



HAL
open science

Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales à l'officine

Marion Marie

► **To cite this version:**

Marion Marie. Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01962203

HAL Id: dumas-01962203

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01962203v1>

Submitted on 20 Dec 2018

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.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2018

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR

MARIE Marion

SUJET : Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales à l'officine

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 28 septembre 2018

JURY :

Pr GIARD Jean-Christophe
Pr VOISIN-CHIRET Anne-Sophie
Dr LEHAY Véronique

PRESIDENT DU JURY
EXAMINATEUR
EXAMINATEUR

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Frédéric FABIS
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe
Madame Sarah CHEMTOB
Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie,
Cancérologie	
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie
clinique	
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education
thérapeutique du patient	
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers



PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEGONZAC Alain

Pharmacologie, Essais cliniques

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Aux Pr. Anne-Sophie Voisin-Chiret et Jean-Christophe Giard,

Je vous remercie de m'avoir dirigé sur cette thèse et d'avoir accepté d'être mon jury.

Au Dr. Véronique Lehay,

Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de la thèse et pour tous tes bons conseils et encouragements.

À Mr Beaujouan et à toute l'équipe de la pharmacie du long cours,

Je vous remercie de m'avoir donné la chance de rejoindre cette équipe dont je partage le quotidien avec plaisir. Merci à tous pour votre soutien.

À mes amis,

Antoine et Amandine pour vos conseils avisés,

Alisée, Kelly et Vanessa pour votre fidélité depuis toutes ces années,

Aline et Marine pour tous ces souvenirs durant ces années d'étude,

Eloïse pour ton soutien et nos journées à la bibliothèque,

Hélène et Charlène pour votre présence, votre écoute et pour tous ces moments,

Et à tous les autres pour les petites phrases d'encouragements.

À ma famille,

Je vous remercie pour votre soutien, tout particulièrement à ma grand-mère.

À François,

Je te remercie d'être présent à mes côtés et pour tous ces instants partagés.

À mes sœurs, Elodie et Pauline,

Je vous remercie pour votre solidarité et tous ces merveilleux souvenirs et je vous souhaite de trouver votre voie.

À mes parents,

Je vous remercie de m'avoir permis de faire le métier que je souhaitais et de m'avoir accompagné et aidé durant ces années. Je suis fier de vous avoir comme parents.

Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales à l'officine

Sommaire

Index des illustrations.....	10
Index des tables.....	10
Introduction.....	11
I. La microflore vaginale.....	12
I.1. Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin.....	12
I.1.1. Les organes génitaux internes et externes.....	12
a) Les ovaires.....	13
b) Les trompes de Fallope.....	13
c) L'utérus.....	14
d) Le vagin.....	15
I.1.2. Le pH vaginal.....	16
I.2. Description de la microflore de Döderlein.....	17
I.2.1. Flore bactérienne dominante.....	19
I.2.2. Flore bactérienne intermédiaire.....	21
I.2.3. Flore bactérienne exceptionnelle.....	21
I.3. Action des lactobacilles vis-à-vis des germes pathogènes.....	23
I.3.1. Inhibition de la croissance du pathogène.....	24
a) Par production d'acide lactique.....	24
b) Par production de peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂	25
c) Par production de bactériocines.....	28
d) Par production de l'enzyme arginine désaminase.....	28
I.3.2. Inhibition de l'adhésion du pathogène.....	29
a) Par adhésion aux cellules épithéliales vaginales.....	29
b) Par adhésion à la fibronectine humaine.....	29
c) Par production de biosurfactant	29
I.3.3. Inhibition de l'expansion du pathogène.....	30

I.4. Immunité et flore vaginale.....	30
I.4.1. Les « Toll Like Receptors ».....	32
I.4.2. Les lymphocytes.....	32
I.4.3. Les cellules « Natural Killer » (NK).....	32
I.5. Evolution de la microflore vaginale de la naissance à la ménopause.....	33
I.5.1. A la naissance.....	33
I.5.2. A la puberté.....	35
I.5.3. Au cours du cycle menstruel.....	36
I.5.4. Chez la femme enceinte.....	36
I.5.5. A la ménopause.....	38
I.6. Facteurs de déséquilibre de la flore.....	40
I.6.1. Causes physiques.....	40
I.6.2. Causes iatrogènes	41
I.6.3. Causes hormonales.....	41
I.6.4. Causes pathologiques.....	42
I.6.5. Autres causes.....	42
II. Les infections vaginales.....	44
II.1. La vaginose bactérienne.....	44
II.1.1. Définition/Epidémiologie.....	44
II.1.2. Physiopathologie.....	45
II.1.3. Facteurs favorisants.....	47
a) Sexualité.....	47
b) Contraception.....	48
c) L'hygiène.....	48
d) Stress et tabac.....	49
e) Niveau social/Origine ethnique.....	49
II.1.4. Diagnostic clinique et bactérien	50
a) Diagnostic clinique.....	50
b) Diagnostic bactérien	51
II.1.5. Complications.....	53
II.2. La vulvo-vaginite candidosique.....	56
II.2.1. Définition/Epidémiologie.....	56
II.2.2. Physiopathologie.....	57

II.2.3. Facteurs favorisants.....	60
a) Facteurs endogènes.....	60
b) Facteurs exogènes.....	61
II.2.4. Diagnostic clinique et mycologique	62
a) Diagnostic clinique.....	62
b) Diagnostic mycologique.....	62
c) Antifongigramme.....	64
II.2.5. Diagnostic différentiel.....	65
III. Prise en charge thérapeutique	66
III.1. Traitements médicamenteux.....	66
III.1.1. Traitements de la vaginose bactérienne.....	66
III.1.2. Traitements de la vulvo-vaginite candidosique.....	68
III.1.3. Traitements chez la femme enceinte.....	70
a) Traitement de la vaginose bactérienne	70
b) Traitement de la vulvo-vaginite candidosique.....	71
III.2. Les probiotiques	72
III.2.1. Généralités.....	72
a) Historique et définitions.....	72
b) Classification.....	74
c) Mode d'action.....	75
d)Caractéristiques.....	76
e) Formulation et concentration	77
f) Allégations et étiquetage.....	78
III.2.2. Analyse d'études démontrant l'efficacité des probiotiques dans le traitement et la prévention des infections vaginales.....	79
a) Probiotiques et vaginose bactérienne.....	79
b) Probiotiques et vulvo-vaginite candidosique.....	83
c)Probiotiques et grossesse.....	88
III.2.3. Spécialités disponibles à l'officine pour la prise en charge des infections vaginales	91
a) Probiotiques utilisés par voie orale.....	91
b) Probiotiques utilisés par voie vaginale.....	92
c) Prébiotiques.....	94
III.2.4. Limites des probiotiques.....	96
III.3. Conseils d'hygiène associés.....	97

Conclusion.....	101
Bibliographie.....	102

Index des illustrations

Illustration 1: Les organes de reproduction dans le pelvis.....	12
Illustration 2: Flore vaginale normale à la coloration de Gram	18
Illustration 3: Flore vaginale intermédiaire à la coloration de Gram.....	18
Illustration 4: Flore vaginale à la coloration de Gram évocatrice de vaginose bactérienne.....	19
Illustration 5: Effets des lactobacilles vaginaux sur les micro-organismes pathogènes.....	24
Illustration 6: Frottis vaginal avec présence de « clue cells ».....	51
Illustration 7: Frottis vaginal après coloration de Gram avec présence de levure du genre <i>Candida</i>	58
Illustration 8: Levures et mycélium observés par examen direct d'un prélèvement vaginal.....	63
Illustration 9: Culture de <i>C. albicans</i> sur milieu de Sabouraud.....	64
Illustration 10: Caractéristiques des souches probiotiques.....	76
Illustration 11: Pourcentages de patientes récidivantes et nombre moyen de récidives pendant l'étude	86

Index des tables

Tableau 1: Espèces de lactobacilles isolées de prélèvements vaginaux.....	20
Tableau 2: Fréquence des germes dans l'ensemble des groupes écologiques vaginaux.....	22
Tableau 3: Fréquence des lactobacilles identifiés dans le vagin.....	26
Tableau 4: Prévalence des principales bactéries présentes dans la flore normale et au cours de la vaginose bactérienne.....	46
Tableau 5: Score de Nugent.....	52
Tableau 6: Diagnostic différentiel des principales vaginites.....	65
Tableau 7: Sensibilité des espèces <i>Candida</i> aux antifongiques.....	70
Tableau 8: Traitement de la vaginose chez la femme enceinte.....	71
Tableau 9: Classification des probiotiques par genre et espèces.....	74
Tableau 10: Nombre de patientes ayant eu une récurrence de vaginose bactérienne entre la phase d'inclusion (V2) et la fin du traitement (V4).....	81
Tableau 11: Réponse innée, modulée par <i>Lactobacillus crispatus</i> , des cellules épithéliales vaginales à <i>Candida albicans</i>	84
Tableau 12: Exemples de spécialités de probiotiques oraux retrouvées à l'officine.....	92
Tableau 13: Exemples de spécialités de probiotiques locaux retrouvées à l'officine.....	93
Tableau 14: Exemples de spécialités de prébiotiques retrouvées à l'officine.....	95
Tableau 15: Exemples de produits de toilette intime commercialisés en officine.....	98

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les probiotiques sont définis comme « des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà de l'effet nutritionnel premier ». En pratique gynécologique, ce sont des lactobacilles, qui constituent la flore de Doderleïn et qui jouent le rôle de protecteurs de l'écosystème vaginal. La microflore vaginale subit des modifications physiologiques au cours de la vie d'une femme et de nombreux facteurs peuvent contribuer à rompre l'équilibre au sein de la flore, ce qui sera détaillé au cours de cette étude.

Ainsi, la flore vaginale est un élément de défense non négligeable contre les infections urinaires et vaginales touchant les femmes. Parmi ces infections, la vaginose bactérienne et la vulvo-vaginite candidosique seront traitées tout particulièrement. En effet, ces pathologies sont fréquemment rencontrées à l'officine et sont souvent récidivantes, impactant ainsi sur la qualité de vie des femmes. Pour traiter ces pathologies, le recours aux antibiotiques et aux antifongiques est souvent de première intention. Néanmoins, ces traitements ne permettent pas toujours de retrouver une flore vaginale saine or cela permettrait d'éviter les récives. Ainsi depuis quelques années, l'intérêt s'est porté sur l'utilisation des probiotiques susceptibles de maintenir et de restaurer une flore vaginale normale. Au cours de cette étude seront décrits le mode d'action des probiotiques et leur efficacité pour rétablir l'équilibre de l'écosystème vaginal.

Cette thèse s'intéressera donc à l'utilisation des probiotiques dans les infections vaginales en s'appuyant sur l'analyse d'études clinico-biologiques, permettant ainsi de répondre à cette problématique : quel est l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales à l'officine ?

I. La microflore vaginale

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

L'appareil génital féminin est constitué de deux types d'organes : les organes génitaux internes, situés à l'intérieur de la cavité pelvienne et les organes génitaux externes. Les organes génitaux internes sont représentés par les ovaires et les voies génitales qui comprennent l'utérus, les trompes de Fallope et le vagin. Les organes génitaux externes sont représentés par la vulve (Illustration 1) (1).

I.1.1. Les organes génitaux internes et externes

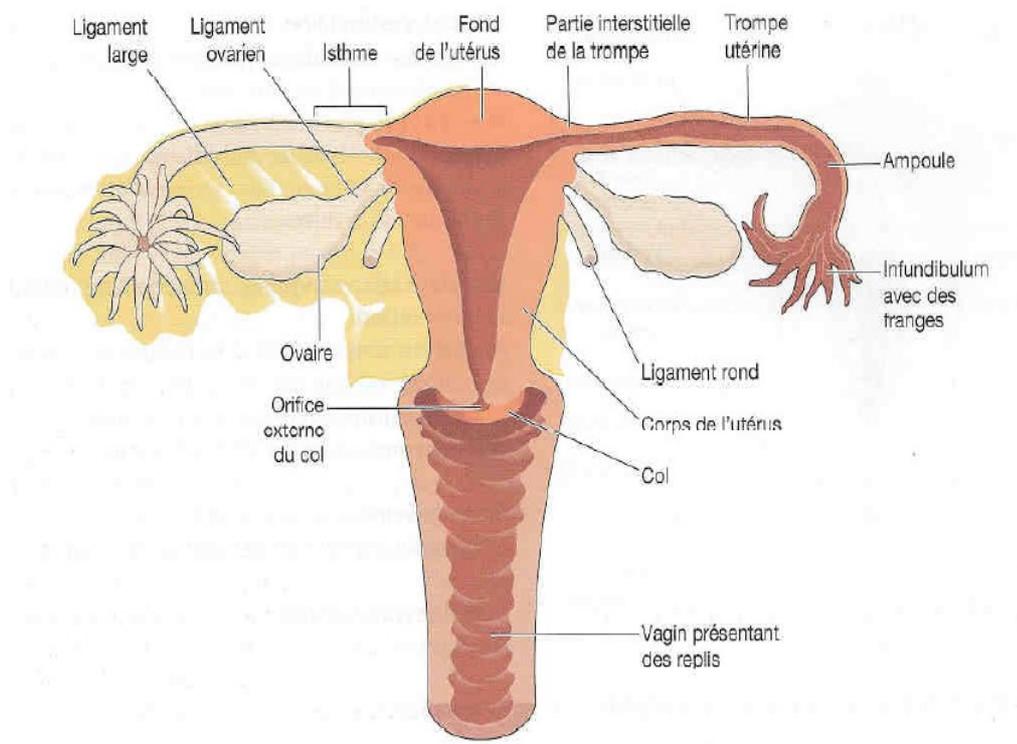


Illustration 1: Les organes de reproduction dans le pelvis

a) Les ovaires

L'ovaire représente la glande génitale féminine. Il en existe deux, situés dans la cavité pelvienne. Cette glande a deux fonctions distinctes:

- Exocrine : formation des cellules reproductrices de la femme : les ovules. Cette étape se nomme ovogénèse.
- Endocrine : synthèse des hormones sexuelles féminines (oestrogène, progestérone et androgènes)

De la puberté à la ménopause, l'ovaire est l'objet de modifications cycliques mensuelles dont l'objectif est de libérer, chaque mois, un oeuf mature prêt à être fécondé, c'est à dire l'ovocyte libéré lors de l'ovulation, et de préparer la paroi de l'utérus appelée endomètre à une éventuelle implantation.

b) Les trompes de Fallope

La trompe de Fallope est un long conduit d'environ 12 cm qui relie chaque ovaire à l'utérus. Les trompes ont pour fonction la captation de l'ovocyte au moment de l'ovulation grâce au mouvement des cils de son ampoule et d'assurer le transport des spermatozoïdes de l'utérus vers l'ovaire, et ensuite des oeufs fécondés en sens inverse. Le liquide qu'elles contiennent fournit à l'oeuf des conditions favorables à son développement. Cette trompe sera le siège de la fécondation.

c) L'utérus

L'utérus, organe situé au milieu de la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum, comporte deux parties distinctes:

- Le corps dans lequel débouchent les trompes et qui comporte deux couches dans son épaisseur : une couche externe de muscles appelée le myomètre et une couche interne muqueuse nommée l'endomètre qui présente des variations d'épaisseur et de composition cycliques en réponse aux variations des taux des hormones sexuelles sécrétées par l'ovaire.
- Le col qui assure la communication entre le corps de l'utérus et le vagin. C'est ici que passeront les spermatozoïdes déposés dans le vagin au moment du rapport sexuel, si la période est propice à la fécondation. La muqueuse du canal du col utérin contient les glandes cervicales de l'utérus qui sécrètent un mucus qui remplit le col et recouvre l'orifice externe du col (1).

Les fonctions de l'utérus sont multiples. En effet, il assure le transport des spermatozoïdes du vagin vers les trompes. De plus, il est le siège de la nidation, l'embryon s'implantant dans l'épaisseur de son endomètre vers la fin de la première semaine du développement de l'oeuf fécondé. Pendant toute la durée de la grossesse, l'utérus protège l'embryon et lui fournit le matériel nécessaire à son développement, son volume s'adaptant au fur et à mesure à la croissance continue du fœtus. Puis, en fin de grossesse, ses contractions assurent l'expulsion du fœtus et du placenta. A la fin du cycle ovarien, s'il n'y a pas eu fécondation et nidation, sa paroi interne, l'endomètre, va être éliminée sous l'effet de la chute brutale des hormones sexuelles. Cela occasionne des saignements appelés menstruations.

d) Le vagin

Le vagin est un conduit qui s'étend de la vulve au col de l'utérus. C'est une cavité «septique» contenant une flore microbienne normale (3). Il est constitué d'un épithélium stratifié en multicouches avec présence de glycogène dans la couche superficielle. La prolifération de cet épithélium et son rétrécissement évoluent avec le cycle menstruel. Dans la lumière vaginale se forme un fluide composé de sels, de protéines, de glucides dont le glycogène (4 à 15g/l), d'acide lactique (2 à 5g/l) et de l'urée. Le dépôt de glycogène dans les couches cellulaires est stimulé par des quantités élevées d'oestrogènes durant la période post-pubertaire et pré-ménopausée. Le vagin est aussi l'organe dans lequel seront déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel. Il représente également la filière que le bébé devra franchir lors de l'accouchement.

En pratique, des prélèvements vaginaux à environ 3 cm de l'entrée du vagin, s'avèrent très utiles pour déceler d'éventuels déséquilibres bactériens. Cela permet de traiter de manière précoce et de limiter les infections qui, non détectées, peuvent remonter dans les organes génitaux ou provoquer des lésions. Lors de la grossesse, c'est une donnée régulièrement analysée par le gynécologue, toujours en prévention. En effet, les infections peuvent perturber le développement du fœtus ou causer certains problèmes, comme un accouchement prématuré ou une chorio-amnionite.

Le tractus génital est ainsi constitué par une succession de cavités qui communiquent avec l'extérieur via la fente vulvaire. Cette structure permet l'évacuation des menstruations et le passage du fœtus à l'accouchement. Elle permet également les rapports sexuels mais aussi l'entrée de microorganismes potentiellement pathogènes.

I.1.2. Le pH vaginal

La paroi du vagin est composée de trois couches : l'adventice, la musculuse et la muqueuse. La muqueuse est lubrifiée par les glandes vestibulaires ou glandes de Bartholin. Sous l'influence des oestrogènes, les cellules épithéliales libèrent de grandes quantités de glycogène, qui est ensuite transformé en acide lactique par les bactéries résidentes du vagin au cours d'un métabolisme anaérobie (1). Ce mécanisme est largement responsable de l'acidité présente au sein du vagin. En effet, le pH vaginal est normalement acide, entre 3,8 et 4,5 (3). Cette acidité empêche ainsi les agents pathogènes de se développer dans la cavité vaginale et protège donc le vagin contre les infections.

Le pH vaginal varie considérablement au cours de la vie d'une femme: de 7 chez les jeunes filles, à 3,8-4,4 chez les femmes en âge de procréer, à 6,5-7 chez les femmes ménopausées sans traitement hormonal substitutif, et à 4,5-5 chez les femmes ménopausées sous hormonothérapie. Un pH de 3,8 à 4,4 est considéré comme équivalent à un vagin sain (4). En effet, l'eubiose vaginale est caractérisée par un microbiote bénéfique à base de lactobacilles qui acidifient le vagin en produisant de l'acide lactique. En revanche, la dysbiose vaginale (par exemple, la vaginose bactérienne), caractérisée par une prolifération de plusieurs anaérobies, présente une forte baisse de l'acide lactique d'où une augmentation du pH (5).

Les variations du pH vaginal peuvent entraîner un déséquilibre de la flore microbienne et donc l'apparition d'infections vaginales telles que la vaginose bactérienne et les vaginites à *Trichomonas vaginalis* où le pH est généralement supérieur ou égal à 4,5. Inversement lors de mycoses à *Candida albicans*, le pH devient inférieur à 3,8 donc très acide (6).

