à ces indications précises, ils sont devenus une denrée commerciale courante. Compte tenu de l'utilisation de plus en plus importante des probiotiques par la population générale et par les professionnels de santé, il est nécessaire de connaître les risques et les avantages des probiotiques (Boyle *et al*, 2006).

De ce fait, la littérature scientifique consacrée aux probiotiques est extrêmement vaste. Le nombre de publications traitant des probiotiques a été multiplié par près de 140 en 16 ans.

La plupart des articles traite des lactobacilles et des bifidobactéries, bactéries lactiques les plus largement utilisées (Gilles, 2007). Les streptocoques, autres bactéries à Gram positif, ainsi que des levures (*Saccharomyces boulardii*) font également partie des probiotiques les plus communément rencontrés (Figure 17) (Heyman & Heuvelin, 2006).

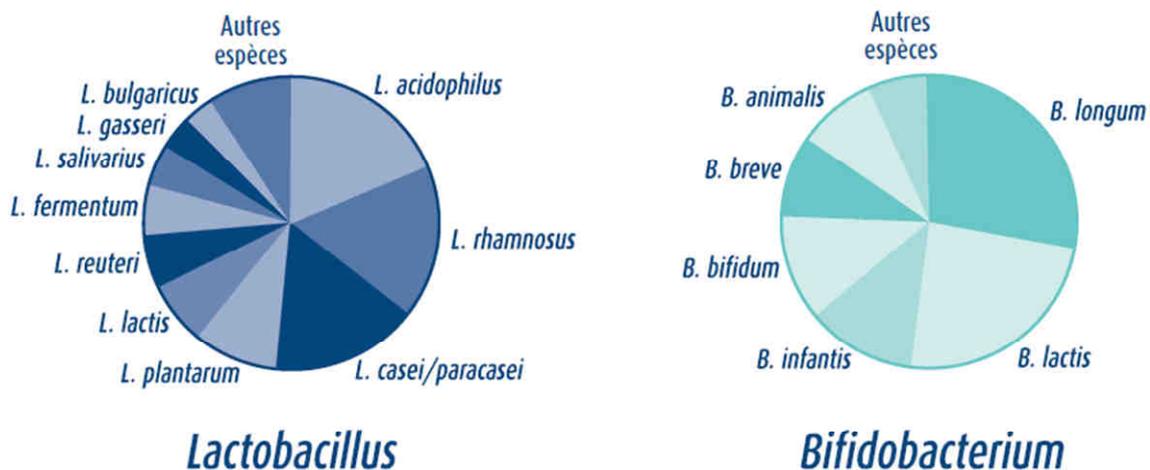


Figure 17 : Les espèces de lactobacilles et de bifidobactéries les plus étudiées (Gilles, 2007)

Par ailleurs, les probiotiques sont présentés comme des alternatives très intéressantes pour le traitement et la prévention des infections vaginales. En effet, au cours des candidoses vaginales et des vaginoses bactériennes, les traitements anti-infectieux classiques éradiquent partiellement ou totalement l'agent pathogène en cause mais ne sont pas toujours suffisants pour éviter les rechutes. De ce fait, l'utilisation des prébiotiques et probiotiques semble intéressante afin de rééquilibrer la flore vaginale de façon durable. Cette troisième partie sera donc centrée sur l'étude de l'intérêt des probiotiques dans ces infections, ainsi que sur les différents traitements et mesures hygiéniques visant à rééquilibrer une flore vaginale altérée (Barberot, 2012).

III-2-2 Définitions et rôles des différents traitements utilisés pour rééquilibrer la flore vaginale : Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques

Comme nous l'avons vu précédemment, l'équilibre de la flore vaginale est assuré à différents niveaux. Dans un premier temps, la production d'œstrogènes permet d'obtenir une charge glyco-génique suffisante, constituant une source nutritive essentielle pour les lactobacilles. A leur tour les lactobacilles vont, en hydrolysant le glyco-gène, permettre la production d'acide

lactique entraînant un pH acide au sein de la cavité vaginale. Cet ensemble permet d'assurer une bactériostase physiologique qui empêche le développement des germes pathogènes. Lorsque la flore est déséquilibrée, on peut agir au niveau des œstrogènes, au niveau des lactobacilles, au moyen de probiotiques et au niveau du pH, grâce aux prébiotiques (Figure 18).

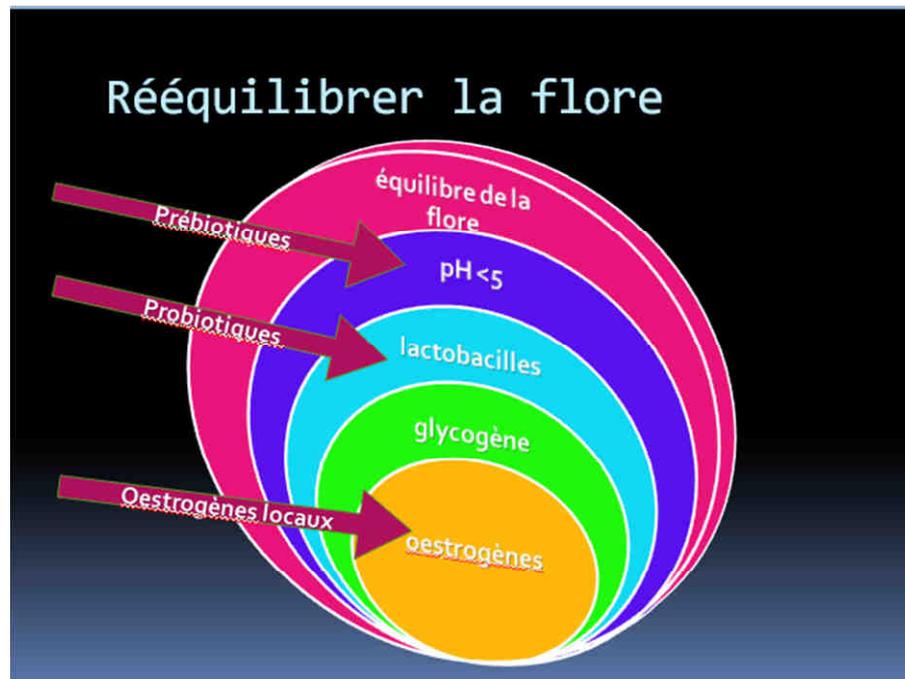


Figure 18 : Schéma décrivant les différents niveaux d'action pour rééquilibrer la flore vaginale ([www.imea.fr/imea-fournier/imea...Vaginose bactérienne.ppt](http://www.imea.fr/imea-fournier/imea...Vaginose_bactérienne.ppt))

a) Probiotiques

Les probiotiques sont définis par l'OMS comme étant des « micro-organismes vivants, qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà de l'effet nutritionnel premier » (Spurbeck & Arvidson, 2011).

Récemment, de nombreuses questions sur les caractéristiques et propriétés des probiotiques commercialisés ont été soulevées. En 2005, l'AFSSA a établi des exigences à satisfaire pour obtenir l'appellation « probiotique ». Tout d'abord, la viabilité des probiotiques est nécessaire et doit être maintenue jusqu'à la date limite d'utilisation. Le maintien de cette viabilité est permis par la qualité des procédés de fabrication et de stockage. Les probiotiques doivent être d'origine humaine et non pathogènes pour l'homme. Les laboratoires fabriquant des probiotiques doivent déposer les souches à la Collection Nationale de Cultures de Micro-organismes de l'Institut Pasteur. Ensuite, pour pouvoir exercer leurs propriétés bénéfiques sur l'hôte, l'AFSSA exige que les probiotiques soient capables de résister dans le tube digestif, notamment à l'acidité gastrique et aux sels

biliaires, afin d'être toujours viables dans le côlon. Enfin, ils doivent pouvoir adhérer aux cellules intestinales, coloniser l'intestin, produire des substances antimicrobiennes et réduire le pH intestinal, ainsi que moduler le système immunitaire, toutes ces propriétés leur permettant d'exercer un effet bénéfique sur l'hôte.

La quantité de probiotiques circulant vivants dans la lumière intestinale dépend de la souche, de la dose administrée, des facteurs liés à l'hôte et de la forme galénique protégeant et permettant l'administration de la souche. Chaque souche n'a pas la même capacité à résister à l'acidité gastrique et aux sels biliaires. De nombreuses souches de lactobacilles survivent bien et arrivent en grande quantité dans les selles. Cependant, la colonisation de l'environnement intestinal par la plupart des probiotiques n'est pas durable ; leurs effets ne sont donc que transitoires. Leur utilisation pour le traitement d'une pathologie chronique nécessite donc des prises régulières. Il est difficile de déterminer une quantité efficace et précise de probiotiques. En fonction de la souche et de l'effet recherché, la quantité à administrer sera différente. Pour survivre dans l'estomac et proliférer dans l'intestin, l'AFSSA a établi qu'une quantité de 10^9 à 10^{11} UFC (Unité Formant Colonie) par jour était nécessaire (Thimoléon, 2011; ANSM, 2005).

L'innocuité des souches vis-à-vis du patient et de l'environnement doit être démontrée. Pour cela, l'AFSSA exige que différents aspects de la souche soient décrits. Tout d'abord, les micro-organismes commercialisés sous le nom de probiotiques doivent être identifiés correctement : le nom du genre, de l'espèce mais aussi de la souche doivent être présents. L'identification de la souche est primordiale car les propriétés d'une souche ne peuvent être extrapolées à une autre souche. Des études cliniques pour chaque souche sont donc nécessaires (Thimoléon, 2011; Hoffman *et al*, 2008). Les méthodes d'isolement de la souche doivent également être mentionnées. Ensuite, des contrôles de qualité doivent être systématiquement effectués pour chaque lot. Enfin, les caractères de résistance aux antibiotiques et/ou aux biocides doivent être précisés et la non-pathogénicité de la souche doit être démontrée à l'aide d'études réalisées *in vitro* et *in vivo* (ANSM, 2005).

Dans le cas des infections vaginales, le but de l'administration d'un traitement probiotique est de restaurer l'équilibre de la flore. En cas de perturbation de la flore vaginale, les probiotiques utilisés sont les lactobacilles. En effet, la cause principale du déséquilibre étant la diminution de ces bactéries protectrices, le rôle des probiotiques est dans un premier temps de remplacer cette flore défaillante, puis dans un second temps, de créer des conditions écologiques favorables à la recolonisation de l'écosystème vaginal par cette flore naturelle (Bohbot, 2007).

