



HAL
open science

La mycose vulvo-vaginale : automédication et réglementation en matière de publicité

Erwan Peltier

► **To cite this version:**

Erwan Peltier. La mycose vulvo-vaginale : automédication et réglementation en matière de publicité. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01219369

HAL Id: dumas-01219369

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219369>

Submitted on 22 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2015

N°1

**LA MYCOSE VULVO-VAGINALE : AUTOMEDICATION ET REGLEMENTATION
EN MATIERE DE PUBLICITE**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Erwan PELTIER

Né(e) le : 06/09/1987 à : GRENOBLE

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 25/09/2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme Muriel CORNET

Membres :

Mme Delphine ALDEBERT

Mme Martine DELETRAZ

M. Gauthier CARON

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER. Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Abcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR.E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER.

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGDM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne-Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et

Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche Institut

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

et de Cognition et Ontogénèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse

et

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Rogot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques

LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques

MCU : Maîtres de Conférences des Universités

MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeurs des Universités

PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modification

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Madame **Muriel Cornet**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse et de présider ce jury. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame **Delphine Aldebert**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger et de diriger cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre écoute, pour vos précieux conseils et plus globalement pour m'avoir aiguillé tout au long de mon travail.

A Madame **Martine Deletraz**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse et de faire partie de ce jury.

A Monsieur **Gauthier Caron**,

Je tiens tout d'abord à t'exprimer ma sincère reconnaissance pour la confiance que tu m'accordes depuis mon arrivée chez Bayer. Finaliser ma thèse de pharmacie faisait l'objet de taquineries entre voisins de bureau. Trêves de plaisanteries ! Merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury.

A mes **parents**,

Merci pour avoir fait construire la maison à moins de 500m de la fac: une sacrée bonne idée qui a rendu mes années de pharmacie particulièrement agréables. Merci pour tout le soin, l'amour et l'attention que vous nous avez et que vous continuez à nous porter. **Papa**, merci pour m'avoir fait découvrir les plaisirs de la vie, le sport, le vin, les voyages et pour m'avoir transmis ton humour et ta culture. **Maman**, merci pour m'avoir consacré autant de temps et apporté autant de soutien durant toutes ces années. Merci pour ta précieuse contribution à ce travail, à quand l'article de Morgan Guillaume sur le sujet.

A ma sœur **Morgane**,

Petits, on ne se supportait pas. Bagarres en tout genre (radiateur contre fourchette). Plus de peur que de mal. Désormais, nous sommes complices dans la découverte du monde, des gens et de la vie. Merci pour l'estime communicative que tu nous (Yann et moi) portes et le travail en sous-marin que tu fais pour nous auprès des parents. Heureusement que tu es là !

A mon frère **Yann**,

Tu m'avais apostrophé dans tes remerciements l'année dernière. J'ai répondu présent : on célèbre ma thèse un an après la tienne. Notre relation est quand même particulière : on se comprend vite sans se parler pendant des heures. On partage les mêmes passions tout en étant différents. Comme tu l'as si bien écrit c'est sûrement ça d'être frère.

A ma Mamie **Mado**,

Qui, je suis persuadé, aurait adorée être présente dans l'assemblée. Merci pour nous avoir appris tant de choses étant petits. J'ai une pensée pour toi en cette journée de soutenance.

A ma Mamie **Françoise**,

Ton genou et ton dos te font des misères et t'empêchent de descendre du Chnord. Merci pour l'amour que tu nous portes depuis qu'on est « tcho ». **Roger** merci pour prendre autant soin de ma grand-mère et de ne jamais dire « non » à une petite partie de belote en sachant que c'est une défaite qui vous attend.

A **Michèle & Thierry**,

« Ton ma Tante » et « ton mon Oncle », c'est toujours un plaisir de vous voir à Paris en Bretagne ou ailleurs. Merci pour les vacances à Pornichet et ce fou rire de la chasse au chat.

Aux **cousins du Nord**, ma marraine **Chantal**, **Eric**, **Patrick** et leurs petites familles,

C'est toujours avec grand plaisir que je vous rends visite. **Chantal**. Merci pour ta bonté et ta bonne humeur communicative, **Eric** tu m'impressionnes par ton courage. **Patrick** : « **papa-cousin** » un surnom qui te va si bien. Vous avez, tous, une place particulière dans mon cœur.

A mon parrain **Jean**,

Même si on se voit moins désormais ,tu es associé à mes nombreux et excellents souvenirs en Bretagne : parties de cartes, tour de France, œufs à la neige, biscuits La Trinitaine etc ... Bevet Breizh !

A ma nouvelle famille du Nord : **Claire et Patrick**

Merci pour votre accueil des plus chaleureux et agréable dans la famille Laidié. Merci pour votre générosité et les moments folkloriques partagés. Venir dans le Nord est un vrai plaisir. Vous accueillir à Annecy l'est tout autant.

A tous mes **collègues de chez Bayer** qui partagent mon quotidien professionnel. Travailler, c'est pas toujours marrant, mais avec vous, c'est souvent, si ce n'est toujours dans la bonne humeur. Mention spéciale pour l'ex service des **APM** : et oui APM car face aux réorganisations plus fort qu'un nom : une super équipe où il fait bon appartenir. Un remerciement supplémentaire pour **Anne-Sophie**, pour m'avoir aidé dans ce travail de thèse.

A **mes amis**, sans qui je ne serais pas qui je suis aujourd'hui. L'amitié est pour moi l'une des plus belles choses de la vie. Merci à tous pour les moments partagés, les souvenirs, les anecdotes, les histoires passées et à venir.

La « troupe grenobloise » **Ben, Caro, Chachou, Charly, Hugo, Julien, Lulu, Max, Stéph, Seb, Syssy, Tom, Wago**. Une amitié qui a commencée au baby stade puis sur les bancs du LGM et de la Fac et puis on a bien consolidé tout ça dans les ... bars. Que de bonnes vacances, de belles parties de cartes, d'inoubliables fous rires et de super soirées. Toujours un immense plaisir d'être avec vous !

Une petite ligne supplémentaire pour **Wago** mon fidèle acolyte pour des road trips mémorables en golfie.

Les « cops de pharma » **Bastien, Ben, Ben la C, Djoules, Ludos, Mymy ...** Pharma c'est long mais avec vous ça été surtout était très très bons. Le meilleur souvenir de pharma : c'est vous !

Les « **footeux** » trop nombreux pour être tous cités individuellement mais sachez que faire une partie de foot entre copains ça reste quelque chose de top à mes yeux. Merci les gars !

Les « **Annéciens** » **Ben, Colombe, Claire, Géo, Jérôme, Romain** avec qui je partage des week-ends et des fins de journée aux bords du lac. Quel pied d'avoir un lac à côté de chez soi.

A Déborah,

Une histoire qui a commencé sur un bout de papier avec les scénarios de vie possibles. Une vie 1 sans un intérêt ou une entrée en vie 2 qui s'annonçait palpitante. Un mot, une soirée et me voilà en vie 2 à tes côtés. Pour mon plus grand bonheur, tu es à la fois ma collègue de bureau, ma colocataire, ma complice, ma partenaire de course et d'aventures, ma meilleure amie mais devant tout mon amoureuse. Je te dis « je t'aime » et « à tout de suite vie 3 »

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX.....	15
Chapitre 1 : L'écosystème vulvo-vaginal	17
1 Anatomie de la sphère vulvo-vaginale.....	17
1.1 L'appareil génital féminin	17
1.2 Les ovaires	18
1.3 Le vagin.....	18
1.4 La vulve et le vestibule	18
1.5 Les leucorrhées et la glaire cervicale.....	19
2 Les flores vulvo-vaginales.....	20
2.1 Composition de la flore vaginale	20
2.1.1. Composition quantitative et qualitative.....	20
2.1.2. Le lactobacille ou bacille de Döderlein.....	21
2.1.3. Composition quantitative et qualitative.....	21
2.1.4. La variabilité interindividuelle	22
2.1 Variations au cours de la vie de la flore vaginale	22
2.2.1 La flore néo-natale	22
2.2.2 Période du nourrisson à la petite enfance	23
2.2.3 Puberté	23
2.2.4 Période adulte	24
2.2.5 Période de la grossesse	24
2.2.6 Période de la ménopause.....	25
2.3 Mécanismes protecteurs de la flore vaginale.....	25
2.3.1 Production de substances	26
2.3.2 Inhibition de l'adhésion du pathogène	28
2.3.3 Système immunitaire anti- <i>Candida</i>	31
Chapitre 2 : La mycose vulvo-vaginale et ses traitements.....	33
1. Définition et épidémiologie.....	33

2.	Les agents pathogènes : <i>Candida albicans</i> et <i>Candida non-albicans</i>	35
2.1	Taxonomie et classifications.....	35
2.2	Physiologie du <i>Candida</i>	35
2.2.1	La forme levure.....	36
2.2.2	La forme mycélienne et pseudomycélienne	36
2.3	Mécanisme pathogène	36
2.3.1	Colonisation de la muqueuse vaginale.....	36
3.	Physiopathologie de la candidose vulvo-vaginale	38
3.1	Symptomatologie.....	38
3.2	Diagnostics différentiels	39
3.2.1	La vaginose bactérienne	39
3.2.2	Vaginites à <i>Trichomonas</i>	40
3.2.3	Autres étiologies	40
3.2.4	Les problèmes de diagnostic.....	40
4.	Les situations de déséquilibre de la flore vaginale et autres facteurs de risques.....	43
4.1	Déséquilibre de la flore vaginale lié à un facteur hormonal.....	43
4.1.1	Le cycle menstruel	43
4.1.2	La grossesse	43
4.2	Déséquilibre relié à un comportement de la femme.....	43
4.2.1	L'hygiène (pendant et hors des règles).....	43
4.2.2	Les tenues vestimentaires.....	44
4.2.3	Le moyen de contraception	44
4.2.4	Les relations sexuelles.....	45
4.3	Déséquilibre lié à une autre pathologie.....	45
4.3.1	Le diabète.....	45
4.3.2	Le Syndrome de l'ImmunoDéfiance Acquis (SIDA).....	45
4.4	Déséquilibre lié à la prise de médicaments.....	46
4.4.1	Les antibiotiques	46
4.4.2	Les corticoïdes et immunosuppresseurs	46
4.4.3	Les antiseptiques	46
4.5	Autres facteurs favorisants.....	46
4.5.1	Génétique.....	46

4.5.2	Conclusion sur les situations à risques.....	47
5.	Les recommandations de prise en charge.....	47
5.1	Forme aigüe.....	47
5.2	Cas particulier de la femme enceinte.....	50
5.3	Le phénomène de récurrence.....	50
5.4	Forme chronique.....	51
5.5	Cas d'une candidose vaginale causée par un <i>Candida non-albicans</i>	53
5.6	Cas de vaginites multi-infectieuses.....	53
6.	Les traitements antifongiques.....	54
6.1	Les dérivés azolés.....	54
6.1.1	Structure chimique.....	54
6.1.2	Mécanisme d'action.....	54
6.1.3	Effets indésirables généraux.....	56
6.2	Les autres traitements médicamenteux.....	56
6.2.1	Les polyènes : nystatine et l'amphotéricine B.....	56
6.2.2	Les antiseptiques.....	57
6.2.3	L'acide borique.....	58
6.3	Les produits restaurant la flore vaginale.....	58
6.3.1	Définition.....	58
6.3.2	Mécanisme d'action et intérêt thérapeutique.....	58
6.3.3	Produits disponibles.....	59
6.4	Les produits d'hygiène intime.....	61
6.4.1	Usage quotidien.....	61
6.4.2	Usage post-mycose.....	62
Chapitre 3 : Différents statuts de produits au sein d'une gamme ombrelle : définitions, réglementations et étude de cas : la gamme HYDRALIN®.....		64
1.	Généralités réglementaires.....	64
1.1	Définitions, classifications, exigences de commercialisation.....	64
1.1.1	Un statut réglementaire.....	64
1.1.2	Le médicament.....	65
1.1.2.1	Classification du médicament.....	66
1.1.3	Le dispositif médical (DM).....	70

1.1.4	Le complément alimentaire.....	72
1.1.5	Le cosmétique.....	74
1.1.6	Cas particulier du probiotique.....	75
1.1.7	L'automédication.....	75
1.2	La promotion des produits de santé.....	77
1.2.1	Cadre de la promotion des produits de santé.....	77
1.2.2	La promotion institutionnelle.....	78
1.2.3	Cas du médicament.....	79
1.2.3.1	Promotion à destination des professionnels de santé.....	80
1.2.3.2	Promotion à destination du grand public.....	81
1.2.4	Cas du Dispositif Médical.....	83
1.2.4.1	Publicité pour les DM auprès des professionnels de santé.....	83
1.2.4.2	Publicité pour les DM auprès du grand public.....	84
1.2.5	Cas du cosmétique.....	84
1.2.6	Cas du complément alimentaire.....	85
2.	Etude de cas : la gamme HYDRALIN® du laboratoire BAYER HEALTHCARE.....	88
2.1	Présentation de la gamme.....	88
2.1.1	Les médicaments MYCOHYDRALIN.....	88
2.1.2	Le dispositif médical : HYDRALIN FLORA.....	90
2.1.3	Les produits cosmétiques : HYDRALIN QUOTIDIEN, HYDRALIN SECHERESSE et HYDRALIN GYN.....	90
2.2	Exemple et analyse de communications auprès professionnels de santé.....	92
2.2.1	Les spécialités médicaments comme MYCOHYDRALIN.....	92
2.2.2	Les autres statuts (DM, cosmétique, complément alimentaire).....	94
2.3	Exemples et analyse de communications grand public.....	95
2.3.1	La gamme MYCOHYDRALIN de BAYER HEALTHCARE.....	96
2.3.2	Le dispositif médical HYDRALIN FLORA.....	98
2.3.3	Les produits cosmétiques.....	99
2.3.4	La marque ombrelle HYDRALIN.....	101
	CONCLUSION.....	103
	ANNEXES.....	114

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFIPA : Association Française de l'Industrie Pharmaceutique pour une Automédication responsable
AJR : Apport Journalier Recommandé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATP : Adénosine TriPhosphate
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CA : Complément Alimentaire
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CNOGF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CSP : Code de la Santé Public
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes
DM : Dispositif Médical
DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In-Vitro
DPI : Dossier d'Information sur le Produit
EFSA : European Food Safety Authority
GP : Grand Public
HAS : Haute Autorité de Santé
IST : Infection Sexuellement Transmissible
JORF : Journal Officiel de la République Française.
MBL : Mannose Binding Lectin
MVV : Mycose Vulvo-Vaginale
MVVR : Mycose Vulvo-Vaginale Récurrente
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter
PLV : Publicité sur le Lieu de Vente
PM : Publicité Médicale
PMF : Prescription Médicale Facultative
PMO : Prescription Médicale Obligatoire
RCP : Résumé des Caractéristiques Produit
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
SMR : Service Médical Rendu
TCFS : Test Clinique Final de Sécurité
UFC : Unité Formant Colonie
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VB : Vaginose Bactérienne
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'appareil génital féminin en coupe frontal

Figure 2 : Espèces de lactobacilles isolées au niveau vaginal

Figure 3 : Variations hormonales au cours du cycle menstruel

Figure 4 : Lactobacilles les plus fréquemment isolés de vagins sains et production de H₂O₂

Figure 5 : Mécanismes d'adhésion des lactobacilles à la muqueuse vaginale

Figure 6 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène

Figure 7 : Graphique représentant la répartition des femmes consultant pour une vaginite aiguë

Figure 8 : Graphique représentant la répartition des femmes consultant pour une vulvite aiguë

Figure 9 : Symbole du marquage CE

Figure 10 : Représentation du champ du « selfcare » selon l'AFIPA

Figure 11: Packagings de la gamme MYCOHYDRALIN

Figure 12 : Packaging de HYDRALIN FLORA

Figure 13 : Packagings HYDRALIN QUOTIDIEN, HYDRALIN SECHERESSE et HYDRALIN GYN

Figure 14 : Page internet MYCOHYDRALIN

Figure 15 : Page internet HYDRALIN FLORA

Figure 16 : Page internet HYDRALIN QUOTIDIEN

Figure 17 : Page d'accueil solution-intimes.fr

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différences entre les flores vaginales, vestibulaires et vulvaires

Tableau II : Variations de l'écosystème vaginal au cours de la vie d'une femme

Tableau III : Différentes caractéristiques des principales vaginites permettant d'effectuer un diagnostic différentiel entre les trois pathologies

Tableau IV : Recommandations thérapeutiques de la prise en charge de la candidose aigüe

Tableau V : Recommandations thérapeutiques de la prise en charge de la candidose chronique

Tableau VI : Les médicaments antifongiques de 1^{ère} intention

Tableau VII : Les principales spécialités à base de probiotique

Tableau VIII : Différences médicament de PMO versus médicament de PMF

Tableau IX : Synthèse des quatre types de produits disponibles dans la prise en charge de la mycose vulvo-vaginale

Tableau X : Principales caractéristiques des AMMs

Tableau XI : Application de l'article R5122-8 du CSP à MYCOHYDRALIN 200mg

Tableau XII : Spécialités autorisées ou non à la promotion Grand Public

INTRODUCTION

La mycose vulvo-vaginale est la deuxième infection vaginale la plus fréquente derrière la vaginose bactérienne. Cette pathologie affecte de nombreuses femmes : 75% d'entre elles seront sujettes à cette pathologie au cours de leur vie. Le germe responsable est un champignon ou levure du genre *Candida*, un micro-organisme commensal saprophyte, qui peut dans certaines situations, devenir pathogène entraînant une infection locale appelée candidose.

Pour l'heure, le traitement repose sur la classe thérapeutique des antifongiques à spectre large, appartenant à la famille des azolés. Cette classe thérapeutique se compose de plusieurs principes actifs qui sont utilisés par voie orale ou par voie locale. La prise en charge comprend également la minimisation des facteurs de risque, à commencer par une hygiène intime appropriée. Des produits d'hygiène intime, tels que les solutions lavantes développées spécialement pour cette zone du corps, sont disponibles en pharmacie et parapharmacie. Malgré une efficacité établie des médicaments et une bonne connaissance de la pathologie, une forme chronique existe et tend à s'aggraver au fil des années. Cette forme chronique, nommée mycose vulvo-vaginale récidivante ou candidose vulvo-vaginale récidivante, est définie par au moins 4 épisodes infectieux par an. A ce stade, la mycose vaginale a un réel impact psychologique, social et sexuel. Parmi les explications du phénomène de récurrence figurent les perturbations de la flore vaginale et de ses lactobacilles. Ces lactobacilles tiennent en effet un rôle prépondérant au sein du microbiote vaginal et garantissent la bactériostase vaginale. Au regard de cette explication, un nouveau volet de la prise en charge de la mycose vaginale est progressivement apparu en pharmacie : les probiotiques.

Dans son programme visant à favoriser un accès plus direct aux médicaments, le gouvernement a élargi le 1er juillet 2008, la liste des indications / pathologies / situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en Prescription Médicale Facultative (PMF). Parmi les nouvelles indications, la mycose vulvo-vaginale y figurait. Cette décision a fait basculer la mycose vaginale dans le domaine de l'automédication. Depuis, l'ensemble de l'arsenal thérapeutique est disponible directement en pharmacie et la communication vers le grand public de ces spécialités est autorisée, sous réserve de plusieurs critères. Bien que tous régis par des réglementations différentes, médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques et compléments alimentaires sont ainsi amenés à cohabiter dans l'officine de manière visible, de même que dans divers outils promotionnels.

Après une présentation de l'écosystème vaginal puis de la candidose vaginale et de ses traitements, nous étudierons les différents produits de santé disponibles ainsi que leurs réglementations. Puis au moyen d'exemples, nous tenterons d'illustrer comment les laboratoires appliquent et jonglent avec ces règles tout en conservant des arguments marketing.

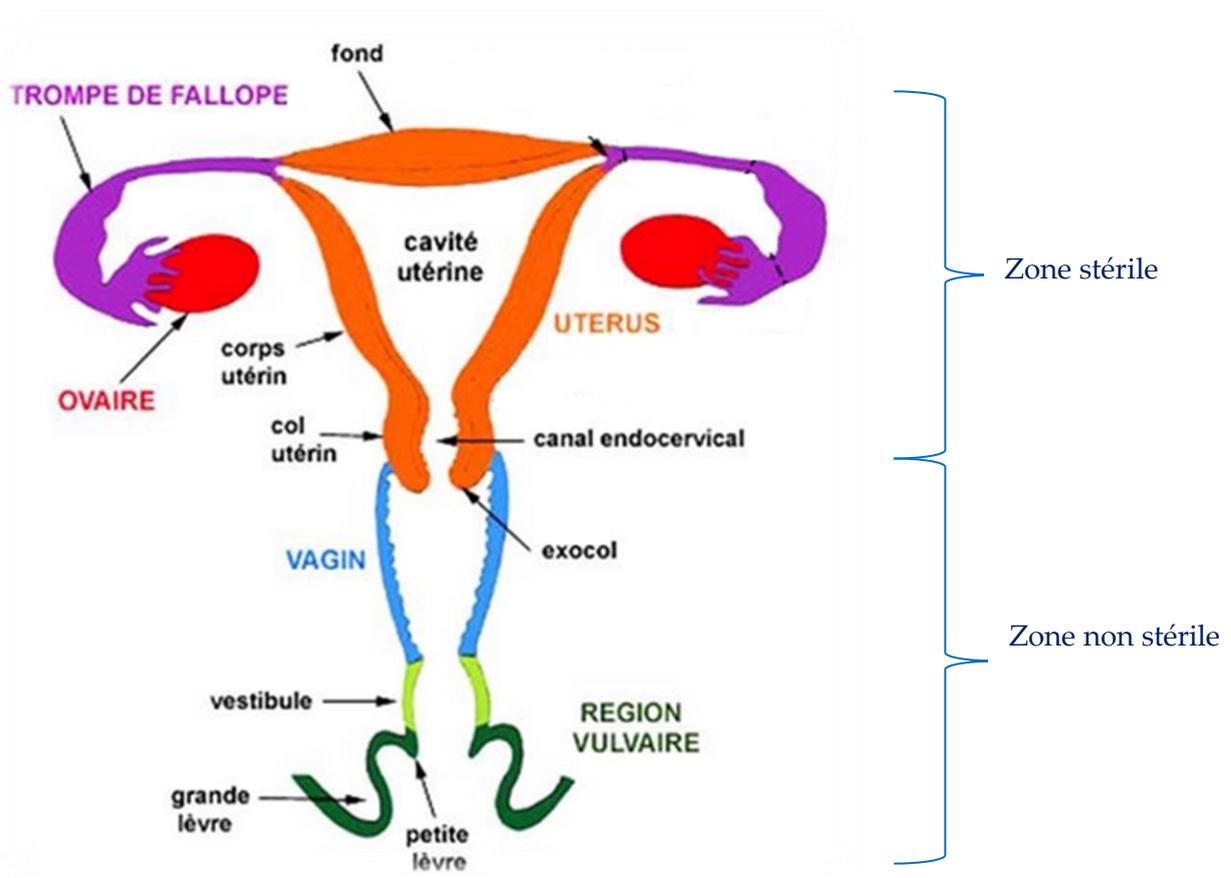
Chapitre 1 : L'écosystème vulvo-vaginal

1 Anatomie de la sphère vulvo-vaginale

1.1 L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin désigne l'ensemble des organes permettant la sexualité et la fonction de reproduction.

Figure 1 : L'appareil génital féminin en coupe frontale (d'après site internet n°1 ¹)



Il regroupe les organes génitaux internes représentés par deux ovaires, les voies génitales formées par la trompe utérine, l'utérus et le vagin et enfin les organes génitaux externes comprenant la vulve et les lèvres ^{2,3}.

On y distingue aussi deux zones. Une première zone, dite stérile, comprenant l'endocol (la partie interne du col de l'utérus), la cavité utérine, la cavité tubaire située à l'intérieur des

¹ Site internet n°1. Disponible sur <http://ta100t.blogspot.fr/2012/08/cancer-du-col-de-luterus.html> (Consulté en 07/2015)

² CNGOF. Écologie bactérienne vaginale : nature, exploration et prise en charge des déséquilibres. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GO_005_quentin.pdf (Consulté en 01/2015)

³ CNOGF. Item 88 : Infections génitales de la femme : Leucorrhées 2013-2014. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-bstetrique/enseignement/item88/site/html/cours.pdf> (Consulté en 05/2015)

trompes de Fallope et la cavité péritonéale. Une deuxième zone, non stérile, largement colonisée par les flores commensales : l'exocol (la partie externe du col de l'utérus), le vagin et la vulve ^{2,3}.

Ces deux zones sont donc séparées 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 de la première zone 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 ^{2,3}.

1.2 Les ovaires

Les ovaires sont les gonades femelles. Ils produisent les gamètes femelles (les ovules) et sécrètent les hormones sexuelles femelles : les œstrogènes (œstradiol, l'œstrone, l'oestriol) et la progestérone. L'œstradiol est l'hormone majoritairement synthétisée ; il est responsable de la plupart des effets oestrogéniques observés au niveau de l'écosystème vaginal ³. Ces derniers seront décrits au sein des parties suivantes.

1.3 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. La muqueuse vaginale est constituée d'un chorion, ou lamina propria, sur lequel repose un épithélium pavimenteux, non kératinisé, formé d'une trentaine de couches cellulaires réparties en trois zones (basale, intermédiaire et superficielle). L'épithélium vaginal est perpétuellement renouvelé, avec un cycle de maturation de trois jours. Ce renouvellement constant participe au maintien de l'équilibre de la flore vaginale ^{4,5}.

1.4 La vulve et le vestibule

Le mot « vulve » désigne l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. La vulve est un repli cutané comprenant le mont-de-vénus, les grandes et petites lèvres, le vestibule, les organes érectiles et les glandes vulvaires. La vulve est richement innervée et vascularisée, et son épithélium squameux stratifié, finement kératinisé, proche de celui de la peau ³.

Le vestibule est la zone qui se situe entre les petites lèvres quand celles-ci sont écartées. Il est limité, en avant, par le clitoris et, en arrière, par la fourchette postérieure et la fossette naviculaire. Il s'étend de manière interne jusqu'à l'hymen qui le sépare du vagin.

⁴ SYNGOF. Les dossiers des cahiers du SYNGOF : que reste-t-il des soins médicaux locaux en gynécologie-obstétrique. Disponible sur : http://www.syngof.fr/site/pages/?id_page=1368&idl=21&page=430 (Consulté en 01/2015)

⁵ Bioforma Cahier de Formation biologie médicale. Disponible sur : <http://www.quali-bio.com/CahiersCd1/Cahier19.pdf> (Consulté en 01/2015)

Ses limites externes sont les bords libres des petites lèvres. Il renferme les glandes vestibulaires accessoires et surtout l'orifice des glandes para-urétrales (glandes de Skene) et des glandes vestibulaires majeures (glandes de Bartholin qui participent à la lubrification du vagin ^{2,3,6} .

Tableau I : Différences entre les flores vaginales, vestibulaires et vulvaires

	Vagin	Vestibule	Vulve
pH	Autour de 4	Autour de 4.8	Autour de 5.2
Composition	En majorité des lactobacilles (détails cf partie 2.1.2)	En majorité des lactobacilles	Flore de type cutanée : Bactéries Gram + Staphylococcus, Corynebacterium , streptococcus...etc
Commentaires	Variable au cours de la vie d'une femme	Flore proche de celle du vagin	Recouvert d'un film protecteur hydrolipidique (légèrement acide)

1.5 Les leucorrhées et la glaire cervicale

Le terme leucorrhée signifie littéralement « sécrétion blanche ». Il s'agit d'une appellation médicale pour définir l'écoulement non sanglant provenant du vagin. Les mots communs employés par les femmes sont « pertes » ou « pertes blanches »^{3,7}.

Elles peuvent être pathologiques, témoignant d'une infection, le plus souvent d'une vaginite. L'analyse de la couleur, de l'aspect et l'analyse microscopique des leucorrhées font partie intégrante du diagnostic de la vaginite. La leucorrhée figure parmi les plaintes les plus souvent exprimées par les patientes ².

Pourtant, les leucorrhées sont le plus souvent physiologiques ². Elles proviennent de la desquamation vaginale et de la glaire cervicale. La glaire cervicale est sécrétée par les cellules cylindriques de l'endocol ². Ce fluide a pour but de :

- condamner la cavité utérine en dehors de la période ovulatoire
- protéger contre les intrusions de germes pouvant être pathogènes
- protéger les spermatozoïdes contre les conditions hostiles du vagin (en effet, le pH du vagin est acide et toxique pour les spermatozoïdes tandis que le pH de la glaire est légèrement basique)
- fournir un appoint énergétique aux spermatozoïdes

⁶ Graesslin O, Fortier D, Quereux C. Hygiène intime féminine : pathologies induites par une hygiène inadaptée. *Corresp pelvi-périnéol.* 2005;5(2):37-40

⁷ Bohbot J-M. Les sécrétions vaginales. *Pelvi-périnéologie.*2008;3(1):19-24.

Leur quantité augmente entre le 8^e et le 15^e jour du cycle ovarien. Ces sécrétions physiologiques n'engendrent aucune irritation et ne sentent pas mauvais. Toutefois, leur abondance ou tout simplement leur présence est perçue comme sale, non hygiénique et gênante par les patientes ⁸.

Cette gêne anodine peut être à l'origine d'un comportement compulsif d'hygiène intime excessive ou d'un mauvais autodiagnostic de vaginite ^{2,6,8}.