Néanmoins, de nombreux autres facteurs peuvent influencer le pH du vagin et provoquer son augmentation : lors de saignements vaginaux, en présence de sécrétions cervicales plus abondantes, après la rupture prématurée des membranes foetales, après un rapport sexuel ou lors du recours à des mesures d'hygiène inappropriées. La mesure du pH est donc un instrument utile en gynécologie dans le cadre de la prévention mais aussi dans le suivi de certaines infections vaginales.

I.2. Description de la microflore de Döderlein

La flore commensale normale est constituée des bactéries présentes sur la peau et sur les muqueuses. Chez l'homme, elle est composée de quatre flores principales : cutanée, respiratoire, digestive et génitale. La flore commensale présente un rôle important dans le contrôle des infections et la régulation de l'immunité. Chez la femme, la flore vaginale intervient dans la prévention des infections génitales et urinaires. La flore bactérienne vaginale saine est composée d'un ensemble de micro-organismes colonisant le vagin et formant un biofilm protecteur sur la muqueuse vaginale empêchant la prolifération des germes pathogènes par inhibition de leur croissance, de leur adhésion et de leur développement.

En explorant par examen direct, après coloration de Gram, des sécrétions vaginales prélevées au niveau du cul-de-sac postérieur ou latéral du vagin, on peut établir le score de Nugent qui divise la flore vaginale en trois groupes et qui permet de quantifier le déséquilibre de la flore.

- **Groupe 1** (Score compris entre 0 et 3) : flore normale, à prédominance de lactobacilles, observables à la coloration de Gram sous forme de longs bacilles à Gram positif (Illustration 2) (7).

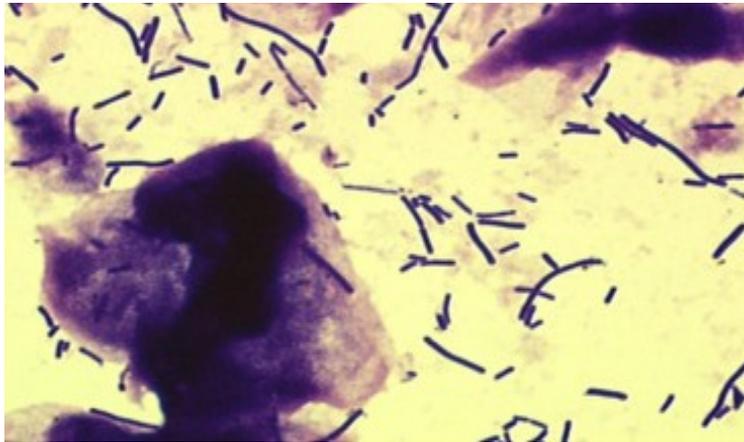


Illustration 2: Flore vaginale normale à la coloration de Gram

- **Groupe 2** (Score compris entre 4 et 6) : flore intermédiaire, avec des lactobacilles peu abondants et associées à d'autres morphotypes bactériens peu différenciés en petite quantité (Illustration 3) (7) .

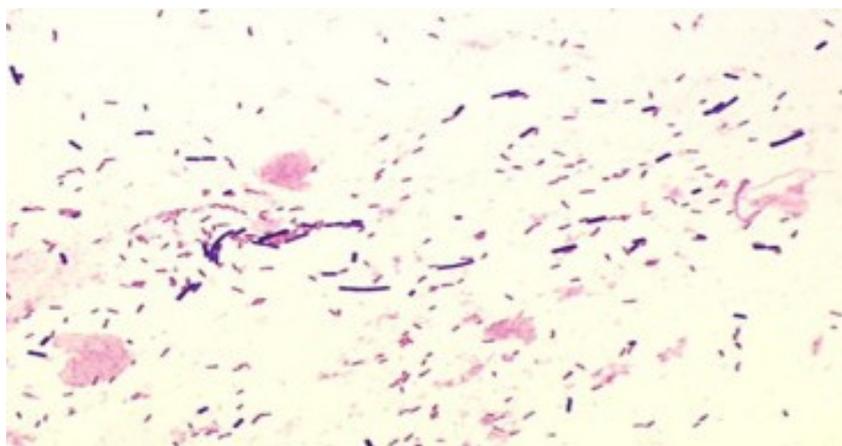


Illustration 3: Flore vaginale intermédiaire à la coloration de Gram

- **Groupe 3** (Score compris entre 7 et 10) : flore évocatrice d'une vaginose bactérienne. Les lactobacilles ont disparu, au profit d'une flore anaérobie abondante et polymorphe (Illustration 4) (7).

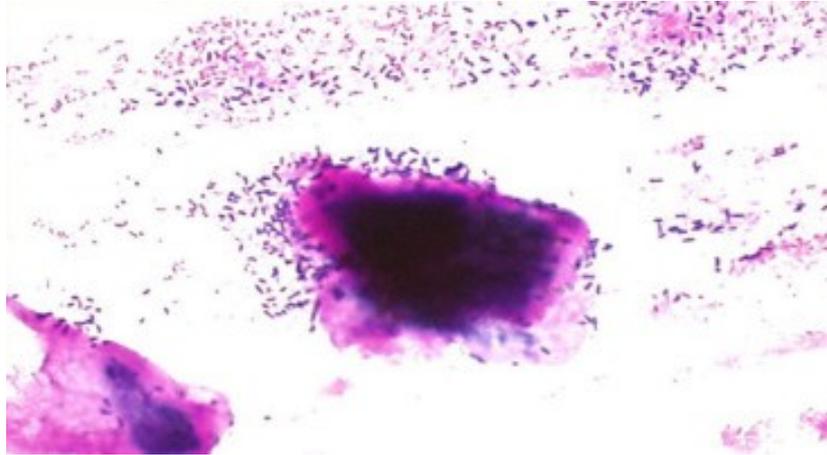


Illustration 4: flore vaginale à la coloration de Gram évocatrice de vaginose bactérienne

I.2.1. Flore bactérienne dominante

La flore bactérienne vaginale dominante est appelée flore de Doderleïn. En effet, en 1892, Albert Doderleïn (1860-1941), gynécologue allemand, avait été le premier à décrire les organismes colonisant le vagin. Il expliquait déjà à l'époque que ces organismes produisaient de l'acide lactique, ce qui inhibait la croissance des bactéries pathogènes *in vitro* et *in vivo* (8). La flore de Doderleïn est représentée par le genre *Lactobacillus*. Les lactobacilles sont des bacilles à Gram positif en forme de bâtonnets, non mobiles et non sporulés, et anaérobies facultatives. Ce sont les bactéries les plus acidophiles parmi les bactéries lactiques, prospérant à pH 4,0. Cela en fait les bactéries préférées dans les aliments fermentés tels que le yaourt, la choucroute et la viande car ils sont les derniers survivants quand le pH a brusquement diminué. Le même principe s'applique dans le vagin humain (9).

Le genre *Lactobacillus* contient 170 espèces qui colonisent naturellement de nombreuses muqueuses chez l'homme. Plus de vingt espèces de lactobacilles ont été identifiées dans la cavité vaginale dont les plus souvent rencontrées sont *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* et *L. iners* (*L.1086V*) (Tableau 1) (6) . Ce sont des bacilles à gram positif saprophytes, qui se nourrissent aux dépens des cellules mortes, de la cavité vaginale. La concentration usuelle des lactobacilles en l'absence de pathologie est de 10^7 à 10^9 bactéries par gramme de sécrétions vaginales (10). Bien souvent, une seule espèce de lactobacilles, parfois deux ou trois, domine l'écosystème vaginal avec une prévalence pour *L. jensenii* et *L. crispatus*(11).

Tableau 1: Espèces de lactobacilles isolées de prélèvements vaginaux

	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 %	–	–

I.2.2. Flore bactérienne intermédiaire

Parallèlement à ces lactobacilles, on peut observer dans la flore vaginale de très nombreuses espèces issues des flores digestives et oropharyngées de l'homme. La flore bactérienne qui colonise les voies génitales est présente chez 2 à 80% des femmes.

Parmi les bactéries d'origine digestive colonisatrices des voies génitales, il y a *Streptococcus agalactiae* (principal agent d'infections materno-foetales qui colonise le vagin de 10 à 20% des femmes en âge de procréer), *Escherichia coli*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*. On retrouve aussi des bacilles à gram négatif aérobies stricts tels que *Pseudomonas* et *Acinetobacter*, des staphylocoques et de nombreuses bactéries anaérobies telles que *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Mobiluncus*. Enfin il y a aussi des bactéries dont la présence est fréquemment associée à la vaginose bactérienne telles que *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, des mycoplasmes et des levures telle que *Candida albicans* (Tableau 2) (10).

I.2.3. Flore bactérienne exceptionnelle

Les hôtes de la cavité pharyngée colonisent plus rarement la cavité vaginale, on les retrouve chez 0,1 à 2% des femmes. Les principales bactéries retrouvées sont : *Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*... (10)

Tableau 2: Fréquence des germes dans l'ensemble des groupes écologiques vaginaux

Groupe écologique vaginal	Nombre (%)
Groupe I (flore bactérienne habituelle)	46 (12,2)
<i>Lactobacillus</i> (bacille de Doderlein), Streptocoques alphahémolytiques, Coriné- bactéries.	
Groupe II (flore bactérienne fréquente)	185 (49,2)
Entérobactéries :	67 (17,8)
<i>Escherichia coli</i>	36 (9,6)
<i>Enterobacter</i>	14 (3,7)
<i>Klebsiella</i>	12
<i>Proteus</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	51 (13,5)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	13 (3,4)
<i>Enterococcus</i>	3
<i>Mobiluncus</i>	3
<i>Gardnerella vaginalis</i>	45 (11,9)
<i>Mycoplasma sp</i>	3
Groupe III (flore bactérienne exceptionnelle)	0
<i>H. influenzae et para influenzae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>S. pneumococcus</i>	
<i>N. meningitidis</i>	
<i>Neisseria...</i>	
Autres germes	145 (38,5)
<i>Candida albicans</i>	110 (29,2)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	35 (9,3)
Total	376 (100)

NB : ce tableau expose aussi bien la flore normale (46 germes) que la flore pathologique (330 germes).

A l'état pathologique, les bactéries du groupe II et III peuvent être infectantes pour diverses raisons : (10)

- une seule espèce prolifère dans le vagin et remplace la flore du groupe I entraînant ainsi une vulvo-vaginite,
- plusieurs espèces prolifèrent anormalement dans le vagin remplaçant la flore du groupe I et provoquant une vaginose,

- une espace bactérienne à haut risque infectieux materno-foetal prolifère sans provoquer de pathologie vaginale et crée donc un état de portage asymptomatique,
- une espèce peut franchir la barrière cervicale et infecter les cryptes glandulaires de celle-ci entraînant une endocervicite.

La prédominance des lactobacilles dans le vagin suggère donc qu'ils jouent un rôle fondamental dans la protection de la cavité contre la génération de conditions pathologiques (12).

I.3. Action des lactobacilles vis-à-vis des germes pathogènes

Les lactobacilles occupent un rôle primordial dans la protection de l'écosystème vaginal. Ils constituent une première ligne de défense contre des micro-organismes responsables d'infections diverses grâce à plusieurs mécanismes de défenses (Illustration 5) (6):

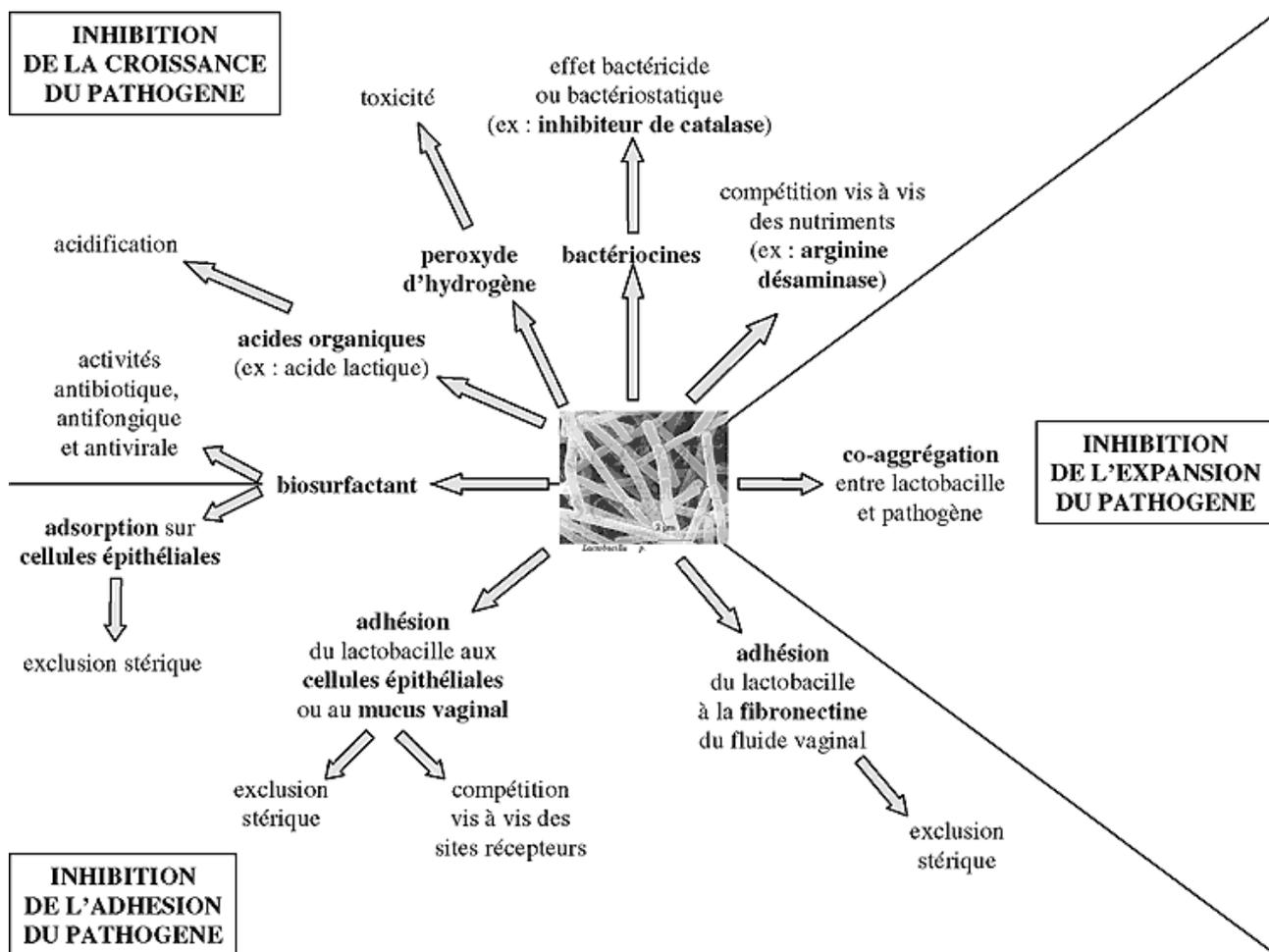


Illustration 5: Effets des lactobacilles vaginaux sur les micro-organismes pathogènes

I.3.1. Inhibition de la croissance du pathogène

a) Par production d'acide lactique

Le glycogène, déposé dans l'épithélium vaginal par activation hormonale des oestrogènes, est une source carbonée importante dans le milieu vaginal. En effet, la flore de Doderlein métabolise le glycogène en acide lactique (via l'alpha amylase) sécrétée par les cellules de l'épithélium vaginal. Cet acide produit permet le maintien du pH vaginal voisin de 4 en empêchant la prolifération de la plupart des germes vaginaux pathogènes excepté le *Candida albicans* (6).

Il existe deux formes racémiques d'acide lactique :

- Lévogyre (L) : virucide, bactéricide et immunomodulateur. Lorsque le pH augmente, il perd ces propriétés antiinfectieuses.
- Dextrogyre (D) : concoure à la libération du glycogène des cellules épithéliales.

La forme L est synthétisée par tous les lactobacilles vaginaux, en revanche seuls *L. crispatus*, *L. gasseri* et *L. jensenii* sont capables de le synthétiser sous la forme D. Lorsque *L. crispatus*, le marqueur d'un microbiote vaginal sain est dominant, les quantités produites d'acide lactique sont importantes. Par contre si *L. iners* est le plus présent, les quantités produites sont bien plus faibles et il n'y a plus de production d'acide lactique D. En effet, *L. iners* est dépourvu de l'enzyme D-lactate déshydrogénase indispensable à cette synthèse.

La corrélation entre glycogène / lactobacilles / acide lactique a été confirmée en montrant que les échantillons vaginaux avec le plus haut glycogène libre avait le plus grand nombre de lactobacilles et que le pH était significativement plus bas (pH 4,4) (9).

b) Par production de peroxyde d'hydrogène H₂O₂

Le peroxyde d'hydrogène produit par la flore de Doderlein inhibe la croissance des pathogènes, notamment *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, grâce à son effet oxydatif. Néanmoins, la capacité des lactobacilles à produire du peroxyde d'hydrogène diffère selon les souches. En effet, diverses études ont montré que *L. crispatus* et *L. jensenii* étaient présents à plus de 90% dans un milieu vaginal sain contre moins de 5% lors de vaginose bactérienne. Ainsi la fréquence des vaginoses bactériennes est moindre chez les femmes dont la flore vaginale est colonisée par des lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène (Tableau 3).

(6)

L. crispatus en particulier est connu pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui forme de puissants oxydants toxiques nocifs pour les autres organismes envahisseurs (4). De plus, les lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène comme *L. crispatus* activent 3 à 4 fois plus l'immunité innée que les lactobacilles non ou peu producteurs d'H₂O₂.

Tableau 3: Fréquence des lactobacilles identifiés dans le vagin

Espèces présentes dans la flore vaginale de Döderlein	Saine ¹	Déséquilibrée ¹	Vaginose bactérienne ¹	H ₂ O ₂ production ²
<i>Lactobacillus crispatus</i>	48,3 %	7,4 %	0% - ND	95 % +++
<i>Lactobacillus jensenii</i>	25,3 %	38,2 %	18,2 %	94 % ++
<i>Lactobacillus gasseri</i>	23,5 %	39,7 %	9,1 %	71 % ++
<i>Lactobacillus iners</i>	20,5 %	27,9 %	31,8 %	NT
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	11,6 %	4,4 %	0 % - ND	0 %
<i>Lactobacillus coleohominis</i>	3,4 %	1,5 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,4 %	0 %	4,5 %	0 %
<i>Lactobacillus fermentum</i>	1,1 %	1,5 %	4,5 %	0 %
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	0,9 %	4,4 %	4,5 %	NT
<i>Lactobacillus casei</i>	0,9 %	2,9 %	0 % - ND	NT
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	0,7 %	1,5 %	0 % - ND	NT
...

Les lactobacilles diffèrent donc par leur capacité à produire H₂O₂ et une réduction de la prévalence et de la concentration des bactéries productrices de H₂O₂ est associée au développement des infections vaginales. En effet, Hawes *et al.* ont montré que la fréquence de la vaginose est plus faible chez les femmes qui hébergent des lactobacilles producteurs de H₂O₂ (3%) que chez celles qui sont colonisées par des souches H₂O₂-négatives (25%) ou par d'autres espèces bactériennes (46%) (12).

De même, Antonio *et al* ont démontré que les espèces de Lactobacilles détectées parmi 302 femmes différaient dans leur capacité à produire H₂O₂. *L. crispatus* et *L. jensenii* colonisaient respectivement 32% et 23% des femmes et 95% et 94% de leurs souches, respectivement, produisaient de l' H₂O₂. En revanche, *L. gasseri* et *L. iners* colonisaient respectivement 5% et 15% des femmes et seulement 71% et 9% de leurs souches produisaient respectivement H₂O₂. De ce fait, la vaginose bactérienne était présente chez 9% et 7% des femmes colonisées respectivement par *L. crispatus* et *L. jensenii*, et chez 43% et 36% des femmes colonisées respectivement par *L. gasseri* et *L. iners* (8).