Deux voies d'administration sont possibles dans le cas des infections gynécologiques. La voie vaginale semble être la voie d'administration la plus évidente et de premier choix. Cependant, l'idée de coloniser le vagin par les lactobacilles via leur ingestion par voie orale a émergé dans les années 90. Les premières preuves de ce concept ont été apportées en 2001 puis vérifiées en 2004. L'important est de sélectionner des souches capables de résister à

l'environnement intestinal puis capables de migrer vers le tractus génital depuis le rectum. Il apparaît donc logique d'utiliser la voie orale car le colon constitue un réservoir important de lactobacilles mais aussi de germes pathogènes qui pénètrent et infectent le vagin via le rectum. De plus, la voie orale est une voie d'administration plus pratique, moins contraignante que la voie locale et souvent préférée des femmes. De ce fait, elle permet également une meilleure observance (Barberot, 2012; Antonio *et al*, 2005; Reid *et al*, 2001).

b) Prébiotiques

L'action des prébiotiques est beaucoup plus étudiée au niveau intestinal qu'au niveau vaginal. Ainsi, la définition que l'on peut retrouver des prébiotiques concerne essentiellement la flore intestinale. Il s'agit « d'une substance non digestible, qui induit un effet physiologique bénéfique à l'hôte, en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de populations bactériennes déjà établies dans le colon » (Rousseau, 2004). Il est donc important de faire la distinction entre les probiotiques et les prébiotiques. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants constituant la flore alors que les prébiotiques sont des substances fermentescibles ayant une action bénéfique sur la flore et donc sur les probiotiques (Société Française de Nutrition, 2007). Cette définition rapportée à l'écosystème vaginal permet de définir les prébiotiques comme étant des substrats sélectifs favorisant la multiplication et la croissance des lactobacilles vaginaux, étant à l'origine d'une flore vaginale saine (Bohbot & Lepargneur, 2012).

D'un point de vue structurel, ce sont des oligosaccharides et plus précisément des fructo-oligosaccharide (FOS) et des galacto-oligosaccharide (GOS) mais aussi parfois des fibres, de l'inuline, des polyols ou du lactose (Figure 19) (Société Française de Nutrition, 2007). Ces molécules sont utilisées car elles possèdent une structure chimiquement proche du glycogène (Figure 20, page 74) ; on sait également que des oligosaccharides de structure complexe composent le mucus vaginal (Bohbot & Lepargneur, 2012). Les oligosaccharides favorisent la croissance des lactobacilles sans favoriser celle des micro-organismes pathogènes tels que *C. albicans*, *G. vaginalis* ou *E. coli* qui sont eux incapables de les métaboliser (Rousseau *et al*, 2005).

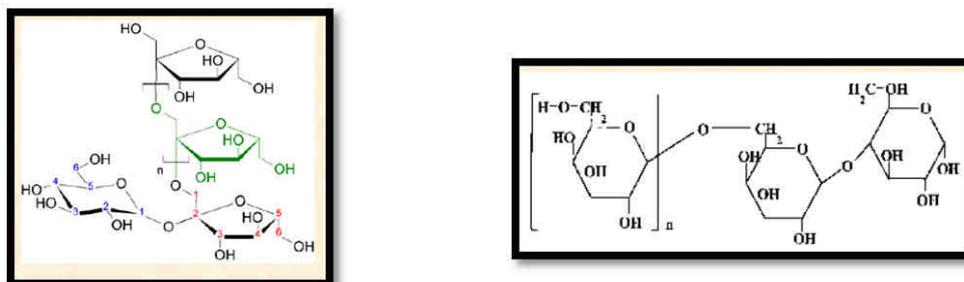


Figure 19 : Molécule de fructo-oligosaccharide (FOS) et galacto-oligosaccharide (GOS)

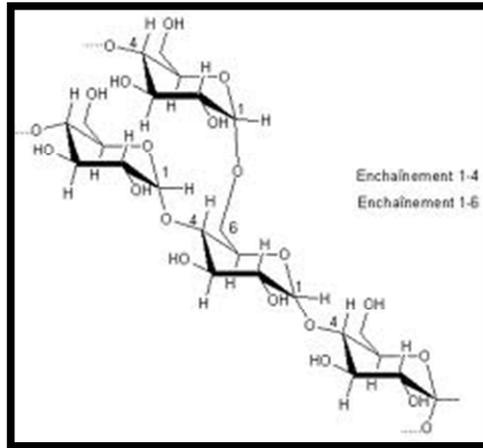


Figure 20 : Structure de la molécule de glycogène

D'autres produits peuvent également être utilisés, ce sont des acidifiants. On retrouve l'acide ascorbique et l'acide lactique qui, grâce à l'acidité générée, créent un environnement favorable à l'implantation des lactobacilles. En effet, l'acidification du milieu vaginal empêche la prolifération des bactéries anaérobies au profit des lactobacilles (Bohbot & Lepargneur, 2012).

Concernant les prébiotiques, la voie d'administration majoritaire est la voie vaginale. Cela peut s'expliquer par leur mécanisme d'action. En effet, contrairement aux probiotiques qui influencent directement la composition de la flore en apportant de nouvelles bactéries lactiques exogènes, les prébiotiques agissent eux en stimulant la croissance des micro-organismes endogènes présents dans la cavité vaginale. Tous les prébiotiques actuellement commercialisés sont présentés sous forme de gel vaginal ou de comprimés intra-vaginaux (Barberot, 2012).

c) Symbiotiques

Un symbiotique est « l'association d'un (ou plusieurs) probiotique(s) et d'un (ou plusieurs) prébiotique(s) » (Société Française de Nutrition, 2007).

III-2-3 Présentation des principaux produits disponibles sur le marché français

a) Probiotiques

➤ Produits utilisables par voie orale

Les principaux produits disponibles par voie orale sont présentés dans le tableau VIII. Ils se présentent toujours sous forme de gélule. L'indication est toujours la restauration d'une flore vaginale normale.

Tableau VIII : Principaux probiotiques commercialisés destinés à restaurer une flore vaginale saine (www.eurekasanté.fr)

Nom commercial	Laboratoire	Souche	Posologie-schéma d'utilisation
<u>FEMIBION FLORE INTIME®</u>	MERCK Médication familiale	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 <i>L. reuteri</i> RC-14 10 ⁹ UFC/gélule	2/j pendant 14 à 28j en cure d'attaque 1/j pendant 28j en entretien ; 2 à 3 cures/an
<u>GYNO-CONTROL®</u> Flore intime	ARKOPHARMA	<i>L. acidophilus</i> La-14 2. 10 ⁹ UFC/gélule	2/j pendant 15j en cure d'attaque 1/j pendant 28j en entretien
<u>LERO GYNELYS®</u>	LERO	<i>L. fermentum</i> <i>L. rhamnosus</i> 10 ⁹ UFC/gélule + cranberry	1/j pendant 3 semaines
<u>OROGYN®</u>	CCD	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> et <i>L. crispatus</i> , à 5.10 ⁹ UFC/ gélule	2/j pendant 15j en cure d'attaque 1/j pendant 28j en entretien
<u>LACTIBIANE CANDISIS®</u>	Pileje	<i>L. helveticus</i> LA 401 <i>candisis</i> . Deux présentations : Candisis 5M (5. 10 ⁹ gélule) et Candisis 10M (10 ¹⁰ /gélule)	5M : 1/j pendant 40j 10M : 2/j pendant 7j en association avec un traitement antibiotique
<u>URELL® Flore vaginale</u>	Pharmatoka	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> et <i>L. salivarius</i> (10 ⁹ /gélule)	2/j pendant 15j en cure d'attaque 1/j pendant 28j en entretien

➤ Produits utilisables par voie locale

En dehors de ces produits utilisables par voie orale, il existe également des probiotiques utilisables par voie vaginale.

GYNOPHILUS® : (Laboratoire Lyocentre)

Gynophilus® est présenté sous forme de capsule vaginale et est constitué d'une souche probiotique : *L. casei*, variété *rhamnosus Doderleini*, dosée à 341 mg soit 10^9 germes par gramme. Il est utilisé pour rééquilibrer la flore vaginale en cas d'infections vaginales mais également pour prévenir ces infections en relais d'un traitement local antibiotique ou antimycosique ou au cours d'un traitement oral antibiotique. La capsule est à introduire profondément dans le vagin, après l'avoir humectée avec un peu d'eau. Ce produit est réservé à l'adulte. En phase d'attaque, la posologie est de deux gélules par jour pendant sept jours puis il est conseillé de poursuivre le traitement en entretien à raison d'une gélule par jour pendant quatorze jours. Les rapports sexuels restent possibles, cependant, en cas d'utilisation de préservatif, spermicide ou diaphragme en latex, il faut être vigilant car les capsules vaginales peuvent entraîner leur rupture ou leur inactivation.

MYCORESS® : (Laboratoire CCD) (Figure 21)

Ce sont des gélules vaginales constituées de hyaluronate de sodium, de bardane et d'une culture lyophilisée de *L. crispatus*, *L. reuteri* et *L. rhamnosus* dosée au minimum à 2.10^9 bacilles par gélule. Mycoress® est indiqué en cas de déséquilibre de la flore et dans l'accompagnement d'un traitement anti-mycosique. La posologie est d'une gélule par jour pendant en moyenne cinq jours.

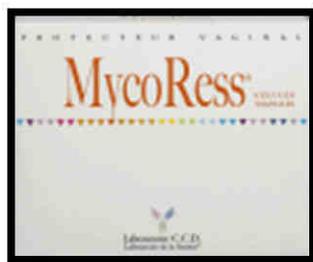


Figure 21 : Boîte de Mycoress®

FLORGYNAL® Tampon by Saforelle : (Laboratoire IPRAD Santé) (Figure 22, page 77)

Ce sont des tampons périodiques imprégnés de trois souches de lactobacilles : *L. rhamnosus*, *L. gasseri* et *L. fermentum*. Les lactobacilles sont lyophilisés et deviennent actifs lors de la mise en place du tampon dans la cavité vaginale. Ces tampons permettent de restaurer l'équilibre de la flore vaginale pendant les règles. Cette forme galénique innovante permet un apport de probiotiques efficace et s'utilise comme un tampon périodique. Pour être efficace, trois tampons par jour doivent être utilisés et cela pendant au moins trois jours, sur

une période allant de trois à six cycles menstruels. Après introduction, le tampon libère les probiotiques qui mettent environ 90 minutes pour diffuser à l'intérieur de la cavité vaginale.