2 Les flores vulvo-vaginales

A l'instar de la cavité intestinale, la cavité vaginale est tapissée par un microbiote, également appelé flore. Ce microbiote vaginal ou flore vaginale a été mis en évidence pour la première fois en 1892, par le gynécologue allemand, Albert Sigmund Gustav Döderlein. A cette époque le chercheur identifie la présence d'une bactérie prédominante au niveau vaginal : le lactobacille. Aujourd'hui, on parle encore de flore de Döderlein et de bacilles de Döderlein mais, depuis, la recherche a permis d'identifier précisément les micro-organismes qui composent la flore vaginale et de mieux comprendre leur rôle prépondérant dans l'homéostasie vaginale ^{9,10}.

2.1 Composition de la flore vaginale

2.1.1. Composition quantitative et qualitative

Les éléments solides et figurés du milieu vaginal comportent des cellules vaginales exfoliées, des leucocytes et des bactéries, dont la concentration varie de 10^6 à 10^{12} bactéries par gramme de sécrétion vaginale selon que cette flore est soit normale ou pathologique ². Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF) classe les différentes bactéries présentes dans les sécrétions vaginales en 3 groupes, en fonction de leur origine écologique ² :

- **Groupe I** : la flore bactérienne de portage habituel ou flore dominante est spécifiquement adaptée à la cavité vaginale. Elle est essentiellement (autour de 90%) constituée de lactobacilles :

⁸ Delcroix M. Les antiseptiques en gynécologie : des dérives trop fréquentes. *Gyn Obs* 1997;371,1-3

⁹ Lepargneur JP, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Döderlein. *J Gynecol Obst Bio R.* 2002;31(5):485-94.

¹⁰ Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect.* 2000; 2(5):543-6.

- **Groupe II** : la flore bactérienne issue de la flore digestive :
 - *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus*
 - Enterobactéries (*Escherichia coli* mais aussi *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*).
 - *Staphylocoques coagulase* (+) et (-)
 - Bactéries anaérobies (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp*, *Clostridium spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Veillonella spp.*, *Mobiluncus*).
 - *Gardnerella vaginalis*
 - *Atopobium vaginae*

- **Groupe III** : la flore bactérienne issue de la flore oropharyngée. Elle est plus exceptionnelle et observée chez seulement 0,1 à 2% des femmes selon les bactéries en cause :
 - *Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - Pneumocoques,
 - Méningocoques et autres *Neisseria* et *Branhamella*, *Capnocytophaga*

2.1.2. Le lactobacille ou bacille de Döderlein

Les lactobacilles sont des bacilles Gram positif, non sporulés et généralement non mobiles qui peuvent se présenter sous la forme de bâtonnets longs et fins, ou très courts, incurvés ou même ovoïdes⁹.

Ce sont des bactéries anaérobies et saprophytes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de vivre sans oxygène et de se nourrir de matière organique non-vivante. Leur métabolisme est exclusivement saccharolytique. Elles vont produire en grande partie (plus de 50%) du lactate ou de l'acide lactique. Ce métabolite a, comme décrit dans les parties suivantes, un rôle essentiel dans l'écosystème vaginal¹¹.

Les lactobacilles sont prédominants au niveau de la cavité vaginale. On les retrouve au sein des sécrétions vaginales de 10⁶ à 10⁸ germes/ml de sécrétion vaginale².

2.1.3. Composition quantitative et qualitative

Grâce aux nouvelles techniques d'identification basées sur l'étude des séquences d'ADN, la taxonomie des lactobacilles a été revue. Autour de 120 espèces de lactobacilles ont été identifiées dont plus de 20 au niveau vaginal¹².

¹¹ Tailliez P. Les Lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. Antibiotiques, 2004;6:35-41.

¹² 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. Int J Obst and Gynaecol. 2011;118(5),533-49.

Les espèces les plus représentées sont *L.crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, ou *L. gasseri*. Les autres espèces comme *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, *L. casei*, *L. cellobiosus*, *L. leichmanii*, *L. delbrueckii* et *L. salivarius* sont moins fréquemment isolées, comme illustré ci-dessous ^{2,9,11,12}:

Figure 2 : Espèces de lactobacilles isolées au niveau vaginal (d’après Lepargneur, 2002 ⁹)

	Antonio, 1999 [7] (étude sur 302 femmes)	Song, 1999 [8] (étude sur 91 femmes)	Boskey, 1999 [9] (données bibliographiques)
<i>Lb. crispatus</i>	32 %	52,7 %	présent
<i>Lb. jensenii</i>	23 %	–	présent
<i>Lb. 1086V</i>	15 %	–	–
<i>Lb. gasseri</i>	5 %	20,8 %	présent
<i>Lb. fermentum</i>	0,3 %	5,5 %	présent
<i>Lb. oris</i>	0,3 %	–	–
<i>Lb. ruminis</i>	0,3 %	–	–
<i>Lb. reuteri</i>	0,3 %	–	–
<i>Lb. vaginalis</i>	0,3 %	8,8 %	–
<i>Lb. plantarum</i>	–	3,3 %	–
<i>Lb. salivarius ssp. salicinius</i>	–	1,1 %	–
<i>Lb. salivarius ssp. salivarius</i>	–	1,1 %	–
<i>Lb. acidophilus</i>	–	–	présent
<i>Lb. cellobiosus</i>	–	–	présent
Non identifiées	–	6,6 %	–
Autres bactéries que lactobacilles	23,5 %	–	–

Néanmoins, il a été découvert qu’une flore vaginale saine se compose d’un nombre réduit d’espèces différentes : une (1) à quatre (4) selon le CNOGF et pas plus de deux (2) selon les récents travaux d’une équipe américaine ^{2, 12}.

2.1.4. La variabilité interindividuelle

La flore vaginale varie qualitativement et quantitativement d’une femme à l’autre. Chez une même personne, on observe par ailleurs une variabilité tout au long de la vie. Il n’y a donc pas de flore vaginale “type”, mais plutôt des flores vaginales normales.

2.1 Variations au cours de la vie de la flore vaginale

2.2.1 La flore néo-natale

Au cours de la grossesse, les œstrogènes de la mère sont transférés du sang maternel au sang fœtal. Après l’accouchement, les œstrogènes maternels restent présents dans la circulation sanguine du nourrisson pendant 4 à 6 semaines. La composition de la flore vaginale étant largement influencée par le taux d’œstrogènes qui circulent, on observe, durant cette période, une accumulation de glycogène dans les cellules qui tapissent la muqueuse vaginale et une flore bactérienne similaire à celle d’un vagin de femme adulte. Il en résulte une production d’acide

lactique et par conséquent un milieu vaginal à pH acide. Ce phénomène prend fin lorsque que les œstrogènes sont complètement métabolisés ¹³.

2.2.2 Période du nourrisson à la petite enfance

Le retour à un milieu sans œstrogènes bouleverse radicalement le microbiote vaginal. Au cours de la petite enfance et ce jusqu'à la puberté et le développement des ovaires, la flore vaginale est peuplée par d'autres bactéries. Les espèces retrouvées sont similaires aux flores commensales de la peau et du tube digestif, telles que *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, des bactéries du genre enterocoques, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* et *Propionibacterium*. Du fait de l'absence de lactobacilles, le pH vaginal est neutre voir alcalin ^{13,14}.

2.2.3 Puberté

Par définition la puberté est le début de la maturation sexuelle avec l'acquisition des caractères sexuels secondaires, la mise en place de l'ovulation et l'apparition des premières menstruations. Les glandes ovariennes commencent progressivement à devenir fonctionnelles et à sécréter dans tout le corps progestérone et œstrogène. Au niveau vaginal, cette augmentation croissante d'œstrogènes entraîne l'épaississement de la muqueuse vaginale et l'augmentation de la production de glycogène. Le milieu vaginal devient alors propice au développement des lactobacilles. Grâce à la production d'acide lactique, le pH vaginal va s'acidifier et se stabiliser autour de 4-4,5. Les lactobacilles vont, et ce, jusqu'à la ménopause, assurer leur fonction de barrière physiologique en déployant l'ensemble des mécanismes de protection décrit par la suite ^{3,14,15}.

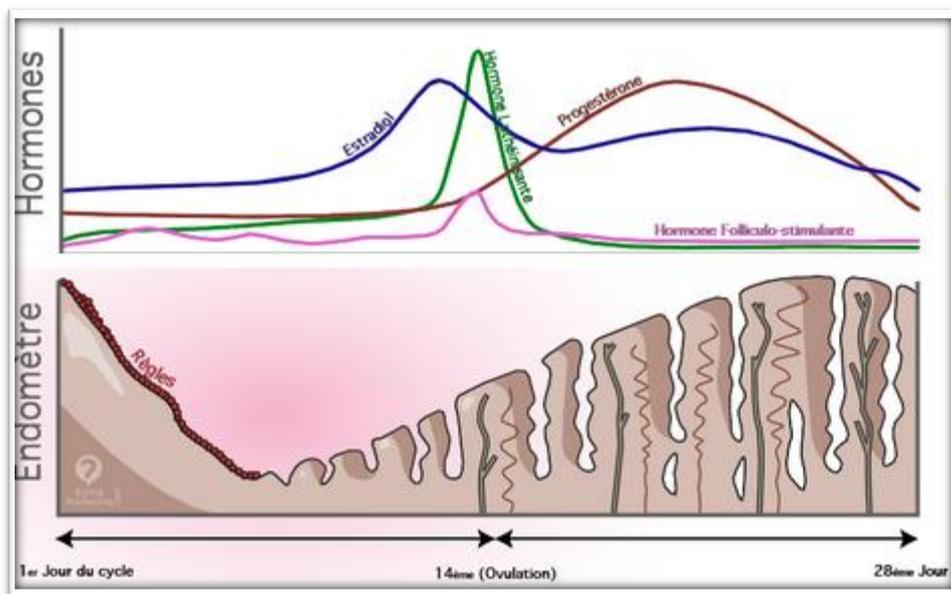
¹³ Turovskiy YI, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The etiology of bacterial vaginosis. J Appl Microbiol. 2011;110(5):1105-28

¹⁴ Spenatto N. Thérapeutique dermatologique : vulvovaginites récidivantes. Disponible sur : http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1324&var_recherche=Mycoses%20vaginales (Consulté en 05/2015)

¹⁵ Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes: diagnostic et thérapeutiques. Antibiotiques 2007;9:139-44.

2.2.4 Période adulte

Figure 3 : Variations hormonales au cours du cycle menstruel (d'après site internet n°2 ¹⁶)



La quantité d'hormones, et tout particulièrement des œstrogènes, varie au cours d'un cycle menstruel. Même courte dans le temps cette variation hormonale, va influencer la composition quantitative et qualitative de la flore vaginale. En effet, en milieu de cycle, quand l'imprégnation hormonale est la plus forte, l'épithélium va s'épaissir et le nombre de lactobacilles va avoir tendance à augmenter. En début de cycle, l'imprégnation oestrogénique est plus basse et couplée avec la présence abondante de sang dû aux menstruations.

Ces deux faits entraînent une diminution de la quantité de lactobacilles ainsi qu'une légère augmentation du pH vaginal, ce qui favorise la prolifération de bactéries comme *G. vaginalis* ¹³.

Note : au cours des rapports sexuels, le sperme, plus basique (pH autour de 8) que la glaire endocervicale, vient, de manière épisodique, alcaliniser le milieu vaginal.

2.2.5 Période de la grossesse

La période de la grossesse est synonyme de taux sériques en progestérone et en œstrogène plus élevés. La grande quantité d'œstrogènes est propice au développement des lactobacilles mais cette modification hormonale n'entraîne pas de variation qualitative significative de la flore. En termes de diversité, la composition de la flore vaginale d'une femme enceinte est donc proche de celle d'une femme non gravide, mais elle sera plus dense en lactobacilles : autour de 10 fois plus ¹⁷.

¹⁶ Site internet n°2. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/1227-cycle-menstruel-de-la-femme-regles> (Consulté en 04/2015)

¹⁷ Xu J, Sobel JD. Antibiotic-associated Vulvovaginal Candidiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;5(6):481-87

2.2.6 Période de la ménopause

Par définition, la ménopause est la période au cours de laquelle les glandes ovariennes stoppent progressivement la sécrétion des hormones sexuelles. Cette déplétion progressive en œstrogènes affecte bien évidemment l'écosystème vaginal. En effet, il s'en suit, une diminution de la production de glycogène, une réduction du nombre de lactobacilles, l'alcalinisation du pH (autour de 6) avec pour conséquence, la colonisation de milieu par d'autres micro-organismes, dont les entérobactéries.¹⁸

La revue des différents âges d'une femme montre bien l'importance et l'influence du statut hormonal sur la flore vaginale ^{9,19}.

Tableau II : Variations de l'écosystème vaginal au cours de la vie d'une femme

	Néo natale	Petite enfance	Post puberté	Grossesse	Ménopause
Hormones	Hormones de la mère	Absence d'hormones	Œstrogène progestérone	Œstrogène Progestérone +++	Absence d'hormones
Glycogène	+	-	++	+++	+/-
Flore	Lactobacilles	Mixte Absence de Lactobacilles	Lactobacilles	Lactobacilles +++	Mixte Lactobacilles peu représentés
pH	Acide < 4,5	Neutre ≈ 6	Acide < 4,5	Acide < 4,5	Neutre ≈ 6

2.3 Mécanismes protecteurs de la flore vaginale

Par de nombreux mécanismes les lactobacilles participent à la protection de l'écosystème vaginal contre les micro-organismes pathogènes susceptibles de coloniser la sphère vaginale, mais aussi les voies génitales hautes ^{9,29}.

¹⁸ Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Krondorfer I, Janitschek C, Kneifel W, Kiss H. Characterisation of the oral, vaginal and rectal Lactobacillus flora in healthy pregnant and post menopausal women. Eur J ObstetGyn R B. 2012;160(1):93-9.

¹⁹ Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacilli at the front line of defense against vaginally acquired infections. Future Microbiology. 2011;6(5):567-82..

2.3.1 Production de substances

- Acide lactique / pH acide ²⁰

Grâce à l'imprégnation en œstrogène, le milieu vaginal est très riche en glycogène et en glucose (issu de la dégradation du glycogène). Ces deux sucres vont constituer la source carbonée préférentielle pour les lactobacilles qui vont les métaboliser pour en extraire l'énergie (ATP) qu'ils contiennent et produire en majorité de l'acide lactique.

A noter que les cellules de l'épithélium vaginal sont également capables de métaboliser le glycogène en acide lactique, mais en quantité moindre ⁹.

L'acide lactique est produit par fermentation, c'est-à-dire que le substrat est transformé en énergie sans intervention d'un agent oxydant exogène. Chez les lactobacilles, la fermentation du glucose commence par la glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof-Parnas. Cette voie permet la production nette de deux molécules d'ATP par molécule de glucose.



L'acide lactique résulte de la réduction du pyruvate, ce qui permet également de renouveler le stock de NAD⁺ consommé par les étapes précédentes ²¹.

L'acide lactique est une molécule essentielle du milieu vaginal car elle contribue au maintien d'un pH vaginal acide (autour de 4 - 4,5), garant d'un maintien de l'homéostasie vaginale ⁹. Un pH vaginal acide permet de :

- Favoriser la colonisation lactobacillaire : les lactobacilles sont considérés comme acidotolérants
- Faciliter l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium vaginal
- Inhiber l'adhérence des bactéries pathogènes aux cellules épithéliales
- Réduire l'activité de certains facteurs de virulence
- Inhiber la croissance de certaines bactéries anaérobies
- Favoriser les mécanismes enzymatiques à action bactéricide

Le seul pathogène qui apprécie le milieu acide est la levure du genre *Candida* ⁹.

L'acidité vaginale est intimement liée au statut hormonal de la femme (métabolisme hormono-dépendant) ainsi qu'à la bonne santé des lactobacilles. Par conséquent, une variation du pH vaginal aura des conséquences sur les lactobacilles et vice versa. Un dépeuplement de lactobacilles, au profit d'un autre micro-organisme, entraînera une modification du pH.

Le paramètre pH vaginal est à ce point représentatif de l'état de l'écologie vaginale, qu'il fait partie des critères de diagnostic des pathologies vaginales ²².

²⁰ Melis GB, Ibbra MT, Steri B, Kotsonis P, Matta V, Paoletti AM. Role of pH as a regulator of vaginal physiological environment. *Minerva Ginecol.*2000;52(4):111-21

²¹ Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity : lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;22(2):86

- Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène est produit grâce à des flavoprotéines, la NADH oxydase ou la pyruvate oxydase ou flavoprotéine α -glycérophosphate, qui vont convertir l'O₂ (oxygène) en H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). Ces enzymes ne sont toutefois pas retrouvées chez l'ensemble des espèces de lactobacilles. Le peroxyde d'hydrogène peut également provenir de la transformation de O₂⁻ et H⁺ en H₂O₂ et O₂ catalysée par des complexes enzymatiques à base de manganèse ⁹.

Le peroxyde d'hydrogène possède un pouvoir oxydatif important, tout comme ses métabolites (OH, O₂⁻). Ces molécules vont inhiber ou induire la mort cellulaire par leur action oxydative sur les acides nucléiques (ADN), les protéines (paroi) et autres molécules biologiques des différents micro-organismes. Les plus sensibles seront celles qui ne disposent pas d'un système catalase-peroxydase, capable d'inactiver le H₂O₂ en O₂ + H₂O ⁹.

Note : les lactobacilles, producteurs de peroxyde d'hydrogène, possèdent une NADH peroxydase qui inactive le H₂O₂ produit. Ce système leur permet de se protéger contre les molécules oxydatives qu'ils créent ⁹.

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 ²³.

On peut considérer les espèces *L.crispatus*, *L.jensenii* et quelques souches de *L.gasseri* et *L.reuteri* comme étant les plus productrices de peroxyde d'hydrogène ^{29,24}.

Figure 4 : Lactobacilles les plus fréquemment isolés de vagins sains et production de H₂O₂ (d'après CNOGF, 2007 ²⁴)

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	+

²² Bohbot JM. Rôle de l'hygiène intime dans la prévention des désordres génitosexuels. Genesis 2007;121:2-5

²³ Martin R, Suarez JE. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. Appl Environ Microbiol. 2010 ;76(2):400-5.

²⁴ CNGOF. Vaginose bactérienne. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_141_bohbot.pdf (Consulté en 01/2015)

Le pH influence l'activité antibactérienne du peroxyde. L'effet bactéricide de H₂O₂ est, de fait, considérablement augmenté en milieu acide, par le couplage peroxydase-ion halogénure tandis que l'activité de la catalase est, elle, 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 défense synergiques et nécessaires pour inhiber les pathogènes. La seule production d'H₂O₂ n'est pas suffisamment protectrice ²⁴.

- Bactériocines et substance assimilées

Les bactériocines sont des protéines antimicrobiennes à spectre d'action restreint, synthétisées par les lactobacilles. Les bactériocines agissent en se fixant sur un récepteur spécifique de la cellule cible et en déstabilisant la membrane cytoplasmique par la formation de pores, entraînant ainsi la lyse de la bactérie. Les principales bactériocines sont la lactoline, l'acidoline, la lactocidine, la lactobacilline et l'acidophiline de *L. acidophilus*, la lactobrevine ⁹.

Les substances assimilées aux bactériocines (bacteriocin-like) sont des substances antibactériennes à spectre d'action plus large. Ces substances vont jouer un rôle bactériostatique, voire bactéricide ^{7,24}.

- Arginine désaminase

L'arginine est un acide aminé présent au niveau vaginal, très prisé par certaines bactéries anaérobies pathogènes, dont *Gardnerella vaginalis*. La métabolisation de l'arginine en putrescine, provoquée par ces bactéries au moyen d'une enzyme (l'arginine décarboxylase), entraîne plusieurs réactions nuisibles pour l'environnement vaginal :

- alcalinisation du milieu
- mauvaise odeur (poisson pourri)
- destruction de l'intégrité de la muqueuse vaginale
- inhibition de la réponse immunitaire et inflammatoire

Les lactobacilles possèdent une enzyme, l'arginine désaminase, qui transforme l'arginine en citrulline et en ammoniac (NH₃). Par ce mécanisme compétitif, les lactobacilles privent ainsi les bactéries pathogènes de cet acide aminé et la citrulline agit positivement sur le microbiote vaginal ⁹.

2.3.2 Inhibition de l'adhésion du pathogène

Les lactobacilles tapissent de manière presque homogène l'ensemble de la muqueuse vaginale. Ils se fixent à des récepteurs avec lesquels ils ont une affinité très importante. L'adhésion à la muqueuse vaginale est une étape clé pour la colonisation et la prolifération des micro-organismes. Selon les cas, il en résulte l'équilibre de la flore pour les lactobacilles ou, les épisodes infectieux, pour les agents infectieux.

- Adhésion spécifique et non spécifique aux cellules épithéliales vaginales ⁹

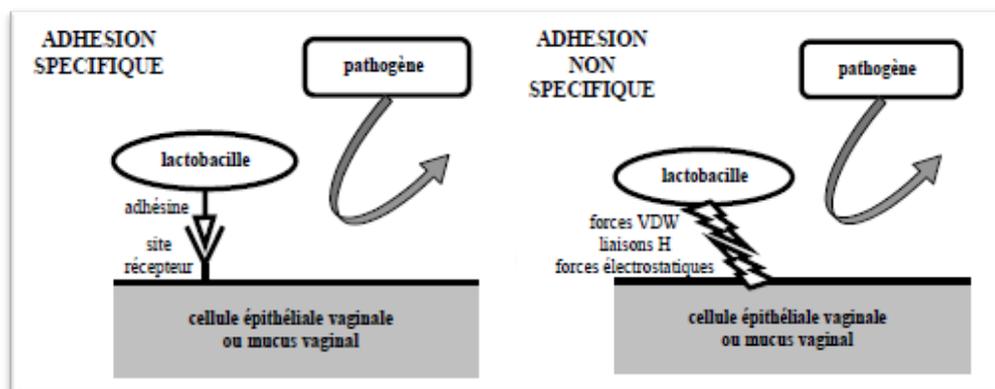
L'adhésion des lactobacilles est rendue possible grâce :

- à des adhésines. Il s'agit de petites structures (protéique, polysaccharidique, ou dérivés de l'acide lipoteichoïque) qui sont présentes au niveau de la membrane externe. Elles viennent se fixer au niveau de sites récepteurs des cellules épithéliales ou du mucus vaginal. Les sites récepteurs sont, soit des glycoprotéines, soit des glycolipides. Dans ce cas, on parle d'adhésion spécifique.

- aux interactions physicochimiques comme les forces de Van Der Waals, les forces électrostatiques, les liaisons hydrogènes entre le lactobacille et les cellules épithéliales. On parle alors d'adhésion non spécifique ⁹.

Une fois établie, la flore dominante de l'écosystème forme un biofilm qui se décrit comme une communauté bactérienne, contenue dans une matrice adhérant à une surface. Ce biofilm va exercer un effet barrière vis-à-vis des autres micro-organismes ⁹.

Figure 5 : Mécanismes d'adhésion des lactobacilles à la muqueuse vaginale (d'après Lepargneur 2002 ⁹)



- Adhésion à la fibronectine humaine

La fibronectine est une molécule (glycoprotéine) présente au niveau de la matrice extracellulaire et au niveau du fluide vaginal. Sa présence constitue un mécanisme supplémentaire d'adhérence des micro-organismes à la muqueuse vaginale. Par rapport aux pathogènes, certaines souches de lactobacilles ont l'avantage de se fixer de manière sélective à la fibronectine, spécialement dans des conditions où le pH est inférieur à 4 ⁹.

- Le biosurfactant

Le biosurfactant est défini comme un amas de molécules amphiphiles, principalement des glycolipides et des lipopeptides. Ils émulsionnent les sources carbonées hydrophobes et favorisent ainsi la croissance des lactobacilles. Ils participent également à la régulation du biofilm en agissant sur les tensions de surface et en renforçant les interactions entre la flore et la muqueuse vaginale ⁹.

- Co-agrégation aux micro-organismes pathogènes

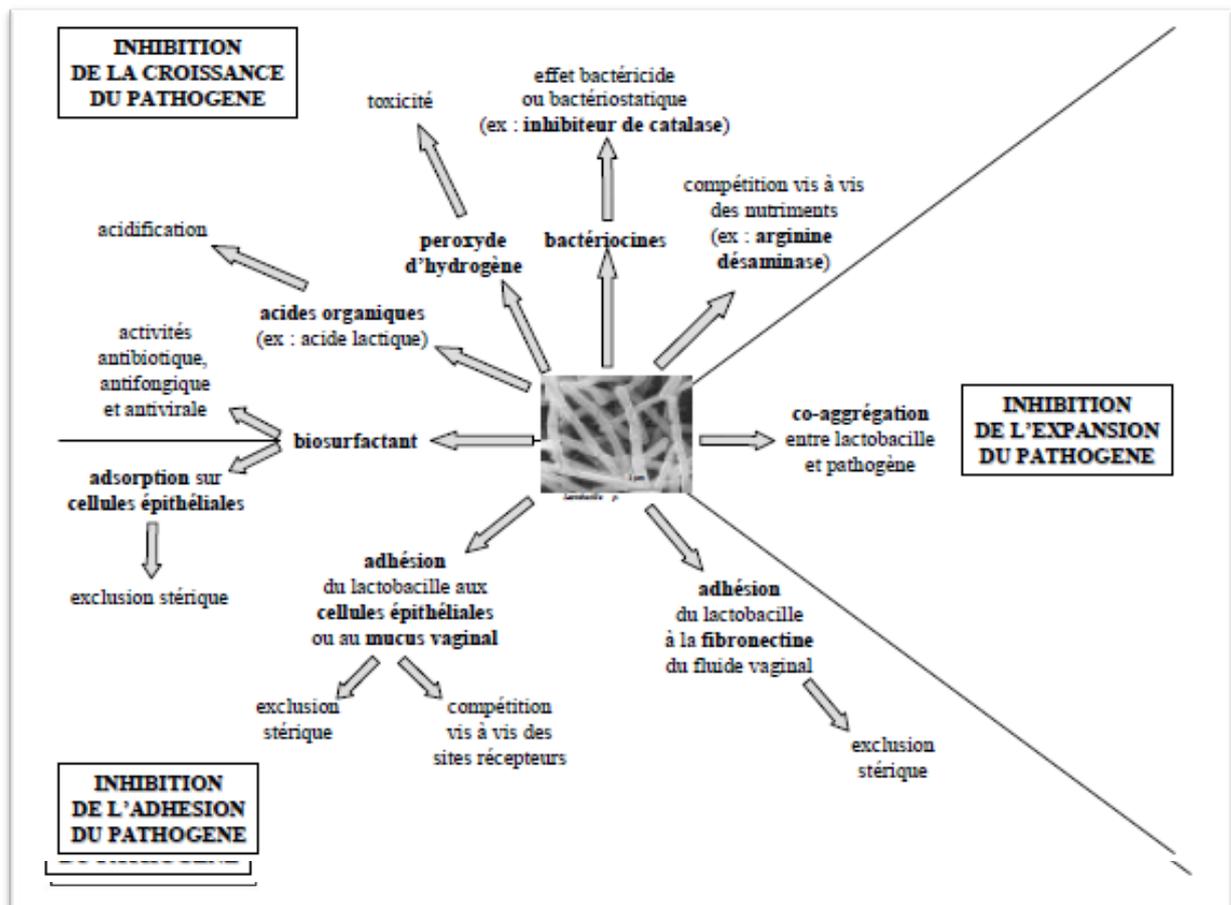
Certains lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. gasseri* et *L. jensenii*) sont capables de se co-agréger à d'autres micro-organismes comme *C. albicans*, *E. coli* et *G. vaginalis*. La co-agrégation empêche l'accès de ces micro-organismes potentiellement pathogènes aux récepteurs de l'épithélium. Leur adhésion étant réduite, ils sont plus facilement évacués du tractus vaginal par le fluide vaginal ⁷.

L'intensité de ce phénomène est corrélée à l'espèce de lactobacilles (espèce capable ou non de produire un facteur promoteur de l'agrégation) et à un pH vaginal de 4 ⁷.

- L'épithélium vaginal

L'épithélium vaginal est de type squameux. On observe ainsi un renouvellement cellulaire continu de la couche superficielle de l'épithélium. Les cellules matures sont éliminées, ce qui constitue en soi un mécanisme de défense mécanique contre les micro-organismes adhérant aux cellules pariétales de l'épithélium ⁴.

Figure 6 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène (d'après (Lepargneur 2002 ⁹))



2.3.3 Système immunitaire anti-*Candida*

On retrouve deux types d'immunité qui se complètent : l'immunité innée ou naturelle et l'immunité adaptative ou acquise ²⁵.

- L'immunité innée ²⁵

L'immunité innée est transmise par le génome du père et de la mère. Elle est opérationnelle dès la naissance. Elle regroupe tous les moyens physiques (effet barrière de la muqueuse, chimiques (pH vaginal acide), mécaniques (fluides vaginaux), moléculaires (les défensines, les éléments du complément) et cellulaires (macrophages, polynucléaires, lymphocytes NK) qui vont agir contre l'invasion et le développement d'un pathogène. Tous ces moyens de défenses de l'immunité innée constituent la meilleure défense contre le *Candida*.

- L'immunité adaptative ²⁵

À l'opposé, l'immunité adaptative ou acquise est propre à chaque individu et n'est pas transmise telle quelle à la descendance. Elle se met en place dès sa naissance et s'enrichit au fur et à mesure de la rencontre de nouveaux antigènes. Elle est subdivisée en deux : immunité dite humorale qui repose sur l'action des anticorps produits par les plasmocytes et immunité dite cellulaire qui repose sur l'action des lymphocytes T, entre autres.