La production de peroxyde d'hydrogène a un rôle important aussi lors de la grossesse. Wilks *et al*, ont quantifié la production de H₂O₂ par les lactobacilles à partir des prélèvements effectués à 20 semaines de grossesse sur le vagin de 73 femmes considérées comme présentant un risque élevé d'accouchement prématuré. La présence de lactobacilles produisant des niveaux élevés de H₂O₂ était associée à une réduction de l'incidence de vaginose bactérienne à 20 semaines de gestation et à une chorioamnionite subséquente. Ainsi, les lactobacilles producteurs de H₂O₂ réduisent l'incidence de colonisation ascendante des voies génitales pendant la grossesse, ce qui évite donc les infections et une naissance prématurée (8).

La production de peroxyde d'hydrogène semble être courante chez les lactobacilles vaginaux, alors qu'elle est exceptionnelle chez les souches qui vivent habituellement dans les intestins ou dans l'environnement externe, comme *L. plantarum* et *L. paracasei*, même si elles sont isolées du vagin.

c) Par production de bactériocines

Les bactériocines sont des substances protéiques antimicrobiennes synthétisées par les lactobacilles. Elles agissent en se fixant et en déstabilisant la membrane cytoplasmique par la formation de pores dans la paroi conduisant ainsi à la mort cellulaire de la bactérie (6).

d) Par production de l'enzyme arginine désaminase

L'arginine désaminase, produite par certains lactobacilles, permet d'inhiber la croissance et la prolifération des bactéries pathogènes associées à la vaginose. En effet, lors de la vaginose, les germes pathogènes anaérobies synthétisent des polyamines notamment la putrescine qui entraîne l'alcalinisation du milieu vaginal, la destruction de l'intégrité de la muqueuse vaginale, l'inhibition de la réponse immunitaire et inflammatoire, la diminution du transport des antibiotiques et la mauvaise odeur caractéristique de la vaginose. La putrescine est obtenue par décarboxylation d'un acide aminé : l'arginine. Ainsi, les lactobacilles possédant l'arginine désaminase métabolisent l'arginine en citrulline et en ammoniac qui seront des sources de carbone, d'azote et d'énergie pour les lactobacilles et qui priveront donc les pathogènes anaérobies en arginine (6).

I.3.2. Inhibition de l'adhésion du pathogène

a) Par adhésion aux cellules épithéliales vaginales

Les lactobacilles en se fixant sur l'épithélium des cellules vaginales forment un biofilm qui exerce un effet barrière contre les pathogènes. Il existe deux types de mécanismes d'adhérence : l'adhérence spécifique via l'acide lipoteichoïque présent à la surface des lactobacilles et l'adhérence non-spécifique permise grâce aux différentes interactions physico-chimiques entre les lactobacilles et les cellules épithéliales vaginales (forces de Van Der Waals, forces électrostatiques, liaisons hydrogènes...). Les sites récepteurs des acides lipoteichoïques et les différentes interactions peuvent exister aussi bien au niveau des cellules épithéliales vaginales qu'au niveau du mucus garantissant ainsi une protection plus importante de l'écosystème vaginal (6).

b) Par adhésion à la fibronectine humaine

La fibronectine est une molécule présente dans le fluide vaginal qui favorise l'adhésion de la flore endogène normale aux surfaces des muqueuses. En effet, les lactobacilles se fixent à cette molécule de haut poids moléculaire et empêchent la fixation des pathogènes. De même, plus le pH est acide, plus cette adhérence est forte (6).

c) Par production de biosurfactant

Les lactobacilles produisent des biosurfactants, en particulier la surlactine, un inhibiteur d'adhésion de certains germes pathogènes comme *Escherichia coli* et *Candida albicans*. Les biosurfactants permettent de créer une barrière contre l'adhésion des pathogènes (6).

I.3.3. Inhibition de l'expansion du pathogène

Les lactobacilles possèdent la capacité de se co-aggréger aux germes pathogènes empêchant ainsi ces derniers d'accéder et d'adhérer aux tissus cibles et de les infecter. Cela permet alors au fluide vaginal d'évacuer rapidement les pathogènes hors du tractus vaginal et de favoriser l'action des composés bactéricides vus précédemment (6).

Tous les lactobacilles présents dans la cavité vaginale ne sont pas dotés de toutes ces propriétés, ce qui explique, en partie, la disparité des réactions vis-à-vis des agressions microbiennes d'une femme à l'autre. Ainsi, certaines femmes atteintes d'un déséquilibre de l'écosystème vaginal peuvent héberger une flore lactobacillaire quantitativement normale mais qualitativement inefficace.

I.4. Immunité et flore vaginale

Le système immunitaire participe également à protéger la cavité vaginale des infections. Tout comme la flore intestinale, la flore vaginale est dotée des immunités innée et adaptative et la plupart des molécules et cellules impliquées dans ces immunités sont présentes dans le tractus génital féminin. Cependant le système immunitaire de la muqueuse génitale féminine n'est pas clairement individualisé comme celui de l'intestin mais il présente des facultés uniques avec une mission de protection et une mission de tolérance vis-à-vis des spermatozoïdes, du fœtus et du placenta.

L'immunité innée utilise des mécanismes visant à éliminer des micro-organismes pathogènes de façon non spécifique et rapide, et constitue l'une des premières lignes de défense lors d'une infection. Les cellules immunitaires impliquées sont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK ainsi que les cellules épithéliales intestinales. L'immunité innée est généralement mesurée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation NK sous l'effet stimulant des bactéries. De nombreuses études ont démontré une stimulation de l'immunité innée par certains probiotiques.

L'immunité acquise est spécifique d'un antigène et plus lente à mettre en œuvre que l'immunité innée. Suite à un contact avec un antigène exogène ou un micro-organisme, le système immunitaire répond par l'activation de cellules T CD4⁺ ou CD8⁺ spécifiques d'un antigène et par la production d'anticorps spécifiques protecteurs (IgG, IgA). Cette immunité acquise peut être locale pour la protection des muqueuses, ou périphérique pour une réponse globale de l'organisme (13).

Une influence hormonale par la progestérone et l'oestradiol active et régule l'immunité innée et adaptative au cours du cycle ovarien en agissant directement ou indirectement par des médiateurs émis par les cellules épithéliales. Chez une femme en âge de procréer, ces médiateurs, EGF (*epithelial growth factor*), IGF-1 (*insulin growth factor*), HGF (*hepatocyte growth factor*) et KGF (*keratinocyte growth factor*), jouent tous un rôle au niveau de l'endomètre et donc une synergie entre ces médiateurs et les hormones est importante pour réguler l'immunité innée indispensable à la fécondation puis à l'implantation de l'embryon. Le nombre et la proportion de lymphocytes T, B, NK varient en fonction de l'imprégnation oestrogénique et progestative (14).

I.4.1. Les « Toll Like Receptors »

Les « Toll Like Receptors » (TLRs), situés au niveau des cellules phagocytaires, sont tous exprimés dans la tractus génital féminin. Les TLRs 1 et 3 et TLRs 5 et 6 sont présents sur les lignées de cellules de l'épithélium vaginal, et les cellules de l'endomètre expriment les TLRs 1 et 9. L'activation des TLRs des cellules épithéliales par la présence d'agents pathogènes entraîne la sécrétion de substances bactéricides, de molécules inflammatoires et d'interférons selon la nature de l'agent pathogène et du TLR impliqué.

I.4.2. Les lymphocytes

Au niveau du vagin, les lymphocytes T, notamment CD8, sont majoritaires. Ils sont de type mémoire dans la partie superficielle et naïf dans la lamina propria. La sous-population Th1 CD4 impliquée dans les réponses cellulaires et pro-inflammatoires est majoritaire par rapport à la sous-population Th2.

I.4.3. Les cellules « Natural Killer » (NK)

Les cellules NK sont rares dans la lamina propria. En revanche, leur intérêt est important quand l'utérus est gravide. Sous l'influence de la progestérone après ovulation et au moment de l'implantation du placenta, le nombre de lymphocytes augmente dont 75% se révèlent être des cellules NK. De plus, les cellules NK contribuent activement au développement du placenta en favorisant la prolifération du tissu placentaire grâce à la sécrétion de facteurs angiogéniques (14).

I.5. Evolution de la microflore vaginale de la naissance à la ménopause

Dès que le nombre de lactobacilles diminue, la flore vaginale très sensible se déséquilibre et perd ses caractéristiques protectrices contre les infections. Tout au long de la vie d'une femme, il existe de nombreuses causes possibles de déséquilibre de la flore vaginale du fait des variations normales de la sécrétion d'oestrogènes au cours de la vie de la femme durant la puberté, la ménopause, la grossesse et tout simplement aux différentes phases du cycle menstruel.

I.5.1. A la naissance

Lors de son développement au sein de l'utérus, le fœtus évolue dans un environnement stérile. La première exposition aux micro-organismes a lieu au moment de l'accouchement lors du passage de la filière génitale puis lors du contact avec les soignants et l'air environnant (15).

Le microbiote vaginal joue le rôle de protecteur pour le nouveau-né. Les enfants nés par césarienne ont une flore intestinale pauvre en bactéries contrairement aux enfants nés par voie basse et ayant été mis en contact avec la flore vaginale maternelle (16) En effet, l'organe se colonise lors de l'accouchement car il passe par une filière qui n'est pas stérile contrairement à la césarienne qui suppose une désinfection dans une salle stérile (17).

La composition de la flore vaginale du nouveau-né est largement influencée par le taux d'oestrogènes circulants. Au cours de la grossesse, des oestrogènes sont transférés du sang maternel au sang foetal et cela entraîne une accumulation de glycogène dans les cellules tapissant la muqueuse vaginale. Par conséquent, quelques semaines après la naissance, la flore vaginale du nourrisson est colonisée par les lactobacilles qui transforment le glycogène en acide lactique. Ce qui rend ainsi le pH vaginal acide. Le vagin du nouveau-né a donc une composition bactérienne similaire à celui du vagin de la femme adulte. De plus, les oestrogènes entraînent un épaissement de la muqueuse vaginale. Les lactobacilles vont donc dominer l'écosystème vaginal du nouveau-né jusqu'à ce que les oestrogènes maternels soient métabolisés (18).

La disparition des oestrogènes maternels entraîne donc durant l'enfance une diminution importante du nombre des lactobacilles, et une sécrétion en glycogène abaissée en raison de la carence œstrogénique qui caractérise cette période de la vie. La conséquence de ces modifications est l'élévation du taux du pH vaginal qui devient plus neutre voire alcalin jusqu'à la puberté.

Chez la petite fille, l'écosystème vaginal est constitué par d'autres bactéries provenant notamment des flores commensales de la peau et du tube digestif. On retrouve donc des micro-organismes aérobies tels que *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, quelques entérocoques, et des micro-organismes anaérobies tels que *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* et *Propionibacterium* (15).

Ainsi, il est indispensable de préserver la qualité de la flore bactérienne de la mère en évitant notamment de donner à celle-ci des antibiotiques dans la période périnatale. Cependant, l'antibiothérapie est nécessaire en cas de portage maternel de *Streptococcus agalactiae* ou pour prévenir une naissance prématurée. C'est pourquoi l'usage des antibiotiques à faible spectre, qui sont moins susceptibles de modifier la flore maternelle, et des prescriptions de courte durée sont privilégiés. De même, l'utilisation d'une antibiothérapie modifiant la pression bactérienne sur les muqueuses, au cours de la première année de vie, semble liée à un risque plus élevé de développer un asthme ultérieurement et la réduction de la diversité microbienne dans la petite enfance est constatée chez les enfants atteints d'eczéma atopique (19).

I.5.2. A la puberté

La puberté est marquée par une hausse du taux d'oestrogènes menant à l'épaississement de la muqueuse vaginale et à l'augmentation de la production de glycoène qui par dégradation endogène donnera un pH acide proche de 5 (4). Les lactobacilles sont donc dominants et endossent alors leur rôle de barrière limitant la croissance des micro-organismes pathogènes (5).

La flore vaginale de l'adolescente est dominée par les mêmes espèces de *Lactobacillus* que celle de la femme adulte. On retrouve en majorité *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* et *L. iners*. Cette similarité du microbiote vaginal suggère que le microbiote vaginal ne change pas de façon significative après le début des menstruations (18). Ceci est probablement le résultat de similitudes dans l'environnement médié par l'hôte notamment le contrôle œstrogénique du substrat de glycoène.

I.5.3. Au cours du cycle menstruel

Pendant la survenue des menstruations, avec la baisse de l'imprégnation œstrogénique, le pH vaginal augmente pour avoisiner le 6. Ce déséquilibre de l'écosystème vaginal favorise la survenue de potentiels agents pathogènes qui est plus élevée lors de l'apparition des menstruations, ce qui rend propice cette période à la survenue d'infections vaginales (15).

Le pathogène le plus fréquemment retrouvé au cours du cycle est *Gardnerella vaginalis*. La concentration de cette bactérie augmente au cours de cette période et celle des lactobacilles diminue. Néanmoins à la fin du cycle menstruel, cette tendance s'inverse. En effet, à la fin des menstruations, le taux d'oestrogènes augmente, la muqueuse vaginale s'épaissit et la production de glycogène s'élève permettant ainsi de nouveau aux lactobacilles de devenir dominants au sein de l'écosystème vaginal (15).

I.5.4. Chez la femme enceinte

La communauté microbienne vaginale varie pendant la grossesse selon l'âge gestationnel et la proximité du col de l'utérus, elle est aussi moins diversifiée et moins riche en général (20). En effet, la grossesse modifie la flore vaginale avec diminution, voire dans certains cas, la disparition complète des lactobacilles.

Le maintien de l'intégrité d'une flore génitale normale constitue une garantie de protection anti-infectieuse au cours de la grossesse. Néanmoins la stabilité de cet écosystème est fragile car il est tributaire des hormones oestroprogestatives. En effet celles-ci favorisent l'augmentation en glycogène au niveau de la cellule épithéliale vaginale permettant la croissance des lactobacilles chez les femmes asymptomatiques mais aussi le développement de *Candida albicans* qui utilise le glycogène comme substrat de croissance. La perturbation de cet écosystème vaginal peut être à l'origine du développement plus facile de la vaginose bactérienne au cours de la grossesse (21).

Le but des prélèvements vaginal et endocervical chez la femme enceinte au premier trimestre de la grossesse est de rechercher un portage de bactéries à haut risque infectieux maternofoetal notamment *Streptococcus agalactiae* et des vaginites et vaginoses bactériennes susceptibles d'aboutir à une rupture précoce des membranes ou à une menace d'accouchement prématuré (10).

S. agalactiae est un streptocoque du groupe B et un commensal de la flore vaginale présent chez 2 à 25% des femmes enceintes. Le dépistage systématique du portage maternel est justifié par les risques de transmission maternofoetale avoisinant les 50 % et d'infection périnatale de l'enfant (22). En effet, une fois que la bactérie a envahi la cavité amniotique, ou est entrée en contact avec le placenta, il y a potentiellement un risque de chorioamnionite ou une inflammation des membranes placentaires qui est fréquemment associée à des naissances prématurées. La majorité des naissances prématurées précoces sont dues à une infection microbienne dont 10% sont attribuables au *S. agalactiae* (23). Le streptocoque du groupe B est aussi responsable de méningite néonatale. En effet, *S. agalactiae* et *E. coli* sont les deux principales étiologies bactériennes, responsables respectivement d'environ 60 % et 30 % des cas (24).

La prévention de l'infection au streptocoque du groupe B, pendant la grossesse, est complexe et est probablement influencé par de multiples facteurs, y compris la pathogénicité, les facteurs de l'hôte, le microbiote vaginal, le dépistage de faux négatifs et / ou les modifications de la résistance à l'antibiotique. L'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande le dépistage systématique en fin de grossesse entre 34 et 38 semaines d'aménorrhée.

En cas de positivité une antibioprofylaxie per-partum par pénicilline G ou amoxicilline (en cas d'allergie à la pénicilline, l'érythromycine ou une céphalosporine sont administrées) en intraveineuse toutes les quatre heures dès le déclenchement du travail jusqu'à la naissance est recommandée et permet de réduire le risque infectieux de plus de 75% (3). La vaccination contre le streptocoque du groupe B représente une des alternatives les plus prometteuses mais à ce jour il n'existe pas de vaccin agréé disponible (22). À noter, d'après l'étude de Vornhagen *et al* (23) un pH vaginal élevé et un microbiote vaginal appauvri en lactobacilles sont associés à une incidence plus élevée de la colonisation vaginale par *S. agalactiae* et de maladies néonatales. La flore vaginale aurait donc aussi un rôle dans la prévention de cette bactérie au cours de la grossesse.

I.5.5. A la ménopause

La ménopause provoque des changements au sein de l'épithélium vaginal et du microbiote vaginal qui entraînent des symptômes d'atrophie vulvovaginale. En grande partie ces symptômes peuvent être directement attribués à la réduction de la circulation d'œstrogènes chez les femmes ménopausées mais aussi à la diminution de la diversité et de l'abondance des lactobacilles au sein du microbiote vaginal (25).

Cette diminution de la sécrétion d'œstrogène a donc un impact négatif sur la muqueuse vaginale, conduisant à une atrophie vaginale et des niveaux de glycogène diminués qui se traduisent par des niveaux plus bas de lactobacilles et une élévation du taux du pH vaginal avoisinant le 7.

Un grand nombre de femmes ménopausées, ont des communautés vaginales qui ne sont plus dominées par *Lactobacillus*, et sont à la place colonisées par des bactéries anaérobies qui peuvent perturber l'homéostasie vaginale. Ainsi, les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif ont une amélioration des symptômes vaginaux, mais également une recolonisation du vagin par des lactobacilles (25).

La flore et le pH vaginaux de la femme ménopausée sont similaires à ceux de l'enfance avec une muqueuse vaginale et exocervicale mince, non kératinisée et une flore pauvre en lactobacilles et composée essentiellement de streptocoques, staphylocoques, corynebactéries, entérobactéries et des germes de la flore cutanée vulvaire. On retrouve notamment au sein de cette flore : *Atopobium vaginae*. Le genre *Atopobium* appartient à la famille des Coriobacteriaceae et forme une branche distincte au sein des Actinomycetes. En plus de produire de l'acide lactique, certaines espèces d'*Atopobium* produisent des quantités significatives d'ammoniac dans des environnements où les sucres sont une source rare d'énergie. C'est peut-être pourquoi *A. vaginae* est plus souvent présent dans le vagin des femmes postménopausées qui ne sont pas sous traitement hormonal substitutif. *A. vaginae* est strictement anaérobie et *in vitro* est très sensible à la clindamycine mais très résistant aux nitro-imidazolés tels que le métronidazole et le secnidazole (8).

I.6. Facteurs de déséquilibre de la flore

Les facteurs de déséquilibre de la microflore vaginale sont nombreux et d'origines diverses :

I.6.1. Causes physiques

- Les dispositifs intra-utérins (DIU) et les diaphragmes augmentent le pH vaginal. L'utilisation de stérilets multiplie les cas de vaginose par 2,5 (6).
- Les douches vaginales et les toilettes vulvaires trop fréquentes peuvent entraîner le déséquilibre de la flore vaginale en favorisant la prolifération des germes pathogènes.
- Les mesures inappropriées de toilette intime (emploi de gels douches synthétiques ou de savons alcalins) altèrent la flore vaginale.
- Les tampons car ils absorbent le sang mais aussi les sécrétions vaginales donc la flore intime ce qui altère les défenses naturelles du vagin.
- Les rapports sexuels : le sperme a un pH élevé de l'ordre de 7, donc la multiplication des rapports sexuels et des partenaires peuvent déséquilibrer la flore vaginale en réduisant le nombre des lactobacilles.