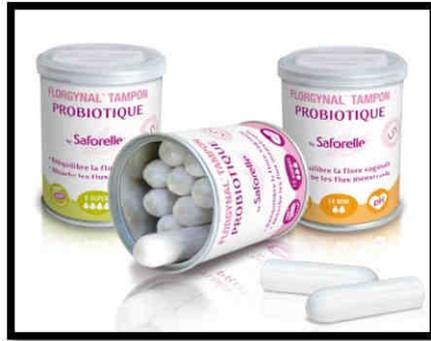


Figure 22 : Boîte de Florgynal® Tampon

b) Prébiotiques

Tous les prébiotiques présents actuellement sur le marché s'administrent par voie vaginale.

FEMIBION® Gel vaginal : (Merck médication familiale)

Femibion® est présenté sous forme de gel vaginal en unidose. C'est une association de prébiotiques (acide L-lactique) et d'extrait de trèfle violet. Femibion® est indiqué pour restaurer la flore vaginale après un traitement anti-infectieux. La posologie est d'une unidose par jour pendant huit jours. Les effets secondaires possibles sont des réactions cutanées locales et des irritations locales de la peau et des muqueuses. Femibion® ne doit pas être utilisé chez les jeunes filles non réglées, pendant la période des règles ou pendant la grossesse. Aucune forme de contraception locale ne doit être utilisée en même temps que le gel.

GELIOFIL® Classic : (Laboratoire EFFIK)

Géliofil® est également un gel intravaginal composé de glycogène, source nutritive des lactobacilles et d'acide lactique permettant d'obtenir un pH vaginal acide. Il est indiqué en cas de déséquilibre de la flore vaginale. Chaque tube correspond à une application unique de gel, à effectuer le soir, en position allongée.

Lors d'une infection aiguë, la posologie est d'une application par jour pendant sept jours. Lors d'infections récidivantes, le gel peut être utilisé en entretien à raison d'une dose par jour, pendant trois jours consécutifs après les règles, pendant trois à six mois. De la même façon que pour les autres dispositifs, il est déconseillé d'utiliser le gel avec une contraception locale.

PREVEGYNE® : (Laboratoire THERAMEX)

Prevegyn® est constitué d'acide ascorbique dosé à 250 mg. Ce sont des comprimés siliconés à usage intravaginal. Après introduction dans la cavité vaginale, les comprimés se dissolvent lentement et libèrent l'acide ascorbique favorisant la régularisation du pH vaginal et le retour à un pH acide physiologique. Il est indiqué en cas de déséquilibre de la flore et d'infections vaginales. Les comprimés sont à introduire au fond du vagin, au moment du coucher. La posologie est d'un comprimé par jour pendant en moyenne six jours. Prevegyn® peut-être utilisé en toute sécurité pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois si cela est nécessaire. L'utilisation de Prevegyn® peut entraîner dans de rares cas une irritation locale ou une sensation de brûlure. De manière exceptionnelle, des allergies à un ou plusieurs composants peuvent se produire. Dans ce cas, il faut arrêter le traitement et consulter un médecin.

Prevegyn® peut modifier certains paramètres biologiques sanguins tels que la lactate déshydrogénase, la bilirubine, les transaminases ou la glycosurie. Il peut également interagir avec les anticoagulants en diminuant leur action. Prevegyn® peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

c) Probiotiques associés aux prébiotiques

➤ Produits utilisables par voie orale

BIOPROTUS® Flore intime : (Laboratoire CARRARE)

Ce produit se présente sous forme de stick contenant 5 milliards de probiotiques dont *L. acidophilus La-14*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. helveticus* et des fibres prébiotiques (inuline de chicorée). En cas de perturbations de la flore vaginale, la posologie recommandée est d'un stick par jour pendant 28 jours. Chaque stick est à diluer dans un grand verre d'eau et à prendre au cours d'un repas. En cas d'infections récidivantes, il est conseillé de répéter régulièrement des cures de 14 jours, en prenant un stick par jour pendant cette période.

➤ Produits utilisables par voie locale

BACTIGYN® : (Laboratoire CCD) (Figure 23, page 79)

BactiGyn® est présenté sous forme de gélule vaginale constituée d'acide citrique, de citrate de potassium, de hyaluronate de sodium et d'une culture lyophilisée de *Lactobacillus crispatus*, *L. reuteri* et *L. rhamnosus* dosés à 2.10^9 par gélule. Bactigyn® est indiqué en cas de déséquilibre de la flore vaginale. Le but de ce traitement est de restaurer la flore vaginale et de maintenir un pH physiologique. BactiGyn® est indiqué en accompagnement du traitement

des vaginoses. Bactigyn® est à utiliser par voie vaginale à raison d'une gélule par jour pendant en moyenne cinq jours.

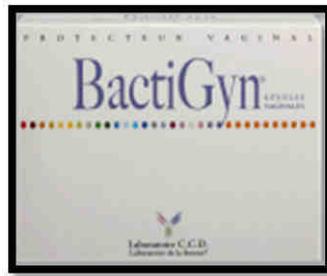


Figure 23 : Boîte de BactiGyn®

d) Probiotiques associés aux œstrogènes

Actuellement, un seul produit est constitué d'une association de probiotiques et d'œstrogènes, il s'agit de Florgynal® commercialisé par les laboratoires Galien. Florgynal® est disponible sous forme de gélule vaginale constituée chacune de 341 mg de *Lactobacillus casei*. On retrouve de l'œstriol, de la progestérone et une souche de *L. casei*, variété *rhamnosus Doderleini*. Il est donc destiné à restaurer la flore en cas de présence de symptômes d'atrophie vaginale due à une carence hormonale. Il peut également être utilisé en soins pré et postopératoires en chirurgie gynécologique.

La gélule est à introduire profondément dans le vagin, après l'avoir humectée avec un peu d'eau. La posologie usuelle chez l'adulte est d'une gélule matin et soir, pendant trois semaines puis une gélule par jour. La durée de traitement est variable et est déterminée par le médecin en fonction des signes cliniques. Les effets indésirables sont rares : on retrouve des irritations, démangeaisons, pertes vaginales et allergies. De façon exceptionnelle, des tensions des seins ont été décrites.

Florgynal® est contre indiqué en cas de cancers hormono-dépendants évolutifs ou guéris, de métrorragies d'étiologie non diagnostiquée, ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement. Avant son administration, puis annuellement, un bilan comportant un examen clinique, un frottis cervico-vaginal et un bilan lipido-glucidique sont nécessaires. Une mammographie doit être pratiquée tous les deux ans. Il n'est pas conseillé d'utiliser Florgynal® avec un spermicide car leurs effets respectifs risquent de s'annuler.

III-2-4 Statut réglementaire de ces produits

a) Médicament

Parmi les produits cités précédemment, le seul possédant le statut de médicament est Florgynal®. En effet, c'est un médicament appartenant à la Liste I et remboursable à hauteur de 30 % par la Sécurité Sociale. Dans ce produit, les probiotiques sont associés à 0,2 mg d'œstriol et à 2 mg de progestérone. Une prescription par un médecin est donc obligatoire et ce produit ne peut être disponible en vente libre.

b) Dispositifs médicaux

Parmi les différentes formulations, quatre sont des dispositifs médicaux : GYNOPHILUS®, FEMIBION®Gel vaginal, GELIOFIL®Classic et PREVEGYNE®. Selon la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, un dispositif médical est « un instrument, appareil, équipement ou encore logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure. L'action principale d'un dispositif médical n'est pas obtenue par des moyens pharmacologique ou immunologique ni par métabolisme, elle est essentiellement mécanique. » (ANSM, 2012).

Tous les dispositifs médicaux appartenant à la directive 93/42/CEE comportent obligatoirement le marquage CE (Conformité Européenne). C'est le fabricant qui appose ce marquage, il assure alors que son produit correspond aux exigences définies par les directives européennes. Il permet la mise sur le marché du produit et sa libre circulation dans l'Union Européenne. C'est un gage de sécurité d'emploi. Une fois mis sur le marché, c'est l'ANSM qui vérifie si le dispositif est bien conforme aux exigences attendues.

c) Compléments alimentaires

Selon le décret du 20 Mars 2006, les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires, dont le but est de compléter le régime alimentaire normal, et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations

liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». Ce décret établit également différentes dispositions relatives à la composition des compléments alimentaires et décrit les substances pouvant être utilisées pour la fabrication des compléments alimentaires (JORF, 2006).

Les probiotiques utilisables par voie orale sont définis comme étant des compléments alimentaires. Les compléments alimentaires revendiquent divers bénéfices pour la santé de l'homme. Les différents messages vantant ces bénéfices et présents sur les emballages des compléments alimentaires sont rigoureusement encadrés et sont définis par le terme « allégation de santé ». Par allégation de santé, on entend « toute mention utilisée sur les étiquettes, lors de campagnes de marketing ou de publicité, selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses ingrédients – tels que, par exemple, vitamines et minéraux, fibres et bactéries « probiotiques » – peut avoir des bienfaits pour la santé ». En Europe, l'EFSA (European Food Safety Authority) fournit des conseils avisés à la Commission Européenne afin que celle-ci établisse une liste positive des allégations de santé. Au niveau national, chaque complément alimentaire mis sur le marché doit être déclaré auprès de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) qui vérifie que les mentions présentes sur l'étiquetage du produit correspondent à la composition de celui-ci et qu'elles ne sont pas mensongères. Selon le décret du 20 Mars 2006, l'étiquetage des compléments alimentaires doit porter, les indications suivantes : « le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances, la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée, un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée, une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié, un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants » (EFSA, 2012).

d) Produits conseils

Mis à part Florgynal®, tous les autres produits font donc partie de la catégorie des produits conseils, également nommés depuis quelques années sous le nom d'OTC signifiant Over The Counter, que l'on traduit par « devant le comptoir » ou par le terme de produits de médication familiale. Ce sont des produits d'automédication que le patient peut obtenir sans prescription médicale. La quasi-totalité des probiotiques et prébiotiques disponibles pour la prévention et le traitement des infections vaginales étant des produits conseils, il est indispensable pour le pharmacien d'être informé sur ces pathologies afin d'orienter au mieux les patientes.

III-2-5 Mécanisme d'action des différentes souches de probiotiques

Pour pouvoir être utilisées comme probiotiques en vue du traitement ou de la prévention des infections génitales, les souches de lactobacilles sélectionnées doivent présenter une activité antimicrobienne certaine (Barrons & Tassone, 2008).