Ces deux immunités vont agir en synergie en mettant en place des mécanismes complexes de reconnaissance du *Candida* et en sécrétant des nombreuses molécules antibactériennes dans le but d'éradiquer le pathogène. Tous les cas de figures (VIH, corticothérapie...) entraînant une diminution de la réponse immunitaire de l'hôte envers le pathogène sera forcément une situation à risque et pourra conduire à un épisode de mycose vaginal.

En cas de candidose vaginale la composante inflammatoire de la réaction immunitaire est très marquée. Cette composante inflammatoire (principalement IgE, et cytokines pro-inflammatoire) serait en très grande partie responsable des sensations de brûlures, démangeaisons, douleurs et de la dyspanurie constatée ; ainsi que de l'œdème et de l'érythème vaginal et vulvaire. Chez une femme atteinte de prurit très intense, l'utilisation d'un antihistaminique peut permettre de réduire ces symptômes locaux.

²⁵ Lepargneur JP, Abbal M. Immunité innée et adaptative du tractus genital féminin. J Gynécol Obst Biol Repro 2012;41:612-22.

Malgré tous ces mécanismes, la flore vaginale est, à l'instar de la flore digestive, très sensible aux variations hormonales liées aux étapes de la vie et à l'état général de la femme, modifié, par exemple, par des situations de stress, une hygiène insuffisante, la prise de certains médicaments ou par d'autres maladies. Tous ces événements constituent autant de situations dans lesquelles l'équilibre entre bactéries bienfaisantes et les pathogènes opportunistes bascule en faveur du pathogène, entraînant ainsi une infection vaginale.

Les infections vaginales sont des motifs fréquents de consultation chez un médecin ou chez un gynécologue. Près de la moitié des vaginites sont des vaginoses bactériennes (agent infectieux : *Gardnerella vaginalis*, une bactérie anaérobie). Suivent les candidoses vulvo-vaginales (autour de 20-30%) puis les Infections Sexuellement Transmissibles (autour de 15%) avec comme agents infectieux les plus retrouvés, le genre *Chlamydia* et le genre *Trichomonas*.

Les IST se caractérisent par un mode de contamination différent de celui des candidoses vaginales ou des vaginoses bactériennes. En effet, la transmission est reliée à l'activité sexuelle, sans pour autant que la flore vaginale soit déséquilibrée. En revanche, le mode de propagation de bactéries anaérobies comme *G. vaginalis* est très proche de celui du genre *C. albicans*. Ces deux pathogènes profitent d'un déséquilibre de la flore locale ou d'une situation favorable pour se développer et proliférer. Dans les parties qui suivent, nous traiterons uniquement de la mycose vulvo-vaginale. La vaginose bactérienne sera de nouveau abordée dans le diagnostic différentiel.

Dans la prochaine partie, nous allons aborder la physiopathologie de la mycose vulvo-vaginale avec l'étude du pathogène, puis les situations dans lesquelles la flore vaginale est susceptible de ne plus être à même de contenir le *Candida*. Enfin, nous détaillerons le phénomène de récurrence de mycoses vaginales.

Chapitre 2 : La mycose vulvo-vaginale et ses traitements

1. Définition et épidémiologie.

La mycose vulvo-vaginale, appelée également candidose vulvo-vaginale, est une atteinte infectieuse de la vulve et du vagin par des levures du genre *Candida*. C'est un motif fréquent de consultation en gynécologie.

On estime que 75% des femmes en âge de procréer feront au moins un épisode de vaginite à *Candida* au cours de leur vie, que 40 à 50 % d'entre elles souffrent de plus d'un épisode et que 5 à 10 % développeront une forme chronique appelée mycose vulvo-vaginale récurrente, caractérisée par la survenue d'au moins quatre épisodes confirmés sur une période de douze mois ^{26,27,28,29}.

La récurrence d'un épisode symptomatique peut survenir entre vingt jours et trois mois après la fin du traitement chez 50 % des femmes atteintes de formes chroniques ²⁹.

Les mycoses vaginales sont classées en fonction de leur fréquence d'apparition annuelle : entre 1 et 2 épisodes par an, on parle de mycoses vaginales sporadiques. A partir de 3 ou 4 épisodes par an, on parle de mycoses vaginales récurrentes. Autour de 6 épisodes, on considèrera la mycose vaginale comme sévère ²⁹.

Les mycoses sont également classées par origine. On les qualifie, soit d'idiopathiques ou de primaires lorsqu'elles se manifestent sans aucun facteur prédisposant, soit de secondaires lorsque la mycose résulte de l'exposition à certains facteurs de risques ^{4,29}.

L'incidence de la mycose vaginale est variable selon les pays. Ci-après, quelques prévalences relevées dans plusieurs pays. En Italie, dans l'Etat du Michigan, au Nigeria, en Tanzanie et en Jordanie, la prévalence retrouvée est élevée (45 % en moyenne). Elle est largement inférieure à 30 % en Belgique, Turquie, Égypte et Côte d'Ivoire. Les prévalences de la forme récidivante enregistrées sont de 8,5 % à Athènes, de 10 % en Italie, de 23% dans le Michigan et de 22% en Suède ²⁹.

26 Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007;369:1961-71

27 Anane S, Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E. Les candidoses vulvovaginales: facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. J Mycol Med 2010;20:36-41.

28 Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, Leaman D, Nyirjesy P, Weitz MV, Foxman B. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(3):644-53

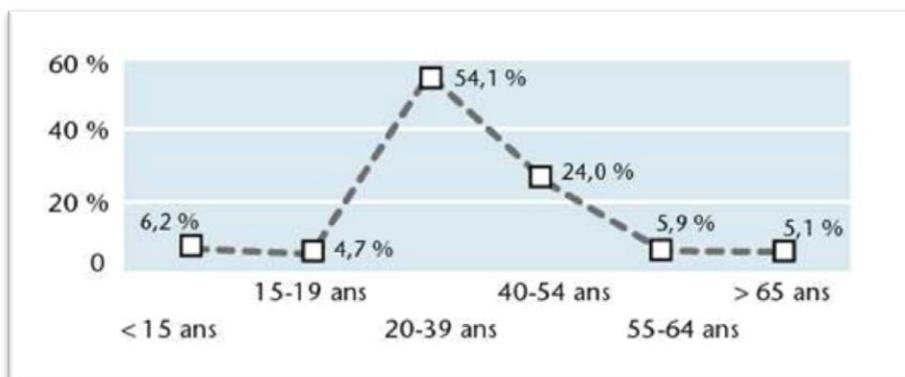
29 Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. J Med Mycology. 2010;20(2) : 108-15.

Depuis plusieurs années, on observe une recrudescence des épisodes de mycoses vulvo-vaginales. Les explications sont multiples :

- l'utilisation plus large des traitements antibiotiques par voie générale ³⁰
- l'utilisation d'antiseptique par voie locale ⁸
- l'utilisation à outrance, ou la mauvaise utilisation de spécialités antifongique disponibles en vente libre qui favorisent l'émergence des espèces *non-albicans* ²⁹
- la modification des comportements sexuels ²⁶

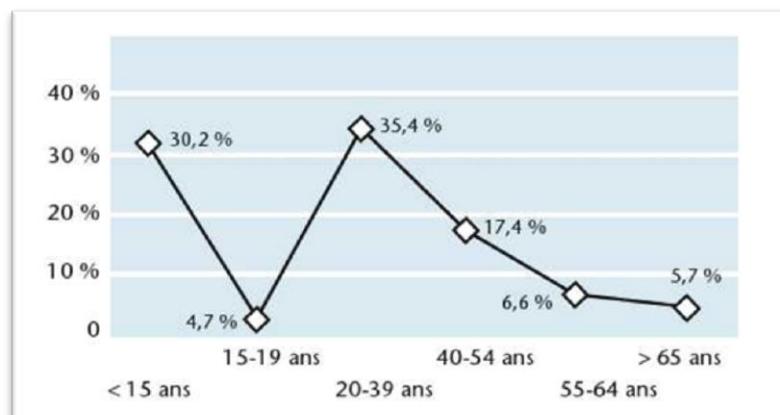
L'apparition d'un épisode infectieux, quel que soit le type de pathogène, fluctue en fonction des âges d'une femme. La période couvrant les âges où les femmes sont sexuellement actives est de loin la période la plus à risques.

Figure 7 : Graphique représentant la répartition des femmes consultant pour une vaginite aiguë (d'après le site internet n°3 ³¹)



On notera que les consultations pour vulvite aiguë sont très fréquentes chez les femmes de moins de 15 ans. Il s'agit, en effet, du premier motif de consultation en gynécologie pédiatrique. En cause, des caractéristiques physiologiques et une hygiène intime pas toujours bien assurée.

Figure 8 : Graphique représentant la répartition des femmes consultant pour une vulvite aiguë (d'après le site internet n°3 ³¹)



³⁰ Delcroix M. Infections gynécologiques. Paris; Masson; 1994.

³¹ Site internet n°3. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_26.htm (Consulté en 04/2015)

2. Les agents pathogènes : *Candida albicans* et *Candida non-albicans*

L'agent pathogène le plus fréquemment isolé est *Candida albicans*, une levure commensale du tractus génital et gastro-intestinal. Depuis quelques années, on constate une émergence des espèces *C. non-albicans*, essentiellement *C. glabrata*, isolées avec une prévalence de 5 à 15 % des cas de candidose vulvo-vaginale, alors que *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei* sont rarement isolées. Les espèces *non-albicans* semblent particulièrement impliquées dans la pathogenèse des récurrences, avec une prédominance de *C. glabrata*^{26, 29}.

Les candidoses induites par des *Candida non-albicans* sont cliniquement identiques³². L'imputabilité de l'infection ne pourra être déterminée qu'après prélèvement.

2.1 Taxonomie et classifications

Le genre *Candida* compte un peu moins de 200 espèces et regroupe des espèces très hétérogènes³³. *C. albicans*, principale levure impliquée en pathologie humaine, est un commensal des muqueuses digestives et génitales, et ne se retrouve que rarement sur peau saine. Cette espèce représente plus de 70% des isolats et est impliquée dans plus de 50% des épisodes de candidémie³³. Il fait partie de la subdivision des Deuteromycotina, de la classe des Blastomycètes et de la famille des Cryptococcaceae³⁴. Il appartient à la famille taxonomique des levures. Les levures sont des champignons unicellulaires qui se multiplient par bourgeonnement. Elles sont non capsulées, non pigmentées et aérobies³⁴.

2.2 Physiologie du *Candida*

Cette levure est diploïde et son matériel génétique se répartit en huit chromosomes³⁵. Le *Candida* se caractérise par un polymorphisme. En fonction de l'environnement qui l'entoure (le pH, la température, la richesse du milieu ou la pression immunitaire de l'hôte), le *Candida* va adopter deux formes bien distinctes : la forme levure et la forme mycélienne³⁶.

³² Frobenius W, Bogdan C. Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH - An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(4):355-66

³³ Université médicale virtuelle francophone. Candidoses. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>. (Consulté en 06/2015)

³⁴ Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence.* 2013;15;4(2):119-28.

³⁵ Chu WS, Magee BB, Magee PT. Construction of an SfiI macrorestriction map of the *Candida albicans* genome. *J Bacteriol* 1993;175:6637-51

³⁶ Lim CSY, Rosli R, Seow HF, Chong PP. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:21-31

2.2.1 La forme levure

La forme levure se caractérise par sa forme ellipsoïdale (mesurant de 2 à 4 μm) et par sa reproduction asexuée par bourgeonnement à partir d'une cellule mère, appelée le blastospore, donnant lieu à une cellule fille identique à la cellule mère ³⁴.

Cette forme possède une bonne capacité d'adhérence à la paroi vaginale, mais elle est incapable de traverser la muqueuse vaginale. La forme levure est donc la forme de son extension, de sa dissémination et de sa transmission, mais elle ne provoque pas la candidose vaginale. Il s'agit également de sa forme de résistance ^{34, 36, 37}.

2.2.2 La forme mycélienne et pseudomycélienne

La forme mycélienne est, quant à elle la forme de l'invasion, de la pénétration des muqueuses et de la libération des enzymes protéolytiques. Au niveau clinique, l'expression de cette forme est synonyme de la mycose vaginale.

Au début de la germination, le bourgeon formé par la cellule mère (le blastopore) grandit et donne naissance à une structure très allongée, à bords parallèles nommée tube germinatif. Au cours de sa croissance, il peut se diviser et se ramifier jusqu'à obtenir un aspect arborescent appelé également mycélium ^{34, 36}.

La formation de ces mycéliums confère à la levure de bonne capacité d'adhérence à la paroi vaginale ^{34, 36, 38}.

Note : Toutes les espèces de *Candida* ne sont pas en mesure de produire un mycélium vrai. Par exemple, *C. glabrata* est uniquement capable de produire du pseudo-mycélium ³⁹.

2.3 Mécanisme pathogène

2.3.1 Colonisation de la muqueuse vaginale

Pour coloniser le vagin et être virulents, les champignons du genre *Candida* doivent suivre trois mécanismes : l'adhésion aux cellules épithéliales vaginales, la germination du blastospore en mycélium (ou pseudomycélium) et l'invasion tissulaire. Ils peuvent également se lier entre eux pour former des biofilms ^{34, 40}.

³⁷ Senet JM. *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity. *Int Microbiol.* 1998;1(2):117-22.

³⁸ Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2004;12(7):317-24

³⁹ Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans *Candida* Species: New Insights. *Current Infectious Disease Reports.* 2010;12(6):465-70.

⁴⁰ Berman J. Morphogenesis and cell cycle progression in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology* 2006;9:595-601

- Etape 0 : La contamination

L'origine du *Candida* peut être exogène (contamination par le rectum, contamination par le partenaire... etc.) ou endogène (mutation d'une souche de *Candida* déjà présente au niveau vaginale en forme virulente.)

- Etape 1 : L'adhésion du *Candida albicans* à la paroi de la muqueuse vaginale.

Cette étape est primordiale car elle conditionne la survie du *Candida*. A l'inverse de nombreux autres pathogènes, le *Candida* présente une relativement bonne adhérence à la paroi. Ce champignon va établir des interactions fortes au moyen de ses adhésines (protéines de surface) avec les cellules vaginales ³⁷.

- Etape 2 : La germination du blastospore

Afin de pénétrer dans les tissus épithéliaux de l'hôte, le *Candida* doit muter en sa forme pathogène filamenteuse (pseudo-mycélium ou mycélium vrai). Cette transition blastospore-mycélium est influencée par un certain nombre de paramètres et le mécanisme exact de cette transition morphologique n'est pas encore parfaitement élucidé. Néanmoins, une diminution du taux de progestérone et une augmentation d'œstradiol ont été identifiées comme favorisant le switch dimorphique de *C. albicans* vers la forme mycélienne pathogène ^{34,36,40}.

- Etape 3 : L'invasion de la muqueuse vaginale

Le *Candida* va libérer de nombreuses protéines cytotoxiques qui vont entraîner la lyse des cellules vaginales et pénétrer dans les couches plus profondes de l'épithélium. Ils vont également bénéficier de l'endocytose des cellules épithéliales vaginales pour pénétrer au sein des couches plus profondes de l'épithélium vaginal ⁴¹.

L'invasion de l'épithélium vaginal par les champignons s'accompagne de la libération de substances inflammatoires (des bradykinines et des prostaglandines), provoquant une inflammation locale au niveau des tissus vaginaux qui se manifeste en clinique par des érythèmes et/ou un œdème et une sensation de prurit ⁴².

Au cours de cette phase, le *Candida* sécrète notamment la gliotoxine, substance immunosuppressive capable d'inhiber l'activité phagocytaire au niveau de la muqueuse vaginale et de supprimer l'immunité locale ²⁶

Les levures *Candida* colonisent l'épithélium vaginal en environ quarante-huit heures ⁴³.

⁴¹ Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. BJOG. 2015;122(6):785-94

⁴² Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Dec;71 Suppl 1:S21-7.

⁴³ Viguié-Vallanet C. Les mycoses génitales. Corresp pelvi-périnéol 2005;1:20-7.

Note : les levures du genre *Candida* sont capables de se lier entre elles et de former un biofilm au niveau de la muqueuse vaginale, mais également sur des implants médicaux, type cathéters ou DIU. Sous cette forme, ils sont beaucoup plus résistants aux agents antifongiques empêchant l'éradication complète du champignon et favorisant ainsi les récurrences et de nouvelles infections⁴⁴.

3. Physiopathologie de la candidose vulvo-vaginale

Le *Candida* est un pathogène opportuniste, c'est-à-dire qu'il va exprimer son caractère pathogène lorsque l'environnement vaginal et le statut immunitaire de l'hôte sont propices à son développement.

Les infections candidosiques sont ainsi probablement initiées par une diminution des défenses de l'hôte. Parmi les situations modifiant l'immunité, figurent l'infection au VIH, la prise de corticoïde, la grossesse. Toutes ces situations font partie des facteurs prédisposant l'apparition d'épisodes aigus et la récurrence des épisodes²⁶.

Les situations modifiant l'écosystème vaginal, comme la prise d'antibiotiques ou une contraception intra-utérine, vont également favoriser le passage du stade de levure saprophyte à celui de mycélium, capable de coloniser les muqueuses vaginales et de libérer ces substances cytotoxiques responsables de la symptomatologie²⁶.

3.1 Symptomatologie

Un épisode de candidose vulvo-vaginales est communément caractérisé par^{26, 28} :

- un prurit vaginal et/ou vulvaire intense
- une sensation de brûlures vaginales et/ou vulvaires
- des pertes vaginales (leucorrhées) inhabituelles blanchâtres, épaisses, en grains ou en mottes, adhérant aux parois de la muqueuse
- une dysurie
- une dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels)
- une gêne/inconfort aggravée par la marche ou le port de pantalon serré.
- des symptômes d'ordre psychologiques : la crainte d'un nouvel épisode ou l'inconfort général ont un impact psychologique important et handicapant pour les femmes, pouvant aller jusqu'à générer un sentiment de honte.

⁴⁴ Muzny CA, Schwebke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections: Clin Infect Dis.2015;61(4):601-6.

Les informations sur le contexte de survenue sont également pertinentes comme par exemple l'ancienneté, la fréquence d'apparition, la permanence des symptômes, le type de contraception utilisée, les habitudes hygiéniques, les antécédents gynécologiques et obstétricaux...etc ⁴⁵.

3.2 Diagnostics différentiels

Les trois infections vaginales les plus fréquentes sont la vaginose bactérienne (autour de 50% des infections vaginales), la candidose vaginale (30%) et les infections à *Trichomonas* (20%) ⁴⁶.

La symptomatologie de ces trois pathologies est assez proche, tout particulièrement pour une patiente, d'où l'importance, dans certains cas, d'un diagnostic biologique spécifique complémentaire.

3.2.1 La vaginose bactérienne

Il est très difficile de cerner son exacte prévalence mais elle est généralement estimée entre 15 et 30 %. Il semble raisonnable de considérer que la prévalence en Europe et en France soit plus faible de 10 à 20%. Bénigne chez la femme non enceinte cette pathologie, peut être grave pendant la grossesse puisqu'elle est responsable, dans 16 à 29 % des cas selon les études, de prématurité, de chorioamniotites, d'avortements spontanés, de petits poids à la naissance ^{24, 47}.

La vaginose bactérienne est due à un déséquilibre de la flore vaginale dont les causes sont multiples : douches vaginales, excès d'hygiène, carences oestrogéniques, antibiotiques, tabac... La vaginose bactérienne n'est pas considérée comme une (IST) mais les rapports sexuels, par l'action mécanique et par le contact du sperme (pH très alcalin : autour de 8) avec la muqueuse vaginale, sont considérés comme des facteurs très aggravants ^{46, 47}.

Le déséquilibre de la flore vaginale aboutit à une disparition quasi complète des lactobacilles au profit d'une flore anaérobie, principalement représentée par *Gardnerella vaginalis*. La réduction de l'activité lactobacillaire entraîne une élévation du pH vaginal qui dépasse 5. Cette alcalinité relative aggrave l'un des signes cliniques les plus caractéristiques : la mauvaise odeur vaginale liée aux amines aromatiques (cadavérique, putrescine...) produites par les germes anaérobies. La VB se manifeste par des leucorrhées grisâtres, fluides, très malodorantes, une élévation du pH vaginal (> 5) et des « clue cells » (cellules exocervicales tapissées de petits bacilles donnant un aspect clouteux aux cellules) à l'examen direct ^{46,47}.

⁴⁵ JenWin. Conduite à tenir devant une plainte de prurit génital chez la femme 2008. Disponible sur : http://www.cvaio.org/pdf/RI.Prurit_Femme_Argu.pdf (Consulté en 04/2015)

⁴⁶ Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The etiologic diversity of vaginitis. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012 ;40(10):578-81.

⁴⁷ Bohbot JM, Lepargneur JP. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012 ;40(1):31-6.

3.2.2 Vaginites à *Trichomonas*

On estime la prévalence de la vaginite à *Trichomonas* entre 3 à 5% dans la population jeune (15-40 ans) sexuellement active. A l'inverse de la candidose et de la vaginose, cette infection vaginale est considérée comme une IST.

Cette vaginite est due à un protozoaire. Les symptômes associés sont une leucorrhée excessive et jaunâtre pouvant être malodorante, associée à un prurit et des douleurs, une dysurie et une dyspareunie. Une infection vaginale à *Trichomonas vaginalis* n'est symptomatique que dans 50% des cas, mais environ la moitié de ces infections asymptomatiques deviennent symptomatiques dans les 6 mois ⁴⁸.

Les facteurs de risques sont, bien sûr, des relations sexuelles fréquentes avec des partenaires multiples. La présence d'une autre IST est également un facteur favorisant. Le diagnostic d'une vaginite à *Trichomonas* se pose par un examen microscopique direct. Lorsque cet examen s'avère négatif, une culture est réalisée ^{24,48}.

3.2.3 Autres étiologies

Outre ces vaginites infectieuses, le diagnostic différentiel doit comprendre l'eczéma de contact à des produits d'hygiène (produits de toilette, désinfectants, parfums ou latex des préservatifs), l'irritation mécanique, un psoriasis, le lichen scléreux vulvaire, une dermatophytie...etc ^{5,26,29,45,49}.

3.2.4 Les problèmes de diagnostic

Les signes cliniques et la symptomatologie peuvent être suffisants pour établir le diagnostic de l'infection vaginale. Néanmoins, les erreurs de diagnostic sont courantes ⁵⁰. En effet, des études portant sur la symptomatologie ressentie (triade : prurit, leucorrhées anormales, sensations de brûlure) par les patientes montrent une prédictivité étiologique moyenne.⁵¹ Heureusement, l'odeur, la couleur et le pH des écoulements peuvent être plus indicatifs ^{32,52}.

Des trois infections vaginales, la mycose est la seule pathologie pour laquelle des solutions thérapeutiques sont disponibles sans ordonnance, en pharmacie. Cette accessibilité facilitée peut favoriser le mauvais diagnostic, avec le risque de mésusage récurrent d'un traitement

⁴⁸ SOGC. Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne. J Obstet Gynaecol Can 2015;37:S1-S11

⁴⁹ Donders GG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. Gynecol Obstet Invest 2010;70:306-21.

⁵⁰ Sobel JD, Hay P. Diagnostic techniques for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis - requirement for a simple differential test. Expert Opin Med Diagn. 2010;4(4):333-41

⁵¹ Moreira D, Paula CR. Vulvovaginal candidiasis. Int J Gynaecol Obstet. 2006;92(3):266-7

⁵² Ferris GD, Nyirjesy P, Sobel D, Pavlitic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient diagnosed vulvovaginal candidosis. Obstet Gynecol. 2002;99(3):419-25

antifongique. Un tel mésusage peut potentiellement entraîner l'apparition de résistance de *Candida albicans* ou la recrudescence d'infections à d'autres *Candida* sur lesquels les traitements azolés sont moins efficaces. Mais surtout, le délai d'établissement du bon diagnostic peut être retardé, ce qui est toujours préjudiciable, surtout en cas d'IST ^{5,45,52}.

Face à une forme chronique de mycose vulvo-vaginale, il est donc indispensable d'identifier le pathogène et ainsi confirmer le diagnostic. L'examen clinique est par conséquent complété par un examen biologique. Il sera effectué un examen direct par microscopie sur un prélèvement vaginal puis par une mise en culture sur un milieu Sabouraud Chloramphénicol ^{26, 29, 46}.

Tableau III : Différentes caractéristiques des principales vaginites permettant d'effectuer un diagnostic différentiel entre les trois pathologies
(site internet n°4⁵³)

Pathologies / agents pathogènes	Transmission sexuelle	Facteurs prédisposant	Symptômes	Signes cliniques	pH vaginal	Odeur d'amine	Microbiologie	Traitement privilégié
Mycoses vaginales - <i>Candida albicans</i> ou <i>glabatra</i>	Non considérée comme transmise sexuellement	- Personne sexuellement active - Usage courant ou récent d'antibiotiques - Grossesse - Corticostéroïdes - Diabète mal maîtrisé - Immunodépression	- Pertes vaginales - Prurit intense - Dysurie externe - Dyspareunie superficielle Asymptomatique (dans 20% des cas)	- Pertes blanches, en grains ou en mottes - Érythème et œdème du vagin et de la vulve	< 4,5	Négatif	- Levures bourgeonnantes - Filaments pseudo mycéliens	-Antifongiques -Traitement du partenaire en cas de balanite
Vaginose bactérienne - <i>Gardnerella vaginalis</i>	Non considérée comme transmise sexuellement	- Personne sexuellement active - Nouveau partenaire sexuel - Emploi d'un stérilet	- Pertes vaginales abondantes - Odeur de poisson Asymptomatique (dans 50% des cas)	- Pertes abondantes, malodorantes fines, blanches ou grisâtres	> 4,5	Positif : odeur de poisson	- Leucocytes - Polynucléaire - Clue cells	-Antibiotique (Métronidazole Clindamycine) -Traitement du partenaire en cas de besoin
Vaginites à <i>trichomonas</i> - <i>Trichomonas vaginalis</i>	Transmise sexuellement	Partenaires multiples	- Pertes vaginales - Picotements - Dysurie Asymptomatique (dans 10-50% des cas)	- Pertes beiges ou jaunes, écumeuses parfois malodorantes - Érythème de la vulve et du col de l'utérus	> 4,5	Négatif	- Protozoaire mobile flagellé	-Métronidazole -Traiter le partenaire

⁵³ Site internet n°4. Disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-4-8-fra.php> (Consulté en 06/2015)

4. Les situations de déséquilibre de la flore vaginale et autres facteurs de risques

4.1 Déséquilibre de la flore vaginale lié à un facteur hormonal

La croissance et la virulence du *Candida* est, comme vu précédemment oestrogéno-dépendante. Parmi les facteurs favorisants, il est normal de retrouver l'ensemble des variations hormonales ⁵⁴.

4.1.1 Le cycle menstruel

Au cours de cette période, notamment pendant la deuxième période du cycle, les concentrations plasmatiques en œstrogènes et en progestérone augmentent. Ces conditions sont propices au développement du *Candida*. Une mycose vaginale aura plus tendance à se développer au cours de la deuxième partie du cycle ^{26,28,55}.

4.1.2 La grossesse

Au cours de cette période, les taux d'œstrogènes et de glycogène disponibles au niveau vaginal sont supérieurs à la normale et le système immunitaire est moins performant ⁵⁶.

Ces éléments font de la grossesse, et tout particulièrement le troisième trimestre, une période propice au développement des *Candida* et à la survenue de mycoses vaginales. Selon les études, l'incidence d'une colonisation de la flore vaginale par le *Candida* au cours de la grossesse oscille entre 10 et 50%. Il ressort également que 60% à 90% des femmes porteuses du *Candida* seront symptomatiques et que 50% d'entre elles feront deux épisodes au cours de la même grossesse ¹⁷.

4.2 Déséquilibre relié à un comportement de la femme

4.2.1 L'hygiène (pendant et hors des règles)

Une hygiène intime permet le nettoyage de l'excédent de film hydrolipidique de surface, des cellules mortes, de la sueur et des bactéries. Les bénéfices de l'utilisation quotidienne d'un produit d'hygiène intime, mis en évidence par des études cliniques, font partie des conseils à communiquer aux femmes ^{6,22, 26}.

Une hygiène intime excessive ou inadaptée est toutefois aussi nuisible qu'un défaut d'hygiène. La pratique de multiples toilettes intimes quotidiennes (réalisées par des femmes

⁵⁴ Bauters TGM, Dhont MA, Temmerman ML. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:569-74

⁵⁵ Spacek J, Buchta V, Jílek P, Förstl M. Clinical aspects and luteal phase assessment in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131(2):198-202

⁵⁶ Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(6):462

souhaitant souvent l'obtention d'une quasi-stérilité du vagin), des douches vaginales (ou irrigation vaginale) ou l'utilisation d'antiseptique peuvent ainsi induire l'altération de l'épithélium et de son revêtement, la modification du pH local et le déséquilibre de la flore physiologique. La conséquence est le risque accru d'une colonisation bactérienne ou mycologique ^{6,8}.

Le défaut d'hygiène de la région anogénitale, associé à la transpiration et à la macération, crée à l'inverse des conditions favorables à la prolifération bactérienne, parfois responsable de pathologies. Par exemple, l'environnement périnéal chaud et humide réunit des conditions favorables au développement du *Candida* ^{6,8}.

4.2.2 Les tenues vestimentaires

Le port de vêtements serrés, en particulier les pantalons, les collants et le port de sous-vêtements synthétiques, gênent l'aération et augmentent la température locale. En résulte des conditions favorables au développement du *Candida*.

Par ailleurs, les vêtements serrés, par frottements répétés, irritent et fragilisent en particulier la muqueuse vulvaire ⁶.

Outre ces tenues vestimentaires, le port régulier de protège slip semble également accroître le risque de développer une infection vaginale ²².