I.6.2. Causes iatrogènes

- Les antibiotiques et en particulier les macrolides, les tétracyclines, et les antibiotiques à large spectre (exceptés le métronidazole et les quinolones) détruisent les lactobacilles et déséquilibrent la flore vaginale. Ils favorisent ainsi le développement de germes résistants, le risque de récurrences ou encore la possibilité de développement d'infections secondaires.
- Chez la femme enceinte, l'antibiothérapie modifie la flore bactérienne maternelle en réduisant le nombre de bactéries et en augmentant le portage de bactéries anaérobies facultatives multirésistantes. Or c'est l'ensemble de cette flore qui conditionnera celle qui colonisera le nouveau-né (21).
- Les corticoïdes et les cytostatiques, tout comme les antibiotiques, agissent sur le système immunitaire et les perturbations du milieu vaginal sont principalement dues à l'état diminué des défenses cellulaires.
- L'utilisation d'antiseptiques qui détruisent les lactobacilles.
- La radiothérapie, les interventions chirurgicales qui altèrent l'état général, ce qui potentialise le risque de survenue d'infections génitales.

I.6.3. Causes hormonales

- Les troubles de la sécrétion glycogénique lors d'une grossesse, responsables de la diminution de la diversité des lactobacilles présents dans la flore vaginale.

- L'élévation du pH vaginal lors des périodes de menstruations qui conduit à une augmentation des agents pathogènes.
- La prise de contraceptifs oraux peut favoriser la croissance et l'adhérence d'agents pathogènes à l'épithélium vaginal.
- La ménopause, associée à un déclin des lactobacilles vaginaux. La composition de la flore microbienne redevient alors identique à celle présente chez l'enfant.

I.6.4. Causes pathologiques

- Les anomalies endocriniennes (diabète, maladies de la thyroïde). L'hyperglycémie a un impact sur l'immunité en inhibant l'action des polynucléaires neutrophiles et en diminuant leur capacité à phagocyter les agents pathogènes (26).
- L'immunodéficience qui affaiblit les résistances générales de l'organisme et favorise une tendance marquée aux infections vaginales (exemple : VIH).

I.6.5. Autres causes

- Le stress et le tabac sont aussi des facteurs d'altération de la flore vaginale. Le niveau d'œstradiol vaginal chez les femmes fumeuses (119 ng / L) est bien inférieur à celui des non-fumeuses (174 ng / L) ce qui entraîne un risque plus élevé de pathologies vaginales (9).

- Certaines études pointent vers une corrélation entre un régime riche en graisses ou indice de masse corporelle élevée et un risque accru de vaginose bactérienne avec une prévalence de *L.iners* qui sont moins protecteurs (9).
- Les microbiomes vaginaux hébergés par les femmes peuvent différer selon des facteurs culturels et génétiques. En effet, les femmes d'origine caucasienne sont principalement colonisées par des microbiomes de *L.crispatus*, tandis que les femmes africaines et hispaniques ont tendance à être colonisées par *L.iners*. Les microbiomes dominés par *L.crispatus* sont relativement stables, alors que la plupart, mais pas toutes, des souches de *L.iners* semblent être moins efficaces pour prévenir les épisodes de dysbiose bactérienne (5).

II. Les infections vaginales

II.1. La vaginose bactérienne

II.1.1. Définition/Epidémiologie

La vaginose bactérienne est une dysbiose se traduisant par un déséquilibre de la flore vaginale à la faveur d'un surcroît de micro-organismes pathogènes : *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Atopobium*, cocci à Gram positif anaérobies et une déplétion de la flore lactobacillaire protectrice (27). Ces bactéries pathogènes peuvent être retrouvées en faibles quantités dans la flore vaginale à l'état normal, en tant que commensales et en l'absence d'infection.

La vaginose bactérienne est l'infection gynécologique la plus fréquente dans les pays industrialisés, elle est généralement bénigne en dehors de la grossesse. En France, l'incidence est de 15 à 20 % chez les femmes en période d'activité génitale mais 50 % des cas seraient asymptomatiques (3). La vaginose bactérienne est présente chez 10% des femmes enceintes. Notamment avec une prévalence plus élevée en début de grossesse qu'en fin de grossesse. A l'inverse, moins de 10 % des patientes présentant une flore normale en début de grossesse développeront une vaginose bactérienne (28).

II.1.2. Physiopathologie

Une des conséquences de ce déséquilibre micro-écologique est la diminution des lactobacilles producteurs de H₂O₂. Eschenbach *et al* ont trouvé des lactobacilles producteurs de H₂O₂ (exemple : *L. crispatus*) chez 96 % des femmes saines et chez seulement 6 % des femmes présentant une vaginose bactérienne.

Lactobacillus iners, à l'inverse des autres lactobacilles est toujours présent au cours des vaginoses bactériennes. Plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet : il peut être le marqueur d'un changement de la flore, voire même, il peut être corrélé à l'apparition des bactéries associées à la vaginose. Ou encore, la persistance et la survie de *L. iners* seraient dus à sa capacité d'adaptation face au nouvel environnement (pH augmenté) par rapport aux autres lactobacilles (29).

La flore lactobacillaire dans la vaginose bactérienne est donc remplacée quantitativement et qualitativement par une flore majoritairement anaérobie dont *G. vaginalis*, présente dans environ 90 % des cas (Tableau 4) (34), serait la bactérie la plus virulente (30). En effet, à elle seule, elle est à la fois capable d'adhérer aux cellules de l'épithélium vaginal, de former un biofilm et de posséder une forte activité cytotoxique (31). Chez l'homme, *G. vaginalis* peut être isolé dans l'urètre, notamment chez la plupart des partenaires de femmes atteintes de vaginose. Ce portage reste, dans une grande majorité des cas, asymptomatique, mais cette bactérie peut être responsable de balanite (32).

Au cours de la grossesse, *G. vaginalis* est susceptible d'entraîner des complications obstétricales graves telles que : accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, chorio-amnionite.

Le second agent pathogène associé à la vaginose bactérienne est *Atopobium vaginae*, bactérie aéro-anaérobie facultative. *G. vaginalis* et *A. vaginae* sont fréquemment résistantes au traitement classique de la vaginose, notamment le métronidazole, et peuvent donc être incriminées en cas d'échec et de récurrence (33).

Tableau 4: Prévalence des principales bactéries présentes dans la flore normale et au cours de la vaginose bactérienne

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

Au cours de la vaginose, d'autres micro-organismes pathogènes sont présents notamment les bactéries anaérobies à Gram négatif dont les bacilles appartenant aux genres *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella* et *Porphyromonas* ainsi que des cocci à Gram négatif du genre *Veillonella*. Des bactéries anaérobies à Gram positif sont également présentes : les *Peptostreptococcus*, isolés le plus souvent au côté des bactéries du genre *Prevotella*. Ces bactéries sont responsables de la mauvaise odeur émanant des sécrétions vaginales par la production de molécules telles que la putrescine, la cadavérine et la triméthylamine (34). Les bactéries du genre *Mobiluncus* font également partie des bactéries anaérobies mais elles sont inconstamment présentes et retrouvées en moyenne dans 50 % des cas (33). Leur mise en évidence ne peut donc être un moyen spécifique de diagnostic de la vaginose.

On retrouve aussi des mycoplasmes lors d'une vaginose bactérienne, dont *Mycoplasma hominis* qui peut représenter jusqu'à 75 % de la flore anormale (25) (Tableau 4) et des streptocoques du groupe *viridans*, déjà présents dans la flore vaginale normale.

II.1.3. Facteurs favorisants

a) Sexualité

Le risque de survenue de vaginose bactérienne est accru chez une femme multipliant les partenaires sexuels, ce qui peut s'expliquer par la présence du sperme dans la cavité vaginale qui entraînerait un déséquilibre de la flore. L'utilisation du préservatif diminue donc l'incidence de la vaginose et de ses récurrences. Il existe une transmission femme-homme de *Gardnerella vaginalis*. En effet, la présence de cet agent pathogène a été démontrée au niveau du tractus génital masculin et serait également à l'origine de balanites et de prostatites. Ces arguments sont en faveur de la transmission sexuelle de la vaginose bactérienne. Néanmoins, le traitement des partenaires masculins ne permet pas d'améliorer la symptomatologie, ni de diminuer le nombre des récurrences (31). De plus, la vaginose bactérienne implique de nombreux agents pathogènes qui sont naturellement présents chez toutes les femmes, même celles non atteintes (15).

Les relations homosexuelles sont aussi considérées comme facteur favorisant de la vaginose notamment par l'utilisation d'objets érotiques souillés, les contacts oro-anaux et oro-génitaux qui seraient à l'origine de l'augmentation de l'incidence (31). Ainsi, les comportements sexuels à risque perturbent l'équilibre de la flore vaginale mais il est difficile de considérer la vaginose bactérienne comme une infection sexuellement transmissible en raison des nombreux facteurs pouvant en être à l'origine (31).

b) Contraception

L'utilisation de dispositifs contraceptifs intra-utérins (DIU) augmente la fréquence de vaginose bactérienne en altérant la flore vaginale. Les DIU seraient associés à un risque accru d'infections du haut appareil génital, et notamment de maladie inflammatoire pelvienne (35). La fréquence de vaginose est légèrement plus importante avec les dispositifs au cuivre que ceux délivrant du lévonorgestrel. En effet, 85 % des femmes portant un DIU au lévonorgestrel n'ont progressivement plus de règles tandis que celles portant un DIU au cuivre ont un flux menstruel plus abondant. Or la période de menstruations est propice au développement de la vaginose bactérienne car le pH devient alcalin, autour de 7,35-7,45 (36).

A l'inverse, la pilule oestro-progestative, via les oestrogènes, diminue le risque de vaginose en maintenant un environnement vaginal sain en prévenant la colonisation par les bactéries anaérobies et en stimulant la production de glycogène par les cellules épithéliales.

c) L'hygiène

Les douches vaginales et l'utilisation d'antiseptiques peuvent conduire à la rupture de l'équilibre de la flore vaginale par la raréfaction des lactobacilles. La pratique des douches vaginales augmenterait le risque de complications en faisant remonter vers l'appareil génital supérieur les bactéries pathogènes conduisant à un risque de colonisation bactérienne intra-utérine (31).

d) Stress et tabac

Le stress aurait une influence sur la survenue de la vaginose bactérienne en agissant sur le fonctionnement du système immunitaire entraînant une sensibilité accrue de l'organisme à l'infection (37).

Les femmes fumeuses ont des taux d'oestradiol circulants inférieurs d'où un déséquilibre de la flore vaginale, ce qui expliquerait le risque élevé de vaginose bactérienne chez celles-ci. Les composants chimiques de la cigarette se retrouvent dans le mucus vaginal et altèrent la flore lactobacillaire présente.

e) Niveau social/Origine ethnique

Dans l'étude de Goldenberg *et al*, sur 14000 femmes de bas niveau socio-économique la prévalence de la vaginose variait selon l'ethnie : 8,8% chez les femmes blanches, 22,7% chez les femmes noires, 15,9% chez les femmes hispaniques et 6,1% chez les femmes d'Asie (38). Ainsi les femmes défavorisées d'origine africaine sont plus sujettes à la vaginose bactérienne que les femmes d'origine caucasienne. Ceci s'expliquerait par le fait que les femmes d'ethnie africaine ont une flore vaginale appauvrie en lactobacilles qui sont remplacés par des espèces moins protectrices (39). De même, le statut socio-économique défavorable engendrerait un stress chronique chez ces femmes, et un comportement à risque. Enfin, la carence en vitamine D pourrait contribuer à cette disparité raciale. En effet, la pigmentation noire de la peau réduit la capacité de celle-ci à produire la vitamine D qui influence le bon fonctionnement du système immunitaire et la réponse de l'organisme face aux pathogènes.

II.1.4. Diagnostic clinique et bactérien

a) Diagnostic clinique

Lors de l'examen clinique, on observe une abondance de leucorrhées grisâtres malodorantes non adhérentes à la paroi vaginale, des démangeaisons et sensation de brûlure dans le vagin, une dyspareunie (douleurs lors d'un rapport sexuel), une dysurie (difficulté à uriner) et une disposition à des infections des voies urinaires. Les démangeaisons, l'irritation et la dysurie ne sont pas caractéristiques de la vaginose bactérienne. En effet, ces symptômes sont retrouvés moins fréquemment chez les femmes atteintes de vaginose que chez les femmes non atteintes, ce qui peut conduire à une confusion avec une vaginite à *Candida* ou une dermatose vulvaire. Chez les femmes récidivantes, l'odeur nauséabonde peut devenir phobique, s'accompagnant d'une cession complète d'activité sexuelle en raison de la gêne, voire de la honte ressentie par certaines (31).

La réponse inflammatoire est faible. Les bactéries associées à la vaginose bactérienne produisent des composants qui vont inhiber la mise en place du processus inflammatoire. Ainsi les frottis vaginaux révèlent l'absence de leucocytes dans les sécrétions vaginales.

La vaginose bactérienne est dans la moitié des cas asymptomatique. Néanmoins chez la femme enceinte, la vaginose, même asymptomatique, revêt une importance tout autre surtout en cas d'antécédents de prématurité ou d'avortement spontané. Le traitement est alors vivement recommandé.

b) Diagnostic bactérien

A partir d'un prélèvement vaginal réalisé en consultation ou au laboratoire, un étalement sur lame est réalisé. L'examen microscopique après coloration de Gram visualise la disparition de la flore normale donc des lactobacilles, et le polymicrobisme avec la présence de bactéries de morphologies variées et la présence de « clue cells » caractéristiques (cellules épithéliales recouvertes de petits bacilles de type *Mobiluncus* adhérents à la membrane cellulaire) (Illustration 6). Les polynucléaires sont donc absents ce qui signifie qu'il y a peu ou pas d'inflammation, ce qui permet d'orienter le diagnostic (31). L'examen au microscope du frottis vaginal après coloration de Gram permet l'établissement du score de Nugent qui, s'il est situé entre 7 et 10, évoque une vaginose bactérienne (Tableau 5) (40).

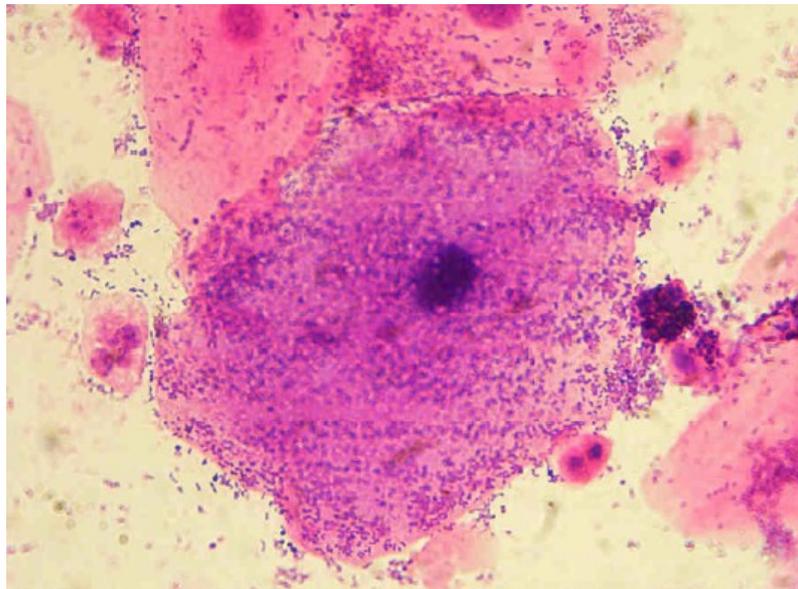


Illustration 6: Frottis vaginal avec présence de « clue cells »

Source:

(http://disciplines.acmontpellier.fr/biotechnologies/sites/sti3/files/styles/media_gallery_large/public/images/08frottisvaginalcluecellx100.jpg?itok=o6Ta41GX)

Tableau 5: Score de Nugent

Score ^b	Lactobacillus morphotypes	<i>Gardnerella</i> and <i>Bacteroides</i> spp. morphotypes	Curved gram-variable rods
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ or 2+
2	2+	2+	3+ or 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

0=absence 1+ = < un morphotype présent 2+ = un à quatre morphotypes présents
 3+ = cinq à trente morphotypes présents 4+ = > trente morphotypes présents

Il est nécessaire d'additionner les scores des trois morphotypes pour obtenir le score de Nugent. C'est l'examen de référence du diagnostic de la vaginose bactérienne qui présente l'avantage d'être réalisable dans pratiquement tous les laboratoires du fait de son faible coût. Toutefois, il présente quelques limites car la modification de la flore lactobacillaire peut être soit quantitative soit qualitative. Dans ce cas, il persiste un nombre important de lactobacilles mais ceux-ci sont inefficaces. Le score de Nugent peut donc être inférieur à 7 avec une vaginose bactérienne. Les signes cliniques primeront donc.

On réalise un test d'amines qui lors de la vaginose bactérienne est positif. Ce qui se caractérise par une odeur de poisson avarié après mise en contact des pertes vaginales avec de l'hydroxyde de potasse KOH à 10% (sniff-test). La malodeur vaginale est due à la production par certaines bactéries anaérobies d'amines aromatiques (cadavérine, putrescine, triméthylamine) à partir de l'arginine. Cette odeur est exacerbée après un rapport sexuel car le sperme, très alcalin (7,2-7,8), augmente la volatilité de ces amines aromatiques (31).

Suite à la diminution du nombre de lactobacilles, le pH dépasse 4,5 pour atteindre 5 à 6. Cette augmentation entraîne la production d'amines et d'acides gras par les bactéries anaérobies, ce qui accentue l'élévation du pH, et instaure un environnement propice à la multiplication des bactéries associées à la vaginose bactérienne.

En définitive, on retient le diagnostic de vaginose bactérienne quand trois des quatre critères suivants sont présents (critères d' Amsel décrits en 1983) (26) :

- pH alcalin supérieur à 4,5 repérable par une bandelette colorimétrique
- leucorrhées grisâtres, abondantes, homogènes, fluides
- test d'amines positif
- présence de « clue cells », au moins 20 % à l'examen microscopique à l'état frais

En pratique, la présence des trois premiers critères, qui s'affranchissent de l'usage du microscope, sont les plus utilisés. Néanmoins, 50 % des vaginoses bactériennes seraient asymptomatiques, le recours à un examen bactériologique s'avère donc utile surtout chez la femme enceinte où la vaginose bactérienne est responsable de complications obstétricales.

II.1.5. Complications

La vaginose bactérienne est associée à des complications gynécologiques telles que l'endométrite et la maladie inflammatoire pelvienne. Elle augmente également le risque d'infections à la suite d'hystérectomies. Enfin, elle peut être la cause d'inflammation endocervicale qui se manifeste par une cervicite muco-purulente (41).

Chez la femme enceinte, la vaginose fait intervenir le déséquilibre de la flore vaginale et une ascension des micro-organismes pathogènes conduisant à un risque accru de chorio-amnionite, de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré (10). Le risque d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes présentant une vaginose est deux fois supérieur à celui des femmes ne présentant pas de vaginose et ce risque est plus élevé si le diagnostic est porté avant 16 semaines d'aménorrhée (28).

Chez les patientes ayant un antécédent d'accouchement prématuré, de nombreux travaux ont validé l'intérêt de dépister et de traiter la vaginose bactérienne dès le début de la gestation pour faire diminuer ce risque. Pour être efficace, le dépistage et le traitement doivent être réalisés durant la première moitié de la grossesse. La vaginose est traditionnellement considérée comme un facteur de risque de conséquences neurologiques à long terme chez les enfants, telles que l'hyperactivité, les difficultés scolaires et les handicaps graves tels que la paralysie cérébrale (15).

Les bactéries de la vaginose bactérienne sont capables de produire des enzymes hydrolytiques de type glycosidases et protéases qui sont capables d'induire la dégradation du mucus vaginal favorisant la colonisation de l'épithélium vaginal par les bactéries qui les produisent. Chez les femmes enceintes, la présence de ces enzymes hydrolytiques a été associée à la survenue de complications obstétricales comme l'accouchement prématuré qui se définit comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (28).

Durant la grossesse, l'immunité locale en réponse au développement d'une vaginose bactérienne comprend la production de cytokines pro-inflammatoires qui entraînent la libération d'enzymes protéolytiques aptes à fragiliser les membranes jusqu'à la rupture (7). Dans le même temps, les micro-organismes pathogènes favoriseraient la production de prostaglandines induisant des contractions utérines. Un déficit de la réponse immunitaire locale est donc un mécanisme pouvant conduire aussi aux complications obstétricales (28).