Dans ce contexte, une des propriétés les plus importantes est, comme nous l'avons vu précédemment, la capacité à maintenir un $\text{pH} \leq 4,5$. Cette capacité dépend particulièrement du nombre de lactobacilles présents capables de produire de l'acide lactique, soulignant l'importance d'une colonisation massive (aspect quantitatif), mais aussi des propriétés antimicrobiennes spécifiques de chacune des souches utilisées (aspect qualitatif). Aujourd'hui seule la production d'acide lactique a été démontrée *in vivo*, c'est donc le seul mécanisme qui possède une pertinence biologique incontestable (Spurbeck & Arvidson, 2011; Barrons & Tassone, 2008). Un environnement vaginal acide, propice à la réplication des lactobacilles, entraîne indirectement la production de substances antibactériennes supplémentaires, dont le peroxyde d'hydrogène et les bactériocines. Ce second mécanisme constitue une autre propriété indiscutable que doit posséder un « bon » probiotique (Barrons & Tassone, 2008). Deux souches de *L. crispatus* (*L. crispatus* GA1 98332 et *L. crispatus* CTV05) ont démontré une excellente capacité à produire de l' H_2O_2 , ainsi que *L. reuteri* RC 14 (= *L. fermentum* RC 14) qui apparaît également comme un très bon producteur (Abad & Safdar, 2009; Reid & Bruce, 2001). Ensuite, une souche doit être capable d'adhérer aux cellules épithéliales vaginales, d'entrer en compétition avec les bactéries pathogènes de façon à inhiber leur croissance et leur adhésion à l'épithélium. La meilleure souche pour cet ensemble de propriétés est sans aucun doute *L. rhamnosus* GR1. Elle a en plus un autre avantage non négligeable, elle résiste à un agent spermicide retrouvé dans diverses préparations (crème, gel, lubrifiant spermicide) : le Nonoxynol-9 ou N-9 (Reid & Bruce, 2001; Reid, 2001). Par ailleurs, on a également pu constater que l'adhérence de *C. albicans* était fortement diminuée par *L. acidophilus*. Connaissant l'importance de ce mécanisme lors d'une infection à *Candida*, le fait de diminuer l'adhérence du pathogène pourrait prévenir les récurrences. Une autre souche a également montré d'excellentes capacités pour inhiber la croissance de *C. albicans*, il s'agit de *L. delbrueckii* (Falagas *et al*, 2006).

Concernant le mécanisme de co-agrégation, trois souches empêchent parfaitement les pathogènes d'accéder aux récepteurs membranaires et à l'épithélium vaginal. Il s'agit de *L. brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 et *L. gasseri* MB335 (Barrons & Tassone, 2008). Enfin, une des souches majeures déjà citée pour sa capacité à produire du H_2O_2 est également retrouvée dans beaucoup de préparations destinées aux infections vaginales pour sa capacité à produire des biosurfactants. Il s'agit de *L. reuteri* RC14. Le biosurfactant produit par ce lactobacille inhibe très bien l'adhésion de *C. albicans* (Falagas *et al*, 2006).

La présence dans un traitement probiotique de *L. rhamnosus* GR1 et *L. reuteri* RC14 apparaît donc comme quasiment essentielle, d'une part, en raison de leurs propriétés différentes mais complémentaires et d'autre part, en raison de leurs capacités à coloniser la cavité vaginale de façon durable (Spurbeck & Arvidson, 2011; Abad & Safdar, 2009; Reid & Bruce, 2001; Reid, 2001).

III-2-6 Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques et prébiotiques dans le traitement et la prévention des infections vaginales

De nombreuses études ayant analysé l'efficacité des probiotiques dans le traitement et la prévention des infections vaginales ont été publiées. Il est très difficile d'en tirer des conclusions définitives car ce sont des études très hétérogènes. En effet, elles restent très difficilement comparables, en raison des différences de protocoles, de modalité d'administration des probiotiques et des antibiotiques, des critères d'évaluation des réponses au traitement. Des essais cliniques randomisés supplémentaires avec des méthodologies standardisées et de larges échantillons apparaissent donc plus que jamais nécessaires. Cependant, nous avons tout de même tenté de les analyser afin de mieux comprendre cet engouement pour les probiotiques et de savoir si leur utilisation pouvait apporter un réel bénéfice dans la prise en charge de ces infections très courantes.

Nous nous limiterons ici aux études cliniques d'efficacité dans le traitement de la vaginose bactérienne et des candidoses. Mais il existe aussi des études évaluant l'impact des traitements probiotiques sur le risque d'accouchement prématuré pendant la grossesse.

a) Probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne

➤ Etudes contre placebo

Les résultats des essais cliniques étudiant l'efficacité des probiotiques contre placebo dans le traitement des épisodes de vaginose bactérienne sont plutôt encourageants. Dans les années 90, deux études avaient montré que l'administration de probiotiques, par voie vaginale, pouvait traiter et guérir les femmes touchées par la vaginose bactérienne. En effet, Hallen *et al* avaient obtenu après sept jours de traitement 57 % de guérison pour le groupe traité contre 0 % pour le groupe placebo (Hallén *et al*, 1992). Deux ans après, Néri *et al* obtenaient un résultat encore plus probant avec 88 % de guérison pour le groupe traité

contre 15 % pour le groupe placebo (Neri *et al*, 1993). Le résultat pour le groupe traité était même très encourageant si l'on compare avec les résultats obtenus avec le métronidazole. Plus récemment, deux études ont montré que l'utilisation des probiotiques, dans le traitement d'un épisode de vaginose bactérienne aiguë, s'avérait également efficace (Mastromarino *et al*, 2009; Drago *et al*, 2007). Il existe peu d'études récentes évaluant l'efficacité des probiotiques dans le traitement d'un épisode de vaginose bactérienne aiguë. Même si les résultats sont encourageants, il est sans doute plus intéressant et plus efficace, dans ce cas là, d'associer les probiotiques aux antibiotiques, comme nous le verrons ci-dessous.

Le tableau IX rassemble ces différentes études. Les vaginoses bactériennes étaient toujours diagnostiquées suivant les critères d'Amsel.

Tableau IX : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques contre placebo dans le traitement de la vaginose bactérienne

Etude	Description	Forme galénique	Souche	Durée de traitement	Résultats
Hallén <i>et al</i> , 1992	60 Femmes pré-ménopausées	Suppositoires vaginal	<i>L. acidophilus</i> 10 ⁸ -10 ⁹ UFC/suppo	2/j pendant 6j	Guérison à 7j: 57% probiotiques vs 0% placebo
Neri <i>et al</i> , 1993	84 Femmes enceinte (1 ^{er} trimestre)	Douche vaginale	10-15ml <i>L. acidophilus</i> 10 ⁸ UFC/ml	2/j pendant 7j	Guérison à 4 semaines : 88% probiotiques vs 15 % placebo
Drago <i>et al</i> , 2007	40 Femmes	Douche vaginale	<i>L. acidophilus</i>	1/j pendant 6j	VB avant traitement : 52,5% vs VB après traitement : 7,5%
Mastromarino <i>et al</i> , 2009	39 Femmes	Comprimés Vaginaux	<i>L. brevis</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. plantarum</i> 10 ⁹ UFC/cp	1/j pendant 7j	Guérison à 1 semaine : 100% probiotiques vs 12% placebo

➤ Etudes contre antibiotique

Les études comparant l'efficacité des probiotiques contre antibiotique sont plutôt contrastées. Il existe peu d'études ayant comparé l'efficacité des probiotiques avec d'autres traitements. Une étude très ancienne ayant comparé l'administration de métronidazole par voie orale, à l'administration de probiotiques sous forme de douche vaginale, avait obtenu des résultats médiocres avec 93 % de guérison dans le groupe métronidazole, contre 7 % de guérison dans le groupe probiotiques. En raison de l'ancienneté de cette étude et du pourcentage de guérison très élevé dans le groupe traité par métronidazole, il est difficile de prendre en considération ces résultats (Fredricsson *et al*, 1989). Une autre étude plus récente a obtenu des résultats plutôt encourageants avec 55 % de guérison dans le groupe traité par probiotiques contre 33 % de guérison pour le groupe traité par du métronidazole en gel. Les probiotiques utilisés étaient présentés sous forme de suppositoires vaginaux et contenaient deux souches de lactobacilles : *L. rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14*. Le pourcentage de guérison avec les probiotiques reste quand même insuffisant ; ils étaient administrés une seule fois par jour pendant cinq jours. Une administration plus longue aurait peut-être été plus efficace (Anukam *et al*, 2006). Au vu de ces résultats contrastés et du petit nombre d'études réalisées, il semblerait quand même que la meilleure façon de traiter un épisode de vaginose bactérienne aiguë soit les antibiotiques. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, le taux de récurrence après un traitement antibiotique est très élevé, l'association avec les probiotiques pourrait alors être intéressante pour éviter les rechutes.

b) Probiotiques dans la prévention des récurrences de la vaginose bactérienne

➤ Probiotiques seuls

Les essais cliniques ayant analysé l'efficacité des probiotiques dans la prévention des rechutes de vaginose bactérienne apparaissent très encourageants. Les probiotiques sont utilisés par voie vaginale. Les schémas d'administration varient suivant les études, la plupart du temps ils sont utilisés périodiquement à raison d'une fois par semaine ou dix jours par mois. Les femmes traitées avec les probiotiques rechutent beaucoup moins vite que celles recevant le placebo. Par exemple, dans l'étude de Larsson *et al*, 55 % des femmes ayant reçu le placebo rechutent 6 mois après le début du traitement, contre seulement 35 % des femmes ayant reçu les probiotiques. Le pourcentage des femmes rechutant reste tout de même important. En 2010, Ya *et al* obtiennent de meilleurs résultats encore. Onze mois après la fin du traitement probiotique, seulement 10,6 % des femmes suivies récidivaient. Ces deux études sont décrites dans le tableau X. Les probiotiques permettraient de reculer le délai de récurrences mais pas de les supprimer. Ils maintiennent donc les résultats

thérapeutiques obtenus avec le traitement antibiotique et cela contribue à stabiliser l'écosystème vaginal et à réduire le taux de récurrences. La durée de cette stabilisation semble être directement proportionnelle à la durée d'administration des lactobacilles. En effet, après l'arrêt du traitement par les probiotiques, on observe de nouveau une légère tendance à la récurrence. Des essais cliniques plus longs et avec des échantillons plus grands semblent nécessaires pour vérifier si un traitement d'entretien à long terme avec des probiotiques pourrait permettre d'établir un état physiologique stable de la flore vaginale.