4.2.3 Le moyen de contraception

Administrés par voie orale, les œstrogènes peuvent eux aussi favoriser la croissance et l'adhérence de *Candida* à l'épithélium vaginal, d'autant plus si le contraceptif est fortement dosé ^{27,29}.

Les diaphragmes et dispositifs intra-utérins (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 qui permet aux levures de ne plus être soumises aux mécanismes de l'immunité ^{26,29}

4.2.4 Les relations sexuelles

Outre la possible contamination par le partenaire, certaines preuves suggèrent que la fréquence / périodicité des rapports sexuels est corrélée à l'apparition de mycoses vulvo-vaginales. Les rapports oro-génitaux et anaux-vaginaux sont également suspectés. Enfin, les rapports sexuels traumatisants pour l'épithélium vaginal doivent aussi être considérés comme un facteur de risque ²⁶.

Si la candidose vaginale n'est pas considérée comme une IST, il existe donc un lien entre sexualité et candidose.

4.3 Déséquilibre lié à une autre pathologie

4.3.1 Le diabète

Les patientes diabétiques sont davantage sujettes aux infections vulvo-vaginales, en particulier 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, par ce mécanisme, en diminuant leur capacité à phagocyter les agents pathogènes et à éliminer les levures ²⁹.

Il a été mis en évidence que le risque de développer une candidose vulvo-vaginale est trois fois plus élevé en cas de diabète de type 1, qu'en cas de diabète de type 2 ⁵⁷.

4.3.2 Le Syndrome de l'ImmunoDéfiance Acquise (SIDA)

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. On sait également que d'autres formes d'immunodépression ainsi qu'une altération de l'état général sont des facteurs pouvant potentialiser le risque de candidose vulvo-vaginale ^{26, 29}.

⁵⁷ De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. BMC Infect Dis. 2002;2:1

4.4 Déséquilibre lié à la prise de médicaments

4.4.1 Les antibiotiques

Par leur action bactéricide, les antibiotiques administrés par voie locale ou systémique entraînent une diminution, voire une éradication des lactobacilles vaginaux. Cette situation est favorable au développement de micro-organismes opportunistes comme le *Candida*.

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.

On estime autour de 30% (28%-33%) le pourcentage des mycoses vaginales qui font suite à une prise d'un antibiotique ^{26,29,58}.

4.4.2 Les corticoïdes et immunosuppresseurs

Par leurs effets immunosuppresseurs, les corticoïdes diminuent les défenses de l'organisme contre le pathogène. Les autres traitements immunosuppresseurs (chimiothérapie, radiothérapie) sont également considérés comme favorisant l'apparition de mycoses vaginales ²⁶.

4.4.3 Les antiseptiques

L'utilisation abusive d'antiseptique entraîne une sélection de germes pathogènes et une modification de la flore vaginale physiologique en une flore anormale mycosique et/ou bactérienne ⁸.

4.5 Autres facteurs favorisants

4.5.1 Génétique

Il existerait une prédisposition génétique à l'apparition de candidose vaginale. En effet, deux caractéristiques génétiques sont suspectées :

- une mutation au niveau du gène codant pour le MBL (Mannose Binding Lectin), une protéine intervenant au niveau de l'immunité innée
- l'appartenance au groupe de femmes du groupe ABO-Lewis non sécréteur, sont suspectées ²⁹.

⁵⁸ Pirota MV, Garland SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. J Clin Microbiol. 2006;44(9):3213-7

4.5.2 Conclusion sur les situations à risques

En conclusion l'apparition d'une mycose vaginale est plurifactorielle. La prise en charge des facteurs de risques sera, essentielle dans la prévention des récurrences.

5. Les recommandations de prise en charge

En France, les recommandations de prise en charge sont définies par l'ANSM et par la HAS. Il n'existe pas aujourd'hui de recommandations officielles de prise en charge de la mycose vulvo-vaginale. Néanmoins, on retrouve au sein des rapports de la Commission de transparence la stratégie thérapeutique cautionnée par la HAS. Les recommandations et les arbres décisionnels présents dans le Vidal représentent, quant à eux, des supports pertinents et de qualité pour les prescripteurs. (cf Annexe 2)

L'objectif du traitement de la vaginite candidosique symptomatique consiste à soulager les troubles et à empêcher les récurrences, et ce, en limitant au maximum les effets indésirables⁵⁹.

La mise en œuvre d'un traitement contre la mycose vulvo-vaginale n'est nécessaire qu'en présence de symptômes. En effet, le portage sain asymptomatique de *Candida* existe (autour de 20%) et n'est pas préjudiciable pour les femmes⁴⁹.

5.1 Forme aiguë

Selon, la HAS, la prise en charge d'un épisode aigu de candidose vaginale repose sur l'application locale de topiques antifongiques de la classe des imidazolés pendant 1 à 7 jours, souvent associés à un ovule intra-vaginal pendant 1 à 3 jours. En cas de candidoses très étendues sur la région périnéale, ou d'intolérance cutanée au traitement local, l'utilisation d'un dérivé azolé par voie orale est possible.

Les autres recommandations cautionnées par la HAS sont répertoriées dans le tableau ci-dessous⁶⁰.

⁵⁹ Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique. Fiche de Transparence : Prise en charge de la leucorrhée. Disponible sur : http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_FLUOR.pdf (Consulté en 06/2015)

⁶⁰ HAS. Commission de la transparence. Fluconazole Majorelle 2 Oct 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13001_FLUCONAZOLE_MAJORELLE_Avis1_CT13001.pdf (Consulté en 05/2015)

Tableau IV : Recommandations thérapeutiques de la prise en charge de la candidose aiguë (d'après HAS, 2013 ⁶⁰)

Société savante (date de publication)	Recommandations thérapeutiques proposées pour les candidoses aiguës
Infectious Diseases Society of America (2009) ⁶¹	Traitements locaux durant 1 à 14 j (miconazole, clotrimazole, tioconazole), ou Fluconazole 150 mg en prise unique per os.
Centers for diseases control and prevention : Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (2010) ⁶²	Traitements locaux durant 1 à 7 j (miconazole, clotrimazole, tioconazole), ou Fluconazole 150 mg en prise unique per os.
European (IUST/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge (2011) ⁶³	Traitements locaux : - Clotrimazole (comprimé vaginal) 500 mg/j en dose unique ou 200mg/j, 3 j. - Miconazole (ovule) 1200 mg en dose unique ou 400 mg/ j, sur 3 j. - Econazole (comprimé vaginal) 150 mg en dose unique ou Traitements oraux : - Fluconazole 150 mg en prise unique - Itraconazole 200 mg x 2/ jour durant 1 journée
American college of obstetricians and Gynecologists (2006) ⁶⁴	Miconazole ou clotrimazole en crème pendant 3 à 7 j Miconazole 100mg comprimé vaginal 1/j pendant 7 j Miconazole 200 mg comprimé vaginal 1/j pendant 3 j ou Fluconazole 150 mg per os en prise unique

Le traitement de première intention est la classe des azolés. Les spécialités citées ou considérées comme équivalentes par l'ANSM / HAS présentent toutes le même Service Médical Rendu (SMR), à savoir modéré. En termes d'efficacité clinique, ces antifongiques à large spectre présentent tous une efficacité équivalente, avec des scores de guérison supérieure à 80% (entre 80 et 90%). L'efficacité clinique de la forme orale et de la forme locale est équivalente ^{60,65}.

⁶¹ Pappas PG et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35

⁶² Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Disponible sur : http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/GuidelinesPatient_Care/PDF_Library/Candidiasis.pdf (Consulté en 05/2015)

⁶³ Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. International Journal of STD & AIDS.2011;22(8):421-9.

⁶⁴ ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: vaginitis. Obstet Gynecol 2006;107:1195–206.

⁶⁵ Nurbhai M et al. Cochrane sexually transmitted diseases group. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. Cochrane Database Syst Rev, 2007;17(4):1-57

Au regard de l'observance, les spécialités en prise unique présentent un avantage et permettent ainsi de réduire le phénomène de rechute ^{66,67}.

Enfin, le traitement simultané du partenaire au moyen d'une crème antifongique est nécessaire, uniquement si ce dernier présente des signes locaux (balanite). Le traitement en prévention n'est d'aucune utilité et ne permet pas de diminuer le nombre de récurrence ⁶⁸.

La prise en charge médicamenteuse s'accompagne de règles d'hygiène importantes à suivre :

- Une toilette intime avec un savon à pH neutre, ou légèrement basique, suivie d'un séchage correct et minutieux, surtout en période de menstruation

Les bénéfices de l'utilisation quotidienne d'un produit d'hygiène intime ont été mis en évidence par des études cliniques ²². La toilette intime doit rester vulvaire, et non vaginale. Le nettoyage permet d'éliminer l'excédent de film hydrolipidique de surface produit par les glandes sébacées, les kératinocytes et les électrolytes provenant de la sueur. Il limite ainsi le développement de colonies bactériennes exogènes, notamment en provenance de la marge anale, qui risqueraient de perturber l'équilibre de la flore vestibulaire et vaginale ^{6,8,22,30}.

- Le port de vêtements amples
- Le port de lingerie en coton,
- Le change quotidien des sous-vêtements,
- Le lavage à température importante des sous-vêtements (50-60°C)
- Eviter les toilettes internes (irrigations ou lavements vaginaux)
- Eviter les antiseptiques locaux en toilette régulière
- Eviter les produits parfumant ou désodorisant, agressifs pour les muqueuses
- En période de menstruations, changer les tampons périodiques fréquemment (4 à 6h)
- Privilégier l'utilisation des produits d'hygiène spécifiques, respectant l'hydratation naturelle de la vulve.
- Après la selle, s'essuyer la marge anale d'avant en arrière

⁶⁶ Sobel J. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. Patient Preference and Adherence.2013;31-4.

⁶⁷ Antoine JM. Les Entretiens de Bichat. Conduite à tenir en cas de mycoses récidivantes 2011. Disponible sur : http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/medecine_142_143_wmk.pdf (Consulté en 05/2015)

⁶⁸ Bohbot JM. Infections génitales basses. La Revue du Praticien 2007;21:831-3.

5.2 Cas particulier de la femme enceinte

Si les mycoses vaginales ne présentent aucun danger pour le fœtus et son développement, il est nécessaire de traiter la femme enceinte pour son confort et pour désinfecter les voies génitales, afin d'éviter une contamination éventuelle du nouveau-né au cours de l'accouchement ⁵⁶.

Le traitement est identique au traitement de la mycose vaginale simple. Cependant, la durée recommandée de traitement est plus longue, de 7 jours au lieu de 1 à 3 jours. En effet, selon une étude, les traitements sur 7 jours permettraient de soigner plus de 90 % des femmes enceintes, tandis que les traitements de durée plus courte, couramment utilisés pour les femmes non-enceintes, ne soigneraient qu'environ la moitié des cas. Les autres données mises en exergue par cette méta-analyse sont que le traitement de 14 jours ne s'avère pas plus efficace que celui de 7 jours et que le traitement vaginal, avec des dérivés azolés, est plus efficace que le traitement local par nystatine ^{59,69,70}.

Les dérivés azolés par voie locale sont considérés comme le traitement de préférence grâce à leur résorption systémique très faible et leur très bonne efficacité clinique. Les antifongiques per os sont, eux, contre-indiqués tout au long de la grossesse, en raison de la suspicion de tératogénicité (tétralogie de Fallo) ⁵⁹.

Bien que les femmes enceintes soient davantage sujettes aux mycoses vaginales, il n'existe pas de traitement préventif qui leur soit dédié. Pour limiter la multiplication des levures et l'apparition d'une mycose, il est donc recommandé d'éviter au maximum les facteurs favorisants et d'utiliser quotidiennement un soin d'hygiène intime adapté ⁵⁶.

5.3 Le phénomène de récurrence

Environ deux tiers des femmes en âge de procréer feront au moins un épisode de vaginite à *Candida* au cours de leur vie. 40 à 50 % d'entre elles seront sujette à une récurrence. Entre 5 à 10 % développeront plus de 4 épisodes par an. A partir de ce stade on parle de la mycose vulvo-vaginale récurrente (MVVR) ^{26,71}.

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.

⁶⁹ OMS. Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles. Disponible sur : http://www.who.int/hiv/pub/sti/STIguidelines2003_fr.pdf (Consulté en 05/2015)

⁷⁰ Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2001;4:1-21

⁷¹ Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. Curr Infect Dis Rep. 2006;8(6):481-6

Contre-hypothèse : 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 ²⁹.

- La récurrence peut être liée à l'élimination incomplète du champignon, suite à un traitement par antifongiques qui ont eu une action plus fongistatique que fongicide. Les causes possibles sont l'inobservance de la patiente ou la résistance de la souche à la molécule active ²⁹.

En effet, les *Candida* sont capables de rester en état de colonisation en faible nombre, non détectable par culture, et d'émerger après quelques semaines. C'est pourquoi 20 à 25 % des femmes présentant une culture négative à la fin du traitement antifongique auront une culture positive après plusieurs semaines ²⁹. Cette théorie est soutenue par l'observation suivante : les souches isolées sont identiques au cours des épisodes de récurrence ⁷².

- 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*.

Contre-hypothèse : le traitement du partenaire n'induit pas la réduction de la fréquence des récurrences ^{27,28}.

- L'émergence des espèces de *Candida non-albicans* peut être expliquée par une pression sélective suite à l'exposition prolongée et répétée aux antifongiques en vente libre ou à une mauvaise utilisation (sous dosage) ²⁹.

5.4 Forme chronique

Face à une forme chronique, il est indispensable de confirmer le premier diagnostic au moyen d'un examen mycologique (examen direct accompagné de cultures) afin d'identifier la souche du *Candida* responsable (souche *albicans* ou *non-albicans*), d'écarter les autres pathologies vaginales (vaginose bactérienne, vaginites à *Trichomonas*) mais aussi les manifestations inflammatoires locales ³⁰. Un antifongogramme pourra être effectué afin de vérifier la sensibilité de la souche aux traitements antifongiques.

Il est également important de rechercher l'origine de la récurrence ^{5,30,26,45,49} :

- Transmission sexuelle : ex partenaire porteur Asymptomatique ou symptomatique (balanite) du *Candida*.
- Contamination exogène par l'eau de piscine, sable de la plage

⁷² Tasic S, Tasic N, Tasic A, Mitrovic A. Recurrent genital candidosis of women; consequence of reinfection or relapse. Med Biol 2002;9:217-22

- Contamination endogène à partir d'un foyer intestinal confirmé par coproculture.
- Prise de traitements perturbateurs de la flore vaginale et ou intestinale : antibiotiques et corticoïdes.
- Modification du statut immunitaire : infection par le VIH
- Traitement antérieur inadéquat ou mal suivi
- Etc...

La prise en charge d'une candidose vaginale récidivante s'articule en deux étapes : le traitement d'induction, suivi du traitement d'entretien afin d'empêcher la survenue rapide d'un nouvel épisode de mycose vaginale ⁶⁰.

Le traitement d'induction repose sur les mêmes médicaments utilisés pour un épisode aigu classique (cf ci-dessus). Les posologies vont toutefois être allongées.

En France, les seuls médicaments possédant une AMM dans le traitement des candidoses vaginales récidivantes sont les spécialités à base de fluconazole 150mg. En revanche, le RCP ne préconise pas de durée de traitement. Seule la posologie prise unique est précisée.

Tableau V : Recommandations thérapeutiques de la prise en charge de la candidose chronique (d'après HAS, 2013 ⁶⁰):

Société savante (date de publication)	Recommandations thérapeutiques proposées pour les candidoses récidivantes
Infectious Diseases Society of America (2009) ⁶¹	Traitement d'induction durant 10-14 jours par dérivés azolés en voie locale ou orale suivi d'une prise hebdomadaire de fluconazole 150 mg durant 6 mois.
Centers for diseases control and prevention : Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (2010) ⁶²	Traitement d'induction durant 10-14 jours par dérivés azolés en voie locale ou orale suivi d'une prise hebdomadaire de fluconazole 150 mg durant 6 mois.
European (IUST/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge (2011) ⁶³	Traitement d'induction durant 10-14 jours suivi d'une prise hebdomadaire durant 6 mois
American college of obstetricians and Gynecologists (2006) ⁶⁴	Fluconazole 150 mg 1fois /semaine (6 mois)

En plus d'une bonne observance au traitement antifongique, la prise de produits favorisant la restauration de la flore vaginale et le développement des lactobacilles peut-être importante pour limiter le phénomène de récurrence ⁷³.

5.5 Cas d'une candidose vaginale causée par un *Candida non-albicans*.

Les plupart des espèces de *Candida non-albicans* résistent aux traitements azolés classiques par exemple *C. glabrata*, est de 10 à 100 fois moins sensible aux azolés que *C. albicans*.

Face à une candidose *non-albicans* les traitements pouvant être utilisés sont les suivants ^{26,74} :

- Acide borique 600 mg, en capsule à administrer par voie intra-vaginale, 1 fois par jour pendant 14 jours.
- Crème de flucytosine à 5 g, à administrer par voie intra-vaginale, 1 fois par jour, pendant 14 jours
- Amphotéricine B 50 mg, en suppositoire à administrer par voie intra-vaginale, 1 fois par jour. pendant 14 jours.
- D'autres antifongiques comme le posaconazole en voie orale combiné à un traitement topique (à base de Nystatine ou de Ciclopirox olamine) ou la micafungine.

Note : l'acide borique peut provoquer une irritation et une sensation de brûlure et il est contre-indiqué chez la femme enceinte

5.6 Cas de vaginites multi-infectieuses

Les vaginites peuvent également être multi-infectieuses. Entre 15 % et 40% des candidoses sont en effet associées à une infection bactérienne ou à une infection parasitaire. On parle alors de vaginite non spécifique ⁷⁵.

Dans ces situations, le diagnostic sur la symptomatologie est encore plus difficile à établir car plusieurs symptômes de chacune des infections peuvent se manifester. L'examen mycologique est dès lors indispensable.

Dans ce cas de figure, le traitement repose sur des associations médicamenteuses contenant un antifongique, combiné à un ou plusieurs antibiotiques et/ou un antiparasitaire. L'objectif étant de traiter chacune des étiologies ⁷⁵.

⁷³ Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis : a review. J Antimicrob Chemother. 2006;58(2):266-72.

⁷⁴ Mendling W. Guideline: Vulvovaginal Candidosis. Mycoses 2015; 58:1-15.

⁷⁵ Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B Combination: Efficacy and Tolerance as 1st-Line Local Treatment of Infectious Vaginitis. Open J Obstet Gynecol 2014; 4: 445-54.

6. Les traitements antifongiques

6.1 Les dérivés azolés

6.1.1 Structure chimique

Apparus après les polyènes, dans les années 1980, les dérivés azolés sont, de loin, les antifongiques les plus utilisés en clinique. Ils sont classés en deux groupes : les imidazolés dont le noyau azolé renferme deux atomes d'azote et les triazolés dont le noyau azolé comporte trois atomes d'azote.

6.1.2 Mécanisme d'action

Tous les antifongiques azolés ont pour cible la voie de biosynthèse de l'ergostérol, principal stérol de la membrane fongique du *Candida*. Ils vont inhiber l'enzyme lanostérol 14 α déméthylase (également appelée CYP51), directement impliquée dans la synthèse de l'ergostérol⁷⁶.

Sous l'effet des azolés, le lanostérol n'est plus déméthylé, la production d'ergostérol est arrêtée, ce qui aboutit à l'inhibition de la croissance du champignon et à l'atteinte de l'intégrité de la membrane cellulaire, entraînant ainsi la mort cellulaire de la levure.

Leur spectre d'action est large, mais ils apparaissent moins efficaces sur les *Candida* non-albicans²⁹. Les mécanismes de résistance aux azolés sont variés, il peut s'agir par exemple de :

- la mutation du gène codant pour la lanostérol 14 α déméthylase, provoquant une diminution de l'affinité des azolés pour leur cible,
- la surproduction de lanostérol 14 α déméthylase, induisant une incapacité des azolés à inhiber totalement la déméthylation du lanostérol,
- ou encore la sur-expression de protéines d'efflux, à l'origine d'une diminution de la concentration intracellulaire en antifongiques

On retrouve sur le marché français plusieurs molécules autorisées (Clotrimazole, Econazole, Fenticonazole, Isoconazole, Miconazole, Sertaconazole, Tioconazole) sous différentes formes de galéniques : crème, lotion, comprimé, gélule, capsule, ovule⁶⁰.

Toutes ces molécules présentent une efficacité clinique jugée comme équivalente avec des scores de guérison supérieurs à 80% (entre 80 et 90%). Le SMR qui leur est attribué est le même pour tous, à savoir modéré⁶⁰.

⁷⁶ VIDAL. Dictionnaire, édition 2015.

Tableau VI : Les médicaments antifongiques de 1^{ère} intention (d'après le Vidal 2015 ⁷⁶)

Molécule	Galénique	Spécialités	Posologie usuelle
Clotrimazole	Comprimé vaginal + applicateur	MYCOHYDRALIN 500mg	1 comprimé/ j au coucher
	Comprimé vaginal + applicateur	MYCOHYDRALIN 200mg	1 comprimé au coucher, pdt 3 j consécutifs.
	Crème	MYCOHYDRALIN 1%	1 à 2 fois/ j pdt 1 semaine
Econazole	Ovule	GYNO-PEVARYL 150mg	1 ovule au coucher, pdt 3 j consécutifs.
	Ovule à libération prolongée	GYNO-PEVARYL LP 150mg	1 ovule au coucher en prise unique.
		GYNOPURA LP 150mg	
		MYLEUGYNE LP 150mg	
	Crème ou émulsion fluide	PEVARYL 1%	1 application, 2 fois par j pdt 8 j.
MYCOAPAISYL 1%			
Fenticonazole	Capsule vaginale	LOMEXIN 600mg	1 capsule au coucher en prise unique
	Capsule vaginale	TERLOMEXIN 200mg	1 capsule au coucher, pdt 3j consécutifs.
	Crème	LOMEXIN 2%	1 application, 1 fois par j, pdt 10 j
Isoconazole	Ovule	FAZOL G 300mg	1 ovule au coucher pdt 3 j
	Crème ou émulsion fluide	FAZOL 2%	1 application, 2 fois par j, pdt 14 j
Miconazole	Capsule vaginale	GYNODAKTARIN 400mg	1 capsule au coucher, pdt 3 j consécutifs.
	Crème	MONAZOL 2%	1 application, 1 à 2 fois par j,
Sertaconazole	Ovule	MONAZOL 300mg	1 ovule au coucher en prise unique.
Tioconazole	Ovule	GYNO-TROSYD 300mg	1 ovule au coucher en prise unique.
Fluconazole	Gélule	BEAGYNE 150mg	1 comprimé par j
		FLUCONAZOLE 150mg (génériques)	1 comprimé par j
		OROFLUCO 150mg	1 comprimé par j

6.1.3 Effets indésirables généraux

Les dérivés azolés présentent l'avantage d'être des médicaments relativement bien tolérés par l'organisme.

- Les imidazolés

Etant donné que les imidazolés exercent leur action localement et que leur résorption systémique est faible, leurs effets indésirables en début de traitement se limitent à des sensations de brûlures et des démangeaisons qui sont à relier à la lyse du *Candida*. La destruction des champignons entraîne la libération de substances irritantes. Ces manifestations s'estompent entre 2 et 3 jours et ne doivent pas justifier l'arrêt du traitement.

- Les triazolés : le fluconazole

La prise du fluconazole étant par voie orale, il y a diffusion systémique, ce qui expose à davantage d'effets indésirables. Il est possible d'observer des nausées, des douleurs abdominales, des céphalées et plus rarement, des réactions allergiques graves, une chute de cheveux, une augmentation des transaminases, des hépatites, des anomalies de la numération formule sanguine, et des troubles du rythme cardiaque.

Ce médicament est contre-indiqué en association avec le pimozide et l'halofantrine car il existe un risque de torsades de pointe avec ces deux médicaments.

Par ailleurs, le fluconazole est un inhibiteur puissant de l'iso-enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 et, dans une moindre mesure, du CYP3A4. De ce fait, il présente un risque important d'interactions médicamenteuses avec les substances métabolisées par ces cytochromes, en entraînant une élévation de leur taux sérique. Il interagit notamment avec les anticoagulants oraux (warfarine), les sulfamides hypoglycémifiants, l'alfentanil, la ciclosporine, la rifabutine, la rifampicine, la phénytoïne, la théophylline et le triazolam ⁷⁶.

6.2 Les autres traitements médicamenteux

6.2.1 Les polyènes : nystatine et l'amphotéricine B

Découverts dans les années 1950, les polyènes (du fait de nombreuses fonctions Carbone=Carbone) sont des antifongiques naturels produits à partir d'extraits de cultures de bactéries, du genre *Streptomyces*. Deux molécules de cette famille d'antimycosiques présentent un intérêt thérapeutique dans le traitement de la mycose vaginale :

- l'amphotéricine B, extraite de *Streptomyces nodosus*
- la nystatine, obtenue à partir de *Streptomyces noursei*.

Les polyènes ont également pour cible l'ergostérol de la membrane plasmique des champignons. Les polyènes vont se fixer avec l'ergostérol de la membrane formant ainsi un complexe insoluble. Ce complexe vient perturber la structure de la membrane plasmique en créant des pores, ce qui entraîne la fuite du matériel intracellulaire, essentiel à la vie de la cellule.

Ces deux molécules possèdent un large spectre d'action. Elles sont actives sur une grande variété de champignons filamenteux et levuriformes, dont les levures du genre *Candida*.

En termes d'efficacité clinique, les polyènes semblent présenter un taux de rétablissement inférieur, autour 75-80% pour la Nystatine ²⁹.

Le médicament à base d'amphotérine B possédant une AMM dans le traitement des mycoses vaginales est la spécialité Fungisone® tandis que ceux à base de nystatine sont les spécialités Polygynax® capsule vaginale, Tergynan® comprimé vaginal, Mycostatine® suspension buvable ⁷⁶.

Ces spécialités ne sont pas utilisées en première intention. Elles sont préférées dans le cas de candidoses compliquées ou mixtes ⁶⁰.

6.2.2 Les antiseptiques

Les antiseptiques constituent un traitement local d'appoint des infections vulvo-vaginales. En cas de candidose, ils vont éliminer les souches de *Candida* mais leur action n'étant, ni ciblée, ni spécifique, ils vont également détruire la flore saprophyte vaginale.

Aujourd'hui, au sein de cette classe, on retrouve deux médicaments possédant une AMM dans le traitement des vaginites à *Candida* : les spécialités Betadine 10% solution vaginale et Bétadine 250mg ovule vaginal

L'utilisation d'antiseptique n'est plus recommandée et présente un rapport bénéfice/ risque inférieur aux spécialités antifongiques. Ces spécialités possèdent un SMR considéré par la HAS comme insuffisant ⁷⁷. A partir de ce constat, la spécialité Betadine 10% solution vaginale a été retirée de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques ^{78,78}.

Note : autre inconvénient, ils sont à utiliser avec précaution pendant la grossesse en raison du risque de saturation de la thyroïde fœtale.

⁷⁷ HAS. Commission de la transparence Bétadine 15 Avril 2015. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10962 BETADINE PIS INS EI REEV Avis2 CT10962&14152&14156.pdf> (Consulté en 05/2015)

⁷⁸ Arrêté du 4 juin 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. JORF n°0131 du 9 juin 2015 p 9484

6.2.3 L'acide borique

L'acide borique possède des propriétés désinfectantes et antifongiques. Bien que la littérature confère à cette molécule une efficacité clinique réelle, en particulier lors de candidose non-*albicans*, aucun médicament à base d'acide borique ne possède d'AMM en France dans le traitement des vaginites à *Candida*. Les traitements à base d'acide borique utilisés sont des préparations hospitalières ou magistrales.

6.3 Les produits restaurant la flore vaginale

6.3.1 Définition

Les probiotiques sont définis par l'OMS comme « *des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte* »⁷⁹. Dans le cas des mycoses vaginales, le micro-organisme en question est le lactobacille dont le rôle prépondérant dans l'homéostasie vaginale est désormais établi.

A côté des probiotiques on retrouve la catégorie des prébiotiques qui sont des éléments nutritifs pour les lactobacilles administrés afin de favoriser leur développement ⁷³.

6.3.2 Mécanisme d'action et intérêt thérapeutique

Les probiotiques et les prébiotiques trouvent leur justification thérapeutique principalement en cas de mycose vaginale récidivante grâce à leurs actions positives sur le repeuplement et le rétablissement d'un environnement vaginal sain ⁷³.

De ce fait, leur utilisation peut intervenir en relais d'un traitement antifongique car, comme vu précédemment, si les traitements antifongiques permettent une éradication du *Candida*, ils n'ont aucune action sur la flore vaginale. En post traitement antimycosique, la flore vaginale est altérée. La prise de probiotique va permettre un retour à une flore fournie en lactobacilles et protectrice, permettant de prévenir la recolonisation par le *Candida* ⁷³.

Chez les personnes atteintes de forme chronique, les probiotiques peuvent être utilisés lors de situations à risques, comme la période des menstruations ou à la suite d'une antibiothérapie ⁷³.

La preuve d'un bénéfice thérapeutique de la prise de pré-probiotique ne fait pas aujourd'hui l'objet d'un consensus. Les études réalisées ont des résultats hétérogènes : certaines mettent en évidence un bénéfice, alors que d'autres concluent à l'absence de bénéfices significatifs.

⁷⁹ OMS. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes 2001. Disponible sur : <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf> (Consulté en 03/2015)

Par bénéfiques, on entend l'absence d'épisodes de récurrence, l'allongement de la période entre deux épisodes ou bien la réduction des symptômes ^{24,68,73,80,81}.