G. vaginalis et *Prevotella spp.* sont des facteurs à haut risque d'infections intra-amniotiques. En effet, ces micro-organismes, associés à la vaginose bactérienne, possèdent des toxines capables de traverser le placenta et sont les principales causes de lésions cérébrales chez les fœtus. Ces toxines sont retrouvées dans les sécrétions vaginales et le mucus cervical des femmes avec une vaginose bactérienne en fortes quantités. Leur présence est liée aux lipopolysaccharides des bactéries anaérobies à Gram négatif qui se multiplient au cours de cette pathologie. Ces toxines entraînent une production de cytokines qui activent la synthèse de prostaglandines locales à l'origine des contractions utérines (42).

La présence de la vaginose bactérienne est associée à un risque accru d'IST comme la gonococcie ou la chlamydie. Il est de même pour les infections à Herpes virus, la vaginose favorisant la réplication et l'excrétion du virus (31). Elle est aussi associée à une augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'infection à *Papillomavirus*.

La vaginose bactérienne est impliquée dans l'acquisition et le développement du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (22). En effet, une diminution de la charge lactobacillaire s'accompagne d'une charge virale excrétée du VIH au niveau du col 15,8 fois supérieure à celle observée chez des femmes ayant une flore vaginale normale (31). De plus, la physiologie des voies génitales féminines rend les femmes deux fois plus sensibles au VIH que les hommes. Une écologie vaginale perturbée, causée par la vaginose bactérienne, crée un environnement plus permissif pour l'acquisition du VIH. Les principaux organismes associés à la vaginose régulent directement la réplication du VIH. *G. vaginalis* a été retrouvé à des concentrations élevées chez 60% des femmes séropositives. De même, un pH élevé résultant du remplacement des lactobacilles par des micro-organismes associés à la vaginose rend l'environnement vaginal plus favorable au développement du VIH (15).

II.2. La vulvo-vaginite candidosique

II.2.1. Définition/Epidémiologie

La candidose vaginale est une mycose superficielle due au genre *Candida*. Cette espèce est une levure. L'agent pathogène de la vulvo-vaginite candidosique dans 90% des cas est *Candida albicans*, saprophyte exclusif des muqueuses digestives et espèce commensale de la flore vaginale qui devient pathogène au cours d'une prolifération importante favorisée par l'acidification du milieu vaginal. Les autres cas de candidose sont causés par d'autres espèces de *Candida* (ex : *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*) (27). C'est une pathologie bénigne mais avec un retentissement psycho-social et sexuel important.

La vulvo-vaginite candidosique est très fréquente en gynécologie infectieuse, elle occupe le second rang après la vaginose bactérienne : 75% des femmes présenteront au moins un épisode de candidose vaginale dans leur vie, 45% des femmes auront un épisode dans les douze derniers mois et près de 10% des patientes souffrent de candidoses récidivantes avec minimum quatre épisodes dans les douze derniers mois (43). La récurrence d'un épisode symptomatique peut survenir 20 jours à trois mois après la fin du traitement chez 50 % des femmes (26).

II.2.2. Physiopathologie

La vulvo-vaginite candidosique est une infection opportuniste due à une levure du genre *Candida*. Toutes les levures sont considérées comme agents opportunistes, c'est à dire des micro-organismes pratiquement dépourvus de virulence mais qui peuvent devenir pathogènes lorsque le système immunitaire est affaibli. Les levures du genre *Candida* sont des champignons unicellulaires qui se multiplient par bourgeonnement. Elles sont non capsulées et non pigmentées. *C. albicans* produit de vrais filaments mycéliens à la différence des autres espèces de *Candida* qui produisent du pseudo-mycélium (Illustration 7) (44).

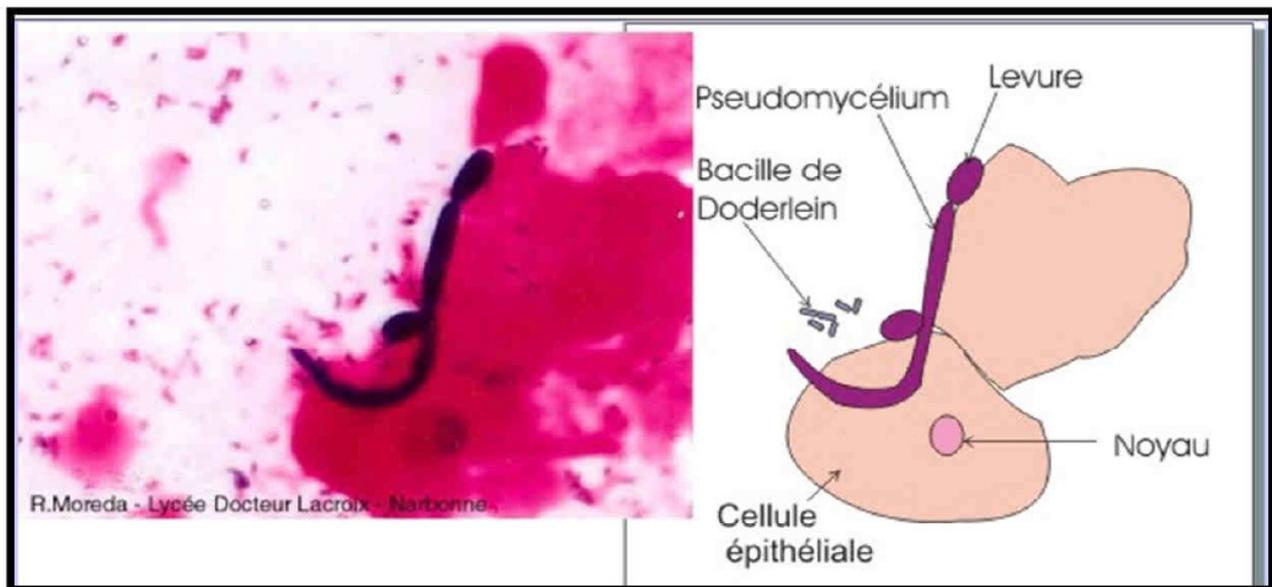


Illustration 7: Frottis vaginal après coloration de Gram avec présence de levure du genre *Candida*

Source: Frottis vaginal après coloration de Gram avec présence de levure du genre *Candida*

(http://disciplines.acmontpellier.fr/biotechnologies/sites/sti3/files/styles/media_gallery_large/public/images/illustrationmycose.jpg?itok=guEHkylW)

Le *Candida* adhère aux cellules vaginales, filamente, s'enfonce dans la paroi de la muqueuse vaginale et provoque des dommages tissulaires. Cette adhésion est permise grâce à des protéines situées à la surface du *Candida* qui possèdent des analogies de structure avec les éléments de l'épithélium vaginal. Ainsi, au cours de la candidose, ces protéines se lient aux récepteurs de la paroi et favorisent l'adhérence du pathogène. Le passage de la forme levure à la forme filamenteuse va permettre au *Candida* de modifier la couverture de mannoprotéines (déterminent les propriétés de surface permettant au *Candida* d'adhérer aux tissus de l'hôte) de sa paroi. Ceci va perturber le système immunitaire dans sa reconnaissance du champignon. La survie et la multiplication du *Candida* sont aussi assurées par la présence de fer, élément indispensable à la colonisation, la prolifération et la persistance du champignon et par la formation d'un biofilm. En effet, *C. albicans* et *C. parapsilosis* ont la capacité d'adhérer aux dispositifs intra-utérins et d'y former un biofilm ce qui leur confère une résistance face aux traitements engendrant une récurrence.

C. albicans a la capacité de sécréter des protéases, enzymes qui détruisent les défenses immunitaires locales et renforcent sa virulence. Parmi les femmes atteintes du VIH, les faibles numérations de CD4 et les charges virales élevées ont été associées à une colonisation persistante de *Candida* et à une incidence accrue de candidose (27).

Les espèces de *Candida non-albicans* sont souvent retrouvées dans les candidoses récidivantes. *C. glabrata* serait responsable de 6 à 29 % des cas de récives. Ceci pourrait être expliqué par l'utilisation répétée et prolongée des antifongiques qui entraînent une pression sélective en favorisant l'émergence de ces espèces récidivantes. Ainsi, le libre accès des traitements en pharmacie et leur mauvaise utilisation favoriseraient la survenue des vulvo-vaginites candidosiques récidivantes. Le pharmacien a donc un rôle important. En effet, en procédant à un interrogatoire rigoureux de la patiente, il évitera la prise d'antifongiques locaux lorsque celle-ci n'est pas justifiée (26).

La récive peut être aussi 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 (26). Enfin la récive pourrait être liée à un rapport sexuel à risque. La candidose vulvo-vaginale ne fait pas partie des Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Néanmoins lors d'un rapport sexuel avec un partenaire porteur, il peut y avoir un risque de transmission de *Candida*. Ainsi, le traitement du partenaire semble utile pour enrayer ce phénomène de récurrences (26).

II.2.3. Facteurs favorisants

Différents facteurs locaux ou généraux sont à l'origine du pouvoir pathogène de *Candida* :

a) Facteurs endogènes

- Le diabète mal équilibré car le glucose favorise l'adhésion du *Candida* aux cellules épithéliales, stimule son développement et active l'expression des facteurs de virulence. L'hyperglycémie limite la capacité de phagocytose et d'élimination du pathogène par les neutrophiles. De Leon *et al.* ont conclu que le taux de colonisation vaginale par *Candida* est plus élevé chez les patientes ayant un diabète de type 1 que celles ayant un diabète de type 2. Cette différence de portage de *Candida* peut être expliquée par l'immunodépression des patientes diabétiques induisant une difficulté d'élimination du pathogène (26).
- La baisse des défenses immunitaires (HIV, chimiothérapie, stress chronique...). Les femmes séropositives sont plus fréquemment touchées par la vulvo-vaginite candidosique qui est plus persistante chez ces patientes mais dont les symptômes ne sont pas plus sévères.
- L'oestrogène : la candidose est hormono-dépendante. En effet, la grossesse et une contraception orale riche en oestrogènes augmentent le risque de colonisation vaginale en induisant une élévation du glycogène, source de carbone, favorisant la croissance du *Candida* et son adhérence aux cellules épithéliales (26). Au contraire, chez les femmes ménopausées, il y a une élévation du pH vaginal et une diminution du taux de glycogène, ce qui explique la diminution de l'incidence des vulvo-vaginites candidosiques chez celles-ci. Cependant, les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif sont susceptibles de développer cette infection vaginale (45).

- La multiparité et les avortements multiples qui sont responsables de microtraumatismes de la muqueuse vaginale et des troubles hormonaux favorisant ainsi la prolifération du *Candida* (45).
- Une prédisposition génétique est fortement impliquée dans la colonisation vaginale par *Candida*, l'apparition d'une récurrence symptomatique et la fréquence des récurrences (26). Certaines femmes présentent une mutation au niveau du gène codant pour le MBL (Mannose Binding Lectin). Cette protéine intervient au niveau de l'immunité innée, active le complément et les mécanismes de phagocytose.
- Le port de sous-vêtements synthétiques ou trop serrés et l'utilisation fréquente des produits antiseptiques favorisent la survenue de l'infection. De même qu'une mauvaise hygiène intime avec la macération, l'humidité et le confinement qui sont des facteurs favorisant la croissance et la prolifération des levures (26).

b) Facteurs exogènes

- Les traitements antibiotiques notamment les bêta-lactamines et les cyclines qui facilitent la filamentation et détruisent les agents de défense locale : les bacilles de Doderlein.
- Les corticoïdes à fortes doses et prolongées qui diminuent les défenses locales, favorisant l'expression des facteurs de virulence des levures.
- Les contraceptifs mécaniques (dispositifs intra-utérins (DIU), anneau vaginal) contribuent à la pathogénèse de la candidose. *C. albicans* possède une grande capacité d'adhésion et de production de biofilm à la surface du DIU, lui permettant d'échapper à l'immunité de l'hôte et de réduire la sensibilité aux antifongiques (26).

II.2.4. Diagnostic clinique et mycologique

a) Diagnostic clinique

Les trois signes cliniques principaux présents au cours d'une vulvo-vaginite candidosique sont : un prurit quasi constant, à prédominance vespérale et nocturne, pouvant entraîner des lésions de grattage associé à des brûlures vaginales et vulvaires très fréquentes et exacerbées par les mictions et les rapports sexuels, des leucorrhées vaginales blanchâtres, permanentes ou prémenstruelles, plus ou moins abondantes, grumeleuses, épaisses, adhérentes à la muqueuse vaginale et inodores et enfin une inflammation de la vulve plus ou moins marquée avec parfois présence d'un oedème important. On peut aussi retrouver une dysurie et une dyspareunie.

L'examen clinique permet donc d'observer un oedème et une crevasse de la vulve et une muqueuse vaginale inflammatoire recouverte de pseudo-membranes blanches ayant l'aspect de « lait caillé ». L'inflammation est caractéristique des candidoses vulvo-vaginites et fait la différence avec la vaginose bactérienne, où l'inflammation est quasi absente (31).

b) Diagnostic mycologique

Un prélèvement vaginal est réalisé à l'aide d'un écouvillon au niveau des parois vaginales et du cul de sac ensuite analysé avec la mesure du pH vaginal qui est acide, inférieur à 3,8. L'examen direct permet une orientation rapide du diagnostic (Illustration 8).

L'examen microscopique révèle des cellules rondes ou ovoïdes, de 2 à 5 micromètres de diamètre, de bourgeonnement polaire correspondant aux levures et la présence de pseudo mycélium (espèces *non-albicans*) ou de mycélium (espèce *albicans*) (44). La présence de filaments orientés vers les espèces capables d'en produire (*C. albicans*) et élimine ainsi *C. glabrata*, incapable de filamenter. Les levures sont également visibles sur des frottis colorés au Gram (les levures sont à Gram positif).



Illustration 8: Levures et mycélium observés par examen direct d'un prélèvement vaginal

Source : Levures et mycélium observés par examen direct d'un prélèvement vaginal

(<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/images/figure10.jpg>)

Ensemencement sur milieu de Sabouraud (Illustration 9), une culture en 24 à 48 heures et une identification rapide de *C. albicans* avec filamentation et coloration sur milieu de culture chromogène va permettre la détection spécifique de *C. albicans*. Les levures du genre *Candida* croissent sur de nombreux milieux. L'inhibition de la pousse des bactéries est nécessaire pour individualiser les levures. Les cultures sont donc réalisées sur milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol ou de gentamicine. Les colonies de levures sont blanc crème. Les champignons de type *Candida* poussent à 37 °C en 48 heures environ.



Illustration 9: Culture de C. albicans sur milieu de Sabouraud

Source: Culture de C. albicans sur milieu de Sabouraud

(<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/images/figure11.jpg>)

c) Antifongigramme

L'antifongigramme permet d'identifier les antifongiques auxquels est sensible la levure isolée. La réalisation de ce test est discutée car il y a peu de résistances des levures vis-à-vis des antifongiques. Néanmoins il pourrait être réalisé dans certaines situations notamment dans le traitement des malades immunodéprimés ou lors de l'isolement répété de *Candida non-albicans* en particulier *C. glabrata*. En effet, ces espèces peuvent être résistantes aux antifongiques prescrits lors des candidoses vulvo-vaginales récidivantes alors que *C. albicans* est habituellement sensible à tous les antifongiques (26).

II.2.5. Diagnostic différentiel

En raison du nombre important de pathologies vaginales présentant des leucorrhées, des symptômes de prurit ou d'inflammation, il est important d'éliminer les autres pathologies éventuelles et ce, afin de mettre en route le bon traitement (Tableau 6) (43).

La trichomonase est causée par un protozoaire flagellé parasite anaérobie qui adhère aux cellules épithéliales de l'appareil uro-génital: *Trichomonas vaginalis*. C'est une infection sexuellement transmissible.

Tableau 6: Diagnostic différentiel des principales vaginites

	Vaginite à <i>C. albicans</i>	Vaginose bactérienne à <i>G. vaginalis</i>	Vaginite à <i>Trichomonas</i>
Leucorrhées	oui	oui	oui
Couleur	blanchâtres	grisâtres	verdâtres
Aspect	Lait caillé	Homogène, fluide	mousseux
Adhérence	oui	non	non
Odeur	inodore	++	+++
Signes inflammatoires	+++	non	++
pH	<3,8	>4,5	>4,5
Score de Nugent	1 à 4	7 à 10	6 à 8

III. Prise en charge thérapeutique

III.1. Traitements médicamenteux

III.1.1. Traitements de la vaginose bactérienne

Le traitement de la vaginose bactérienne a deux objectifs. Le premier est la correction des signes fonctionnels (odeur, pertes abondantes) par un retour à une flore normale, le traitement s'adressera alors à la vaginose bactérienne symptomatique. Le second est de prévenir les complications obstétricales liées à cette infection, il implique donc un dépistage de la vaginose bactérienne asymptomatique durant la grossesse.

Le traitement repose sur différents médicaments : le métronidazole (FLAGYL®) *per os* à la dose de 500mg deux fois par jour pendant sept jours ou 2g en dose unique à répéter au bout de 48h, ou par voie locale : un ovule par jour pendant sept jours. La clindamycine (DALACINE®) 300mg par voie orale deux fois par jour pendant sept jours et le tinidazole (FASIGYNE®) 2g par voie orale en une seule prise. L'efficacité de ces traitements sur les symptômes se situe entre 70 et 90 %. En France, le secnidazole (SECNOL®) *per os* en dose unique de 2 g est utilisé avec succès dans le traitement des épisodes isolés (31). C'est un médicament de la seconde génération des nitroimidazolés qui présente l'avantage de nécessiter une prise unique et donc d'obtenir une meilleure observance. L'utilisation de la voie orale et vaginale montre dans les deux cas une réduction significative et similaire des bactéries associées à la vaginose.

Les recommandations sont le traitement par 500 mg de métronidazole *per os* deux fois par jour pendant sept jours en première intention. Les effets indésirables les plus courants du métronidazole sont la modification du goût (goût métallique) ainsi que les nausées et vomissements.

Il n'y a pas d'avantage à augmenter la durée du traitement au métronidazole au-delà d'une semaine. Le métronidazole et la clindamycine sont les principaux antibiotiques utilisés dans le traitement clinique de la vaginose bactérienne. Ces médicaments inhibent la croissance bactérienne et modifient significativement le microbiote vaginal. Néanmoins le taux de récurrence est élevé et se situe à plus de 50 % dans les six mois qui suivent le traitement antibiotique. Une des explications des récurrences réside dans le fait que les principaux agents infectieux impliqués dans la vaginose bactérienne (*G. vaginalis* et *A. vaginae*) sont susceptibles de produire des biofilms sur lesquels les antibiotiques ont une action minimale. L'antibiotique ne supprime que temporairement ce biofilm, qui se reconstitue après l'arrêt du traitement. De plus, la diversité microbiologique de la pathologie favorise des réponses inégales aux traitements antibiotiques. Ceux-ci ne permettent pas une recolonisation normale de la flore lactobacillaire et il est possible que certains microorganismes persistent et recoloniseraient ainsi l'espace non occupé au sein de la flore. La vaginose bactérienne est une maladie pour laquelle la réponse antibiotique est nécessaire mais souvent insuffisante pour éviter les récurrences. Ainsi ces récurrences conduisent à utiliser de plus en plus souvent des « produits correcteurs » de la flore vaginale (31).

III.1.2. Traitements de la vulvo-vaginite candidosique

Pour une meilleure prise en charge thérapeutique et diagnostique, on distingue la vulvo-vaginite candidosique simple caractérisée par un épisode sporadique, des signes cliniques modérés, une prévalence de *C. albicans* et une survenue chez des femmes sans terrain sous-jacent et la vulvo-vaginite candidosique compliquée avec des récurrences, une symptomatologie sévère, une prévalence des espèces *non albicans* ou un terrain sous-jacent (diabète non contrôlé, grossesse, immunodépression...) (26).