Tableau X : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques dans la prévention des récurrences de la VB

Etude	Description	Forme galénique	Souche	Durée de traitement	Résultats
Larsson <i>et al</i> , 2008	76 Femmes	Capsule vaginale	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. gasseri</i> 10 ⁸⁻⁹ UFC/ Capsule	1/j, 10 j par mois sur trois cycles	Rechute à 6 mois : 35% probiotiques vs 55% placebo
Ya <i>et al</i> , 2010	120 Femmes	Capsule vaginale	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	1/j pendant 7 j, arrêt pendant 7 j, puis 1/j pendant 7j	Rechute : A 2 mois : 15,8% probiotiques vs 45% placebo Puis entre 2 et 11 mois : 10,6% probiotiques vs 27,7% placebo

➤ Probiotiques associés aux antibiotiques

Dans la majorité des études cliniques, l'association probiotique/antibiotique semble bénéfique et permettrait d'améliorer le taux de guérison de la vaginose bactérienne. En 2009, une méta-analyse concluait que ces associations semblaient prometteuses, mais qu'il n'y avait pas encore suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation des probiotiques avant, pendant ou après le traitement antibiotique, dans le but d'augmenter la réussite du traitement et de limiter le taux de récurrences (Senok *et al*, 2009). Ainsi, Anukam *et al* en 2006, avaient réussi à montrer que l'association probiotiques/métronidazole était très intéressante et prometteuse. En effet, un traitement par métronidazole avait été administré pendant sept jours, de façon concomitante avec les probiotiques, puis le traitement par probiotiques avait été poursuivi pendant encore trois semaines. 88 % des patientes ayant reçu le métronidazole et les probiotiques étaient guéries contre seulement 40 % des patientes n'ayant reçu que l'antibiotique. Des résultats similaires ont été retrouvés par Marcone *et al* en 2008 et par Thulkar *et al* en 2010. En revanche, deux études ayant analysé l'administration de clindamycine puis de probiotiques à l'aide de tampons ou de capsules vaginales obtiennent des résultats quasi similaires dans le groupe traité et dans le groupe placebo (Eriksson *et al*, 2005 ; Larsson *et al*, 2008). L'apport des probiotiques au traitement

n'a donc pas amélioré l'efficacité du traitement classique dans ces deux études. On voit donc que les études sont encore très contradictoires.

Le tableau XI rassemble quelques-unes des études associant probiotiques et antibiotiques.

Tableau XI : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques associés aux antibiotiques dans la prévention de la récurrence de la VB

Etude	Description	Forme galénique	Souche	Durée du traitement probiotique	Résultats
Eriksson et al, 2005	187 Femmes traitées pendant 3 jours par des ovules de clindamycine avant de commencer le traitement probiotique le cycle suivant	Tampons vaginaux	<i>L. gasseri</i> <i>L. casei</i> var. <i>rhamnosus</i> <i>L. fermentum</i> (1. 10 ⁸ UFC/tampon)	1/semaine pendant 12 mois	Guérison VB après deux cycles : 56% groupe probiotiques vs 62,5% groupe placebo
Anukam et al, 2006	125 Femmes traitées par métronidazole <i>per os</i> 2/j pendant 7j (J1-J7)	Capsules <i>per os</i>	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i> (1. 10 ⁹ UFC par capsule)	2/j pendant 30j (J1-J30)	Guérison VB : 88% groupe métronidazole + probiotiques vs 40% groupe métronidazole + placebo
Larsson et al, 2008	100 Femmes traités pendant 7j par clindamycine (local) avant de commencer le traitement probiotique	Capsules vaginales	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. gasseri</i> 10 ⁸⁻⁹ UFC/capsule	1/j pendant 10j	Guérison VB : 77% groupe probiotiques vs 78% groupe placebo
Marcone et al, 2008	84 Femmes traitées par métronidazole <i>per os</i> 2/j pendant 7j avant de commencer le traitement probiotique	Comprimés vaginaux	<i>L. rhamnosus</i>	1/semaine pendant 2mois	Guérison VB : A 1 mois : 81% groupe ATB seul vs 88% groupe ATB+probiotiques A 3 mois : 71% groupe ATB seul vs 88% groupe ATB+probiotiques A 6 mois : 67% groupe ATB seul vs 83% groupe ATB+probiotiques
Thulkar et al, 2010	16 Femmes traitées par métronidazole en gel (2 fois/semaine) pendant 3 mois + probiotique <i>per os</i>	Comprimés <i>per os</i>	Non précisé	2/j par jour pendant 3 mois	Rechute à 3 mois : 62 % groupe métronidazole vs 37 % groupe métronidazole + probiotiques

➤ Probiotiques associés aux œstrogènes

L'impact des œstrogènes sur la flore lactobacillaire est très important et on sait qu'une diminution de leur taux perturbe rapidement son équilibre. Il serait donc logique de les utiliser pour rééquilibrer la flore vaginale. Les œstrogènes sont actuellement prescrits chez des femmes présentant un déséquilibre de flore associé à une hypo-œstrogénie. Cette hypo-œstrogénie est la plupart du temps liée à la ménopause ou à la péri-ménopause et elle peut se manifester par une desquamation vaginale en nappe ou en placard (Bohbot, 2007). Elle peut également se déclarer suite à la prise d'une contraception orale micro-dosée (Bohbot & Lepargneur, 2012).

En cas de vaginose bactérienne récidivante, l'utilisation des œstrogènes locaux chez des femmes présentant une charge œstrogénique basse est donc justifiée. La mise en place d'un traitement hormonal pendant plusieurs semaines pourrait permettre un retour à une flore normale équilibrée (Bohbot & Lepargneur, 2012). Une étude analysant l'impact des changements œstrogéniques sur la flore vaginale a observé une diminution de l'incidence de la vaginose bactérienne, chez des femmes ayant un déficit en œstrogènes, qui ont été supplémentées en hormones (Wilson *et al*, 2007).

En 1996, Parent *et al* avaient montré que l'association probiotiques/œstrogènes pouvait être intéressante pour traiter un épisode de vaginose bactérienne aiguë. En 2012, l'équipe de Bradshaw *et al* a réalisé une nouvelle étude sur un nombre très important de patientes en utilisant des ovules ayant la même composition que ceux utilisés par Parent *et al*. Les résultats concernant l'association probiotiques/œstrogènes sont loin d'être convaincants et ne semblent pas améliorer la prise en charge des vaginoses bactériennes récidivantes (Tableau XII).

Tableau XII : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques associés aux œstrogènes

Etude	Description	Forme galénique	Souche	Durée du traitement probiotique	Résultats
Parent <i>et al</i> , 1996	32 Femmes	Ovules vaginaux	<i>L. acidophilus</i> + Œstriol (0,03 mg)	1/j pendant 6 jours	Guérison VB : 88% probiotiques+œstriol vs 22% placebo+œstriol
Bradshaw <i>et al</i> , 2012	450 Femmes 3 groupes : Métrondazole+clindamycine Métrondazole+probiotiques Métrondazole+placebo	Ovules vaginaux	<i>L. acidophilus</i> + Œstriol (0,03 mg)	1/j pendant 12 jours	Rechute à 6 mois : 28% pour les 3 groupes

c) *Traitement et prévention de la candidose vaginale*

Les études cliniques d'efficacité des probiotiques, pour la prévention et le traitement des candidoses vaginales, donnent également des résultats très contrastés (Tableau XIII, page 90). Elles sont méthodologiquement très différentes et donc très difficiles à comparer. Ainsi, une étude réalisée par Williams *et al*, en 2001, chez 164 femmes infectées par le VIH montrait des résultats encourageants, puisqu'on observait au cours des 21 mois de traitement seulement 15 % de candidoses dans le groupe de femmes recevant un traitement local hebdomadaire par des capsules vaginales de *L. acidophilus*, contre 32 % chez les femmes ayant reçu un placebo. La même année, l'équipe de Reid *et al* montrait qu'il était possible de reconstituer rapidement une flore lactobacillaire normale, chez des femmes souffrant de candidose vaginale récidivante, en leur administrant par voie orale des souches de *L. rhamnosus* GR-1 et *L. gasseri* RC-14. Les probiotiques ont également été testés dans la prévention des candidoses post-antibiothérapie et n'ont pas toujours pu démontrer une quelconque efficacité (Pirota *et al*, 2004). En revanche, leur administration en association avec le fluconazole permettrait d'améliorer les symptômes et de négativer plus rapidement les cultures (Martinez *et al*, 2009).

Tableau XIII : Etudes cliniques d'efficacité des probiotiques dans le traitement et la prévention de la candidose vaginale

Etude	Description	Forme galénique	Souche	Durée de traitement	Résultats
Williams et al, 2001	164 Femmes infectées par le VIH	Capsule vaginale	<i>L. acidophilus</i>	1/semaine pendant 21 mois	Cas de candidose vulvo-vaginale au cours des 21 mois de traitement Groupe 1 (<i>L. acidophilus</i>) : 15% Groupe2 (Clotrimazole): 14% Groupe 3(Placebo) : 32%
Reid et al, 2001	10 Femmes Candidose vulvo-vaginale récidivante Flore vaginale avec très peu de lactobacilles	Voie orale	<i>L. rhamnosus GR-1 + L. fermentum RC-14</i>	2/j pendant 14j	Une semaine après le début du traitement : Flore vaginale normale recolonisée par les lactobacilles
Pirotta et al, 2004	235 Femmes traitées par antibiothérapie pour une infection dont la cause n'est pas gynécologique	Comprimés par voie orale Ovules par voie vaginale	Voie orale : <i>L. rhamnosus B. longum</i> Voie locale : <i>L. rhamnosus L. delbrueckii L. acidophilus Streptococcus thermophilus</i>	2/j (voie orale) ou 1/j (voie locale) pendant 10 jours	Culture à <i>Candida</i> positive : Groupe 1 (Probiotiques par voie orale et locale): 24% Groupe 2 (Probiotiques par voie locale): 24% Groupe 3 (Probiotiques par voie orale): 23% Groupe 4 (Placebo): 13%
Martinez et al, 2009	55 Femmes traitées par une seule dose de fluconazole (150 mg) puis traitement probiotique	Capsule vaginale	<i>L. rhamnosus GR-1 L. reuteri RC-14</i>	2/j pendant quatre semaines	A quatre semaines : Symptômes (leucorrhée blanchâtre) : 10% groupe probiotiques vs 39% groupe placebo Culture négative : 90% groupe probiotiques vs 60% groupe placebo

d) Prébiotiques

Les études réalisées sur de petites cohortes de patientes montrent un effet bénéfique des prébiotiques à court terme sur la flore lactobacillaire (Bohbot & Lepargneur, 2012). Récemment, une étude a comparé l'efficacité de comprimés vaginaux contenant des lactobacilles à des comprimés contenant des prébiotiques. Les auteurs ont conclu que les lactobacilles étaient de meilleure efficacité pour prévenir les récurrences de vaginose bactérienne. De plus, les lactobacilles permettaient de réduire l'inflammation locale alors que les prébiotiques n'avaient aucun impact sur la quantité de cytokines inflammatoires présentes dans le vagin. Concernant leur efficacité dans le traitement d'un épisode aigu de vaginose bactérienne, les résultats étaient très légèrement en faveur des lactobacilles (80 % vs 74 %). Pour l'instant, il est délicat de conclure sur l'efficacité des prébiotiques, mais il semblerait qu'il serait plus judicieux de les utiliser à court terme, en association avec les antibiotiques, pour traiter la vaginose bactérienne et de privilégier les probiotiques pour prévenir les récurrences (Hemalatha *et al*, 2012).