Malgré un certain manque de preuves scientifiques ces produits ont l'avantage d'être très bien tolérés. Ils sont, à ce titre, considérés comme GRAS : « Generally recognized to be Safe »⁷³.

6.3.3 Produits disponibles

Parmi les produits disponibles on retrouve des spécialités à prendre par voie orale ou par voie vaginale.

⁸⁰ De Seta F et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study.2014;182:136-9

⁸¹ Petricevic L, Witt A. The role of Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. BJOG. 2008;115(11):1369-74

Tableau VII : Les principales spécialités à base de probiotique (d'après Vidal 2015 ⁷⁶)

PRODUIT - LABORATOIRE	Souches de lactobacilles	Voie d'administration	Type	Statut réglementaire
TROPHIGIL - BESINS INTERNATIONAL	Lactobacillus casei	Voie vaginale	Probiotiques + Estriol + Progestérone	Médicament
HYDRALIN FLORA - BAYER HEALTHCARE	Lactobacillus Plantarum	Voie vaginale	Probiotiques	Dispositif Médical
FLORGYNAL TAMPON PROBIOTIQUE - IPRAD	Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus gasseri Lactobacillus fermentum	Voie vaginale (tampon imprégnée)	Probiotiques	Dispositif Médical
GYNOPHILUS - BESINS INTERNATIONAL	Lactobacillus casei Lactobacillus rhamnosus	Voie vaginale	Probiotiques + Prébiotiques	Dispositif Médical
MEDIGYNE - IPRAD	Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus gasseri	Voie vaginale	Probiotiques	Dispositif Médical
BACTIGYN - CCD	Lactobacillus crispatus, Lactobacillus reuteri Lactobacillus rhamnosus	Voie vaginale	Probiotiques + Prébiotiques	Dispositif Médical
GELIOFIL - EFFIK	X Acide lactique, glycogène,	Voie vaginale	Prébiotiques	Dispositif Médical
PREVEGYNE - TEVA	X Acide ascorbique	Voie vaginale	Prébiotiques	Dispositif Médical
FEMIBION® FLORE INTIME - MERCK	Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus reuteri	Voie orale	Probiotiques	Complément Alimentaire
LACTIBIANE CND - PILEJE	Lactobacillus helveticus	Voie orale	Probiotiques	Complément Alimentaire
OROGYN - CCD	Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus crispatus	Voie orale	Probiotiques	Complément Alimentaire

En termes d'efficacité, aucune différence n'a pour le moment été mise évidence entre les formes orale et vaginale. Les produits par voie orale doivent, logiquement (de part dégradation digestive) et conformément à leur réglementation, contenir un plus grand nombre de souches de lactobacilles : supérieur à 10^9 UFC, contre autour de 10^8 UFC pour les spécialités locales ⁸². Il en est de même pour les souches de lactobacilles utilisées : aucune supériorité n'a été démontrée. Les souches sont sélectionnées pour leur bonne capacité d'adhérence, leur capacité à produire du peroxyde d'hydrogène et autres substances anti-pathogènes ²⁴.

Faute de preuves scientifiques robustes, les probiotiques ne font pas partie des recommandations de prise en charge des mycoses vaginales récidivantes (en tout cas à l'heure actuelle). Ce sont néanmoins des produits qui peuvent être conseillés légitimement en officine car pouvant apporter un certain bénéfice thérapeutique aux patientes.

Note : La prise de probiotiques a démontré un intérêt thérapeutique encore plus important dans le traitement de la vaginose bactérienne. Certains auteurs considèrent même cette classe comme une alternative crédible aux antibiotiques, en particulier en cas de forme récidivante ²⁴. Les souches de lactobacilles utilisées pour la mycose vaginale et la vaginose bactérienne sont les mêmes.

6.4 Les produits d'hygiène intime

Sous le terme hygiène intime est sous-entendu le nettoyage des zones externes, à savoir la région vulvaire, voire celle du vestibule. Les lavements ou douches vaginales sont des pratiques beaucoup plus invasives et sont à proscrire car traumatisantes pour la flore bactérienne

L'hygiène intime a pour objectif de réduire la contamination de la flore vaginale par des bactéries exogènes pouvant perturber l'écologie vaginale. Elle constitue l'un des conseils d'accompagnement des patientes. En fonction de la situation, certains types de produit sont plus adaptés ^{6,22}.

6.4.1 Usage quotidien

Hors épisode infectieux, la toilette intime peut-être quotidienne voire biquotidienne et réalisée à l'aide un savon neutre ou légèrement acide, respectant le pH physiologique. L'utilisation de produits à pH trop basique risque d'altérer le biofilm hydrolipidique de l'épithélium vulvaire, alors que les produits à pH trop acide risquent d'être agressifs et irritants ^{6,83}.

⁸² EFSA. Health claims related to a combination of bacterial strains (further assessment). Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/search/doc/2855.pdf> (Consulté en O6/2015)

⁸³ Patil S, Pawaskar R, Gupte P. Vulvovaginal hygiene and care. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. 2009;30(2):130

6.4.2 Usage post-mycose

En cas d'infection à *Candida*, une toilette quotidienne, voire biquotidienne, réalisée avec un savon à pH neutre ou légèrement basique est recommandée. Comme vu précédemment, le champignon *Candida* apprécie un environnement acide. Utiliser un produit d'hygiène à pH élevé permet de créer un milieu non propice au développement du *Candida*.

Les savons à pH acide sont en revanche à éviter, au risque d'exacerber le prurit et l'érythème vulvaire ⁶.

En général, l'utilisation d'un produit à pH plus élevé sera préconisée sur une courte durée : une à deux semaines.

Outre le bénéfice du nettoyage, une hygiène intime apporte un confort à la femme et peut également réduire l'intensité des symptômes et tout particulièrement le prurit et les brûlures ⁸⁴.

⁸⁴ Siboulet A., Bohbot J.M. - Étude comparative Gyn-Hydralin® - Placebo: prurit génital. Gyn Obs 1999;398:1-15

La mycose vulvo-vaginale est actuellement une pathologie bien connue de la médecine : le pathogène est identifié, la symptomatologie clinique est suffisamment identifiable par un professionnel de santé et/ou par une femme informée, les facteurs de risques ont été mis en évidence et les traitements médicamenteux (antifongiques) présentent un très bon rapport bénéfice / risque. Sur la base de ces arguments, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé a décidé d'inscrire en 2008 sur la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en prescription médicale facultative, la pathologie « mycoses vulvo-vaginales »⁸⁵. En conséquence, les médicaments présentant cette indication peuvent être éligibles aux règles de dispensation de la prescription médicale facultative. Plus récemment en 2015, l'ANSM a émis un avis favorable quant à l'inscription de spécialités de la classe des azolés (MYCOHYDRALIN 200mg et MYCOHYDRALIN 1%) à la liste des médicaments de disponibles en libre accès dans l'officine⁸⁶. Ces décisions ont fait basculer la mycose vaginale dans l'univers de l'automédication et de la promotion auprès du grand public.

Cette décision ne s'applique pas aux autres vaginites (vaginose bactérienne, vaginite à *Trichomonas*) car elles ne satisfont pas certains des critères d'éligibilité à l'automédication. L'absence de prise en charge de ces infections présente des risques sérieux pour les femmes atteintes (prématurité en cas de grossesse, infection vaginale haute, transmission de l'infection...). De plus, le traitement de première intention de ces pathologies (le métronidazole) est un antibiotique et antiparasitaire. Cette molécule est efficace mais son utilisation dans des conditions d'automédication, donc sans contrôle médical strict, expose à une mauvaise utilisation (mauvaise posologie, surutilisation, mésusage) pouvant être à l'origine l'apparition de résistance.

Désormais tous les volets de la prise en charge de la mycose vaginale aiguë et chronique (règles d'hygiène intime, traitement et prévention du risque de récurrence) sont désormais couverts par des produits disponibles directement en pharmacie. Du point de vue de la réglementation, on observe le regroupement dans une même sphère thérapeutique de 4 statuts de produits différents (médicament, cosmétique, dispositif médical, complément alimentaire) aux règlements et aux usages bien distincts.

Après avoir défini le cadre réglementaire des produits concernés, nous nous appuyerons notamment sur une étude de cas : la gamme multi-statut HYDRALIN® du laboratoire BAYER HEALTHCARE. Cette étude de cas permettra d'étayer la stratégie de communication et de positionnement produits développée par un laboratoire pharmaceutique pour répondre à un besoin identifié : la prise en charge de manière autonome de la mycose vulvo-vaginale.

⁸⁵ Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Libre accès à certains médicaments devant le comptoir Mardi 1er juillet 2008. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_Librea_accès_medicaments.pdf (Consulté en 06/2015)

⁸⁶ ANSM. GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative – N° 2014-06. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8868113d14ab0e486150680a642c8b53.pdf (Consulté en 07/2015)

Chapitre 3 : Différents statuts de produits au sein d'une gamme ombrelle : définitions, réglementations et étude de cas : la gamme HYDRALIN ®

1. Généralités réglementaires

1.1 Définitions, classifications, exigences de commercialisation

1.1.1 Un statut réglementaire

Le terme « statut » est un terme juridique. Un statut comprend une définition qui détermine le concept et un ensemble de règles qui lui sont applicables, également appelé « régime ».

En droit français, on utilise un concept général pour désigner les catégories de produits ayant trait à la santé : c'est le concept de « produits de santé ».

Ce concept a été créé par la loi du 1er juillet 1998 qui a institué l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), rebaptisée en 2013, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ce concept sert à déterminer l'ensemble des produits à finalité sanitaire qui tombent sous le contrôle de l'ANSM

On retrouve la liste exhaustive des différentes catégories des produits de santé, accompagnés de leur définition, dans le Code de la Santé Publique (CSP).

Pour résumer, un produit de consommation est défini comme produit de santé s'il a une finalité sanitaire. Il est ensuite qualifié. Le statut réglementaire répond à une définition précise et est encadré par un ensemble de textes obligatoires qui définissent les exigences à respecter pour être autorisé à commercialiser un produit en France.

Aujourd'hui, les statuts réglementaires qui regroupent la majeure partie des produits destinés à la santé sont : le médicament, le dispositif médical (DM), le dispositif médical de diagnostic In-Vitro (DMDIV), et le complément alimentaire.

Note : Outre les statuts réglementaires définis au sein du CSP, une nouvelle notion est apparue : « le produit frontière ». Il correspond à une catégorie de produits, non connus de notre droit. C'est-à-dire qu'ils sont à la frontière de plusieurs définitions, sans pour autant pouvoir être à même de cumuler ces différents statuts. Néanmoins, la notion de produit frontière n'est pas un statut réglementaire. A ce jour, il n'est donc pas réglementé. Pour être commercialisé, il doit avoir le statut le plus approprié et respecter alors les exigences requises. Les autorités compétentes possèdent par ailleurs un droit de requalification, c'est-à-dire de contraindre l'entreprise commercialisant un produit de santé à changer de statut réglementaire si la présentation et la fonction de ce produit ne respectent pas la définition du statut ou la réglementation auxquelles il est rattaché. En conséquence, le régime applicable pour la commercialisation se verra lui aussi modifié.

1.1.2 Le médicament

Aux termes de l'article L.5111-1 du CSP, on entend par médicament ⁸⁷ :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »

L'une des conditions majeures devant être appliquée est définie par l'article L.5121-8 du CSP ⁸⁸ :

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [...]. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen [...]

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans et peut ensuite être renouvelée, le cas échéant, sans limitation de durée, dans des conditions fixées par un décret en Conseil d'Etat, sauf si l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé décide de procéder à un renouvellement quinquennal, sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques...

Une AMM est une décision d'octroi, délivrée par une autorité de santé, qui autorise la mise sur le marché d'un médicament au sein de la Communauté européenne ou d'un territoire national (selon la procédure engagée). Cette autorisation de mise sur le marché est délivrée, après évaluation de l'ensemble des pièces du dossier d'AMM listées par R. 5121-25 du CSP⁸⁹

⁸⁷ Article L.5111-1 du Code de Santé Publique

⁸⁸ Article L.5121-8 du Code de Santé Publique

⁸⁹ Article R. 5121-25 du Code de Santé Publique

pour une durée de cinq ans, puis pour une durée illimitée si le produit en question présente un profil de sécurité acceptable et un bénéfice thérapeutique avéré.

Note : L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et des annexes suivantes qui sont les informations à destination des utilisateurs dont l'importance en matière de promotion sera abordée dans la deuxième partie de ce chapitre ⁹⁰.

- L'annexe I : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- L'annexe II et L'annexe IIIa : l'étiquetage,
- L'annexe IIIb : la notice ou information du patient

1.1.2.1 Classification du médicament

Les médicaments peuvent être classés de trois manières : selon le mode de fixation du prix, selon leur prise en charge par l'Assurance Maladie et enfin selon le mode de délivrance. Ces deux classifications conditionnent les différences en matière de publicité qui seront explicitées ci-après.

- Selon le mode de fixation du prix

Les médicaments peuvent avoir un prix libre ou réglementé. Dans le premier cas, c'est la loi du marché qui s'impose. Le second cas concerne les médicaments pris en charge par les organismes de protection sociale.

- Selon la prise en charge de l'Assurance Maladie

La classification selon la prise en charge de l'Assurance Maladie définit si le médicament pourra être remboursable ou non. La Haute Autorité de Santé (HAS), organisme public d'expertise scientifique et médicale, indépendant de l'Etat, de l'Assurance Maladie et de l'industrie pharmaceutique va évaluer l'utilité médicale des médicaments et émettre un avis au sein d'un document officiel et public appelé Avis de la Commission de la Transparence. Sur la base de ce document, l'autorité compétente décidera du remboursement ou non et du pourcentage de prise en charge.

Note : Cette évaluation se fait uniquement sur la demande des laboratoires.

⁹⁰ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis au demandeur.2014 Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf (Consulté en 05/2015)

L'HAS évalue l'utilité médicale au moyen du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :

- Le SMR est, tel que défini au sein de l'article R. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale, une appréciation qui prend « [...] *en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique [...].* »

La Commission de la Transparence attribue à chaque médicament un niveau de SMR : « insuffisant », « faible », « modéré », « important » voire « majeur » pour certaines molécules ayant prouvé un effet bénéfique sur la mortalité ⁹⁰.

Un médicament dont le SMR est jugé « insuffisant » ne pourra pas être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. Il ne sera donc pas remboursable. Par contre, un médicament dont le SMR est jugé « faible », « modéré », « important » ou « majeur » pourra être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. La Commission de la Transparence attribue alors un taux de remboursement (15%, 30%, 65% ou 100%) en fonction du niveau de SMR attribué. Cette décision est prise par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

- L'HAS apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament en le comparant aux différentes méthodes thérapeutiques disponibles, y compris non médicamenteuses (comme les méthodes chirurgicales ou les dispositifs médicaux). Elle est évaluée sur une échelle à 5 points : I : majeur, II : importante, III : modeste, IV : mineure, V : absence d'amélioration.

Cette évaluation permet de fixer le prix du médicament. En effet, une fois rendu, l'avis de la Commission de la Transparence est transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui décide du prix du médicament. Tel que spécifié au sein de l'article L.162-164 du Code de la Sécurité Sociale ⁹¹: « [...] *La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apporté par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament [...].* »

Afin de limiter le coût de leur prise en charge par l'Assurance Maladie, le prix des médicaments remboursables est réglementé et fixé, par opposition aux médicaments non

⁹⁰ Article R. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale

⁹¹ Article L.162-164 du Code de la Sécurité Sociale

remboursables dont le prix est, lui, libre ⁹². Ne pas oublier le cas des médicaments d'exception qui sont soumis à des dispositions particulières de prescription et de délivrance dans le but de réguler les dépenses de santé.

- Selon le mode de délivrance

La classification selon le mode de délivrance s'appuie sur la toxicité potentielle du médicament et la nécessité, ou non, que l'utilisation soit encadrée par une ordonnance médicale. On retrouve deux classes de médicaments : le médicament de Prescription Médicale Obligatoire (PMO) et le médicament de Prescription Médicale Facultative (PMF).

- Les médicaments de PMO

En raison de la toxicité avérée importante relative à leurs caractéristiques (principe actif, effet indésirables etc...) et/ou aux circonstances d'utilisation (ex : pathologie nécessitant un suivi médical) les médicaments de PMO sont inscrits sur des listes spécifiques, appelées la liste I et liste II⁹³ (définies par l'article L.5132-6 du CSP) voire sur la liste des stupéfiants⁹⁴(définie par l'article L.5132-1 du CSP) ⁹⁵. La dispensation de ces spécialités par le pharmacien ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance.

Les médicaments de PMO sont également appelés « médicaments éthiques », « médicaments listés » ou « médicament Rx ».

Note : Les médicaments de PMO sont remboursables ou non remboursables.

- Les médicaments de PMF

A l'inverse des médicaments de PMO, les médicaments de PMF sont des médicaments dont « *la toxicité est jugée modérée, y compris en cas de surdosage et d'emploi prolongé. Leur emploi ne nécessite pas, a priori, un avis médical* »⁹⁶.

D'un point de vue juridique, les médicaments de PMF sont ceux qui ne répondent pas aux critères énumérés pour les médicaments de PMO, c'est-à-dire qu'ils représentent, par défaut, toutes les spécialités ne présentant pas les critères d'inscription des listes I, II, listes des stupéfiants.

⁹² INSEE. Les prix des médicaments de 2000 à 2010. Disponible sur : <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1408/ip1408.pdf> (Consulté en 07/2015)

⁹³ Article L.5132-6 du Code de Santé Publique

⁹⁴ Article L.5132-1 du Code de Santé Publique

⁹⁵ Article R5122.77 du Code de Santé Publique

⁹⁶ Coulomb A, Baumelou A. Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution - Marché, comportements, positions des acteurs » 2007. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000030.pdf> (Consulté en 05/2015)

Il existe deux cas de figure concernant les médicaments de PMF.

Le premier cas concerne ceux inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Dans ce cas, on parlera de « médicament semi-éthiques ». Il ne sera remboursé par la Sécurité sociale au patient qui en fait la demande que s'il a fait l'objet d'une prescription. En l'absence de prescription, il reste accessible directement au patient mais il ne sera pas remboursé

Le second concerne les médicaments qui ne sont pas inscrits sur la liste des médicaments remboursables. On parlera alors de médicament « d'automédication pure ». Ils ne seront jamais remboursés même s'ils font l'objet d'une prescription.

Certains de ces médicaments peuvent, en outre, être éligibles au libre accès. Ils constituent la « médication familiale » ; on parlera aussi de « médicaments OTC ». C'est-à-dire qu'ils peuvent être disposés dans l'officine devant le comptoir, dans un espace réservé, clairement identifié et situé à proximité immédiate du comptoir et à accompagnés d'une information appropriée sous la forme d'une brochure. L'inscription à cette liste se fait sur la demande du laboratoire. Dans son dossier de demande, le laboratoire doit démontrer que sa spécialité satisfait des critères d'efficacité de sécurité d'utilisation mais aussi de compréhension par le patient. A ce titre, des adaptations ou des modifications de la notice peuvent être demandées afin d'accompagner au maximum le patient dans sa prise en charge autonome.

L'ANSM publie et met à jour régulièrement la liste exhaustive des médicaments disponibles en libre accès .Cette liste s'accompagne des pathologies pour lesquelles des médicaments de libre accès sont disponibles ⁹⁷.

Les conditions de promotion de ces différents types de médicaments : PMO, PMF RX, sont différentes selon les cas et seront traitées ci-après.

Note : l'appartenance aux listes citées tout au long de ce chapitre évolue continuellement. Les autorités ANSM, HAS peuvent, par exemple, décider d'inscrire ou de retirer un médicament de la liste des spécialités remboursables. Les laboratoires peuvent également procéder à des demandes de délistage, appelé « le switch » c'est-à-dire le passage d'un statut de PMO à un statut de PMF qui offre plus de liberté en matière de promotion.

⁹⁷ Site internet n°5 : Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0) (Consulté en 05/2015)

Tableau VIII : Différences médicament de PMO versus médicament de PMF

	Médicament de PMO		Médicament de PMF	
	Médicament éthique ou « Rx »		Médicament semi-éthique	Médicament d'automédication pure
Autres noms				
Inscription sur la Liste des substances vénéneuses	Oui	Oui	Non	Non
Inscription sur la liste des Produits remboursables	Oui	Non	Oui	Non
Remboursement	Oui	Non	Oui si prescrit Non si non prescrit	Non
Disponible en Libre accès	Non	Non	Non	Oui après approbation de l'ANSM de la demande du laboratoire
Publicité après obtention d'un visa	Professionnels de santé	Professionnels de santé	Professionnels de santé	Professionnels de santé + Grand Public

1.1.3 Le dispositif médical (DM)

Aux termes des articles L5211-1 et R5211-1 du CSP, on entend par dispositif médical ⁹⁸:

« tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »*

⁹⁸ Article L5211-1 du Code de Santé Publique

Les DM se distinguent des médicaments par leur mode d'action principal, qui n'est ni pharmacologique, ni immunologique ni métabolique. Ils peuvent néanmoins être associés à une substance médicamenteuse, à condition que son action exercée soit accessoire. Exemple : un stent coronarien imprégné d'un agent anticoagulant.

A l'instar des médicaments, il existe plusieurs classes de DM. L'annexe IX de la directive 93/42 définit les critères de classification des DM en 4 classes : classe I, classe IIa, classe IIb et la classe III en fonction du caractère invasif, de la durée d'exposition du patient et de la localisation anatomique. Cette classification a pour vocation de déterminer le niveau de contrôle avant mise sur le marché. Le DM de classe I fera l'objet d'un niveau de surveillance et de contrôle moins élevé qu'un DM de classe III ⁹⁹.

La MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 June 2010 est un guideline européen qui permet aux laboratoires souhaitant commercialiser un DM (défini sous le nom de « Fabricant ») de déterminer la classe de son dispositif selon un algorithme de questions (cf Annexe 1).

Quelle que soit la classe, tout dispositif médical mis sur le marché européen doit obtenir au préalable la certification ou marquage CE. Le marquage CE atteste de la conformité du produit aux exigences essentielles de performance et de sécurité qui lui sont applicables et de la certification de conformité du fabricant aux directives applicables ⁹⁹.

Note : les exigences essentielles à satisfaire sont les mêmes pour tous les DM, mais la certification de conformité à ces exigences est proportionnelle à la classe du DM et implique un organisme notifié (sauf pour la classe I).

Figure 9 : Symbole du marquage CE



Une fois le dossier évalué par l'organisme notifié si nécessaire, le fabricant peut apposer le marquage CE sur son produit et le commercialiser sur le territoire de l'UE. En France, une déclaration à l'ANSM lors de sa première mise sur le marché est requise. Les fabricants font l'objet annuellement d'un audit de certification réalisé par un organisme certifié afin de s'assurer du respect des exigences essentielles ⁹⁹.

⁹⁹ ANSM. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations Septembre 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf (Consulté en 04/2015)

Note : L'organisme notifié au cours de son évaluation vérifie les informations de la notice ainsi que les informations de l'emballage et de l'étiquetage et peut le cas échéant demander des modifications.

En parallèle des DM classiques, on retrouve les DM de Diagnostic In-Vitro (DM DIV). Bien que répondant à la définition des DM, il a été décidé en 1998 de réglementer ce catégorie de produits de manière spécifique au niveau européen. Au regard de la directive européenne 98/79/CE amendée, on entend par dispositif médical de diagnostic in vitro ⁹⁹:

« tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information : concernant un état physiologique ou pathologique ou concernant une anomalie congénitale ou permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou permettant de contrôler des mesures thérapeutiques.

1.1.4 Le complément alimentaire

Au terme de l'article 2 du décret n° 2006-352 relatif aux compléments alimentaires et de la directive 2002/46/CE modifiée, on entend par complément alimentaire ¹⁰⁰ :

« les 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.

L'article 4 de ce même décret stipule que *« seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires :*

- *Les nutriments et les substances à but nutritionnel ou physiologique définis aux 2° et 3° de l'article 2, dans les conditions prévues aux articles 5 et 6 ;*
- *Les plantes et les préparations de plantes définies au 4° de l'article 2 dans les conditions prévues à l'article 7 ;*
- *Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle au sens du règlement du 27 janvier 1997 susvisé, ou autorisés conformément à ce règlement ;*

¹⁰⁰ Décret n° 2011-329 du 25 mars 2011 modifiant le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023762197> (Consulté en 06/2015)

- *Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine dans les conditions prévues par les décrets du 18 septembre 1989, du 11 avril 1991 et du 31 juillet 2001 susvisés*

Jusqu'au début des années 2000, les compléments alimentaires bénéficiaient d'une réglementation permissive. Avec l'augmentation du nombre des produits de ce type, des bénéfices communiqués pas toujours avérés et des compositions très hétérogènes, les autorités françaises et européennes (comme l'ANSES et l'EFSA) ont édifié un cadre législatif commun à tous les Etats membres, afin de renforcer la protection et l'information des consommateurs et de réguler les pratiques commerciales.

Désormais des listes positives énumèrent les ingrédients qui peuvent entrer dans leur composition ¹⁰¹.

La mise sur le marché d'un complément alimentaire reste simple comparée aux médicaments et au dispositif médical. En effet, seule une notification de commercialisation accompagnée des informations générales suivantes doit être envoyée au préalable (2 mois avant commercialisation) à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes):

- Identification du fabricant ou de l'importateur;
- Modèle de l'étiquetage utilisé pour ce produit
- Documents et informations permettant d'attester que la substance à but nutritionnel ou physiologique, la plante ou la préparation de plantes, ou le produit, sont légalement fabriqués ou commercialisés dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen
- Présentation par le déclarant de toutes les données en sa possession utiles à l'appréciation de la substance à but nutritionnel ou physiologique, de la plante ou préparation de plante, ou du produit

Le silence de la DGCCRF dans un délai de deux mois à compter de la réception du dossier vaut autorisation de mise sur le marché. De nombreux produits bénéficient d'autorisations tacites à ce titre ¹⁰⁰.

¹⁰¹ Site internet n°6. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Securite/Produits-alimentaires/Complements-alimentaires> (Consulté en 05/2015)

1.1.5 Le cosmétique

Au terme de l'article 2 du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques on entend par cosmétique¹⁰² :

« toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Un produit cosmétique ne peut pas être présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, le produit relevant dans ce cas de la définition du médicament par présentation au sens de l'article L. 5111-1 du CSP¹⁰³.

Les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés ou implantés dans l'organisme ne sont pas des produits cosmétiques même s'ils revendiquent une action notamment sur la peau, les dents, la muqueuse buccale et/ou les phanères (cheveux, ongles)¹⁰³.

Les produits cosmétiques bénéficient de conditions de commercialisation spécifiques. S'ils ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché, ils sont soumis à la tenue d'un Dossier d'Information sur le Produit (DIP). La personne responsable doit notifier, électroniquement au moyen du portail européen des cosmétiques, à la Commission européenne un certain nombre d'informations sur le produit :

- la catégorie du produit cosmétique et son ou ses nom(s) commercial(aux) complet(s)
- le nom et l'adresse de la personne responsable (physique ou morale) où le Dossier d'Information sur le Produit (DIP) est tenu à disposition des autorités compétentes
- le pays d'origine si le produit est importé
- l'Etat membre dans lequel le produit doit être mis sur le marché
- les coordonnées d'une personne physique à contacter en cas de nécessité
- en cas de présence de substances sous forme de nanomatériaux, leur identification et les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles
- le nom et le numéro CAS ou CE des substances CMR de catégorie 1A ou 1B
- la formulation cadre
- La personne responsable doit en outre communiquer :
- l'étiquetage original
- la photographie de l'emballage si elle est lisible.

Si l'une de ces informations change, la personne responsable fournit sans délai une mise à jour¹⁰³.

¹⁰² Règlement n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Disponible sur : <http://www.eurosafe.fr/vars/fichiers/reglement-12232009.pdf> (Consulté en 05/2015)

¹⁰³ ANSM. Question Réponse Réglementation des produits cosmétique 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/817b1abe1944c781b6629283d11355ac.pdf (Consulté en 04/2015)

Un produit cosmétique ne fait certes pas l'objet d'une évaluation complète mais il est contraint par de nombreuses obligations, pré et post commercialisation, définies par le règlement cosmétique. Ce règlement encadre notamment la composition des produits cosmétiques, la constitution du dossier d'information sur le produit cosmétique (DIP), les règles d'étiquetage sur le récipient et l'emballage, la notification à la Commission européenne, la déclaration d'établissement auprès de l'ANSM et la fabrication selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ¹⁰³.

La « personne responsable » s'engage à respecter l'ensemble de ces obligations et, plus généralement, de l'application du règlement des cosmétiques.

1.1.6 Cas particulier du probiotique

Le préfixe « pro » signifie « pour » et suffixe « -biotique » signifie la vie. « Probiotique » signifie donc « pour la vie ». Un probiotique désigne un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ⁷⁹.

Le probiotique n'est pas un produit de santé en tant que tel défini dans le CSP. Son statut réglementaire sera déterminé en fonction de son mécanisme d'action, de son mode d'administration et des allégations revendiquées. Considérant ces points, il sera classé dans l'un des trois statuts (médicament, dispositif médical, complément alimentaire) et il devra par conséquent satisfaire la réglementation et les exigences applicables au statut décidé. De plus, la souche probiotique doit être clairement identifiable au moyen de la classification du micro-organisme : le genre, l'espèce, parfois la sous espèce, et l'identité de la souche.

1.1.7 L'automédication

Il n'existe aucune définition de l'automédication dans le CSP puisqu'il ne s'agit pas d'un traitement mais d'un comportement. Néanmoins, voici quelques définitions qui permettent de définir cette notion ¹⁰⁴ :

- Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « Elle consiste pour les individus à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées ».
- Selon le Conseil de l'Ordre des Médecins « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ¹⁰⁵. ».