La candidose vulvo-vaginale simple, retrouvée chez 90 % des patientes, est traitée avec succès en utilisant soit un traitement avec des antifongiques azolés (fluconazole: BEAGYNE® ou itraconazole: SPORANOX®) par voie orale pendant une courte durée, soit des antifongiques locaux, de la famille des imidazolés, qui possèdent un large spectre, pendant au moins sept jours. L'association d'un ovule ou d'une capsule vaginale à une crème vaginale est essentielle pour traiter à la fois la symptomatologie vaginale et vulvaire. Une administration intra-vaginale unique est aussi efficace qu'une administration pendant deux ou trois jours. Les formes à libération prolongée (forme LP) sont majoritairement utilisées. Au contact de la muqueuse vaginale, l'excipient contenu dans l'ovule à libération prolongée, forme un gel adhérent à la muqueuse, permettant ainsi de maintenir une concentration efficace en principe actif dans le vagin pendant plusieurs jours.

Watson *et al.* ont prouvé une efficacité similaire entre les traitements topiques et ceux par voie générale dans le rétablissement des vulvovaginites non compliquées. L'avantage du traitement par voie orale est son utilisation en dose unique ce qui permet un soulagement rapide des patientes, une meilleure compliance et l'absence d'effets locaux indésirables (26).

Néanmoins, l'ensemble des antifongiques azolés est à utiliser avec précaution en cas d'association avec la phénytoïne (augmentation des taux plasmatiques de phénytoïne) et les antivitamines K (risque de saignements). La prescription d'itraconazole 200 mg/j par jour pendant trois jours et de fluconazole 150 mg/j (dose unique) ainsi que l'administration intra-vaginale d'antifongiques locaux, aboutit à un rétablissement clinique et mycologique d'un épisode aigu.

En cas de candidose vulvo-vaginale compliquée, la stratégie thérapeutique recommandée est l'association d'un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien. Le traitement d'attaque prescrit est efficace soit avec des antifongiques azolés topiques pendant sept à quatorze jours ou 150 mg de fluconazole par voie orale le jour de la récurrence (46). Une thérapie d'entretien est essentielle pour la réduction de l'incidence des récurrences. En cas d'arrêt du traitement d'entretien, une rechute survient chez 30 à 50 % des patientes dans les trois mois. Plusieurs protocoles ont été proposés tels que la prise de fluconazole (150 mg) par semaine pendant six mois. Une étude a confirmé que le traitement permettait de diminuer le nombre de récurrences mais ne permettait pas d'obtenir une rémission définitive. En effet, six mois après l'arrêt du traitement, le taux de rémission n'était que de 43 % (47). Le fluconazole possède des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes lui permettant d'être efficace pour traiter la candidose. En effet, il est rapidement résorbé au niveau de la muqueuse intestinale et des concentrations importantes sont retrouvées au niveau du tissu vaginal et des sécrétions vaginales. De plus, il possède une demi-vie prolongée dans le vagin (96 heures), ce qui lui permet d'avoir une action fongistatique pendant quatre jours et un post-effet pendant 2 à 3 jours empêchant la croissance des micro-organismes pathogènes (48).

En cas d'isolement de *C. non albicans* et notamment de *C. glabrata*, l'administration d'antifongiques azolés étant moins efficaces (Tableau 7), on utilise en première intention la nystatine (POLYGYNAX®) pendant 21 jours. En cas d'infection provoquée par *C. krusei*, on utilisera des azolés autres que le fluconazole, car cette levure y est résistante (Tableau 7) (26).

Tableau 7: Sensibilité des espèces *Candida* aux antifongiques

Antifungal susceptibility of <i>Candida</i> species.						
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
Fluconazole	S	S	S	S-DD à R	R	S
Itraconazole	S	S	S	S-DD à R	S-DD à R	S
Voriconazole	S	S	S	S I	S à I	S
Flucytosine	S	S	S	S	I à R	S
Amphotéricine B	S	S	S	S à I	S à I	S à R
Echinocandins	S	S	S	S	S	S

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

C. glabrata et *C. krusei* deviennent progressivement résistants aux antifongiques azolés alors que *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* restent sensibles. Les femmes colonisées par ces deux dernières espèces répondent très bien au fluconazole contrairement aux autres espèces (48). Le mésusage de certains azolés, disponibles en vente libre, participe au développement de résistances.

III.1.3. Traitements chez la femme enceinte

a) Traitement de la vaginose bactérienne

Chez la femme enceinte, le risque de complications est d'autant plus élevé que la femme a présenté des problèmes obstétricaux lors d'une précédente grossesse (prématurité, chorio-amnionite, avortements spontanés). Chez ces patientes à risque, le dépistage de la vaginose bactérienne doit être pratiqué dès le premier trimestre et le traitement instauré avant la douzième semaine.

Le traitement de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte fait appel au métronidazole *per os* (1g par jour pendant 7 jours) ou en ovules en première intention et à la clindamycine (600mg par jour pendant 7 jours) (Tableau 8) (28) . En raison de la fréquence des récives, un prélèvement de contrôle est réalisé tous les trimestres et le traitement est renouvelé si nécessaire.

Tableau 8: Traitement de la vaginose chez la femme enceinte

Traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse.

Molécule	Posologie	Durée
Métronidazole	Comprimé 500 mg	2 fois par jour pendant 7 jours ^{a,b}
	Comprimé 500 mg	4 comprimés en une seule prise ^{a,b}
	Gel vaginal à 0,75 %	5 g, 2 fois par jour pendant 7 jours ^a
Clindamycine	Comprimé 300 mg	2 fois par jour pendant 7 jours ^a

^a D'après CDC 2010.

^b D'après HAS 2001.

b) Traitement de la vulvo-vaginite candidosique

Contrairement à la vaginose bactérienne, la candidose vulvo-vaginale n'entraîne pas de complications obstétricales ou gynécologiques chez la mère, ni de complications chez le fœtus. Cependant, il est important de traiter la candidose chez la femme enceinte en cas de symptômes. Dans ce cas, les azolés utilisés par voie locale constituent le traitement de référence et ne présentent aucun risque tératogène. Le miconazole (DAKTARIN®) et l'éconazole (PEVARYL®) sont les deux molécules à privilégier. Par prudence, l'omoconazole (FONGAMIL®), le tioconazole (TROSYD®) et le fenticonazole (LOMEXIN®) sont contre-indiqués au premier trimestre de grossesse. Concernant le fluconazole *per os*, l'effet tératogène n'a pas été exclu. Il est donc déconseillé de l'utiliser quel que soit le moment de la grossesse (28).

III.2. Les probiotiques

III.2.1. Généralités

a) Historique et définitions

Les probiotiques sont des microorganismes qui, administrés en quantité suffisante, exercent un pouvoir bénéfique sur l'individu. En gynécologie, les probiotiques utilisés sont les lactobacilles découverts par Doderleïn. Par la suite, dès la fin du XIXème siècle, Elie Metchnikoff, professeur de micro-biologie à l'institut Pasteur et prix Nobel de physiologie et médecine, fut le précurseur de l'utilisation des lactobacilles dans le but de restaurer la microflore intestinale en consommant des laits fermentés dont leur composé actif: les bactéries lactiques, sont considérés comme pionniers dans l'histoire des probiotiques (49).

Le premier exemple d'utilisation de probiotiques vaginaux est celui de Stanley Thomas, qui en 1928, après avoir observé que les lactobacilles étaient absents en présence de gonocoques, a fait état de deux expériences. L'une *in vitro* et l'autre *in vivo*, dans lesquelles l'ajout d'une fine couche de bouillon de lactosérum provenant d'une culture de *L. acidophilus* a démontré l'éradication de *Neisseria gonorrhoeae* (8). Puis, dans les années 1930, Molher et Brown proposèrent un traitement des vaginites et de la vaginose par l'application d'une culture de bacilles de Doderleïn.

Le terme probiotique est issu du grec «pros» et «bios» signifiant «pour la vie». Sa définition a évolué au gré des connaissances sur son mécanisme d'action. Depuis 2002, la définition officielle du mot probiotique, adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est la suivante: «micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte».

Les prébiotiques sont des composés oligosaccharidiques (sélectionnés en raison de leur structure chimiquement proche du glycogène) qui agissent comme substrats sélectifs en favorisant la croissance des lactobacilles (31). Ils créent un climat propice à l'implantation des lactobacilles dans la flore vaginale en l'acidifiant. Ces acidifiants (exemple: Geliofil®) réduisent la prolifération de germes anaérobies et limitent ainsi le risque de récurrence après un traitement antibiotique. La voie d'administration majoritaire des prébiotiques est la voie vaginale. En effet, ils agissent en stimulant la croissance des micro-organismes endogènes présents dans la cavité vaginale tandis que les probiotiques influencent directement la composition de la flore en apportant de nouvelles bactéries lactiques endogènes.

Les symbiotiques désignent l'association d'un probiotique et d'un prébiotique. Cette association a pour objectif d'aider à améliorer la survie du probiotique et d'accroître ses propriétés biologiques.

b) Classification

Les probiotiques sont constitués de bactéries ou de levures (Tableau 9) (50) et naturellement présents chez l'homme, notamment au niveau de la flore digestive. Quatre grands groupes de micro-organismes probiotiques peuvent être distingués: les bactéries lactiques (lactobacilles et coques), les plus représentées, qui fermentent les glucides pour induire la production d'acide lactique; les bifidobactéries, qui dégradent le glucose en acide lactique et acétique; les levures, qui proviennent de la souche *Saccharomyces cerevisiae var boulardii* et d'autres souches.

Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les probiotiques les plus répandus. Une souche probiotique est classée par genre puis par espèce et possède une désignation alphanumérique. Il existe une nomenclature spécifique reconnue comme par exemple *Lactobacillus casei* DN-114 001.

Tableau 9: Classification des probiotiques par genre et espèces

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

Les probiotiques peuvent être retrouvés dans l'alimentation (yaourts: *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*), les compléments alimentaires ou dans des médicaments (Ultra-levure®, Lactéol®). Les produits contenant ces micro-organismes vivants doivent fournir une dose appropriée de bactéries probiotiques afin d'exercer les effets recherchés (50).

c) Mode d'action

Le but d'un traitement par probiotique est de rétablir l'équilibre de l'écosystème vaginal en remplaçant la flore naturelle défaillante puis en créant les conditions écologiques propices à la recolonisation du vagin par les lactobacilles. Le rôle de protection des lactobacilles est assuré par un certain nombre de propriétés: production d'acide lactique, de peroxyde d'hydrogène, de bactériocines, de biosurfactants et co-agrégation. Les lactobacilles possèdent ces propriétés à des degrés divers. De plus, il y a une grande disparité des espèces retrouvées de lactobacilles chez chaque femme. Pour ces raisons, une association de lactobacilles est plus efficace qu'une seule souche.

Le choix de l'espèce de lactobacilles est important et doit se référer aux caractéristiques habituellement retrouvées dans la flore vaginale normale : faculté de produire des agents anti-oxydants, pouvoir d'adhérer à la paroi vaginale, faculté de produire un biofilm protecteur contre les infections et faculté d'altérer les biofilms des bactéries pathologiques. En effet, s'il est assez bien prouvé que chez l'individu sain, les probiotiques ont un effet immunostimulant, chez les individus atteints de pathologies digestives inflammatoires, certains probiotiques atténuent l'inflammation, diminuent les symptômes et/ou retardent les rechutes surtout lorsqu'ils sont utilisés en complément de traitements médicamenteux.

d) Caractéristiques

Les probiotiques doivent posséder certaines caractéristiques pour d'une part, atteindre leur site d'action, et d'autre part, agir. Par ailleurs, leur ingestion ou application doivent être sans risque pour l'hôte. L'effet des probiotiques étant dépendant de la souche, celle-ci doit être parfaitement identifiée phénotypiquement et génotypiquement et caractérisée. La souche, de préférence d'origine humaine, doit être stable au cours du procédé de fabrication et de sa conservation avant utilisation. Elle doit résister aux stress physiologiques, comme le pH acide de l'environnement vaginal, et doit adhérer afin d'assurer un contact maximum avec la muqueuse. De plus, les probiotiques doivent être dénués de pathogénicité, ne pas être porteurs ou en mesure d'acquérir facilement des gènes de résistances aux antibiotiques. Enfin, la souche probiotique doit avoir des effets bénéfiques prouvés chez l'hôte (Illustration 10) (49).

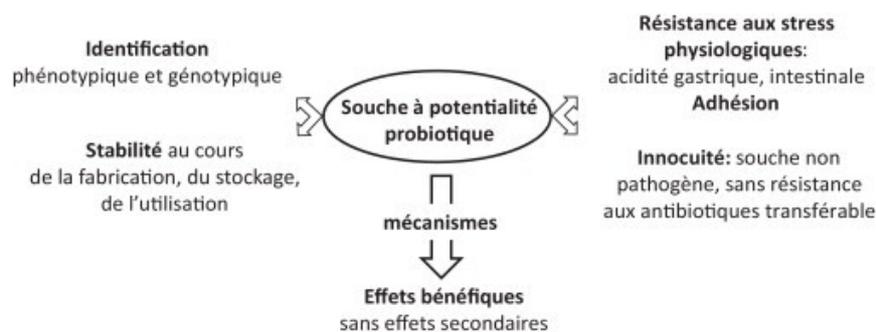


Illustration 10: Caractéristiques des souches probiotiques

e) Formulation et concentration

Deux voies d'administration sont possibles dans le cas des infections gynécologiques. Les probiotiques ingérés par voie orale doivent résister à l'environnement intestinal et être capables de migrer vers le tractus génital depuis le rectum. Le côlon constitue un réservoir important de lactobacilles mais aussi de germes pathogènes qui pénètrent et infectent le vagin via le rectum. Un passage rapide dans l'estomac favorisé par une prise à jeun, ainsi que la protection des bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur ou par des systèmes galéniques de protection tels que la microencapsulation ou l'enrobage, permettent de protéger les probiotiques oraux contre l'acidité gastrique. La voie orale est la voie la plus pratique et la moins contraignante pour les femmes et elle permet également une meilleure observance.

La dose de probiotiques ingérée est un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments du tube digestif. Les concentrations de probiotiques doivent généralement être supérieures ou égales à 10^6 UFC/mL dans l'intestin grêle et 10^8 UFC/g dans le côlon (50).

Les probiotiques vaginaux ont été principalement développés sous la forme de comprimés vaginaux ou de capsules car ces formes posologiques sont caractérisées par une faible teneur en humidité, condition essentielle au maintien de la viabilité des lactobacilles tout au long du stockage (51).

f) Allégations et étiquetage

Les probiotiques possèdent majoritairement le statut de compléments alimentaires hormis quelques uns tels que Ultra-Levure®, Lactéol® et Florgynal® qui sont des médicaments. Florgynal® est un médicament appartenant à la Liste I et remboursable à hauteur de 30% par la sécurité sociale. Dans ce produit, les probiotiques sont associés à l'estriol et à la progestérone. Une prescription par un médecin est donc obligatoire et l'accès en vente libre est interdit. Des probiotiques ont quant à eux le statut de dispositifs médicaux tels que Géliofil® et Gynophilus®. Mis à part Florgynal®, tous les probiotiques et prébiotiques destinés à la prévention et au traitement des infections vaginales sont en vente libre, ce sont des produits d'automédication que le patient peut obtenir sans prescription médicale. Il est donc primordial, en officine, d'être informé sur ces pathologies afin d'orienter au mieux les patientes.

Les probiotiques occupent une place particulière du fait du nombre de leurs applications en pharmacie pour lesquelles ils doivent revendiquer des allégations nutritionnelles ou de santé. Le règlement de l'Union européenne n°432-2012 du 16 mai 2012 établit une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires et précise que les allégations de santé doivent reposer sur des preuves scientifiques généralement admises. Les probiotiques entrent dans deux types d'allégations: l'allégation de type A, concernant les effets "fonctionnels", et l'allégation de type B, en cas de réduction du risque de maladie (50).

Les probiotiques sont soumis, comme les médicaments, à des règles d'étiquetage particulières. Doivent figurer sur l'emballage un certain nombre d'informations : le nom exact du ou des probiotiques (genre, espèce, souche), la dose et la durée minimale pour l'effet allégué, les recommandations de conservation et d'utilisation, la concentration du ou des probiotiques dans la préparation et l'adresse de la société commerciale (50).

III.2.2. Analyse d'études démontrant l'efficacité des probiotiques dans le traitement et la prévention des infections vaginales

L'analyse de ces études va permettre de savoir si leur utilisation apporte un réel bénéfice dans la prise en charge des infections vaginales courantes notamment chez les femmes enceintes.

a) Probiotiques et vaginose bactérienne

Gardnerella vaginalis, présent majoritairement dans la vaginose bactérienne, est sensible aux acides organiques et/ou au peroxyde d'hydrogène sécrétés par les lactobacilles de la flore vaginale. Ainsi la seule mesure consiste à rééquilibrer la flore, ce qui suggère que les probiotiques ont un intérêt (52).

Des souches exogènes de lactobacilles ont été suggérées comme moyen d'établir ou de rétablir une flore vaginale normale. Les souches probiotiques de *L. fermentum* et de *L. rhamnosi* ont été utilisées avec des résultats médiocres dans l'infection vaginale, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'elles ne sont pas normalement présentes dans le vagin.

Par contraste, *L. crispatus* pourrait être un meilleur choix car il domine numériquement dans le vagin sain et 95% des souches produisent H₂O₂. Les lactobacilles producteurs de H₂O₂ activent l'immunité innée, ce qui se traduit par une stimulation de la sécrétion, par les cellules épithéliales vaginales, de peptides antimicrobiens (lactoferrine et muramidase). Ils ont aussi un effet immunomodulateur car leur présence est associée à une faible concentration vaginale en cytokines pro-inflammatoires, d'où la diminution des risques de prématurité et d'acquisition du VIH (53). De même, *L. crispatus* peut avoir une capacité supérieure à persister dans le vagin et il a été démontré que les souches de probiotique *L. crispatus* adhéraient aux cellules épithéliales vaginales *in vitro* et que la colonisation vaginale était établie chez 7 femmes sur 9 lors de l'administration par voie vaginale (8).

Une étude récente (Evaflora) a analysé l'impact d'un probiotique vaginal : *L. crispatus* IP174178 sur le taux de récurrence et le délai de récurrence de la vaginose bactérienne. *L. crispatus*, et en particulier la souche IP 174178, est considérée comme un biomarqueur de la santé vaginale. *G. vaginalis* et *A. vaginae*, principales bactéries impliquées dans la vaginose bactérienne, produisent un biofilm qui adhère fermement à la paroi vaginale et qui résiste aux traitements antibiotiques tels que le métronidazole. Pour cette étude, un essai de phase III prospectif, multicentrique, en double aveugle, randomisé a été réalisé chez des femmes ayant eu au moins deux épisodes documentés de vaginose bactérienne l'année précédente et cliniquement guéri après un traitement par métronidazole par voie orale. Les patientes ont reçu des capsules vaginales de *L. crispatus* IP 174178 ou un placebo, une fois par jour, pendant 14 jours au cours des deux premiers cycles menstruels et encore 14 jours du même traitement pour les deux cycles menstruels suivants.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le nombre de patientes présentant au moins une récurrence bactériologiquement confirmée de vaginose bactérienne. Ainsi, sur 98 patientes, 78 femmes ont été évaluées (20 patientes avaient des données manquantes). Les résultats ont montré deux fois moins de patientes ayant une récurrence clinique confirmée bactériologiquement après quatre cycles de traitement. En effet, 41% des femmes ont eu au moins une récurrence dans le groupe placebo contre 20,5% dans le groupe ayant reçu *L. crispatus* (Tableau 10) (54). Le délai de récurrence était plus long de 28% dans le groupe ayant pris le probiotique que dans le groupe placebo. La tolérance et la sécurité étaient bonnes dans les deux groupes pendant la durée de l'étude, ce qui appuie l'intérêt de ce probiotique (54).