III-2-7 Risques liés à l'utilisation des probiotiques

a) Effets indésirables

Annuellement, plus d'un milliard de doses de probiotiques sont administrées dans le monde et celles-ci sont très bien tolérées (Cribby *et al*, 2008). Les infections causées par les lactobacilles sont extrêmement rares et estimées à environ 0,05 à 0,4% (cas d'endocardite ou de bactériémie) (Barrons & Tassone, 2008). En 2005, Cannon *et al* ont étudié 241 cas de bactériémies, endocardites ou d'infections localisées associées à la prise de probiotiques et ils ont estimé que seulement 1,7 % des cas avaient un lien possible avec la consommation des probiotiques. Seule une seule souche de lactobacille a été considérée de façon certaine comme étant à l'origine de l'infection (Cribby *et al*, 2008). D'autres auteurs ont établi un lien entre l'administration de probiotiques et des cas d'endocardite chez des adultes ainsi que quelques cas de bactériémies chez des enfants (Tableau XIV, page 92) (Boyle *et al*, 2006).

Tableau XIV : Conséquences de l'administration de probiotiques chez des patients avec des facteurs de risque particuliers (Boyle *et al*, 2006)

Etude	Facteur de risque	Souche	Conséquence
Rautio <i>et al</i>	Diabète	<i>L. rhamnosus GG</i>	Abcès au niveau du foie
Mackay <i>et al</i>	Insuffisance mitrale, Extraction dentaire	<i>L. rhamnosus</i>	Endocardite
Kunz <i>et al</i>	Prématurité, Syndrome du grêle court	<i>L. rhamnosus GG</i>	Bactériémie
De Groote <i>et al</i>	Prématurité, Gastrostomie, Syndrome du grêle court, Cathéter veineux central, Nutrition parentérale, Diarrhée à Rotavirus	<i>L. rhamnosus GG</i>	Bactériémie
Land <i>et al</i>	Chirurgie cardiaque, Diarrhée post-antibiothérapie	<i>L. rhamnosus GG</i>	Endocardite
Richard <i>et al</i>	Néoplasie	<i>Bacillus subtilis</i>	Bactériémie
Oggioni <i>et al</i>	Leucémie lymphoïde chronique	<i>Bacillus subtilis</i>	Bactériémie

Les probiotiques ont été largement utilisés dans la transformation des aliments pendant de nombreuses années et ont dans l'ensemble un excellent dossier de sécurité. Beaucoup d'études confirment la sécurité d'emploi des probiotiques. L'administration de souches de lactobacilles à des adultes ou enfants infectés par le VIH, ou à des prématurés, n'a entraîné aucun effet indésirable grave. Il est clair que différentes souches peuvent avoir des effets très spécifiques. En outre, leurs effets peuvent varier en fonction de l'état pathologique et de l'âge du patient. Ainsi, les résultats d'une souche dans un groupe de population donné ne peuvent être généralisés à toute la population et à toutes les souches de la même espèce (Boyle *et al*, 2006). De plus, il est important de rappeler que des souches telles que *L. acidophilus* ou *L. rhamnosus* peuvent être issues de la flore normale et qu'il est difficile de savoir si la source de l'infection est le probiotique administré ou la bactérie qui se trouvait déjà dans l'intestin (Boyle *et al*, 2006).

Boyle *et al* ont établi une classification regroupant des facteurs de risques majeurs et mineurs susceptibles d'entraîner un état septique en cas d'administration de probiotiques (Tableau XV, page 93). Ils ont estimé qu'il valait mieux éviter l'administration de

probiotiques en cas de présence d'un risque majeur ou de plusieurs risques mineurs (Boyle *et al*, 2006).

Tableau XV : Facteurs de risque d'infection par une souche de probiotiques (Boyle *et al*, 2006)

Facteurs de risque majeur	Immunodépression, notamment une altération importante de l'état général ou un cancer Prématurité
Facteurs de risque mineur	Cathéter veineux central
	Diarrhée chronique, maladies inflammatoires de l'intestin
	Administration de probiotiques par jéjunostomie
	Administration concomitante d'antibiotiques à large spectre auxquels les probiotiques sont résistants
	Probiotiques ayant des propriétés d'adhésion aux muqueuses très importantes ou avec une pathogénicité connue
	Maladie valvulaire cardiaque (seulement les lactobacilles)

L'utilisation des probiotiques chez des personnes en bonne santé ne pose donc aucun problème. Chez les immunodéprimés ou les prématurés, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant de les administrer (Boyle *et al*, 2006).

b) Sécurité d'utilisation chez la femme enceinte et allaitante

L'utilisation des probiotiques au cours de la grossesse ou de l'allaitement ne semble poser aucun problème. Sachant que le passage systémique des probiotiques après leur ingestion est très rare, il semble peu probable qu'ils puissent passer la barrière placentaire ou atteindre le lait maternel. La littérature actuelle n'indique pas d'augmentation du nombre de fausse couche ou de malformations chez le fœtus, suite à l'ingestion de probiotiques par la mère. Il n'y a pas non plus d'incidence sur le poids de naissance ou la survenue d'un accouchement prématuré. Les études réalisées portent seulement sur les lactobacilles ou les bifidobactéries. Aucune étude sur les souches de *Saccharomyces* n'a pour l'instant été réalisée (Elias *et al*, 2011).

III-3 Conseils associés

Lors de l'utilisation de traitements « restaurateurs de flore », il ne faut pas oublier de corriger les facteurs potentiellement impliqués dans le déséquilibre de la flore tels qu'un déficit en œstrogènes ou un non respect des règles d'hygiène. Le pharmacien a pour rôle d'orienter les patientes s'il présume que les désagréments ont un lien avec une hypo-œstrogénie. En cas de mauvaise hygiène intime, le pharmacien doit corriger les erreurs d'hygiène en prodiguant des conseils adaptés, notamment en les orientant vers des produits d'hygiène spécifiques respectant l'équilibre intime.

III-3-1 Produits d'hygiène intime

a) Antiseptiques

A l'heure actuelle, l'utilisation des antiseptiques tels que la chlorhexidine ou la povidone iodée lors des infections vaginales est marginale. En effet, ces produits sont devenus impopulaires car ils sont souvent associés aux « douches vaginales », considérées comme un des facteurs favorisant les déséquilibres de flore. Or, une étude récente a montré que les douches à base de chlorhexidine ou de biguanide polyhexaméthylène étaient aussi efficaces que le métronidazole ou la clindamycine dans le traitement d'un épisode de vaginose bactérienne aiguë (Verstraelen *et al*, 2012). En effet, ces antiseptiques possèdent un large spectre et facilitent l'éradication des bactéries anaérobies associées à la vaginose. En revanche, on ne sait toujours pas si ces produits pourraient constituer une alternative sérieuse en cas d'échecs observés avec ces antibiotiques. Ces produits semblent tout de même adaptés lors des traitements répétés, l'une des principales raisons étant la survenue de résistance lors de l'utilisation prolongée et répétée des antibiotiques (Oduyebo *et al*, 2009).

Récemment, un nouveau concept a été étudié. On a utilisé chez des femmes en période de règles et souffrant de vaginose bactérienne, des tampons imprégnés de chlorhexidine. Les résultats sont positifs puisque la chlorhexidine a permis de diminuer significativement le nombre de clue cells. Ils ont également constaté une augmentation des lactobacilles vaginaux chez les femmes traitées vis-à-vis de celles ayant reçu un placebo. Cette nouvelle forme galénique entre dans la lignée des tampons vaginaux imprégnés de probiotiques, ceux-ci sont déjà commercialisés. D'autres études sont nécessaires, l'avenir nous permettra de savoir si ces nouvelles formes galéniques sont efficaces ou s'il s'agit simplement d'un effet «marketing» (Anglana & Olivia, 2012).

b) Conseils sur l'hygiène intime

L'hygiène intime est une des clés indispensables afin de maintenir une flore vaginale saine et équilibrée. La toilette intime doit être quotidienne mais non excessive. En effet, une, voire deux toilettes par jour suffisent à garantir cet équilibre. Le pharmacien a pour rôle d'orienter les femmes vers des produits d'hygiène intime adaptés, à pH neutre et constitués de principe actifs doux et bien tolérés. Il doit leur prodiguer des conseils judicieux en leur spécifiant bien qu'il faut éviter de pratiquer des douches vaginales. Les savons liquides sont à appliquer sur la vulve et doivent être rincés avec de l'eau. Ensuite, il est important de bien sécher la muqueuse afin de limiter les risques de macération pouvant favoriser la prolifération de germes. Le pharmacien doit guider les patientes dans le choix des produits (Tableau XVI, page 96). Les savons liquides à pH alcalin sont surtout réservés aux mycoses et aux désagréments qui y sont associés (démangeaisons, irritations...). En effet, les levures se développent à pH acide, cela permet donc de lutter contre leur prolifération. De plus, ils sont constitués d'agents apaisants et antiprurigineux améliorant le confort intime et luttant contre les symptômes associés aux infections (prurit, muqueuse enflammée et œdématiée).

En dehors des mycoses, leur utilisation quotidienne n'est pas recommandée pour ne pas déséquilibrer la flore dont le pH est naturellement acide.