¹⁰⁴ Site internet n°7. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (Consulté en 04/2015)

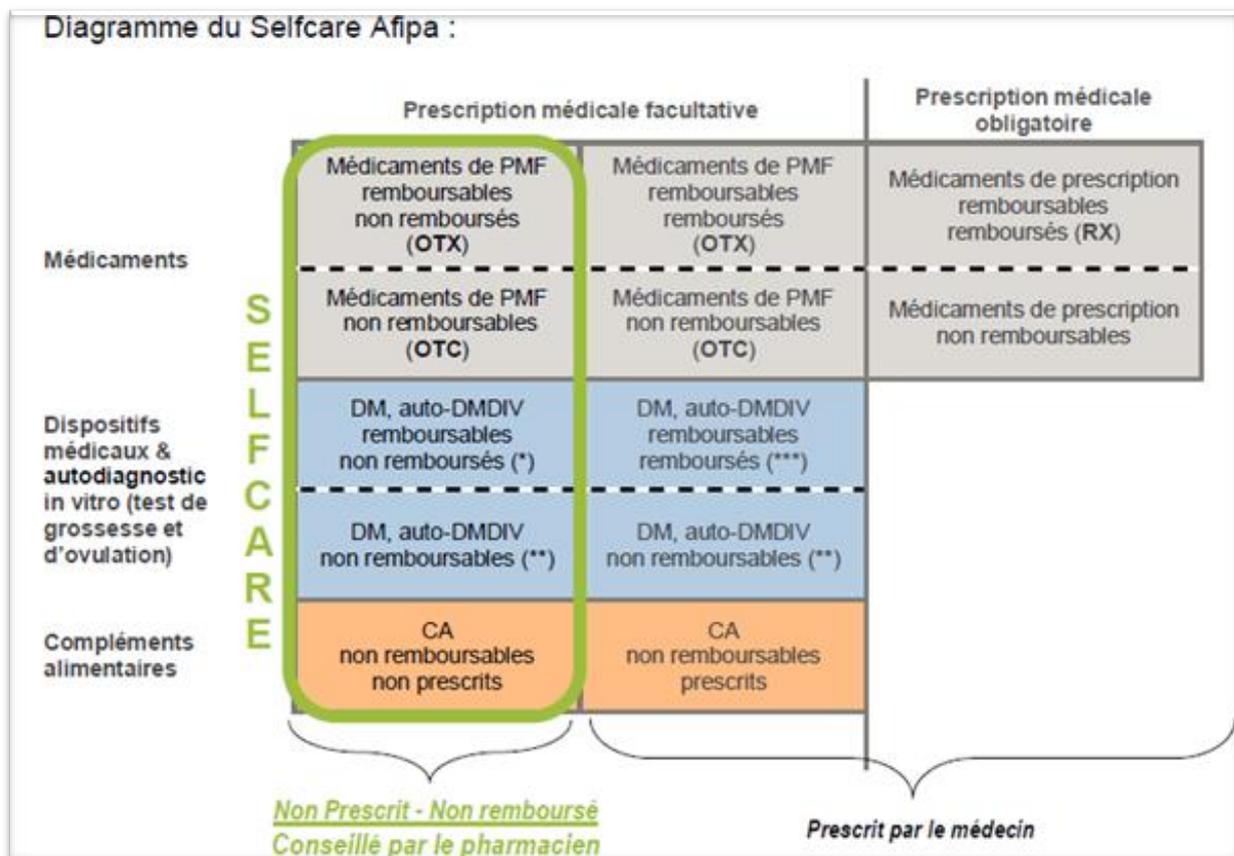
¹⁰⁵ Pouillard J. L'automédication, Rapport adopté lors de la session du Conseil National de l'Ordre des Médecins de février 2001. Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/automedication.pdf> (Consulté en 04/2015)

- Selon l'AFIPA (Association Française de l'Industrie Pharmaceutique Pour une Automédication responsable) : « le selfcare [notion plus globale tiré de l'anglais]. correspond à la prise en charge et la gestion de sa santé et de son bien-être par l'individu lui-même. De manière générale, le selfcare désigne un comportement et un mode de vie incluant différentes composantes comme la prévention, l'hygiène alimentaire ou encore l'éducation physique. L'automédication responsable est également un des aspects du selfcare » ¹⁰⁴.

Peuvent figurer parmi les produits de santé de l'automédication :

- Les médicaments d'automédication également appelés médicaments de médication familiale par l'ANSM
- Les dispositifs médicaux (DM) / Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)
- Les compléments alimentaires

Figure 10 : Représentation du champ du « selfcare » selon l'AFIPA (d'après le site internet n°7¹⁰⁴)



1.2 La promotion des produits de santé

1.2.1 Cadre de la promotion des produits de santé

Tous les produits de santé sont soumis aux dispositions du Code de la consommation. Ce dernier précise par l'article L212-1 ce qui suit¹⁰⁶ :

« Dès la première mise sur le marché, les produits doivent répondre aux prescriptions en vigueur relatives à la sécurité et à la santé des personnes, à la loyauté des transactions commerciales et à la protection des consommateurs. »

Le responsable de la première mise sur le marché d'un produit est donc tenu de vérifier que celui-ci est conforme aux prescriptions en vigueur. »

Cet article met la priorité sur la sécurité des consommateurs mais il précise également une notion importante : l'obligation de conformité par rapport à un référentiel défini. Dans le cas des produits de santé, le référentiel sera déterminé par le statut réglementaire du produit.

¹⁰⁶ Article L212-1 du Code de la consommation

En termes de promotion des produits de santé, une nouvelle fois ce sont les Code de la consommation et CSP qui sont appliqués. La DGCCRF contrôle les pratiques commerciales trompeuses et l'ANSM veille à ce que les messages promotionnels délivrés aux prescripteurs et au grand public ne soient pas trompeurs et ne présentent pas de danger pour la santé publique. Il s'agit aussi de veiller à ce que les messages présentent les produits de manière objective, dans le respect des référentiels en vigueur, en prenant en compte l'état de la connaissance scientifique et médicale sur le produit et ses effets sur l'Homme ¹⁰⁷.

Concernant les médicaments, les entreprises pharmaceutiques ont l'obligation de se doter d'un service chargé du contrôle de la publicité, placé sous le contrôle du pharmacien responsable, qui s'assure du respect des dispositions du CSP encadrant la publicité des médicaments et ,notamment, de la validité scientifique des informations diffusées. Ainsi, au sein de l'entreprise pharmaceutique, c'est le pharmacien responsable qui est le garant de l'information concernant le médicament, ainsi que de la promotion ¹⁰⁸.

1.2.2 La promotion institutionnelle

Avant d'étudier les différentes règles applicables à la promotion des produits de santé, statut par statut, il est approprié d'aborder un type de communication dont le but premier est la promotion d'une entreprise. On parle alors de « promotion institutionnelle » ou « publicité institutionnelle ».

La publicité institutionnelle doit répondre aux exigences du Code de la consommation et également à l'article R.5124-67 du CSP ¹⁰⁹. L'information institutionnelle visant une pathologie doit revêtir un caractère scientifique, technique ou financier et ne pas avoir pour objet la promotion d'un médicament. Elle ne peut mentionner les médicaments de l'entreprise ainsi que ses perspectives et domaines de recherche et développement, qu'à la condition que cette mention n'ait pas un caractère promotionnel mais informatif. Pourront être mentionnés : le nom de spécialité, la dénomination commune internationale, la classe thérapeutique.

Toute autre information relative à un médicament, comme l'indication thérapeutique, la posologie, le mode d'administration, les contre-indications, la tolérance, les effets indésirables des médicaments, les photos des formes galéniques, des conditionnements sont considérés de nature promotionnelle ¹¹⁰.

¹⁰⁷ HAS. Description de la régulation de la promotion des produits de santé en France. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/description_de_la_regulation_de_la_promotion_des_produits_de_sante_-_2013.pdf (Consulté en 05/2015)

¹⁰⁸ Article R. 5122-2 du Code de Santé Publique

¹⁰⁹ Article R.5124-67 Code de Santé Publique

¹¹⁰ Site internet n°8. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0) (Consulté en 05/2015)

1.2.3 Cas du médicament

Selon l'article L. 5122-1 du CSP, on entend par publicité pour les médicaments à usage humain ¹¹¹:

« toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.

Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

- *la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;*
- *les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;*
- *les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament. »*

Cette définition est complétée par l'article L5122-2 du CSP qui fait écho avec l'Article L212-1 du Code de la consommation :

« La publicité définie à l'article L. 5122-1 ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de Santé

Quelle que soit la cible, professionnels de santé ou grand public, la publicité pour les médicaments est soumise à une autorisation préalable, ou contrôle a priori de l'ANSM. L'autorisation est dénommée « visa de publicité » : visa PM (PM = publicité médicale) ou visa GP (GP = grand public) ¹⁰⁷.

Note : le contrôle a priori des outils promotionnels à destination des professionnels de santé a été instauré en 2012. Auparavant, le contrôle était effectué a posteriori. En cas de publicité non conforme, l'ANSM adressait aux laboratoires une mise en demeure et le document promotionnel devait être retiré.

Les demandes de visas de publicité sont effectuées selon un calendrier déterminé par le Directeur Général de l'ANSM. Ce calendrier est composé de périodes au cours desquelles les laboratoires sont autorisés à envoyer leurs demandes de visa PM et visas GP pour chacun de

¹¹¹ Article L. 5122-1 du Code de la Santé Publique

leurs outils promotionnels. Les demandes de visas sont évaluées dans un délai de 2 mois, à compter du jour suivant la fin de la période de dépôt. L'absence de réponse de l'ANSM à l'issue de ce délai vaut accord tacite ¹⁰⁷.

Les règles de contrôle sont différentes selon que le support publicitaire est à destination des professionnels de santé ¹¹² ou du grand public ¹¹³. Celles-ci sont détaillées sur le site de l'ANSM.

1.2.3.1 Promotion à destination des professionnels de santé

Les supports promotionnels suivants font l'objet d'une demande de visa préalable auprès de l'ANSM : les aides de visite (supports utilisés par le délégué médical et montrés aux professionnels de santé), les annonces presse, les tirés à part et numéros spéciaux, les brochures, les revues-maison, les documents légers d'information, les fiches signalétiques, les diaporamas, les supports audiovisuels (cassette, CD Rom, DVD, clé USB...), les écrans de veille, les posters, les agendas, blocs d'ordonnance, cahier ou fiche d'observations ¹⁰⁷.

Lors de son opération de contrôle l'ANSM applique les règles suivantes :

- Respect des dispositions des articles L. 5122-2 (cf ci-dessus), L.5122-3 (la publicité pour un médicament est interdite lorsque ce médicament fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque) et R5122-8 (liste des éléments minimum requis devant figurer sur un outil promotionnel du CSP ;
- Présentation des études de manière objective ;
- Lorsque l'entreprise utilise dans ses documents promotionnels des résultats d'études postérieures à l'AMM et/ou non pris en compte par la Commission de la transparence, ces études doivent être :
 - méthodologiquement correctes ;
 - publiées dans une revue à comité de lecture ;
 - réalisées dans les conditions d'utilisation du médicament définies par l'AMM et par les autres référentiels existants (avis de la Commission de la transparence, recommandations de bonnes pratiques).
- Utilisation d'une publicité qui met en comparaison des médicaments en identifiant implicitement ou explicitement des médicaments commercialisés par un concurrent uniquement si :
 - elle porte sur des médicaments répondant aux mêmes besoins ou ayant la même visée thérapeutique ;

¹¹² Site internet n°9. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels-de-sante/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels-de-sante/(offset)/3) (Consulté en 06/2015)

¹¹³ Site internet n°10. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/(offset)/4) (Consulté en 06/2015)

- elle compare objectivement une ou plusieurs caractéristiques, essentielles, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces médicaments. Au minimum, doivent figurer les critères d'efficacité et de sécurité d'emploi (éléments du rapport bénéfice/risque).

La promotion à destination des professionnels de santé est soumise à des nombreuses règles qui sont toutes accessibles sur le site de l'ANSM. Ces dernières ont tendance à se durcir pour faire respecter les principe de sécurité de l'article L221-1 du code de la consommation et d'œuvrer au bon usage des médicaments. En témoignent les deux dernières recommandations de l'ANSM : Indication et place dans la stratégie thérapeutique et Présentation des données de sécurité dont l'objectif est de faire respecter les principes suivants ¹¹² :

- La publicité en faveur des médicaments doit être conçue de façon à permettre au destinataire, notamment le prescripteur, d'identifier la population-cible de patients susceptible de bénéficier du traitement. Ainsi, la publicité doit clairement mettre en exergue l'indication thérapeutique de son autorisation de mise sur le marché et préciser toute information nécessaire pour identifier la place du médicament dans la pathologie visée et la stratégie thérapeutique recommandée
- La publicité doit être conçue de façon à fournir au destinataire des informations objectives et suffisamment complètes pour se faire une idée personnelle du profil de sécurité du médicament. Il convient ainsi de veiller à une présentation équilibrée et homogène entre les éléments du rapport bénéfice/risque.

Tous les médicaments, qu'il s'agisse de médicaments de PMO, de PMF, remboursables ou non, peuvent faire l'objet d'une communication médicale à destination des professionnels de santé, à condition de respecter les différentes obligations et que le support promotionnel utilisé possède un visa PM valide. Seule interdiction à la promotion : une réévaluation en cours du rapport bénéfice/risque de la spécialité.

Les autres volets de la promotion des médicaments font également l'objet de règles précises. A titre d'exemple, la visite médicale, en plus d'être encadrée par le CSP, est soumise aux dispositions de la charte de la visite médicale ¹⁰⁷.

1.2.3.2 Promotion à destination du grand public

Les communications à but promotionnel à destination du grand public sont également soumises à la validation a priori de l'ANSM, avec l'octroi d'un visa GP ¹⁰⁷.

A la différence de la promotion auprès des professionnels de santé, elle n'est autorisée que pour les médicaments PMF non remboursables. Sont donc exclus les médicaments de PMO et les médicaments remboursables ¹¹⁴.

Autre condition, son AMM ne doit pas comporter d'interdiction ni de restrictions en matière de publicité en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement ¹⁰⁷.

L'article R5122-3 du CSP définit les règles générales de la publicité grand public ¹¹⁵ :

Lorsqu'elle est admise en vertu des dispositions de l'article L. 5122-6, la publicité pour un médicament auprès du public :

- 1° *Est conçue de façon que le caractère publicitaire du message soit évident et que le produit soit clairement identifié comme médicament ;*
- 2° *Comporte au moins :*
 - *La dénomination du médicament, ainsi que la dénomination commune ;*
 - *Les informations indispensables pour un bon usage du médicament ;*
 - *Une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant sur la notice ou sur le conditionnement extérieur, selon le cas ;*
 - *Un message de prudence, un renvoi au conseil d'un pharmacien et, en cas de persistance des symptômes, une invitation à la consultation d'un médecin ; [...].*

Avec le développement de l'Internet, la publicité des produits de consommation et, avec, celle du médicament, est entrée dans le domaine dit du digital. Face à ce changement technologique, l'ANSM a établi une charte internet et de l'e-média ¹¹⁶. Cette charte encadre notamment les sites internet produits, les réseaux sociaux, les applications mobiles etc...

Le contrôle a priori de la communication à but promotionnel auprès du grand public et des professionnels de santé permet à l'ANSM de maîtriser la communication médicale sur son territoire, afin de garantir le respect de la santé du patient, le bon usage du médicament, la conformité de l'information médicale.

On notera une différence dans les textes du CSP entre les deux destinataires. En effet, pour le grand public on parle de « publicité » et l'on souhaite que celle-ci soit comprise comme telle: « *Est conçue de façon que le caractère publicitaire du message soit évident* » alors que pour le professionnel de santé on parle de « publicité » mais on souhaite qu'elle soit comprise comme une information à caractère médicale et scientifique : « *Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de*

¹¹⁴ Article L5122-6 du Code de la Santé Publique

¹¹⁵ Article R.5122-3 du Code de Santé Publique

¹¹⁶ ANSM. Charte pour la communication et la promotion des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) sur Internet et le e-media. Disponible sur : <http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Charte-Internet-2014.pdf> (Consulté en 04/2015)

l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de Santé ».

Comme formulé au sein du tableau des différences, médicaments PMO versus médicament PMF (Tableaux VIII) la promotion auprès du grand public est interdite pour médicaments de PMO alors qu'elle est autorisée pour les médicaments de PMF ¹¹⁷.

1.2.4 Cas du Dispositif Médical

La loi du 29 décembre 2011 entrée en application au 1^{er} janvier 2013 a introduit, au sein de l'article 34, la première définition de la publicité pour les DM/DMDIV ¹¹⁸:

On entend par publicité pour les DM/DMDIV « toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation de ces dispositifs, à l'exception de l'information dispensée dans le cadre de leurs fonctions par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur. ».

Les articles L.5213-2 et L.5223-2 précisent que la publicité définit de façon objective le produit, le cas échéant ses performances et sa conformité aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé, telles qu'elles sont attestées par le certificat mentionné à l'article L. 5211-3 pour le DM et à l'article L.5221-2 pour le DMDIV, et favorise son bon usage. Ces articles précisent également que la publicité ne peut, ni être trompeuse, ni présenter un risque pour la santé publique ¹¹⁸.

1.2.4.1 Publicité pour les DM auprès des professionnels de santé

Comme anciennement pour le médicament, la publicité auprès des professionnels de santé pour la majorité des DMs fait l'objet d'un contrôle a posteriori et ne nécessite pas de dépôt à l'ANSM. Néanmoins les publicités suivent des règles érigées par l'ANSM et publiées au sein de l'article Art. R. 5213-2 du Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux ¹¹⁹.

¹¹⁷ Site internet n°11. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament> (Consulté en 05/2015)

¹¹⁸ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/ETSX1119227L/jo/article_34 (Consulté en 05/2015)

¹¹⁹ Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux JORF n°0109 du 10 mai 2012 page 8767 texte n° 99

Les DM remboursables, les DM non remboursables inscrits sur la liste de DM présentant un risque important (certains DMs de classe III, certains DMs implantables) pour la santé ainsi que les DMs DIV sont soumis à un contrôle a priori. Ainsi, toute communication devra obtenir au préalable un visa PM. Le visa octroyé est valable pour une durée de cinq ans ¹²⁰.

1.2.4.2 Publicité pour les DM auprès du grand public

Pour les DM non remboursables ne présentant pas de risque pour la santé et pour les DMs remboursables de classe I et de classe IIa, les communications auprès du grand public à but promotionnel font l'objet d'un contrôle a posteriori par l'ANSM. Les règles en matière de promotions sont également décrites au sein du Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux.

Les DM non remboursables, présentant un risque pour la santé, et les DMs remboursables de classe IIb et de classe III sont soumis au contrôle a priori et doivent, au préalable, obtenir un visa GP octroyée par l'ANSM ¹²⁰.

1.2.5 Cas du cosmétique

Par sa définition, le cosmétique ne présente pas de risque pour la santé du consommateur/patient. Le contrôle de la publicité sera a posteriori et assuré conjointement par l'ANSM, la DGCCRF ainsi que par l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité (ARPP). L'obtention de visa pour le grand public ou les professionnels de santé n'est pas requise avant diffusion.

Néanmoins, la communication sur les produits cosmétiques ne doit pas être considérée comme exempte de règles. Sous le contrôle et la responsabilité de la personne responsable, toute allégation (terme qui définit l'ensemble des revendications, indications ou présentations utilisées pour la publicité d'un produit) doit répondre entre autres aux dispositions de conformité suivantes :

- Le CSP : « *Un produit cosmétique ne peut pas être présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines applicables...* »¹⁰³
- Les 6 critères communs généraux établis par la Commission européenne : conformité aux lois, véracité, fondement sur des preuves, honnêteté, loyauté ; permettre un choix avisé aux consommateurs ^{103,121}
- Des recommandations de l'ARPP ^{121,122}

¹²⁰ Site internet n°12. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Modalites-encadrant-la-publicite-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Modalites-encadrant-la-publicite-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/0) (Consulté en 06/2015)

¹²¹ ARPP. Publicité produits cosmétiques rapport d'étude bilan 2012. Disponible sur : http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/rapport_cosmetique-2.pdf (Consulté en 05/2015)

La personne responsable veille à ce que le libellé de chaque allégation respecte ces différents référentiels et que chacune concorde avec les documents attestant l'effet allégué dans le dossier d'information du produit (DIP) ¹⁰³.

L'ensemble de ces règles sont applicables à toute allégation publicitaire pour les produits cosmétiques, quel que soit le support utilisé : télévision, radio, médias électroniques, téléphone, publicité extérieure, presse, PLV, conditionnements, notices, etc.

Les emballages et étiquetages des cosmétiques font aussi l'objet d'une réglementation stricte ¹²³. En effet, afin permettre à l'utilisateur de correctement utiliser le produit, de nombreuses sections doivent impérativement apparaître ¹⁰³ :

- Le nom et l'adresse du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché,
- Le contenu nominal (quantité du produit),
- La date de durabilité minimale (date de péremption) si inférieur à 30 mois ou la Date Limite d'Utilisation près Ouverture (boite avec un couvercle semi-ouvert)
- le mode et les précautions particulières d'emploi.
- Le numéro de lot de fabrication
- La fonction du produit
- La liste des ingrédients dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale

1.2.6 Cas du complément alimentaire

Comme pour le cosmétique, bien qu'aucun contrôle a priori ne soit en place en France pour les communications adressées au grand public ou adressées aux professionnels de santé, la réglementation en matière de publicité est désormais beaucoup plus stricte.

Sur les conseils avisés de l'EFSA, la Commission européenne en partenariat avec les Etats membres a défini une liste d'allégations applicables aux différents ingrédients retrouvés dans les compositions des compléments alimentaires. Ces allégations ont été jugées médicalement / scientifiquement correctes ¹²⁴. Elles ont été classées en deux listes:

- La liste regroupant les allégations «fonctionnelles génériques» définies par l'article 13, paragraphe 1 du règlement CE no1924/2006.

On entend par allégations fonctionnelles génériques les allégations portant sur le rôle de l'ingrédient sur la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme; les fonctions psychologiques et comportementales; l'amaigrissement et le contrôle du poids, la satiété ou

¹²² ARPP. Produits cosmétiques. Disponible sur : http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/151013_-_Recommandation_ARPP_produits_cosmetiques-2.pdf (Consulté en 05/2015)

¹²³ Article R5131-4 du Code de Santé Publique

¹²⁴ Site internet n°13. Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/news/faqs.htm> (Consulté en 06/2015)

la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire. Exemple : le calcium favorise la formation et le maintien de bons os ^{101,124}.

- La liste regroupant les allégations faisant référence à la réduction d'un risque de maladie ou au développement et à la santé définies par l'article 14.

Ces allégations relient un ingrédient à la réduction du risque de maladies ou relient la présence de substances susceptibles d'améliorer ou de modifier les fonctions normales de l'organisme. Par exemple: «le calcium peut contribuer à améliorer la densité osseuse» ^{101,124}.

Les emballages des compléments alimentaires font aussi l'objet de règles strictes à suivre. Les principales mentions obligatoires sont ¹⁰⁰ :

- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit
- la liste complète des ingrédients par ordre décroissant.
- les conseils et précautions d'emploi d'utilisation (ex la dose quotidienne maximale)
- les quantités de nutriments indiquées en pourcentage de l'Apport Journalier Recommandé (AJR) pour une dose quotidienne
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée
- un avertissement contre le dépassement de 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 enfants
- Une date de péremption doit être indiquée, ainsi que des informations sur les conditions de conservation
- La présence de substances pouvant provoquer des allergies doit être mentionnée
- ...

Cette première partie du chapitre 3, permet d'avoir une vue générale des réglementations en matière de publicité des quatre principaux statuts réglementaires, mais aussi de saisir les spécificités qui marquent la frontière entre ces différents statuts. L'étude de cas de la gamme HYDRALIN du laboratoire BAYER HEALTHCARE va permettre d'illustrer les différences, les limites, les frontières des statuts (répertoriés au sein du tableau IX ci-après) et les moyens/axes de communications utilisées pour en faire la promotion.

Tableau IX : Synthèse des quatre types de produits disponibles dans la prise en charge de la mycose vulvo-vaginale

	Médicaments	Dispositifs médicaux	Compléments alimentaires	Cosmétiques
Textes de loi Européen	Directive Européenne 2001/ 83/ CE amendée	Directive Européenne 93/ 42/ CEE amendée	Directive Européenne 2002/ 46/ CE amendée	Règlement (CE) n°1223/ 2009 amendée
Textes de loi Français	CSP	CSP	CSP + Décret n°2006-352 + législation alimentaire	CSP
Autorité compétente	ANSM	ANSM	DGCCRF	DGCCRF
Objectifs de santé	Traitement ou prévention des maladies, restauration, correction ou modification des fonctions physiologiques	Prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie ou d'un handicap	En complément d'une alimentaire normale	Nettoyage, protection, maintien du bon état, corrections des odeurs
Modes d'actions	Pharmacologiques ou Immunologiques ou métaboliques	Physiques et principalement mécaniques	Propriétés nutritionnelles Effets physiologiques	Mis en contact direct avec les parties superficielles du corps humain
Preuves d'efficacité	Essais pharmaceutiques, pré cliniques et cliniques, données bibliographiques	Évaluation pré clinique et cliniques + données bibliographiques	Etude sur population saine Registre des allégations santé	Etude sur population cible, tests in-vitro, données bibliographiques
Dossier technique	Dossier d'AMM	Documentation Technique (DT)	Dossier technique produit	Dossier d'information sur le produit (DIP)
Promotion Médicale (PM)	PMO : Oui après obtention d'un visa PMF : Oui après obtention d'un visa	DM à risque : Oui après obtention d'un visa DM non à risque : Oui sans visa	Oui sans visa	Oui sans visa
Promotion Grand Public (GP)	PMO : Non PMF : Oui après obtention d'un visa	DM à risque ou remboursable : Oui après obtention d'un visa Autres DM : Oui sans visa	Oui sans visa	Oui sans visa
Positionnement thérapeutique	Traitement de la MVV* aigue Traitement de la MVVR**	Restauration de la flore vaginale Prévention du risque de récidence	Restauration de la flore vaginale	Mesure d'hygiène intime : Nettoyage de la zone vulvaire

*MVV : Mycose VulvoVaginale **MVVR : Mycose VulvoVaginale Récurrente

2. Etude de cas : la gamme HYDRALIN® du laboratoire BAYER HEALTHCARE

Après une présentation succincte des produits de la gamme HYDRALIN du laboratoire BAYER HEALTHCARE, nous étudierons quelques exemples de publicités destinées au grand public des produits de la gamme HYDRALIN et certaines provenant d'autres laboratoires.

2.1 Présentation de la gamme

2.1.1 Les médicaments MYCOHYDRALIN

Trois AMMs ont été octroyées par l'ANSM pour les spécialités MYCOHYDRALIN à base de Clotrimazole. Leurs caractéristiques sont décrites ci-dessous. L'objectif thérapeutique des spécialités MYCOHYDRALIN est le traitement de l'épisode infectieux avec l'élimination du *Candida*.

Figure 11 : Packagings de la gamme MYCOHYDRALIN (d'après le site internet n°14 ¹²⁵)



¹²⁵ Site internet n°14. Disponible sur : <https://www.questions-intimes.fr> (Consulté en 07/15)

Tableau X : Principales caractéristiques des AMMs (d'après le site internet n°15 ¹²⁶)

	MYCOHYDRALIN 200mg	MYCOHYDRALIN 500mg	MYCOHYDRALIN 1%
Statut	Médicament de PMF	Médicament de PMF	Médicament de PMF
Date d'AMM	1982	2014	1977
Date de commercialisation	2011	2015	2011
Forme pharmaceutique et posologie	Comprimé vaginal 1 cpr par soir pdt 3 j En cas d'échec et de persistance des symptômes: renouveler la cure	Comprimé vaginal 1 cpr le soir En cas d'échec et de persistance des symptômes (3j) : renouveler la prise	Crème 2 fois par j pdt 1 sem
Indications	Elles sont limitées aux mycoses vaginales à levures sensibles	Traitement local des mycoses vaginales à levures sensibles, notamment à <i>Candida</i>	Elles sont limitées aux atteintes vulvaires en cas de mycose vulvo-vaginale à levures sensibles
SMR	Modéré	Modéré	Modéré
Libre accès	Oui depuis 2015*	Non	Oui depuis 2015*

j : jour ; cpr : comprimé ; pdt :pendant

*L'ANSM a donné un avis favorable pour l'inscription des spécialités MYCOHYDRALIN 200mg, comprimé vaginal et MYCOHYDRALIN 1% crème, à la liste des spécialités autorisées à être disposées en libre accès. La zone de libre accès doit se trouver dans un espace dédié à la médication officinale et à proximité des postes de délivrance. Cette autorisation a entraîné la modification de la notice et du RCP de ces spécialités afin de permettre une automédication appropriée éclairée et responsable. A titre d'exemple, l'indication thérapeutique de MYCOHYDRALIN crème 1% a été limitée à la mycose vulvo-vaginale ⁸⁶.

¹²⁶ Site internet n°16. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (Consulté en 07/2015)

2.1.2 Le dispositif médical : HYDRALIN FLORA

HYDRALIN FLORA est un dispositif médical de classe III, à base de probiotiques. Chaque capsule vaginale contient 10^8 UFC de *Lactobacillus Plantarum*. Il est à utiliser après un traitement antimycosique ou après une antibiothérapie orale. La posologie proposée est de 1 capsule par jour pendant 6 jours, puis 1 capsule par semaine pendant 4 semaines ⁷⁶.