Tableau 10: Nombre de patientes ayant eu une récurrence de vaginose bactérienne entre la phase d'inclusion (V2) et la fin du traitement (V4)

Clinical and bacteriological recurrence between V2 and V4	FAS (n=98)		PP (n=85)	
	Placebo (n=48)	<i>Lactobacillus crispatus</i> (n=50)	Placebo (n=41)	<i>Lactobacillus crispatus</i> (n=44)
No, n (%)	23 (59.0)	31 (79.5)	21 (56.8)	31 (79.5)
Yes, n (%)	16 (41.0)	8 (20.5)	16 (43.2)	8 (20.5)
90% CI	[28.1; 54.0]	[9.9; 31.1]	[29.8; 56.6]	[9.9; 31.1]
Total, n (%)	39 (81.3)	39 (78)	37 (90.2)	39 (88.6)
Missing, n (%)	9 (18.8)	11 (22.0)	4 (9.8)	5 (11.4)
	(Chi ² P)=0.0497		(Chi ² P)=0.0331	

FAS : ensemble complet d'analyse qui comprend toutes les patientes randomisées qui ont pris au moins une capsule de traitement (n = 98).

PP : population par protocole qui inclue toutes les patientes évaluables dans le FAS qui ont terminé l'étude sans aucune déviation du protocole (n = 85).

Par cette étude, on peut conclure que chez les femmes ayant des vaginoses bactériennes récurrentes après antibiotiques, un traitement par *L. crispatus* IP 174178, administré sur quatre cycles menstruels, pourrait réduire significativement le taux de récurrence et augmenter le délai de récurrence.

Une autre étude a analysé un modèle *ex vivo* de muqueuse vaginale porcine (PVM), qui a été développé pour explorer le rôle de *Lactobacillus spp.* en affectant la colonisation par *G. vaginalis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Le PVM est un modèle utile pour étudier les interactions des microbes vaginaux commensaux avec les pathogènes et les mécanismes de formation de biofilm sur la muqueuse vaginale. C'est un excellent modèle du vagin humain. Comme chez les humains, le PVM est composé d'un épithélium pavimenteux stratifié avec une composition lipidique de surface identique et est également similaire dans les caractéristiques de pH et de perméabilité. Comme vu précédemment, la vaginose bactérienne se caractérise par une déplétion de *Lactobacillus spp.*, une prolifération d'anaérobies (souvent dominée par *Gardnerella vaginalis*) et un pH supérieur à 4,5. Les résultats de l'étude ont démontré que *G. vaginalis* et *N. gonorrhoeae* forment des biofilms sur PVM. Il a été observé que l'acide lactique, l'acide acétique et l'acide chlorhydrique inhibent la croissance de *G. vaginalis* sur PVM d'une manière dépendante du pH. De même, *Lactobacillus crispatus* produit de l'acide lactique et inhibe la croissance à la fois de *G. vaginalis* et de *N. gonorrhoeae* sur PVM. Les résultats montrent que l'inhibition par *L. crispatus* de la croissance de *G. vaginalis* dépend du pH car la production d'acide lactique n'est pas suffisante pour inhiber la croissance de *G. vaginalis* si elle n'est pas accompagnée d'une réduction du pH (55).

Les antibiotiques prescrits lors d'une vaginose bactérienne n'ont qu'une action ponctuelle sur le microbiote vaginal et ne peuvent pas toujours résoudre la dysbiose présente au cours de l'infection. La présence de *L. crispatus* est inversement corrélée à la présence des micro-organismes responsables de la vaginose bactérienne. Il apparaît donc important de maintenir une concentration suffisante de *L. crispatus* au sein de la flore vaginale en prescrivant le probiotique en complément immédiat d'un traitement antibiotique ou en cures d'entretien chez les patientes avec des antécédents de récurrence, comme traité dans les études précédentes.

b) Probiotiques et vulvo-vaginite candidosique

Candida albicans est inhibé par le peroxyde d'hydrogène produit par les lactobacilles. La recolonisation vaginale par l'utilisation de *L. acidophilus* permettrait de restaurer le pH vaginal et d'activer la croissance normale de la flore bactérienne. Dans la prévention des récurrences, l'utilisation des probiotiques est discuté. Des études *in vitro* ont montré que les lactobacilles peuvent inhiber la croissance de *C. albicans* et/ou son adhérence à l'épithélium vaginal. Les résultats de certains essais cliniques supportent l'efficacité de certaines souches de lactobacilles telles que *L. acidophilus*, *L. rhamnosus GR-1* et *L. fermentum RC-14* administrés soit oralement, soit par voie vaginale. Ces derniers permettraient une colonisation du vagin ou/et la prévention de la colonisation et de l'infection par *C. albicans* (52). Il semblerait aussi que *L. crispatus* faciliterait au niveau de l'épithélium vaginal l'immunité innée et adaptative en augmentant l'action des β -défensines 2 et 3 sur *C. albicans*, qu'il stimulerait l'activité des *Toll-like* récepteurs 2 et 4 et diminuerait les taux d'interleukine 8 (53).

Précédemment, nous avons vu que *L. crispatus*, souche productrice de H_2O_2 , est l'espèce la plus commune parmi le microbiote vaginal humain sain et contribue à la composition bactérienne normale de l'écosystème vaginal. Une étude a déterminé le rôle de *L. crispatus* sur la capacité de *C. albicans*, responsable de candidose vulvo-vaginale, à adhérer aux cellules épithéliales vaginales et l'effet immunomodulateur de *L. crispatus* sur la production de cytokines et de chimiokines des cellules épithéliales induites par *C. albicans*. Dans cette étude, *L. crispatus* a donc été étudié pour sa capacité à intervenir dans la réponse immunitaire des cellules épithéliales vaginales VK2 / E6E7 à *C. albicans* (56).

L' interleukine-2 (IL-2), 4, 6, 8 et 17 sont produites par des cellules VK2 / E6E7. Ces cellules ont été infectées par *C. albicans* et traitées avec *L. crispatus* in vitro. La capacité de *L. crispatus* à adhérer à VK2 / E6E7 et à inhiber la croissance de *C. albicans* a également été testée par des expériences de microscopie électronique à balayage (MEB) et d'adhésion.

Tableau 11: Réponse innée, modulée par Lactobacillus crispatus, des cellules épithéliales vaginales à Candida albicans

Cytokines	Stimulus	Cytokine concentration (pg/ml, mean \pm SD)
IL-2	Medium alone	49.48 \pm 0.99
	Medium + <i>Candida</i>	34.81 \pm 1.22
	Medium + <i>L. crispatus</i>	92.50 \pm 2.33
	Medium + <i>Candida</i> + <i>L. crispatus</i>	84.05 \pm 2.75
IL-4	Medium alone	37.65 \pm 0.85
	Medium + <i>Candida</i>	23.12 \pm 0.76
	Medium + <i>L. crispatus</i>	39.07 \pm 0.98
	Medium + <i>Candida</i> + <i>L. crispatus</i>	24.10 \pm 0.97
IL-6	Medium alone	27.97 \pm 0.15
	Medium + <i>Candida</i>	18.91 \pm 0.65
	Medium + <i>L. crispatus</i>	35.33 \pm 0.55
	Medium + <i>Candida</i> + <i>L. crispatus</i>	24.72 \pm 0.83
IL-8	Medium alone	21.30 \pm 0.72
	Medium + <i>Candida</i>	25.93 \pm 0.68
	Medium + <i>L. crispatus</i>	18.97 \pm 0.23
	Medium + <i>Candida</i> + <i>L. crispatus</i>	12.41 \pm 0.58
IL-17	Medium alone	60.03 \pm 2.71
	Medium + <i>Candida</i>	30.65 \pm 1.87
	Medium + <i>L. crispatus</i>	53.72 \pm 2.72
	Medium + <i>Candida</i> + <i>L. crispatus</i>	43.72 \pm 2.72

L. crispatus: *Lactobacillus crispatus*; IL: Interleukin; SD: Standard deviation.

Le tableau 11 (56) montre que lorsque les cellules VK2/ E6E7 ont été stimulées avec *C. albicans*, IL-2 a été libéré à un niveau manifestement inférieur à celui produit par le groupe VK2 / E6E7 avec des suspensions de *L. crispatus* (34,81 \pm 1,22 vs 84,05 \pm 2,75 pg / ml).

Lors d'un traitement avec *L. crispatus* après infection par *C. albicans*, les concentrations d'IL-4 n'ont montré aucune différence statistiquement significative par rapport au groupe VK2 / E6E7 avec *C. albicans* (24.10 ± 0.97 vs 23.12 ± 0.76 pg / ml). VK2 / E6E7 traité avec *L. crispatus* et infecté par *C. albicans* a montré une augmentation de la libération d'IL-6 par rapport aux cellules stimulées par *C. albicans* seul ($24,72 \pm 0,83$ vs $18,91 \pm 0,65$ pg / ml). En revanche, le groupe VK2 / E6E7 avec *L. crispatus* a montré une réduction marquée du taux d'IL-8 par rapport au groupe VK2 / E6E7 avec *C. albicans* seul ($12,41 \pm 0,06$ vs $25,93 \pm 0,68$ pg / ml). *L. crispatus* a augmenté la sécrétion d'IL-17 comme démontré dans le groupe VK2 / E6E7 avec *L. crispatus* ($53,72 \pm 2,72$ vs $30,65 \pm 1,87$ pg / ml) et le groupe VK2 / E6E7 avec des suspensions de *L. crispatus* ($43,72 \pm 2,72$ contre $30,65 \pm 1,87$ pg / ml). En conclusion, les concentrations d'IL-2, 6 et 17 ont été régulées positivement et celles de l'IL-8 ont été réduites de manière significative dans les cellules VK2 / E6E7 infectées traitées par *L. crispatus*. La concentration d'IL-4 était similaire à celle du groupe VK2 / E6E7 avec *C. albicans* (24.10 ± 0.97 contre 23.12 ± 0.76 pg / ml). Dans cette étude, les résultats montrent également que l'adhérence de *C. albicans* aux cellules VK2/ E6E7 diminue significativement sous traitement par *L. crispatus* (56).

L. crispatus peut donc atténuer la virulence de *C. albicans*, moduler la sécrétion de cytokines et de chimiokines et améliorer la réponse immunitaire des cellules VK2 / E6E7 *in vitro*. La co-agrégation de *C. albicans* et de lactobacilles peut être importante dans le vagin, notamment pour réduire l'adhérence du champignon à la muqueuse vaginale et restaurer le microbiote vaginal par la production de métabolites favorables et la modulation de l'expression des cytokines (56).

Une étude récente (Candiflore) observationnelle longitudinale, a évalué l'efficacité d'un traitement préventif par un probiotique administré par voie vaginale (Gynophilus®) en comparant le nombre de récurrences symptomatiques d'un groupe traité à celui d'un groupe non traité. La souche du probiotique est *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35. Cette souche a une capacité d'acidification similaire à celle du pH vaginal d'une flore normale riche en lactobacilles et une capacité d'inhibition de la croissance de germes pathogènes responsables de candidoses vulvo-vaginales ou de vaginoses bactériennes en produisant diverses substances bactéricides. L'étude comprenait 409 femmes, atteintes de candidose récidivante, traitées pour leur épisode de candidose puis réparties en 2 groupes : l'un sans traitement complémentaire (30%), l'autre (70%) recevant 2 capsules vaginales de Lcr35 par jour pendant 7 jours puis 1 capsule vaginale par jour pendant 14 jours.

L'évaluation s'est faite 6 mois après l'inclusion : 28,9% des patientes non traitées n'ont pas récidivé alors que dans le groupe traité par probiotiques ce pourcentage s'élève à 56,6%. Ainsi la prescription d'un probiotique en adjuvant du traitement classique de la candidose a permis de diminuer de près de 50% le nombre de récurrences en 6 mois d'étude (Illustration 11) (57).

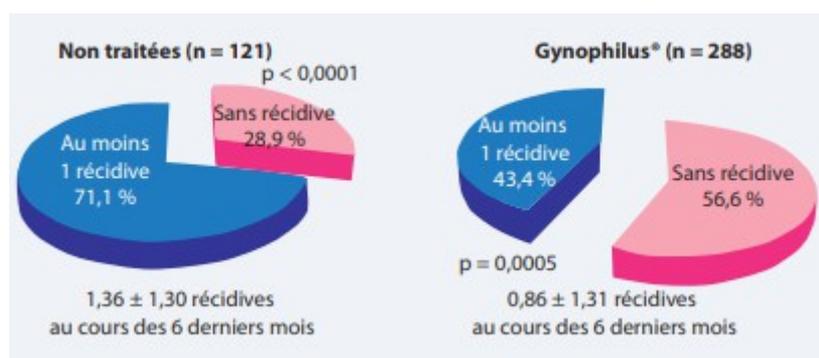


Illustration 11: Pourcentages de patientes récidivantes et nombre moyen de récurrences pendant l'étude

De plus, ce traitement préventif a nettement amélioré la symptomatologie de la candidose vulvo-vaginale par rapport au groupe contrôle, avec des pourcentages significativement plus faibles de femmes se plaignant de signes fonctionnels (dyspareunie [27,9 % versus 45,4 %], sensation d'inconfort [40,4 % versus 54,6 %], sensations de brûlures [27,5 % versus 39,5 %], dysurie [4,5 % versus 13,4 %]) ou de signes locaux (érythème [31,7 % versus 46,2 %], œdème [11,5 % versus 22,7 %], fissures [9,1 % versus 19,3 %], leucorrhées [33,4 % versus 53,8 %]). De plus, il y a une amélioration de la qualité de vie, chez les patientes traitées, significativement plus importante que celle observée dans le groupe témoin (48,9 % versus 26,1 %). La tolérance, évaluée chez les femmes ayant reçu Gynophilus®, a été très bonne, seules 1,6 % des patientes (n = 6) ont signalé un effet indésirable local de faible intensité pouvant être lié au produit (exemple : prurit) (57).

Une étude clinique ouverte, prospective, de deux cohortes parallèles non randomisées, a déterminée l'impact de l'utilisation de *L. plantarum I1001*, appliqué par voie vaginale, sur la récurrence de la vulvo-vaginite candidosique, après une dose unique de clotrimazole par voie vaginale. La première cohorte (n = 33) correspondait à des femmes sexuellement actives âgées de 18 à 50 ans présentant une candidose symptomatique aiguë, qui étaient sous traitement (un comprimé vaginal de 500 mg de clotrimazole) suivi du comprimé probiotique vaginal *L. plantarum I1001* (un comprimé, trois fois par semaine tous les deux jours, pendant deux mois consécutifs). La deuxième cohorte (n = 22) comportait les femmes présentant des caractéristiques similaires mais qui n'avaient que le traitement par clotrimazole à dose unique seulement. *L. plantarum I1001*, a été testée *in vitro*, montrant une bonne adhérence aux cellules épithéliales vaginales, une forte acidification des milieux vaginaux simulés, une tolérance élevée aux facteurs antimicrobiens du liquide vaginal inflammé, et une résistance à des concentrations élevées de certains antibiotiques et antifongiques utilisés pour les affections vaginales.

L'utilisation du probiotique a été associée à une réduction de trois fois du risque ajusté de récurrence. Une bonne observance du probiotique a été rapportée chez 91,3% des femmes. L'étude suggère qu'une thérapie de suivi avec des comprimés vaginaux avec *L. plantarum* I1001 pourrait augmenter l'efficacité de 500 mg de clotrimazole à dose unique pour prévenir la récurrence de la candidose vulvo-vaginale (58).

Chez les patientes atteintes de candidoses récidivantes, on observe une dysbiose avec raréfaction des lactobacilles. Cette constatation suggère que l'adjonction de cures régulières de probiotiques au traitement classique est bénéfique, comme l'ont montré les études traitées précédemment.

c) Probiotiques et grossesse

La supplémentation probiotique pendant la grossesse est sans danger et peut avoir un rôle protecteur dans la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, les infections vaginales, le gain de poids maternel et infantile, et les maladies infantiles tardives. Les études reliant les probiotiques à un meilleur contrôle glycémique ont été mitigées. Une étude randomisée contre placebo de 256 femmes en bonne santé a montré que les interventions diététiques plus probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis*) diminuaient le tour de taille postpartum et réduisaient significativement l'incidence du diabète gestationnel de 36% (régime / placebo) à 13% (régime / probiotique).

De plus, il a été démontré que les probiotiques diminuent la protéine C-réactive à haute sensibilité, un marqueur de l'inflammation associée à des conditions maternelles défavorables telles que la pré-éclampsie et le diabète gestationnel. Plusieurs méta-analyses ont montré que l'administration de probiotiques pendant la grossesse prévient la dermatite atopique chez les enfants et une étude de cohorte importante montre que les lactobacilles probiotiques et les bifidobactéries pendant la grossesse diminuent l'eczéma et la rhinoconjonctivite chez les enfants (59).

La vaginose bactérienne est une autre cible pour les probiotiques avec des avantages combinés de restaurer le microbiote vaginal après un traitement antibiotique et de diminuer le pH vaginal à une valeur optimale. La supplémentation avec un mélange probiotique en fin de gestation module la diminution des cytokines anti-inflammatoires interleukine IL -4 et IL-10 et induit une diminution des cytokines pro-inflammatoires.

EFFPRO, un essai contrôlé randomisé, a analysé l'effet des probiotiques sur la santé vaginale pendant la grossesse afin d'éviter la vaginose bactérienne responsable de complications obstétricales (accouchement prématuré, chorio-amnionite...). Le but de cette étude était d'évaluer si un probiotique permettait le maintien ou la restauration d'un microbiote vaginal sain pendant la grossesse. *L rhamnosus GR-1* et *L reuteri RC-14* ou un placebo ont été administrés pendant huit semaines chez 320 femmes enceintes durant leur premier trimestre. Des prélèvements vaginaux ont été effectués avant et après intervention et analysés selon le système de notation de Nugent. La proportion de microbiote vaginal normal était sans différence significative entre les groupes après l'intervention.

L'administration orale de ces probiotiques a amélioré le score de Nugent et réduit le nombre de pathogènes. Chez les femmes avec signes cliniques de vaginose bactérienne l'administration de *L. rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14* en combinaison avec un traitement antibiotique ou antimycotique, a baissé les symptômes cliniques et conduit à réduire les scores de Nugent comparés à un traitement avec des antibiotiques / antimycotiques seul. La combinaison de *L. rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14* est l'une des combinaisons probiotiques les plus courantes disponibles (60).

Concernant les femmes enceintes diagnostiquées positives pour le streptocoque du groupe B (SGB), une étude a examiné l'effet de *L. rhamnosus GR-1* et de *L. reuteri RC-14* pris par voie orale jusqu'à l'accouchement. Les 99 femmes enceintes à 35-37 semaines de gestation ont été traitées *per os* soit avec deux capsules placebo soit avec deux capsules probiotiques contenant *L. rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14* avant le coucher jusqu'à l'accouchement. Les résultats de colonisation du SGB sont passés de positifs à négatifs chez 21 femmes du groupe probiotique (42,9%) et chez neuf femmes du groupe placebo (18,0%) durant cette période. Les probiotiques oraux contenant *L. rhamnosus GR-1* et *L. reuteri RC-14* pourraient réduire le taux de colonisation du SGB vaginal et rectal chez les femmes enceintes (61).

La modification du microbiote prénatal pendant la grossesse peut affecter à la fois la santé de la mère et du fœtus. Les études chez l'homme sont limitées, mais une supplémentation en oligosaccharides prébiotiques indigestibles, en particulier les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS), augmente significativement le nombre de *Bifidobacterium spp.*, et surtout de *Bifidobacterium longum*. Cependant, cet « effet bifidogène » ne peut pas être transféré à l'intestin néonatal. Il a été démontré que la supplémentation en symbiotiques diminue significativement les concentrations sériques d'insuline chez les femmes enceintes et réduit le risque de pré-éclampsie et de dyslipidémie (59).