**Tableau XVI : Principaux produits d'hygiène intime disponibles en pharmacie
(www.eurekasanté.fr)**

Nom commercial	Composition	Propriétés	Indication
<u>HYDRALIN</u> <u>APAISA</u> ® Bayer Santé Familiale	Extrait de Lotus Provitamine B5 Acide lactique pH physiologique (pH=5,2)	Propriétés calmantes et adoucissantes Propriétés apaisantes Acidifiant, maintient l'équilibre de la flore vaginale	Toilette intime quotidienne
<u>GYN HYDRALIN</u> ® Bayer Santé Familiale	Glycocolle pH alcalin (pH=8,5)	Acide aminé aux propriétés calmantes Combat l'excès d'acidité	Irritations, démangeaisons, Infections vaginales (en particulier à <i>C. albicans</i>) A n'utiliser qu'en cas de désagréments
<u>MYLEUCA</u> ® IPRAD Santé	Huile essentielle de <i>Melaleuca alternifolia</i> à 1% pH alcalin (pH=8,5)	Propriétés antifongiques et germicides	Infections à <i>C. albicans</i> A utiliser en compléments des traitements antifongiques
<u>SAFORELLE</u> ® IPRAD Santé	Extrait de Bardane à 1,2% pH alcalin (pH=8)	Propriétés adoucissantes et apaisantes	Toilette intime quotidienne
<u>SAUGELLA</u> ® <u>Dermoliquide</u> Rottapharm	Extrait de Sauge pH physiologique	Propriétés antiprurigineuses et adoucissantes	Toilette intime quotidienne
<u>SAUGELLA</u> ® <u>Antiseptique</u> <u>Naturel</u> Rottapharm	Extrait de sauge Extrait de thym Acide lactique pH physiologique	Propriétés antiprurigineuses et adoucissantes Propriétés antiseptiques et antibactériennes Acidifiant, maintient l'équilibre de la flore vaginale	Irritations, démangeaisons Hygiène intime pendant les règles, la grossesse, en post-accouchement... En appoint des traitements antifongiques
<u>SAUGELLA</u> ® <u>Poligyn</u> Rottapharm	Extrait de camomille Extrait de thym Acide lactique pH neutre	Propriétés adoucissantes Propriétés antiseptiques et antibactériennes	Toilette intime quotidienne chez la femme ménopausée (muqueuses sensibles et légère augmentation du pH vaginal)

III-3-2 Autres conseils

Pour éviter la survenue d'infections génitales, les femmes doivent éviter de porter des vêtements trop serrés et doivent privilégier les sous-vêtements en coton, plutôt qu'en matières synthétiques. Pendant les règles, il est préférable d'utiliser des serviettes hygiéniques plutôt que des tampons et lors des rapports sexuels, il est conseillé d'utiliser des préservatifs afin de limiter le contact entre la cavité vaginale et le sperme, très alcalin. En cas d'infection vaginale aiguë, il est conseillé d'éviter les rapports sexuels afin de limiter la contamination du partenaire, même si ces infections ne sont pas considérées, à proprement parler, comme des infections sexuellement transmissibles. De plus, les agents anti-infectieux peuvent annuler l'efficacité des préservatifs ou autre moyen de contraception locale (spermicide, diaphragme). Enfin, le pharmacien ne doit pas oublier d'indiquer aux femmes fumeuses que le tabac est un facteur favorisant la vaginose bactérienne et qu'il est donc en cas d'infections récidivantes, préférable d'arrêter sa consommation.

Conclusion

Depuis une dizaine d'années, le marché des probiotiques s'est enrichi de nombreux produits et il est parfois difficile de faire la part des choses entre les aspects purement « marketing » et les réels effets positifs sur la santé. Ainsi, sont même commercialisés à ce jour des tampons vaginaux imprégnés de probiotiques.

Le concept à l'origine de l'utilisation des probiotiques dans la vaginose bactérienne, infection dont souffrent de nombreuses femmes sans parfois même oser en parler, semble cependant séduisant. Les bases scientifiques paraissent solides puisqu'il s'agit de remplacer une flore lactique déficiente par des bactéries du même genre, administrées par voie locale ou générale, et produisant localement de l'acide lactique, du peroxyde d'hydrogène ou encore des bactériocines, empêchant les bactéries pathogènes de proliférer.

Après analyse de la littérature, on s'aperçoit tout de même qu'il manque encore des études cliniques d'efficacité parfaitement standardisées, étudiant des populations bien définies de femmes. Même les méta-analyses publiées au cours des dernières années dans ce domaine peinent à conclure sur les bienfaits de ces produits et leurs schémas d'administration dans cette indication. L'association à des traitements antibiotiques classiques semble toutefois prometteuse dans la prévention des récurrences, qui sont extrêmement fréquentes.

Ces probiotiques sont majoritairement des produits conseils ; le rôle du pharmacien d'officine est donc primordial pour expliquer aux femmes les conditions d'utilisation de ces produits, en n'omettant pas de fournir également des conseils simples d'hygiène qui peuvent participer à la guérison de ces infections et à la prévention des récurrences.

Bibliographie

Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, Raza S, Rosenbaum S, Van den Veyver I, Milosavljevic A, Gevers D, Huttenhower C, Petrosino J, Versalovic J. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012, Vol. 7(6), e36466.

Abad CL, Safdar N. The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *Journal of Chemotherapy*. 2009, Vol. 21(3), 243-52.

Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. *Journal de Mycologie Médicale*. 2010, Vol. 20(2), 108-15.

Anane S, Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E. Les candidoses vulvovaginales : facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. *Journal de Mycologie Médicale*. 2010, Vol. 20(1), 36-41.

Anglana F, Olivia C. Bacterial vaginosis prophylaxis with a vaginal device releasing chlorhexidine. Preliminary study. *Minerva Ginecologica*. 2012, Vol. 64(3), 245-51.

ANOFEL. *Parasitoses et Mycoses des Régions Tempérées et Tropicales 2ème édition*. Elsevier Masson, 2010.

ANSM. Dispositifs médicaux (DM). <http://ansm.sante.fr>. 2012.

Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005, Vol. 192(3), 394-8.

Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, Reid G. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes and Infection*. 2006, Vol. 8(6), 1450-4.

Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and Infection*. 2006, Vol. 8(12-13), 2772-6.

Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008, Vol. 22(12), 1493-501.

Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. *Bactériologie Clinique 3ème édition*. Ellipses, 2000.

Barberot V. Ecosystème vaginal : comment le défendre? *La lettre du Gynécologue*. 2012.

Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clinical Therapeutics*. 2008, Vol. 30(3), 453-68.

Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic thérapeutique. *Antibiotiques*. 2007, Vol. 9(2), 139-44.

Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Nutrition* . 2009, Vol. 139(6), 1157-61.

Bohbot J-M. Extrait des mises à jour en Gynécologie Médicale : Vaginose bactérienne. *31èmes journées nationales CNOGF*. 2007.

Bohbot JM, Lepargneur JP. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2012, Vol. 40(1), 31-6.

Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The etiologic diversity of vaginitis. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2011.

Bohbot JM, Vicaut E, Fagnen D, Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2010.

Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006, Vol. 83(6), 1256-64.

Bradshaw CS, Pirotta M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, Fehler G, Morrow A, Walker S, Vodstrcil LA, Fairley CK. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One*. 2012, Vol. 7(4), e34540.

Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2000, Vol. 70(3), 341-6.

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Fiche de Transparence : Prise en charge de la leucorrhée. 2010.

Cremonini F, Videlock EJ. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. *Evidence-based Medicine*. 2012.

Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2008, 1-9.

Del Giudice MM, Leonardi S, Ciprandi G, Galdo F, Gubitosi A, La Rosa M, Salpietro C, Marseglia G, Perrone L. Probiotics in childhood: allergic illness and respiratory infections. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012, Vol. 46(Suppl), 69-72.

Delcroix M, Guérin Du Masgenet B. *Décision en Gynécologie Obstétrique 2ème édition*. Maloine, 2001.

Delorme J, Robert A. *Mycologie Médicale*. Décarie, 1997.

Denis F, Ploy MC, Martin C, Bingen E, Quentin R. *Bactériologie Médicale*. Elsevier Masson, 2007.

Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis

during the first trimester of pregnancy. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009, Vol. 116(10), 1315-24.

Donders GG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2010, Vol. 70(4), 306-21.

Donders GG, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on Pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 2011, Vol. 83(4), 352-6.

Dover SE, Aroutcheva AA, Faro S, Chikindas ML. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*. 2008, Vol. 3(4), 219-30.

Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Zucchetti E, Gismondo MR, Vicariotto F. Activity of a *Lactobacillus acidophilus*-based douche for the treatment of bacterial vaginosis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2007, Vol. 13(4), 435-8.

Dubertret L, Aractingi A, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B, Joly P. *Thérapeutique Dermatologique*. Médecine-Sciences Flammarion, 2001.

Dunlop AL, Taylor RN, Tangpricha V, Fortunato S, Menon R. Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2011, 1-7.

Dupont C. Probiotiques et prébiotiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2001, Vol. 2.

EFSA. Questions et réponses sur allégations nutritionnelles de santé. <http://www.efsa.europa.eu/fr/faqs/faqnutrition.htm>. 2012.

Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Canadian Family Physician*. 2011, Vol. 57(3), 299-301.

Eriksson K, Carlsson B, Forsum U, Larsson PG. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal *lactobacilli* after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Dermato-Venereologica*. 2005, Vol. 85(1), 42-6.

Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006, Vol. 58(2), 266-72.

Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis : a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2008, Vol. 47(11), 1426-35.

Fredricsson B, Englund K, Weintraub L, Olund A, Nord CE. Bacterial vaginosis is not a simple ecological disorder. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1989, Vol. 28(3), 156-60.

Genc MR, Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010, Vol. 118(2), 154-63.

Gilles I. Référence probiotique- Yaourts et laites fermentés. *La lettre de la mission scientifique de Syndifrais*. 2007.

Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Kapparos G, Kouskouni E. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006, Vol. 126(1), 121-5.

Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011, Vol. 45(Suppl), S149-53.

Hallén A, Jarstrand C, Pålsson C. Treatment of bacterial vaginosis with *Lactobacilli*. *Sexually Transmitted Diseases*. 1992, Vol. 19(3), 146-8.

Harwich MD, Alves JM, Buck GA, Strauss JF, Patterson JL, Oki AT, Girerd PH, Jefferson KK. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics*. 2010, Vol. 11, 375.

Hemalatha R, Mastromarino P, Ramalaxmi BA, Balakrishna NV, Sesikeran B. Effectiveness of vaginal tablets containing *Lactobacilli* versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012.

Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : The journal of the American Medical Association*. 2012, Vol. 307(18), 1959-69.

Heyman M, Heuvelin E. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2006, Vol. 20, 85-94.

Hoffman FA, Heimbach JT, Sanders ME, Hibberd PL. Executive summary: scientific and regulatory challenges of development of probiotics as foods and drugs. *Clinical Infectious Diseases*. 2008, Vol. 46(Suppl 2), S53-7.

Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, Rizzardini G, Clerici M, Ricci E, Fusi A, De Vecchi E, Piconi S, Drago L. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012, Vol. 46(Suppl), 33-40.

Jakobsson T, Forsum U. *Lactobacillus iners*: a marker of changes in the vaginal flora? *Journal of Clinical Microbiology*. 2007, Vol. 45(9), 3145.

JORF. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires . 2006, 4543.

Kigler B, Cochrane A. Probiotics. *American Family Physician*. 2008, Vol. 78, 9.

King CC, Jamieson DJ, Wiener J, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo AM, Shah KV, Sobel JD. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2011.

- Kiss H, Kögler B, Petricevic L, Sauerzapf I, Klayraung S, Domig K, Viernstein H, Kneifel W.** Vaginal *Lactobacillus* microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007, Vol. 114(11), 1402-7.
- Klatt TE, Cole DC, Eastwood DC, Barnabei VM.** Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2010, Vol. 55(1-2), 55-61.
- Klebanoff MA, Nansel TR, Brotman RM, Zhang J, Yu KF, Schwebke JR, Andrews WW.** Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2010, Vol. 37(2), 94-9.
- Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H.** *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005, Vol. 21(5), 583-90.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R.** The vaginal microbiome : new information about genital tract flora using molecular based techniques. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011, Vol. 118(5), 533-49.
- Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S.** Human *lactobacilli* as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Women's Health*. 2008, Vol. 8, 3.
- Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U, Pendharkar S, Andersen K, Nasic S, Hammarström L, Marcotte H.** Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human *lactobacilli* to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infectious Diseases*. 2011, Vol. 19(11), 223.
- Lepargneur J-P, Rousseau V.** Rôle protecteur de la flore de Doderlein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2002, Vol. 31(5), 485-94.
- Lessard T, Simões JA, Discacciati MG, Hidalgo M, Bahamondes L.** Cytological evaluation and investigation of the vaginal flora of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Contraception*. 2008, Vol. 77(1), 30-3.
- Livengood CH.** Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. 2009, Vol. 2(1), 28-37.
- Marcone V, Calzolari E, Bertini M.** Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences. *The New Microbiologica*. 2008, Vol. 31(3), 429-33.
- Marcone V, Rocca G, Lichtner M, Calzolari E.** Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010, Vol. 110(3), 223-6.
- Marieb E.** *Anatomie et Physiologie Humaines*. Pearson Education, 2005.
- Marrazzo JM.** Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: are we still confused? *Anaerobe*. 2011, Vol. 17(4), 186-90.

- Martín R, Suárez JE.** Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal *Lactobacilli*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010, Vol. 76(2), 400-5.
- Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, De Martinis EC, Reid G.** Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in Applied Microbiology*. 2009, Vol. 48(3), 269-74.
- Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, Midulla C.** Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009, Vol. 15(1), 67-74.
- McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A.** Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Vol. 1, CD000262.
- Meirik O.** Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception*. 2007, Vol. 75(6 Suppl), S41-7.
- Menard JP, Bretelle F.** Vaginose bactérienne et accouchement prématuré. *Gynécologie, Obstétrique & Fertilité*. 2012, Vol. 40(1), 48-54.
- Naglik JR, Moyes DL, Wächtler B, Hube B.** *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity. *Microbes and Infection*. 2011, Vol. 13(12-13), 963-76.
- Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA.** The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006, Vol. 194(2), 381-6.
- Neri A, Sabah G, Samra Z.** Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1993, Vol. 72(1), 17-9.
- Neves J, Pinto E, Teixeira B, Dias G, Rocha P, Cunha T, Santos B, Amaral MH, Bahia MF.** Local treatment of vulvovaginal candidosis : general and practical considerations. *Drugs*. 2008, Vol. 68(13), 1787- 802.
- Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM.** Evidence on the Benefits and Harms of Screening and Treating Pregnant Women Who Are Asymptomatic for Bacterial Vaginosis: An Update Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2008, Vol. 148(3), 220-33.
- Ocak S, Cetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU.** Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. *Saudi Medical Journal*. 2007, Vol. 28(5), 727-31.
- Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT.** The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *The Cochrane Collaboration*. 2009, 3.
- Parent D, Bossens M, Bayot D, Kirkpatrick C, Graf F, Wilkinson FE, Kaiser RR.** Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli acidophili* and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittel-Forschung*. 1996, Vol. 46(1), 68-73.

Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*. 2010, Vol. 156, 392-9.

Pilly E. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. Vivactis plus, 2012.

Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, Garland S. Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *British Medical Journal*. 2004, Vol. 329(7465), 548.

Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008, Vol. 198(2), 153-60.

Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011, Vol. 108(Suppl 1), 4680-7.

Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001, Vol. 73(Suppl 2), S437-43.

Reid G, Bruce AW. Selection of *Lactobacillus* strains for urogenital probiotic applications. *The Journal of Infectious Diseases*. 2001, Vol. 183 (Suppl 1), S77-80.

Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2001, Vol. 30(1), 39-42.

Rousseau V. Evaluation d'oligosaccharides à effet prébiotique vis-à-vis de la microflore vaginale. *Thèse de doctorat*. 2004, Vol. 764, 1-186.

Rousseau V, Lepargneur JP, Roques C, Remaud-Simeon M, Paul F. Prebiotic effects of oligosaccharides on selected vaginal *Lactobacilli* and pathogenic microorganisms. *Anaerobe*. 2005, Vol. 11(3), 145-53.

Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Vol. 4, CD006289.

Sherrard J. European guideline for the management of vaginal discharge. *International Journal of STD and AIDS*. 2011, Vol. 12(Suppl3), 73-7.

Site STI Biotechnologies Académie de Montpellier. Identification de *C. albicans*. http://pedagogie.ac-montpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/pages/candida_albicans.htm.

Smart S, Singal A, Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections*. 2004, Vol. 80(1), 58-62.

Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. *Current Infectious Disease Reports*. 2006, Vol. 8(6), 481-6.

Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, Sperling M, Livengood C 3rd, Horowitz B, Von Thron J, Edwards L, Panzer H, Chu TC. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *The New England Journal of Medicine*. 2004, Vol. 351(9), 876-83.

Société Française de Nutrition. Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : Définitions. *Cahier de Nutrition et de Diététique*. 2007, Vol. 42(Hors-Série 2),7.

Spurbeck RR, Arvidson CG. *Lactobacilli* at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*. 2011, Vol. 6(5), 567-82.

Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, Marrazzo JM, Fredricks DN. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2010, Vol. 5(4), e10197.

Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012, Vol. 33(Suppl 2), S17-25.

Tailliez P. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*. 2004, Vol. 6(1), 35-41.

Tamrakar R, Yamada T, Furuta I, Cho K, Morikawa M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. Association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *BMC Infectious Diseases*. 2007, Vol. 7, 128.

Thimoléon B. Contrôle des probiotiques au SCL- Laboratoire de Rennes. *Colloque Compléments alimentaires*. 2011.

Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N. Probiotic and metronidazole treatment for recurrent bacterial vaginosis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2010, Vol. 108(3), 251-2.

Tortora G, Funke B, Case C. *Introduction à la microbiologie*. Editions du Renouveau Pédagogique, 2003.

Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. *Journal of Applied Microbiology*. 2011, Vol. 110(5), 1105-28.

Université médicale virtuelle francophone. Candidoses. <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>. 2010-2011.

Ventolini G, Baggish MS, Walsh PM. Vulvovaginal candidiasis from non-*albicans* species: retrospective study of recurrence rate after fluconazole therapy. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2006, Vol. 51(6), 475-8.

Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K, Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2012, Vol. 12(1), 148.

Vidlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012, Vol. 35(12), 1355-69.

Waugh A, Grant A, Cosserat J. *Anatomie et Physiologie Normales et Pathologiques*. Ross and Wilson, 2007.

Williams AB, Yu C, Tashima K, Burgess J, Danvers K. Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with HIV. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2001, Vol. 12(4), 51-7.

Wilson JD, Lee RA, Balen AH, Rutherford AJ. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *International Journal of STD & AIDS*. 2007, Vol. 18(5), 308-11.

Ya W, Reifer C, Miller L. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010, Vol. 203(2), 120.

Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2009, Vol. 22(1), 11-18.

Yan DH, Lü Z, Su JR. Comparison of main *lactobacillus* species between healthy women. *Chinese Medical Journal*. 2009, Vol. 122(22), 2748-2751.

Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, Foster JA, Forney LJ. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *The ISME Journal*. 2007, Vol. 1(2), 121-33.

Nom - Prénoms : LOIZEAU Claire, Anne, Sylvie

Titre de la thèse : Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales récidivantes

Résumé de la thèse :

Les infections vaginales récidivantes, même si elles sont généralement bénignes, perturbent la vie quotidienne de nombreuses femmes. La vaginose bactérienne, en particulier, est liée à des perturbations du microbiote vaginal protecteur, composé majoritairement de lactobacilles producteurs d'acide lactique, de peroxyde d'hydrogène ou encore de bactériocines. Après avoir détaillé les causes et conséquences de ces déséquilibres, nous nous sommes intéressés à leur prise en charge, en axant notre étude sur les traitements restaurateurs de flore, que sont les probiotiques. Nous avons ainsi fait le point sur les produits actuellement disponibles en Pharmacie, leur composition, ainsi que sur les études cliniques d'efficacité et de sécurité disponibles. La majorité de ces produits étant en vente libre, le rôle du Pharmacien d'officine est primordial pour en expliquer aux patientes le principe, les schémas et modes d'utilisation, ainsi que pour délivrer des conseils d'hygiène qui doivent nécessairement y être associés.

MOTS CLÉS : FLORE VAGINALE, CANDIDOSE VULVO-VAGINALE, VAGINOSE BACTERIENNE, PROBIOTIQUES, ROLE DU PHARMACIEN

JURY

PRÉSIDENT: **Mr Alain REYNAUD,**
Professeur de Bactériologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : **Mme Nathalie CAROFF,**
Maître de Conférences de Bactériologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Fabrice PAGNIEZ,
Maître de Conférences de Parasitologie et Mycologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Hélène POUCHUS,
Pharmacien d'Officine