L'objectif thérapeutique de HYDRALIN FLORA est la restauration de la flore vaginale afin éviter le phénomène de récurrence.

Figure 12 : Packaging de HYDRALIN FLORA (d'après site internet n°14 ¹²⁵)



2.1.3 Les produits cosmétiques : HYDRALIN QUOTIDIEN, HYDRALIN SECHERESSE et HYDRALIN GYN

- A usage quotidien :

HYDRALIN QUOTIDIEN et HYDRALIN SECHERESSE sont des solutions lavantes qui possèdent le statut « cosmétique ». Ces produits sont à utiliser au cours de la toilette intime (vulvaire et vestibulaire) quotidienne ou biquotidienne. En plus des ingrédients propres à une solution lavante leurs formules contiennent des ingrédients leur conférant des propriétés secondaires : un extrait de lotus avec ses propriétés adoucissantes pour HYDRALIN QUOTIDIEN et un extrait de camélia japonica avec ses propriétés hydratantes pour HYDRALIN SECHERESSE. Le pH de ces solutions se situe autour du pH physiologique de la zone vulvaire (autour de 5) ⁷⁶.

L'objectif thérapeutique de HYDRALIN QUOTIDIEN et HYDRALIN SECHERESSE est le respect de l'une des règles d'hygiène intime, à savoir le nettoyage quotidien de la zone vulvaire avec un produit non agressif.

- A usage spécifique

HYDRALIN GYN est également une solution lavante qui possède le statut cosmétique. Il contient du glycolcolle et a la particularité d'avoir un pH plus élevé (supérieur à 8). Avant 2010, HYDRALIN GYN s'appelait GYNHYDRALIN et il possédait une AMM dans le traitement des prurits (démangeaisons) génitaux d'origine infectieuse. Il a été reclassé en tant que dermocosmétique à la demande du laboratoire. L'une des conséquences de cette reclassification a été la modification de son positionnement et de son usage. En tant que cosmétique, la fonction principale qui peut lui être attribuée est le nettoyage de la zone vulvaire. Les propriétés antiprurigineuses doivent apparaître comme secondaires au sein des outils promotionnels.

L'objectif thérapeutique de HYDRALIN GYN est le respect de l'une des règles d'hygiène intime au cours de l'épisode infectieux, à savoir le nettoyage de la zone vulvaire avec un produit à pH élevé ou neutre.

Figure 13 : Packagings HYDRALIN QUOTIDIEN, HYDRALIN SECHERESSE et HYDRALIN GYN (d'après le site internet n°14 ¹²⁵)



2.2 Exemple et analyse de communications auprès professionnels de santé

Les publicités auprès des professionnels de santé sont des données internes aux laboratoires titulaires des AMMs et par conséquent les visuels de ces publicités sont donc inaccessibles au grand public. Ainsi pour des raisons de confidentialité aucun visuel ne sera dévoilé au cours de cette section.

2.2.1 Les spécialités médicaments comme MYCOHYDRALIN

Comme expliqué en début du chapitre 3, tous les outils promotionnels à destination des professionnels de santé incluant un médicament doivent obtenir au préalable un visa d'exploitation. Ce visa devra figurer sur le document final.

Les autres informations requises au sein d'une communication promotionnelle à destination des professionnels de santé sont listées par l'article R5122-8 du CSP ¹²⁷.

Ci-dessous l'application de ce texte de cet article du CSP pour un outil promotionnel MYCOHYDRALIN 200mg :

Tableau XI : Application de l'article R5122-8 du CSP à MYCOHYDRALIN 200mg

Obligation du décret	Application MYCOHYDRALIN 200mg
La dénomination du médicament ;	MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal.
Le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;	BAYER HEALTH CARE - 33, rue de l'Industrie 74240 Gaillard.
La composition qualitative et quantitative en principes actifs, avec la dénomination commune, et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à la bonne administration du médicament	Clotrimazole : 200 mg. Lactose, amidon de maïs, acide lactique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, cellulose microcristalline, lactate de calcium
Les numéros d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement	Médicament autorisé : N°3400949398669
Les propriétés pharmacologiques essentielles au regard des indications thérapeutiques	Pharmacodynamie Le clotrimazole est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Il est actif sur les dermatophytes, les moisissures, les levures, etc. En fonction de sa concentration au site d'infection, le Clotrimazole peut avoir un effet fongistatique ou fongicide. Il agit en inhibant la synthèse de l'ergostérol provoquant des dysfonctionnements structurels et fonctionnels de la membrane cytoplasmique. In vitro l'activité est limitée aux éléments

¹²⁷ Article R5122-8 du Code de Santé Publique

	<p>favorisant la prolifération fongique ; les spores sont légèrement sensibles.</p> <p>Suite Cf RCP MYCOHYDRALIN 200mg Annexe 3</p> <p>Pharmacocinétique</p> <p>L'absorption du Clotrimazole par la muqueuse vaginale est très faible. Elle est de l'ordre de 3 à 10 %</p>
Les indications thérapeutiques et les contre-indications	<p>Indications</p> <p>Elles sont limitées aux mycoses vaginales à levures sensibles. En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application d'une crème au Clotrimazole à 1% sur les lésions. Ce médicament est réservé à l'adulte.</p> <p>Contre-indication</p> <p>Intolérance ou sensibilisation aux dérivés imidazolés ou à l'un des autres constituants</p>
Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration	<p>Mode d'administration Cf RCP MYCOHYDRALIN 200mg Annexe 3</p> <p>Voie d'administration : voie vaginale</p>
La posologie	<p>1 comprimé à placer au fond du vagin 3 soirs consécutifs. En cas d'échec de cette première cure, une seconde cure identique peut être prescrite. Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, une consultation médicale est nécessaire</p>
Les effets indésirables	Cf RCP MYCOHYDRALIN 200mg Annexe 3
Les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi	Ne pas avaler. le comprimé doit être placé au fond du vagin.
Les interactions médicamenteuses et autres	Cf RCP MYCOHYDRALIN 200mg Annexe 3
Le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur, accompagné, dans ce cas, du coût du traitement journalier	NA car produit d'automédication
La situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie ou de l'agrément pour les collectivités publiques	Agréé Collectivité. Non Remboursable

Afin de satisfaire les obligations décrites par ce décret tout en conservant des outils promotionnels clairs, les laboratoires ont l'habitude de concentrer l'ensemble de ces éléments dans une seule et même partie, en général en bas ou au dos d'un document en petits caractères (mais supérieurs à un corps 8) ¹¹².

Le message promotionnel doit également retranscrire deux notions importantes imposées par la nouvelle recommandation Indication et place dans la stratégie thérapeutique ¹¹²:

- Les spécialités topiques azolés possèdent une AMM dans le traitement de l'épisode aigu de candidose vaginale
- L'ensemble des azolés sont considérés par l'ANSM et l'HAS comme équivalents

Ainsi, les allégations relatives à une supériorité d'une molécule de la famille des azolés par rapport aux autres, ou les allégations relatant une efficacité thérapeutique sur la candidose vaginale récidivante n'obtiendront pas de visa d'exploitation par l'ANSM.

Conformément à leur RCP et aux recommandations de la HAS, seules les spécialités orales à base de fluconazole peuvent bénéficier de visa pour des allégations dans la prise en charge de mycose vaginales chroniques.

Le message promotionnel sur l'efficacité du médicament est assez semblable et restreint pour tous les laboratoires. Outre la forme dans la communication, les seuls points de différenciation possibles sont les arguments relatifs à la galénique et aux posologies.

2.2.2 Les autres statuts (DM, cosmétique, complément alimentaire)

Dans le cas présent de la mycose vulvo-vaginale, les outils promotionnels des statuts non-médicament ne sont pas soumis à l'approbation des autorités. Néanmoins, les laboratoires sont tenus de respecter les règles générales décrites par le Code de la consommation. De manière générale les informations contenues dans une publicité doivent être exactes (c'est-à-dire conformes au dossier technique produit), à jour, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre, aux professionnels d'apprécier les caractéristiques et les performances du produit.

2.3 Exemples et analyse de communications grand public

L'ANSM autorise la publicité vers le grand public uniquement pour les médicaments de PMF non remboursables. De plus, si au sein d'une même marque, l'une des spécialités fait l'objet d'un remboursement alors l'ensemble des autres spécialités de la marque (autre dosage, autre forme galénique) seront soumis au même contrainte en matière de publicité. Toutes les molécules azolés disponibles sur le marché ne sont pas soumises aux mêmes obligations :

Tableau XII des spécialités autorisées ou non à la promotion GP (d'après le Vidal 2015 ⁷⁶)

Nom de marque	Médicament de PMF	Remboursement	Publicité GP autorisée (OUI/NON)
MYCOHYDRALIN®	OUI	NON	OUI
MYCOAPAISYL®	OUI	NON	OUI
MYLEUGYNE LP®	OUI	NON	OUI
GYNOPURA LP®	OUI	OUI : 30%	NON
GYNO-PEVARYL®	OUI	OUI : 30%	NON
LOMEXIN®	OUI	OUI : 30%	NON
FAZOL G®	OUI	OUI : 30%	NON
MONAZOL®	OUI	OUI : 30%	NON
GYNODAKTARIN®	NON : liste I	OUI : 30%	NON
GYNO-TROSYD®	NON : liste I	OUI : 30%	NON
BEAGYNE®	NON : liste I	OUI : 30%	NON
OROFLUCO®	NON : liste I	OUI : 30%	NON

Note : Malgré un contexte réglementaire favorable, on observe que pour la majorité des médicaments azolés les communications vers le GP notamment à cause du maintien du statut de médicament remboursable ne sont pas autorisées. Les laboratoires préfèrent conserver les avantages que représentent un médicament remboursable plutôt que d'être autorisés à communiquer vers le GP.

2.3.1 La gamme MYCOHYDRALIN de BAYER HEALTHCARE

MYCOHYDRALIN® un traitement complet pour dire au revoir aux mycoses vulvo-vaginales

<p>A L'INTÉRIEUR DU VAGIN</p>	<p>1 comprimé</p>	<p><i>MycHydralin 500mg</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le « traitement complet » fait référence à la présence de la spécialité crème. - Aucun superlatif par rapport aux autres traitements - Absence de sur promesse de guérison : « au revoir » et non « adieu »
<p>MycoHydralin® COMPRIMÉ VAGINAL Médicament à base de clotrimazole</p>		<p>Parce que chaque jour compte, MycoHydralin® propose 1 dosage à 500mg pour vous soulager en 1 seule prise !</p>	<p>Présentation du médicament : galénique, DCI</p>
<p><i>Comment MycoHydralin® comprimé vaginal agit-il ?</i></p>		<p>NOUVEAU</p>	<p>Allégation uniquement valable pour une durée de 12 mois après</p>
<p>MycoHydralin® comprimé vaginal contient du clotrimazole, un principe actif antifongique qui permet de traiter efficacement les mycoses vaginales à levure sensible, notamment celles à <i>Candida albicans</i>.</p>	<p>NOUVEAU 1 seule prise</p>	<p>3 comprimés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Explication simple avec des mots compréhensibles par le grand public - Pas de données chiffrées d'efficacité : simplement « traite efficacement »
<p><i>Les +</i></p>		<p><i>MycHydralin 200mg</i></p>	<p>Des avantages produits axés uniquement sur la galénique et non sur la molécule active</p>
<ul style="list-style-type: none"> + Ne coule pas : le comprimé est sec. + Comprimé de taille réduite + Avec applicateur : insertion facile et hygiénique, assure un bon emplacement. 		<p>Administration unique d'un comprimé le soir à placer au fond du vagin. L'insertion peut être faite avec ou sans applicateur.</p>	<p>Mention de l'indication complète conformément à l'AMM</p>
		<p>Administration d'un comprimé 3 soirs consécutifs à placer au fond du vagin. L'insertion peut être faite avec ou sans applicateur.</p>	
		<p>En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application de MycoHydralin® crème au clotrimazole à 1% sur les lésions.</p>	

Bon à savoir

AU QUOTIDIEN

- **Evitez l'hygiène excessive**, les douches vaginales et les sprays intimes.
- Utilisez un soin lavant approprié **respectant le pH physiologique** de votre zone intime.
- Après la toilette, **séchez avec précaution** la zone intime.
- Après la selle, **nettoyez** la zone intime d'avant en arrière.
- En période de règles, **changez vos tampons ou serviettes hygiéniques toutes les 4h**. Attention aux serviettes hygiéniques, en particulier avec un film plastifié, qui favorisent la transpiration et la macération.
- Préférez les **sous-vêtements en coton** plutôt que synthétiques.
- **Evitez les vêtements trop serrés.**
- **Evitez les collants sous les pantalons.**

EN CAS DE MYCOSE

- Veillez à bien suivre votre traitement contre la mycose pendant la durée préconisée.
- **Evitez les rapports sexuels** pendant votre traitement.
 - Utilisez des soins lavants intimes à **pH basique et adapté** permettant de soulager les signes d'irritations externes.

Mesures d'hygiène institutionnelle. Aucune mention de nom de produits et / ou de nom de marque

Mise en garde particulière et renvoi vers un professionnel de santé

Numéro de visa octroyé par l'ANSM pour ce support promotionnel

*Sobel J. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007. 269 / 1961-1971

MYCOHYDRALIN® comprimé vaginal : Ce médicament réservé à l'adulte est indiqué dans le traitement des mycoses vaginales à levures sensibles. En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application de MYCOHYDRALIN® crème sur les lésions. MYCOHYDRALIN® crème : médicament indiqué dans le traitement de certaines maladies de la peau dues à des champignons microscopiques (mycoses). Lire attentivement la notice. Demandez conseil à votre pharmacien. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin.

N° de Visa 14/12/68001621/GP/003

Figure 14 : Page internet MYCOHYDRALIN (d'après le site internet n°14¹²⁵)

2.3.2 Le dispositif médical HYDRALIN FLORA



Comment HYDRALIN Flora® agit-il ?

HYDRALIN Flora® est destiné aux femmes sujettes à des mycoses vaginales à répétition et qui en ont assez de multiplier les traitements !

HYDRALIN Flora® contient 10 milliards de souches de *Lactobacillus plantarum*. Cette « bonne bactérie » est présente dans le vagin à l'état naturel et possède une forte capacité d'adhérence à la paroi vaginale.

À la suite d'un déséquilibre de la flore intime, HYDRALIN Flora® apporte des lactobacilles en quantité importante pour recréer une véritable barrière au niveau de la muqueuse vaginale. La flore vaginale est restaurée et protège de nouveau contre les mauvais germes et les risques de récurrences de mycoses.

La dénomination ou la référence commerciale du DM

Les +

+ Action ciblée au niveau vaginal.

+ Un rempart efficace contre la récurrence = prévention de l'apparition des mycoses récurrentes jusqu'à 6 mois. 93% des femmes ont vu diminuer les récurrences grâce à HYDRALIN Flora® (2).

+ Un traitement 2 en 1 = pour restaurer la flore vaginale et prévenir les récurrences de mycoses.

Informations sur les performances cliniques du DM

Les performances revendiquées au titre de cette destination

Comment se présente HYDRALIN Flora® ?

HYDRALIN Flora® se présente sous forme de capsules vaginales. Boîte de 10 capsules vaginales.

La destination attribuée au DM

Comment utiliser HYDRALIN Flora® ?

Après un traitement antimycosique ou un traitement antibiotique oral :

- Pour restaurer la flore vaginale, 1 capsule HYDRALIN Flora® par jour pendant 6 jours consécutifs.
- Puis, pour prévenir les récurrences de mycoses vaginales : 1 capsule par semaine pendant 4 semaines.

Pour extraire la capsule, pensez à bien appuyer au niveau des extrémités plutôt qu'au centre, pour éviter de l'abîmer. Allongez-vous confortablement sur le dos. Il faut que vous insériez profondément la capsule au fond de votre vagin. N'insistez pas si c'est difficile et humidifiez alors (légèrement) la capsule pour faciliter l'introduction.

DM de classe III - CE 0373 - Lire attentivement la notice avant utilisation.

Les informations indispensables pour un bon usage du DM

Identification du statut de DM et de sa classe.

Numéro d'identification de l'organisme notifié

Une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant dans la notice

Figure 15 : Page internet HYDRALIN FLORA (d'après le site internet n°14 125)

Parmi les outils promotionnels pour le grand public, la destination des produits à base de probiotiques - qu'ils soient DM ou complément alimentaire - doit être claire pour le patient. Le produit ne doit pas être positionné comme un traitement de l'épisode infectieux sous peine d'être reclassé en tant que médicament. Les allégations doivent être reliées à l'action sur la restauration de la flore vaginale.

En terme de communication dans ce domaine, le probiotique statut dispositif médical possède quelques avantages. En effet, les mentions « traitement » et « prévention » sont autorisées. A l'inverse, les spécialités compléments alimentaires à base de probiotique sont considérées comme des denrées alimentaires. Par conséquent, elles ne peuvent revendiquer la prévention ou le traitement des maladies. De plus, aujourd'hui, aucune allégation santé pour les souches de probiotiques n'a, à ce jour, été accordée par l'EFSA.

2.3.3 Les produits cosmétiques

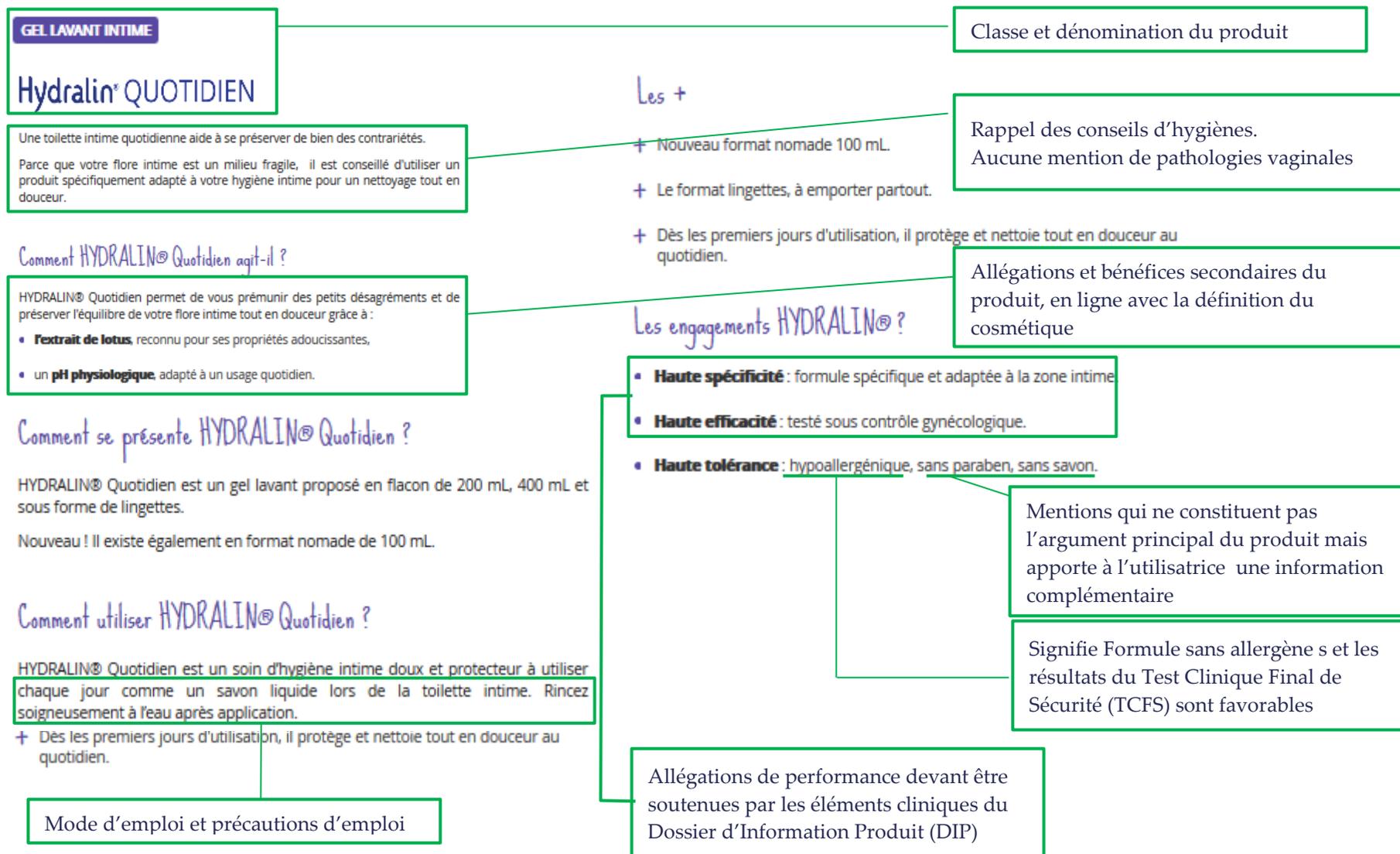
Dans les communications de produits cosmétiques la frontière à ne pas franchir est celle de leur définition l'article L. 5131-1 du CSP : *«(...) en vue, exclusivement ou principalement, de les [les muqueuses et la peau] nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou de les maintenir en bon état»* ¹²⁸.

Dans le cas de la mycose vaginale, les produits d'hygiène intime doivent être présentés en tant que tels et non comme un moyen de prévenir l'apparition d'infections vaginales ou de moyen de traiter des troubles gynécologiques comme la sécheresse ou les irritations. De plus le vocabulaire au sein de la communication cosmétique ne doit pas contenir de termes médicaux. Ces attributs sont réservés au domaine du médicament ou des dispositifs médicaux.

Ces types de manquement, octroyant à un produit cosmétique des propriétés allant au-delà de son statut, sont les plus fréquemment retrouvés en publicité ¹²¹.

¹²⁸ Article L. 5131-1 du Code de Santé Publique

Figure 16 : Page internet HYDRALIN QUOTIDIEN (d'après le site internet n°14 ¹²⁵)



2.3.4 La marque ombrelle HYDRALIN

Si la promotion des produits « autres statuts » était autorisée auparavant, l'entrée des médicaments antifongiques a permis de créer une marque dit ombrelle. Tous les produits semblent comme reliés entre eux et la marque couvre l'ensemble de la prise en charge : le produit quotidien d'hygiène intime (solution lavante), le traitement, le produit d'hygiène intime complémentaire (solution lavante), le produit pour réduire le risque de récurrence (probiotique).

Afin de garantir un message accessible pour le patient/consommateur, les supports promotionnels multi-statuts, c'est-à-dire les supports comprenant des allégations promotionnelles relatives à des produits de famille différentes, n'étaient jusque-là pas autorisés. L'ANSM fait désormais preuve de plus de souplesse envers les laboratoires et autorise ce type de communication, à condition que les sections médicaments (et DM le cas échéant) soient bien soumis à l'obtention d'un visa et, surtout, que les sections traitant d'un statut en particulier soient bien discernables.

Cette opportunité offerte par l'ANSM vient favoriser les communications des marques ombrelles. Ces communications multi statuts permettent une communication centralisée qui laisse apparaître une couverture plus large de la marque par rapport à plusieurs communications isolées.

La contrepartie de cette opportunité est l'obligation pour les laboratoires d'avoir des communications parfaitement cloisonnées et collant strictement aux cadres fixés par le CSP et par les réglementations de chacun des produits.

Figure 17 : Page d'accueil solution-intimes.fr (d'après le site internet n°14 ¹²⁵)

QUESTIONS *intimes*

Trouvez toutes les réponses à vos petits problèmes intimes.

BAYER

TOUT SUR L'HYGIÈNE INTIME | L'INTIMITÉ DE LA FEMME SELON LES ÂGES | IRRITATIONS ET GÊNES INTIMES | LES QUESTIONS QUI FONT ROUGIR | **LES SOLUTIONS INTIMES**

LES SOLUTIONS *intimes*

- MYCOHYDRALIN®, médicament
- HYDRALIN GYN®, dermo-cosmétique
- HYDRALIN FLORA®, dispositif médical
- HYDRALIN® LUBRIFIANT, dispositif médical
- HYDRALIN® SÉCHERESSE, dermo-cosmétique
- HYDRALIN® QUOTIDIEN, dermo-cosmétique
- HYDRALIN® ENFANT, dermo-cosmétique

Les sections institutionnelles sur l'environnement de la sphère intime sont séparées de manière distincte de la section allouée à la promotion des produits

Le statut est clairement identifié pour chacun des produits

La réglementation en matière de promotion se complexifie année après année en raison de la création de nouvelles lois nationales et européennes, de l'arrivée de nouveaux produits, mais aussi du développement des communications via des applications mobiles qui n'existaient pas il y a encore peu.

La promotion de médicaments, directement vers le grand public, ramène le médicament au rang des produits de consommation. Or, le médicament n'est pas un produit comme les autres : il est relié au traitement d'une maladie et peut entraîner des effets indésirables. Il est donc important que le médicament - et même les autres produits de santé - soient compris et perçus par le patient en tant que tels. Les nombreuses règles en matière de publicité ont pour but de garantir la transparence et la justesse des informations reliées au produit afin de permettre aux patients/consommateurs de choisir et d'utiliser le produit correctement.

Les informations présentes sur l'emballage et l'étiquetage sont essentielles pour la mise en valeur du produit mais elles sont surtout indispensables pour l'utilisateur. Quel que soit le statut, ces éléments vont faire l'objet d'un contrôle : a priori pour le médicament et le DM ou d'un archivage sur un portail européen pour centralisation ; possible contrôle pour le cosmétique et le complément alimentaire. L'emballage et l'étiquetage doivent accompagner l'utilisateur dans l'usage du produit. C'est pourquoi on retrouve des mentions spéciales de mise en garde, comme la lecture de la notice avant utilisation ou l'appel à recourir à un professionnel de santé.

Dans le cas de la mycose vulvo-vaginale, on retrouve :

Des médicaments de PMO, des médicaments de PMF remboursables, des médicaments de PMF non remboursables, des dispositifs médicaux à base d'une à plusieurs souches de probiotiques seuls ou combinés à des prébiotiques, des compléments alimentaires, des produits d'hygiène quotidienne ou à utiliser pendant l'infection, des formes orales, des formes vaginales crème, ou solides, et même des tampons. L'offre est donc très large.

Les règles en matière de publicité permettent au patient mais aussi au pharmacien de faire le tri des informations importantes et in fine de choisir le produit qui est le mieux adapté au patient. Dans le cas d'une mycose, le pharmacien l'orientera vers le médicament pour traiter l'épisode infectieux, le probiotique/prébiotique pour restaurer la flore vaginale, le produit d'hygiène pour effectuer la toilette intime. L'accompagnement du pharmacien ne s'arrête pas au choix du produit. Pour les femmes ayant une démarche d'automédication, il devra jouer le rôle du premier professionnel de santé qu'elle rencontre : confirmation du diagnostic, recueil des signaux d'alerte, conseil d'utilisation ou renvoi vers un médecin en cas de besoin.

THESE SOUTENUE PAR : Erwan PELTIER

TITRE : LA MYCOSE VULVO-VAGINALE : AUTOMEDICATION ET REGLEMENTATION EN MATIERE DE PUBLICITE

CONCLUSION :

Dans le domaine de la santé, les comportements (aussi) changent. Les patients deviennent et se considèrent de plus en plus comme acteurs de leur propre santé. Outre la dimension d'émancipation, cette mutation est liée aux progrès. Aux progrès de la médecine, tout d'abord, qui permettent une connaissance encore plus fine des maladies, avec de nouveaux moyens de dépistage et une meilleure connaissance des molécules et de leurs effets bénéfiques ou néfastes. Aux progrès, aussi, de la technologie : Internet et ses multiples sites consacrés à la santé, les smartphones et leurs applications, les objets connectés etc. Les patients ont désormais les moyens et des connaissances qui leur permettent de se soigner eux-mêmes. L'automédication qui consiste à se soigner, sans passer par l'étape de la consultation médicale répond à cette nouvelle tendance. Un frein néanmoins demeure : le droit au remboursement n'est ouvert que si le traitement fait l'objet d'une prescription.

Le cas de la mycose vulvo-vaginale m'a paru être une bonne illustration de la démarche d'automédication. C'est une maladie fréquente qui touche un grand nombre de femmes. Il s'agit d'une maladie bénigne qui ne présente pas un risque pour la femme mais c'est une pathologie qui peut avoir sur elle un réel impact psychologique. C'est une maladie aujourd'hui maîtrisée (sauf sa forme chronique) pour laquelle le professionnel de santé dispose d'une classe thérapeutique (les antifongiques) au bénéfice/risque très favorable : l'efficacité de traitement est supérieure à 80%, les effets indésirables mineurs et rares et le plan de prise est simple et compréhensible. Autre singularité : le diagnostic peut être fait par une patiente éclairée, ou par le pharmacien sur la base de la symptomatologie (la triade, leucorrhées, prurit intense et érythème vulvo-vaginale est assez caractéristique). Enfin, en cas de mauvais premier diagnostic, les conséquences pour la patiente ne sont pas graves.

Au vu de ces éléments, l'ANSM a décidé d'inscrire la mycose vaginale et les antifongiques de la classe des azolés sur la liste des indications/spécialités de l'automédication. « Si ce médicament [un antifongique vaginal] qui ne pose pas de problème de sécurité / effets indésirables ni de risque lié à un retard de diagnostic- n'est pas accepté en accès libre, aucun médicament ne pourra l'être », observe l'ANSM. La mycose vaginale a ainsi basculé du côté des maladies connues et communes, pour laquelle la promotion vers le grand public est désormais autorisée.

Médicaments, cosmétiques, complément alimentaires et dispositifs médicaux sont désormais directement accessibles en pharmacie et les communications promotionnelles vers le grand public sont autorisées. Pour éviter les dérives potentiellement nuisibles pour la santé du patient et fixer les frontières entre tous ces produits, les autorités de santé européennes et françaises ont

établi des règles, notamment autour de la promotion des produits. Les règles du jeu sont strictes, en particulier en France où l'ANSM contrôle a priori tous les outils promotionnels des médicaments destinés au grand public et aux professionnels de santé. Ces nombreuses règles ont pour objectif de garantir la transparence et la justesse des informations reliées au produit afin de permettre aux pharmaciens et aux patients/consommateurs de choisir sans être trompé et d'utiliser le produit correctement. La finalité est louable : garantir le bon usage du produit et la santé du patient.

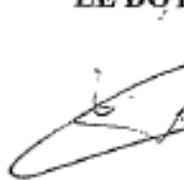
De leur côté, les laboratoires OTC sont également en faveur du développement d'une démarche d'automédication car les conditions économiques sont plus favorables. Tout d'abord, ils sont autorisés à communiquer directement avec le patient qui est l'utilisateur final de leur produit. Leurs communications sont alors plus directes et répondent précisément à des attentes de consommateur. En second lieu, le prix du médicament d'automédication est fixé indépendamment de l'ASMR. Les laboratoires sont donc libres de fixer le prix de leurs spécialités, sans traiter avec le CEPS et l'HAS. Cette latitude leur offre une meilleure maîtrise de leur activité économique.

Cette nouvelle manière de se soigner place le pharmacien au rang de premier professionnel de santé dans le parcours de soins du patient. Il devient un acteur actif de la santé de sa patientèle. Il a un rôle à jouer dans le choix des produits, dans le conseil associé, dans les règles d'hygiène quotidienne, dans la prévention, dans l'interrogatoire et dans l'orientation vers un médecin / gynécologue en cas de signes graves, de forme chronique ou de traitement inefficace. Il a aussi un rôle dans la confirmation du diagnostic établi par la patiente: en ce qui concerne la mycose vaginale, l'auto-diagnostic des femmes seules n'est juste que dans un tiers des cas. A cet égard, des tests diagnostiques simples d'utilisation comme un pH test, test vaginal ou un test de détection du *Candida* (produits non commercialisés à ce jour en France) pourraient permettre, dans le cas de la mycose vaginale, d'accompagner un peu plus les pharmaciens dans leur rôle de premier professionnel santé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 25/08/15

LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT

LA PRESIDENTE DE LA THESE



Pr. Muriel CORNET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Site internet n°1. Disponible sur : <http://ta100t.blogspot.fr/2012/08/cancer-du-col-de-luterus.html> (Consulté en 07/2015)
- 2 CNGOF. Écologie bactérienne vaginale : nature, exploration et prise en charge des déséquilibres. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GO_005_quentin.pdf (Consulté en 01/2015)
- 3 CNOGF. Item 88 : Infections génitales de la femme : Leucorrhées 2013-2014. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-bstetrique/enseignement/item88/site/html/cours.pdf> (Consulté en 05/2015)
- 4 SYNGOF. Les dossiers des cahiers du SYNGOF : que reste-t-il des soins médicaux locaux en gynécologie-obstétrique. Disponible sur : http://www.syngof.fr/site/pages/?id_page=1368&idl=21&page=430 (Consulté en 01/2015)
- 5 Bioforma Cahier de Formation biologie médicale. Disponible sur : <http://www.quali-bio.com/CahiersCd1/Cahier19.pdf> (Consulté en 01/2015)
- 6 Graesslin O, Fortier D, Quereux C. Hygiène intime féminine : pathologies induites par une hygiène inadaptée. *Corresp pelvi-périnéol.* 2005;5(2):37-40
- 7 Bohbot J-M. Les sécrétions vaginales. *Pelvi-périnéologie.* 2008;3(1):19-24.
- 8 Delcroix M. Les antiseptiques en gynécologie : des dérives trop fréquentes. *Gyn Obs* 1997;371,1-3
- 9 Lepargneur JP, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Döderlein. *J Gynecol Obst Bio R.* 2002 ;31(5):485-94.
- 10 Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect.* 2000; 2(5):543-6.
- 11 Tailliez P. Les Lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques,* 2004;6:35-41.
- 12 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. *Int J Obst and Gynaecol.* 2011;118(5),533-49.
- 13 Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The etiology of bacterial vaginosis. *J Appl Microbiol.* 2011;110(5):1105-28
- 14 Spenatto N. Thérapeutique dermatologique : vulvovaginites récidivantes. Disponible sur : http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1324&var_recherche=Mycoses%20vaginales (Consulté en 05/2015)
- 15 Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes: diagnostic et thérapeutiques. *Antibiotiques* 2007;9:139-44.

- 16 Site internet n°2. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/1227-cycle-menstruel-de-la-femme-regles> (Consulté en 04/2015)
- 17 Xu J, Sobel JD. Antibiotic-associated Vulvovaginal Candidiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;5(6):481-87.
- 18 Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Krondorfer I, Janitschek C, Kneifel W, Kiss H. Characterisation of the oral, vaginal and rectal Lactobacillus flora in healthy pregnant and post menopausal women. *Eur J Obstet Gyn R B.* 2012;160(1):93-9.
- 19 Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacilli at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology.* 2011;6(5):567-82.
- 20 Melis GB, Ibba MT, Steri B, Kotsonis P, Matta V, Paoletti AM. Role of pH as a regulator of vaginal physiological environment. *Minerva Ginecol.* 2000;52(4):111-21
- 21 Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity : lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;22(2):86
- 22 Bohbot JM. Rôle de l'hygiène intime dans la prévention des désordres génitosexuels. *Genesis* 2007;121:2-5.
- 23 Martin R, Suarez JE. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(2):400-5.
- 24 CNGOF. Vaginose bactérienne. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_141_bohbot.pdf (Consulté en 01/2015)
- 25 Lepargneur JP, Abbal M. Immunité innée et adaptative du tractus genital féminin. *J Gynécol Obst Biol Repro* 2012;41:612-22.
- 26 Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369:1961-71.
- 27 Anane S, Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E. Les candidoses vulvovaginales: facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. *J Mycol Med* 2010;20:36-41.
- 28 Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, Leaman D, Nyirjesy P, Weitz MV, Foxman B. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):644-53
- 29 Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. *J Med Mycology.* 2010;20(2):108-15.
- 30 Delcroix M. Infections gynécologiques. Paris; Masson; 1994.
- 31 Site internet n°3. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_26.htm (Consulté en 04/2015)
- 32 Frobenius W, Bogdan C. Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH - An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(4):355-66

- 33 Université médicale virtuelle francophone. Candidoses. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf> . (Consulté en 06/2015)
- 34 Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013;15;4(2):119-28.
- 35 Chu WS, Magee BB, MageePT. Construction of an Sfil macrorestriction map of the *Candida albicans* genome. *J Bacteriol* 1993.175:6637-51
- 36 Lim CSY Rosli R, Seow HF, Chong PP. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:21–31
- 37 Senet JM. *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity. *Int Microbiol*. 1998;1(2):117-22.
- 38 Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol*. 2004;12(7):317-24
- 39 Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-*albicans* *Candida* Species: New Insights. *Current Infectious Disease Reports*.2010;12(6):465-70.
- 40 Berman J. Morphogenesis and cell cycle progression in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology* 2006, 9:595–601
- 41 Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. 2015;122(6):785-94
- 42 Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Dec;71 Suppl 1:S21-7.
- 43 Viguié-Vallanet C. Les mycoses génitales. *Corresp pelvi-périnéol* 2005;1:20-7.
- 44 Muzny CA, Schwebke JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections: *Clin Infec Dis*.2015;61(4):601-6.
- 45 JenWin. Conduite à tenir devant une plainte de prurit génital chez la femme 2008. Disponible sur : http://www.cvaio.org/pdf/RI.Prurit_Femme_Argu.pdf (Consulté en 04/2015)
- 46 Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The etiologic diversity of vaginitis. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(10):578-81.
- 47 Bohbot JM, Lepargneur JP. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(1):31-6.
- 48 SOGC. Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:S1–S11
- 49 Donders GG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:306-21.

- 50 Sobel JD, Hay P. Diagnostic techniques for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis - requirement for a simple differential test. *Expert Opin Med Diagn.* 2010;4(4):333-41
- 51 Moreira D, Paula CR. Vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;92(3):266-7
- 52 Ferris GD, Nyirjesy P, Sobel D, Pavlitic A, Litaker MS. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient diagnosed vulvovaginal candidosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):419-25.
- 53 Site internet n°4. Disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-4-8-fra.php> (Consulté en 06/2015)
- 54 Bauters TGM, Dhont MA, Temmerman ML. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:569-74.
- 55 Spacek J, Buchta V, Jílek P, Förstl M. Clinical aspects and luteal phase assessment in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131(2):198-202
- 56 Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnancy. *Current Infectious Disease Reports.* Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s11908-015-0462-0> (Consulté en 07/2015)
- 57 De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis.* 2002;2:1
- 58 Pirotta MV, Garland SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3213-7
- 59 Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique. Fiche de Transparence : Prise en charge de la leucorrhée. Disponible sur : http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_FLUOR.pdf (Consulté en 06/2015)
- 60 HAS. Commission de la transparence. Fluconazole Majorelle 2 Oct 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-3001_FLUCONAZOLE_MAJORELLE_Avis1_CT13001.pdf (Consulté en 05/2015)
- 61 Pappas PG et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-35
- 62 Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Disponible sur : http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/GuidelinesPatient_Care/PDF_Library/Candidiasis.pdf (Consulté en 05/2015)
- 63 Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *International Journal of STD & AIDS.* 2011;22(8):421-9.

- 64 ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: vaginitis. *Obstet Gynecol* 2006;107:1195–206.
- 65 Nurbhai M et al. Cochrane sexually transmitted diseases group. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;17(4):1-57
- 66 Sobel J. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. *Patient Preference and Adherence*.2013;31-4.
- 67 Antoine JM. Les Entretiens de Bichat. Conduite à tenir en cas de mycoses récidivantes 2011. Disponible sur : http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/medecine_142_143_wmk.pdf (Consulté en 05/2015)
- 68 Bohbot JM. Infections génitales basses. *La Revue du Praticien* 2007;21:831-3.
- 69 OMS. Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles. Disponible sur : http://www.who.int/hiv/pub/sti/STIguidelines2003_fr.pdf (Consulté en 05/2015)
- 70 Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:1-21
- 71 Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8(6):481-6
- 72 Tasic S, Tasic N, Tasic A, Mitrovic A. Recurrent genital candidosis of women; consequence of reinfection or relapse. *Med Biol* 2002;9:217-22
- 73 Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S .Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis : a review. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):266-72.
- 74 Mendling W. Guideline: Vulvovaginal Candidosis. *Mycoses* 2015; 58:1-15.
- 75 Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B Combination: Efficacy and Tolerance as 1st- Line Local Treatment of Infectious Vaginitis. *Open J Obstet Gynecol* 2014; 4: 445-54.
- 76 VIDAL. Dictionnaire, édition 2015.
- 77 HAS. Commission de la transparence Bétadine 15 Avril 2015. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10962_BETADINE_PIS_INS_EI_REEV_Avis2_CT10962&14152&14156.pdf (Consulté en 05/2015)
- 78 Arrêté du 4 juin 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. *JORF* n°0131 du 9 juin 2015 p 9484

- 79 OMS. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes 2001. Disponible sur : <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf> (Consulté en 03/2015)
- 80 De Seta F et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study.2014;182:136-9
- 81 Petricevic L, Witt A. The role of Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. BJOG. 2008;115(11):1369-74
- 82 EFSA. Health claims related to a combination of bacterial strains (further assessment). Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/search/doc/2855.pdf> (Consulté en 06/2015)
- 83 Patil S, Pawaskar R, Gupte P. Vulvovaginal hygiene and care. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. 2009;30(2):130.
- 84 Siboulet A., Bohbot J.M. - Étude comparative Gyn-Hydralin® - Placebo: prurit génital. Gyn Obs 1999;398:1-15
- 85 Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Libre accès à certains médicaments devant le comptoir Mardi 1er juillet 2008. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_Libre_acces_medicaments.pdf
- 86 ANSM . GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative – N° 2014-06. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8868113d14ab0e486150680a642c8b53.pdf (Consulté en 07/2015)
- 87 Article L.5111-1 du Code de Santé Publique
- 88 Article L.5121-8 du Code de Santé Publique
- 89 Article R. 5121-25 du Code de Santé Publique
- 90 Article R. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale
- 91 Article L.162-164 du Code de la Sécurité Sociale
- 92 INSEE. Les prix des médicaments de 2000 à 2010. Disponible sur : <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1408/ip1408.pdf> (Consulté en 07/2015)
- 93 Article L.5132-6 du Code de Santé Publique

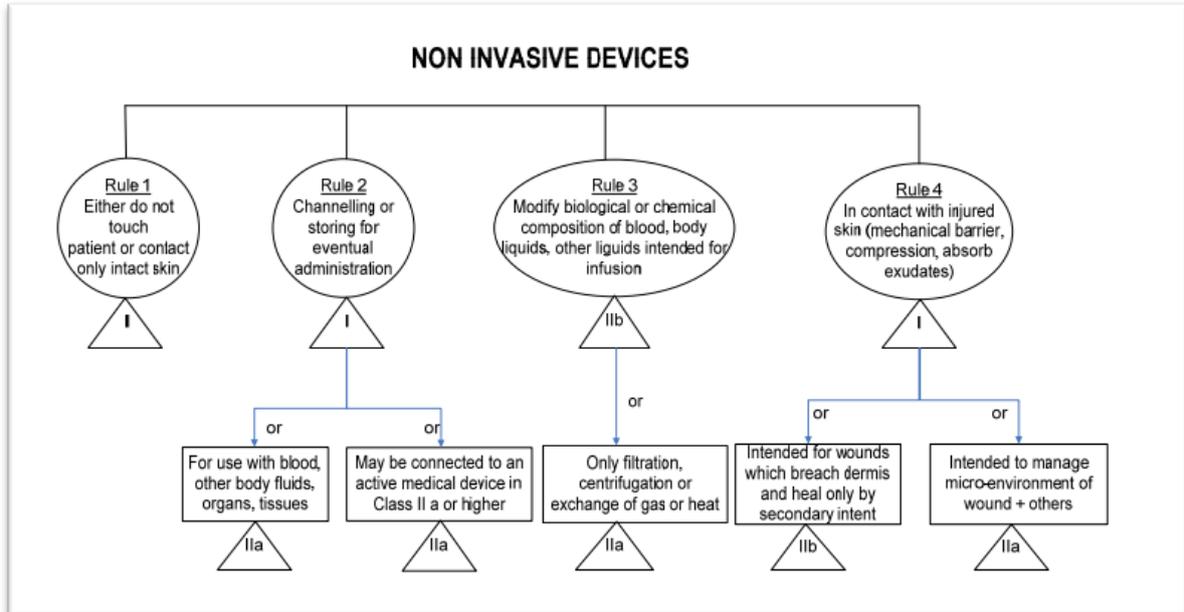
- 94 Article L.5132-1 du Code de Santé Publique
- 95 Article R5122.77 du Code de Santé Publique
- 96 Coulomb A, Baumelou A. Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution - Marché, comportements, positions des acteurs » 2007. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000030.pdf> (Consulté en 05/2015)
- 97 Site internet n°5 : Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0) (Consulté en 05/2015)
- 98 Article L5211-1 du Code de Santé Publique
- 99 ANSM. Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations Septembre 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf (Consulté en 04/2015)
- 100 Décret n° 2011-329 du 25 mars 2011 modifiant le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023762197> (Consulté en 06/2015)
- 101 Site internet n°6. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Securite/Produits-alimentaires/Complements-alimentaires> (Consulté en 05/2015)
- 102 Règlement n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. Disponible sur : <http://www.eurosafe.fr/vars/fichiers/reglement-12232009.pdf> (Consulté en 05/2015)
- 103 ANSM. Question Réponse Réglementation des produits cosmétique 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/817b1abe1944c781b6629283d11355ac.pdf (Consulté en 04/2015)
- 104 Site internet n°7. Disponible sur : <http://www.afipa.org/> (Consulté en 04/2015)
- 105 Pouillard J. L'automédication, Rapport adopté lors de la session du Conseil National de l'Ordre des Médecins de février 2001. Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/automedication.pdf> (Consulté en 04/2015)
- 106 Article L212-1 du Code de la consommation
- 107 HAS. Description de la régulation de la promotion des produits de santé en France. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/description_de_la_regulation_de_la_promotion_des_produits_de_sante_-_2013.pdf (Consulté en 05/2015)

- 108 Article R. 5122-2 du Code de Santé Publique
- 109 Article R.5124-67 Code de Santé Publique
- 110 Site internet n°8. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0) (Consulté en 05/2015)
- 111 Article L. 5122-1 du Code de la Santé Publique
- 112 Site internet n°9. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels-de-sante/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-des-professionnels-de-sante/(offset)/3) (Consulté en 06/2015)
- 113 Site internet n°10. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/(offset)/4) (Consulté en 06/2015)
- 114 Article L5122-6 du Code de la Santé Publique
- 115 Article R.5122-3 du Code de Santé Publique
- 116 ANSM. Charte pour la communication et la promotion des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) sur Internet et le e-media. Disponible sur : <http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/Charte-Internet-2014.pdf> (Consulté en 04/2015)
- 117 Site internet n°11. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament> (Consulté en 05/2015)
- 118 Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/ETSX1119227L/jo/article_34 (Consulté en 05/2015)
- 119 Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux JORF n°0109 du 10 mai 2012 page 8767 texte n° 99
- 120 Site internet n°12. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Modalites-encadrant-la-publicite-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Modalites-encadrant-la-publicite-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/0) (Consulté en 06/2015)
- 121 ARPP. Publicité produits cosmétiques rapport d'étude bilan 2012. Disponible sur : http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/rapport_cosmetique-2.pdf (Consulté en 05/2015)
- 122 ARPP. Produits cosmétiques. Disponible sur : http://www.arpp-pub.org/IMG/pdf/151013_-_Recommandation_ARPP_produits_cosmetiques-2.pdf (Consulté en 05/2015)
- 123 Article R5131-4 du Code de Santé Publique

- 124** Site internet n°13. Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/news/faqs.htm>
(Consulté en 06/2015)
- 125** Site internet n°14. Disponible sur : <https://www.questions-intimes.fr>
(Consulté en 07/15)
- 126** Site internet n°16. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
(Conuslté en 07/2015)
- 127** Article R5122-8 du Code de Santé Publique
- 128** Article L. 5131-1 du Code de Santé Publique
- 129** MEDDEV 2.4/ Rev.9, June 2010. Classification of medical devices. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf (Consulté en 04/2015)
- 130** VIDAL Recos, édition 2015.

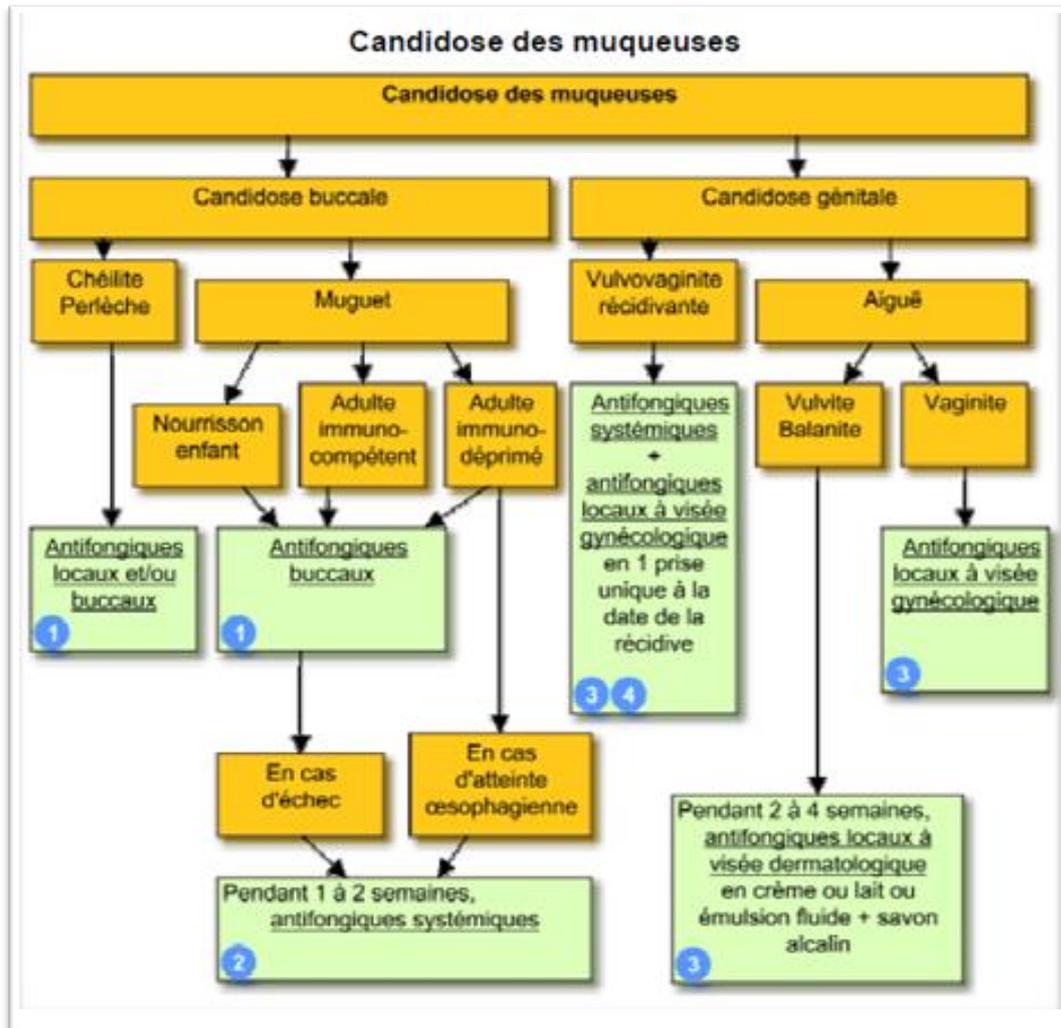
ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme pour déterminer la sous classe des DM (d'après de la MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 June 2010) 129



¹²⁹ MEDDEV 2.4/ Rev.9, June 2010. Classification of medical devices. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf (Consulté en 04/2015)

Annexe 2 : Arbre décisionnel de la prise en charge des candidoses des muqueuses (d'après le Vidal Recos 2015 ¹³⁰)



¹³⁰ VIDAL Recos, édition 2015.

Annexe 3 : RCP : MYCOHYDRALIN 200mg (d'après le site internet n°16 ¹²⁶)

MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal - Résumé des caractéristiques du produit



ANSM - Mis à jour le : 24/03/2015

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ↕

MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ↕

Clotrimazole.....200,00 mg

Pour un comprimé vaginal

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ↕

Comprimé vaginal

4. DONNEES CLINIQUES ↕

4.1. Indications thérapeutiques ↕

Elles sont limitées aux mycoses vaginales à levures sensibles.

En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application d'une crème au clotrimazole à 1% sur les lésions.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration ↕

Posologie

1 comprimé à placer au fond du vagin 3 soirs consécutifs.

En cas d'échec de cette première cure, une seconde cure identique peut être prescrite.

Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, une consultation médicale est nécessaire.

Mode d'administration

Utilisation sans applicateur

Après un lavage complet des mains, introduire profondément le comprimé dans le vagin, de préférence en position allongée. La façon la plus facile de procéder est de vous allonger sur le dos, les genoux repliés et écartés.

Utilisation avec applicateur

Utilisez l'applicateur pour introduire le comprimé dans le vagin de préférence le soir au coucher.

- 1 - Sortez l'applicateur de son emballage. Tirez sur le piston (A) jusqu'à la butée. Sortez le comprimé de son blister et enfoncez-le sur 1 cm dans l'applicateur (B) de telle sorte que la partie arrondie du comprimé soit à l'extérieur de l'applicateur.
- 2 - Placez l'applicateur à l'entrée de l'ouverture vaginale puis introduisez-le profondément dans le vagin, de préférence en position allongée. La façon la plus facile de procéder est de vous allonger sur le dos, les genoux repliés et écartés.
- 3 - Maintenez l'applicateur dans cette position puis presser le piston (A) de façon à déposer le comprimé dans le vagin. Retirez délicatement l'applicateur.
- 4 - Après l'emploi, nettoyez soigneusement l'applicateur à l'eau chaude (pas bouillante). Pour cela, retirez complètement la tige A de l'applicateur B, au-delà de la butée.

L'applicateur ne doit pas être jeté dans les toilettes.

Afin de bien se dissoudre au niveau vaginal, le comprimé MYCOHYDRALIN nécessite un minimum d'hydratation au niveau local. En cas de sécheresse vaginale, il est possible que le comprimé ne se désagrège pas convenablement. Le comprimé doit être introduit profondément au niveau vaginal, en position couchée.

4.3. Contre-indications ↕

Ne pas utiliser MYCOHYDRALIN en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ↕

NE PAS AVALER. LE COMPRIME DOIT ÊTRE PLACE AU FOND DU VAGIN.

Mises en gardes spéciales :

Un avis médical est nécessaire si l'épisode de mycose s'accompagne d'un des symptômes suivants :

- Fièvre, nausée, vomissement
- Douleurs abdominales basses
- Douleurs au dos ou aux épaules
- Sécrétions vaginales accompagnées de mauvaises odeurs
- Hémorragie vaginale

Précautions d'emploi :

En cas de candidose, il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du *Candida*).

Les douches vaginales doivent être évitées.

L'utilisation de tampons internes, de spermicides, de préservatifs ou de diaphragmes doit être évitée pendant le traitement avec Mycohydralin (risque de rupture du préservatif ou du diaphragme)

Il est recommandé d'éviter les rapports sexuels en cas de mycose vulvo vaginale afin de réduire le risque d'infection du partenaire

Afin d'éviter une recontamination, le traitement du partenaire sexuel pourrait être envisagé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ↴

L'utilisation concomitante de clotrimazole et de Tacrolimus ou de Sirolimus peut engendrer une augmentation du niveau plasmatique. Les patients concernés doivent être étroitement surveillés afin de prévenir le risque de surdosage en Tacrolimus ou en Sirolimus. Si nécessaire, la détermination des niveaux plasmatiques respectifs peut être conduite.

4.6. Grossesse et allaitement ↴

Grossesse

Les données de l'utilisation du clotrimazole chez la femme enceinte sont limitées.

Les études sur les animaux ne montrent pas d'effets nocifs à l'égard de la reproduction (voir section 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du clotrimazole pendant le premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation de l'applicateur est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques chez l'animal ont montré une excrétion du clotrimazole et de ses métabolites dans le lait.

Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement au clotrimazole.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ↴

Sans objet.

4.8. Effets indésirables ↴

Les notifications spontanées recueillies depuis la mise sur le marché du clotrimazole ont permis d'identifier les effets indésirables suivants. Leur fréquence est indéterminée (ne peut être définie sur la base des données disponibles) :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Urticaire, rash, prurit,

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Irritations, brûlures, œdème

Affections vasculaires :

Syncope, hypotension

Affection respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dyspnée

Affections des organes de reproduction et du sein :

Hémorragie vaginale, douleurs pelviennes, inconfort

Affections gastro-intestinales :

Douleurs abdominales

Déclaration des effets indésirables suspectés :

4.9. Surdosage ↴

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ↴

5.1. Propriétés pharmacodynamiques ↴

DERIVES IMIDAZOLES

G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES

Le clotrimazole est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Il est actif sur les dermatophytes, les moisissures, les levures, etc.

En fonction de sa concentration au site d'infection, le clotrimazole peut avoir un effet fongistatique ou fongicide. Il agit en inhibant la synthèse de l'ergostérol provoquant des dysfonctionnements structurels et fonctionnels de la membrane cytoplasmique. In vitro l'activité est limitée aux éléments favorisant la prolifération fongique ; les spores sont légèrement sensibles.

En plus de son action antimycotique, le clotrimazole agit aussi sur les microorganismes à gram positif (Streptocoques, staphylocoques, gardnerella vaginalis), et sur les bactéries à gram négatif (Bactéroïdes).

Il est très rare d'observer des souches résistantes appartenant à des espèces de champignons sensibles. En effet, le développement des résistances secondaires lors d'utilisation thérapeutique n'a été observé que dans des cas isolés.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques ↴

L'absorption du clotrimazole par la muqueuse vaginale est très faible. Elle est de l'ordre de 3 à 10 %.

5.3. Données de sécurité préclinique ↗

Les données précliniques (toxicité à dose répétée, génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité) n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Les études effectuées chez l'animal ont démontré l'absence d'effet du médicament sur la fertilité. Cependant, chez l'humain, aucune étude des effets du clotrimazole sur la fertilité n'a été conduite.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES ↗

6.1. Liste des excipients ↗

Lactose, amidon de maïs, acide lactique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, croscopolidone, hypromellose, cellulose microcristalline, lactate de calcium.

6.2. Incompatibilités ↗

Sans objet.

6.3. Durée de conservation ↗

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation ↗

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur ↗

3, 6, 30 ou 60 comprimés vaginaux sous plaquette (PVC/aluminium) ou 3 comprimés vaginaux sous plaquette (PVC/aluminium) avec applicateur (PE/PP).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation ↗

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ↗

BAYER HEALTHCARE SAS
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ↗

- 325 187.1 ou 34009 325 187 1 1 : 3 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 493 986.6 ou 34009 493 986 6 9 : 3 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium) avec applicateur
- 325 168.8 ou 34009 325 168 8 9 : 6 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 553 730.2 ou 34009 553 730 2 5 : 30 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)
- 553 731.9 ou 34009 553 731 9 3 : 60 comprimés sous plaquette (PVC/aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION ↗

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE ↗

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE ↗

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES ↗

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».