III.2.3. Spécialités disponibles à l'officine pour la prise en charge des infections

vaginales

L'administration des spécialités probiotiques indiquées dans la prise en charge des infections vaginales se fait par voie orale ou par voie vaginale. L'insertion de lactobacilles dans le vagin via une capsule, une gélule ou un tampon est un moyen efficace de stimuler le contenu de la flore et de surmonter certains agents pathogènes ou de réduire leur capacité à dominer. Les formulations par voie orale, sous forme de gélules, doivent être capables de maintenir leur intégrité tout le long du tube digestif et de délivrer les souches au niveau rectal pour l'ascension et la colonisation du milieu vaginal. Une dose orale quotidienne de 10^8 lactobacilles probiotiques viables peut rétablir et maintenir la santé urogénitale des femmes (62). Les probiotiques oraux peuvent être conservés au frais par mesure de précaution et doivent être pris à jeun afin d'être moins dégradés par l'ouverture du sphincter pylorique. L'essentiel étant que leur prise soit à distance des repas (30 minutes avant ou 1h30 après) (63).

a) Probiotiques utilisés par voie orale

Le tableau suivant présente des exemples de probiotiques oraux commercialisés en officine et qui sont indiqués dans la restauration de la flore vaginale (Tableau 12).

Tableau 12: Exemples de spécialités de probiotiques oraux retrouvées à l'officine

Nom Commercial	Souche(s)	Posologie
Fémibion intime® (Merck)	<i>L. rhamnosus GR-1</i> <i>L. reuteri RC-14</i> 10 ⁹ UFC/gélule	Cure d'attaque : 2 gélules par jour pendant 14 à 28 jours. Cure d'entretien : 1 gélule par jour pendant 28 jours. 2 à 3 cures par an.
Orogyn® (CDD)	<i>L. rhamnosus</i> , Lacidofil® (<i>Lactobacillus rhamnosus Rosell-11</i> et <i>Lactobacillus helveticus Rosell-52</i>), <i>Lactobacillus helveticus Lafti L10</i> , <i>Lactobacillus brevis HA-112</i> 2.10 ⁹ UFC/gélule	Cure d'attaque : 2 gélules par jour pendant 15 jours. Cure d'entretien : 1 gélule par jour pendant 28 jours. Renouveler plusieurs fois dans l'année si nécessaire.
Ergyphilus intima® (Nutergia)	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. rhamnosus GG</i> , <i>L. fermentum</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i> 6.10 ⁹ par gélule	2 à 4 gélules par jour, de préférence le matin. A conserver au frais, à +4°C.
Gynoboost confort intime® (Biose)	<i>L. rhamnosus</i> 1x10 ⁹ par gélule vitamine A : contribue au maintien de muqueuses normales	Cure d'attaque : 2 gélules par jour pendant 10 jours. Cure d'entretien : 1 gélule par jour pendant 20 jours. Agit sur la cavité vaginale et sur la flore qui la recouvre.
Lactibiane Candisis® (Pileje)	<i>L. helveticus LA401 candisis</i> 5 ou 10.10 ⁹ par gélule	Cure d'attaque : 2 gélules de 10 milliard par jour pendant 7 jours. Cure d'entretien : 2 gélules de 5 milliard par jour pendant 10 jours puis 1 gélule par jour.

b) Probiotiques utilisés par voie vaginale

Le tableau ci-dessous regroupe différents probiotiques vaginaux présents à l'officine et qui permettent de rétablir la flore vaginale (Tableau 13).

Tableau 13: Exemples de spécialités de probiotiques locaux retrouvées à l'officine

Nom commercial et Indications	Souche(s)	Posologie
<p>Medigyne® (Iprad) Rétablit et maintient l'équilibre de la flore vaginale. Soulage les démangeaisons ou les pertes inhabituelles. Rééquilibre le pH physiologique vaginal, en prévention des déséquilibres de la flore vaginale ou en complément d'un traitement. Atténue les mauvaises odeurs.</p>	<p><i>L. rhamnosus</i>, <i>L. gasseri</i> 1x10⁸ par gélule</p>	<p>1 gélule le soir au coucher pendant 8 à 10 jours. Ne doit pas être utilisé pendant les règles. En cas de grossesse ou de projet de grossesse, demander conseil à un médecin. Peut être utilisé pendant l'allaitement.</p>
<p>Physioflor® (Iprad) Soulage rapidement de l'inconfort vaginal. Restaure et stabilise la flore vaginale. Limite les récurrences d'infections vulvo-vaginales.</p>	<p><i>L. crispatus</i> 0,1.10⁹ par gélule et 10⁹ par comprimé LP thiosulfate de sodium: renforce la production de H₂O₂</p>	<p>1 gélule par jour pendant 7 jours ou 1 comprimé vaginal à renouveler 4 jours après. En cas de grossesse, un médecin doit être consulté avant d'utiliser. Peut être utilisé pendant l'allaitement.</p>
<p>Feminabiane flore vaginale® (Pileje) Restaure la flore vaginale, améliore le taux de guérison des infections vulvo-vaginales et réduit les risques de récurrences. <u>Dispositif médical</u></p>	<p><i>L. plantarum</i> LA901 0,1.10⁹ par gélule</p>	<p>1 comprimé 1 jour sur 2 au coucher pendant 14 jours, en dehors des règles, dès le début du traitement antibiotique. Répéter le protocole 14 jours par mois pendant 3 mois en cas de récurrences.</p>

<p>Bactigyn® (CDD) Préserve la flore vaginale naturelle en prévenant ou en soulageant tout déséquilibre, évitant ainsi la croissance de pathogènes et la survenue ou la récurrence d'infections vaginales telles que la vaginose ou la vaginite. <u>Dispositif médical</u></p>	<p><i>Bifidobacterium bifidum,</i> <i>Lactobacillus acidophilus,</i> <i>Lactobacillus brevis,</i> <i>Lactobacillus helveticus,</i> <i>Lactobacillus plantarum,</i> <i>Lactobacillus salivarius.</i> 1,6.10⁹ UFC par capsule</p>	<p>1 capsule par jour pendant 5 jours, à renouveler 2 fois si nécessaire. Prise seule ou en simultanée aux traitements des infections vulvo-vaginales. Il est déconseillé d'utiliser Bactigyn pendant la grossesse. Ne pas utiliser pendant plus de trois mois consécutivement</p>
<p>Florgynal tampon® (Iprad) Rééquilibre la flore vaginale et absorbe les flux menstruels. <u>Dispositif médical</u></p>	<p><i>L. rhamnosus, L. gasseri et L. fermentum</i></p>	<p>S'utilise comme un tampon périodique pendant la période des règles, sur une durée allant de 3 à 6 cycles suivant les cas. Utiliser au minimum 3 tampons par jour pendant 3 jours des règles. Possibilité d'alterner avec d'autres protections périodiques.</p>
<p>Florgynal® (Galien) Association de probiotiques et d'oestrogènes. Destiné à restaurer la flore en cas de symptômes d'atrophie vaginale due à une carence hormonale ou en soins pré- et post-opératoires en chirurgie gynécologique. <u>Médicament de la liste I.</u></p>	<p>Par gélule : 341mg de <i>L. casei</i> 0,2mg estriol 2mg progestérone</p>	<p>1 gélule matin et soir pendant trois semaines puis 1 gélule par jour. La durée du traitement est variable et est déterminée en fonction des signes cliniques. Effets indésirables rares : irritations, démangeaisons, pertes vaginales et allergies. Contre-indiqué en cas de cancers hormono-dépendants évolutifs ou guéris, de métrorragies d'étiologie inconnue, de grossesse et d'allaitement. Avant administration puis annuellement, un examen clinique, un frottis cervico-vaginal et un bilan lipido-glucidique sont nécessaires.</p>

Il est important de prévenir la patiente d'être vigilante en cas d'utilisation de préservatif, de spermicide ou de diaphragme en latex lors des rapports sexuels. En effet, les capsules vaginales peuvent entraîner la rupture ou l'inactivation des contraceptifs locaux.

c) Prébiotiques

Les prébiotiques constituent un complément intéressant aux probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne. Ils favorisent la croissance des bactéries ayant un effet positif sur leur hôte. Le tableau 14 regroupe les prébiotiques qui peuvent être conseillés aux patientes à l'officine.

Tableau 14: Exemples de spécialités de prébiotiques retrouvées à l'officine

Nom commercial et Indications	Composition	Posologie
<p>Gynophilus LP® (Besins) Rééquilibre le microbiote vaginal.</p>	<p><i>Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini</i> et prébiotique : acide lactique</p>	<p>1 comprimé vaginal tous les 4 jours le soir. Pour régénérer le microbiote vaginal : 2 comprimés et pour éviter les infections vaginales récidivantes : 6 comprimés. En relais d'un traitement local antifongique ou antibiotique ou en même temps qu'un traitement oral.</p>
<p>Polybactum® (Effik) En relais du traitement antibiotique ou pour prévenir la récurrence de la vaginose bactérienne. <u>Dispositif médical</u></p>	<p>polycarbophile: propriétés muco-adhésives s'opposant à la reconstitution du biofilm produit par <i>G. vaginalis</i> et effet acidifiant du pH vaginal ; lauryl glucoside (0,04 %) : propriétés muco-adhésives et action bactériostatique.</p>	<p>Après un traitement approprié de la vaginose bactérienne aiguë : 3 ovules (1 tous les 3 jours) pendant une semaine. Attendre la fin des règles si nécessaire. Renouveler pendant les 2 cycles suivants (3 cycles de traitement au total). Peut être utilisé pendant la grossesse, mais doit être arrêté en cas de rupture des membranes. L'utilisation des préservatifs est permise au cours du traitement mais l'utilisation de substances spermicides et de diaphragme n'est pas recommandée, car le risque d'inactivation du moyen de contraception ne peut être exclu.</p>
<p>Hydralin Balance® (Bayer) Traitement des symptômes de la vaginose bactérienne. Rétablit un pH vaginal normal en restaurant la flore vaginale. <u>Dispositif médical</u></p>	<p>Acide lactique, glycogène pH 3,8.</p>	<p>1 tube applicateur par jour pendant 7 jours. Éviter l'utilisation en période de conception car il présente un pH faible, ce qui peut rendre l'environnement moins favorable pour les spermatozoïdes. Peut être utilisé au cours de la grossesse et pendant les règles.</p>

<p>Gélioofil® (Effik) Indiqué en cas de déséquilibre de la flore vaginale. <u>Dispositif médical</u></p>	<p>Glycogène: restaure l'équilibre de la flore. Acide lactique: rétablit le pH vaginal à sa valeur physiologique (3,8-4,5).</p>	<p>Cure d'attaque: 1 application intra-vaginal, le soir en position allongée, par jour pendant 7 jours. Cure d'entretien: 1 application tous les 3 jours pendant 3 mois. En cas d'inconfort vaginal après les règles: 1 application par jour pendant 2 jours consécutifs après la fin des règles. Il est déconseillé d'utiliser le gel avec une contraception locale pour cause d'inactivation du moyen contraceptif. Peut être utilisé pendant la grossesse.</p>
---	---	---

III.2.4. Limites des probiotiques

Peu d'études se focalisent sur l'aspect sécuritaire des probiotiques. Néanmoins, l'utilisation très large de nombreuses souches probiotiques depuis des années est une preuve indirecte de l'innocuité de celles-ci. La majorité des souches probiotiques appartiennent aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* qui sont classés dans la catégorie des organismes dénués de pathogénicité (statut GRAS : Generally regarded as safe) (49).

Cependant, les probiotiques peuvent a priori être impliqués dans quatre types d'effets secondaires : les infections, les activités métaboliques délétères, une immunostimulation excessive et les transferts de gènes de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques vers les micro-organismes du microbiote commensal. Les rares cas rapportés touchaient essentiellement des populations à risque comme des patients immunodéprimés ou présentant des pathologies sous-jacentes. En modèle animal, les essais d'innocuité des souches probiotiques administrées n'ont pas mis en évidence d'effets délétères, même administrées à fortes doses. En revanche, les effets à long terme d'une supplémentation en probiotiques ne sont pas documentés mais sont certainement très faibles (49).

L'utilisation des probiotiques chez des personnes en bonne santé ne semble donc poser aucun problème. Néanmoins, dans certaines situations physiopathologiques, un avis médical s'avère nécessaire : déficit immunitaire (virus de l'immunodéficience humaine, lymphome) ; immunodépression iatrogène (corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) ; fièvre, nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes dont les causes sont inconnues (50).

L'utilisation des probiotiques aux cours de la grossesse et de l'allaitement ne semble poser aucun soucis. Sachant que le passage systémique des probiotiques après leur ingestion est rare, il semble peu probable qu'ils puissent passer la barrière placentaire ou atteindre le lait maternel (64).

De façon générale, les probiotiques, par leur innocuité peuvent pour être conseillés sans risque à l'officine, en attendant que des études plus approfondies voient le jour.

III.3. Conseils d'hygiène associés

Les conseils associés à la délivrance de médicaments ou de probiotiques, dans la prise en charges des infections vaginales à l'officine, sont primordiaux et aident à rééquilibrer la flore vaginale :

- Eviter de porter des vêtements serrés et/ou en matière synthétique et choisir des sous-vêtements en coton qui limitent la transpiration et peuvent être lavés à 60°C.

- Privilégier des produits à pH neutre lors de la toilette intime quotidienne, et des produits à pH alcalin lors de candidoses et de désagréments (démangeaisons, irritations...) (Tableau 15). En effet, les levures se développent à pH acide, cela permet donc de lutter contre leur prolifération.

Tableau 15: Exemples de produits de toilette intime commercialisés en officine

Nom commercial	Composition	Propriétés	Indication
Hydralin quotidien® (Bayer)	Extrait de lotus, provitamine B5, acide lactique pH physiologique : 5,2	Propriétés calmantes, adoucissantes, apaisantes. Acidifiant : maintient l'équilibre de la flore vaginale.	Toilette intime quotidienne
Gyn Hydralin® (Bayer)	Glycolie pH alcalin : 8,5	Acide aminé aux propriétés calmantes Lutte contre l'excès d'acidité	Irritations, démangeaisons, infections vaginales. A n'utiliser qu'en cas de désagréments.
Myleuca® (Iprad)	Huile essentielle de <i>Metaleuca alternifolia</i> à 1%. pH alcalin : 8,5	Propriétés antifongiques et germicides.	Infections à <i>C. albicans</i> . A utiliser en compléments des traitements antifongiques.
Saforelle® (Iprad)	Extrait de badiane à 1,2%. pH alcalin : 8	Propriétés adoucissantes et apaisantes.	Toilette intime quotidienne et lors d'infections vaginales.
Saugella dermoliquite® (Meda)	Extrait de sauge. pH physiologique	Propriétés antiprurigineuses et adoucissantes.	Toilette intime quotidienne.
Saugella antiseptique naturel® (Meda)	Extrait de sauge et de thym, acide lactique. pH physiologique	Propriétés antiprurigineuses, adoucissantes, antiseptiques, antibactériennes. Acidifiant, maintient l'équilibre de la flore vaginale.	Irritations, démangeaisons. A utiliser pendant les règles, la grossesse, en post-accouchement et en appoint des traitements antifongiques.

Saugella poligyn® (Meda)	Extrait de camomille et de thym, acide lactique. pH neutre	Propriétés adoucissantes, antiseptiques et antibactériennes.	Toilette intime quotidienne chez la femme ménopausée car sensibilité des muqueuses et légère augmentation du pH vaginal.
Gynophilus gel moussant® (Besins)	Alpha-glucan oligosaccharide : action PREBIOTIQUE pour restructurer l'écosystème local <i>Curculigo Orchioides</i> extract root : action régulatrice de pH.	Préserve et renforce les défenses naturelles cutanées (action prébiotique).	Muqueuse génitale externe agressée ou sensible (sécheresse, démangeaison, sensation d'inconfort).

- Ne pas faire de douches vaginales qui détériorent la flore vaginale. Privilégier une toilette intime une à deux fois par jour en appliquant le savon intime sur la vulve, rincer et sécher soigneusement avec une serviette propre pour éviter la macération qui favorise la prolifération de germes.
- Eviter l'utilisation de gants de toilette qui sont des réservoirs à germes.
- S'essuyer et se laver de l'avant à l'arrière afin d'éviter la contamination de la vulve et du vagin par les germes présents au niveau de la voie rectale.
- Préférer les serviettes hygiéniques aux tampons périodiques pendant les règles, qui sont des réservoirs à germes.
- Porter un préservatif qui permet la limitation des contaminations bactériennes et de l'irritation causée par le sperme dont le pH est alcalin.
- Uriner sans se retenir et systématiquement après un rapport sexuel.
- En cas de prise d'antibiotiques, prendre des compléments alimentaires à base de probiotiques adaptés à la flore intime.

- Il existe des aliments qui permettent de maintenir l'équilibre de la flore vaginale. Les produits fermentés sont sources de lactobacilles (choucroute, yaourts, fromages fermentés, olives...). Les fruits et les légumes apportent des fibres qui vont « nourrir » les bonnes bactéries (artichaut, asperge, banane, oignon...), à consommer de préférence crus ou cuits à la vapeur.
- Eviter la consommation excessive de sucres sous toutes les formes (sodas, bonbons, jus de fruits, gâteaux...) qui favorisent le développement du *Candida albicans*. Attention également aux excès de protéines, d'acides gras *trans* et d'édulcorants susceptibles de déséquilibrer toutes les flores de l'organisme.
- Le tabac est un facteur favorisant la vaginose bactérienne. Il est donc préférable de limiter sa consommation en cas d'infections récidivantes.

Il est important de rappeler aux patientes sous métronidazole lors d'une vaginose bactérienne de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement en raison du risque important d'effet antabuse.

Conclusion

De nos jours, l'utilisation des probiotiques pour traiter les infections vaginales est en pleine expansion. Les espèces de lactobacilles présents dans le vagin varient qualitativement et quantitativement au cours de la vie d'une femme. Chez les patientes présentant un déficit en lactobacilles, la colonisation par des souches probiotiques permet de restaurer la flore vaginale et de retrouver une protection contre les micro-organismes pathogènes.

Ainsi, l'apport de probiotiques à l'écosystème vaginal est un moyen efficace de rétablir l'équilibre de la microflore, notamment en post-antibiothérapie, et de lutter contre la récurrence des infections vaginales, comme l'ont montré les études analysées au cours de cette thèse. Néanmoins, celles-ci sont peu nombreuses et hétérogènes, il manque encore des études cliniques d'efficacité, étudiant des populations bien définies de femmes et l'intérêt de certaines associations de lactobacilles.

Les probiotiques sont majoritairement des produits conseils. Le rôle du pharmacien d'officine est donc primordial pour expliquer aux patientes les conditions d'utilisation des probiotiques tout en donnant des conseils d'hygiène qui participent à la guérison et à la prévention des infections. Cependant, une nouvelle problématique se pose : la flore artificielle, créée par l'apport de probiotiques vaginaux, peut-elle avoir un effet néfaste sur la santé à long terme ?

Bibliographie

1. Marieb E. Anatomie et Physiologie humaine. Pearson education, 2005.
2. Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson, 2011.
3. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques. 2007, 44-139.
4. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. Ann N Y Acad Sci. 2011, 48–58.
5. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. Res Microbiol. 2017, 92-782.
6. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 31 - N° 5 - p. 485-494. 2008.
7. Brabant G. Vaginose bactérienne et prématurité spontanée. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2016, 60-1247.
8. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2011, 49-533.
9. Vaneechoutte M. The human vaginal microbial community. Res Microbiol. 2017
10. Balaka B, Agbèrè AD, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Flores bactériennes génitales au dernier trimestre de la grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 32 - N° 6 - p. 555-561. 2008
11. Tailliez P. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. Antibiotiques. 2004, 35–41.
12. Martín R, Suárez JE. Biosynthesis and Degradation of H₂O₂ by Vaginal Lactobacilli. Appl Environ Microbiol. 2010, 5-400.

13. Heyman M, Heuvelin É. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutr Clin Métabolisme*. 2006, 85–94.
14. Lepargneur J-P, Abbal M. Immunité innée et adaptative du tractus génital féminin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012, 22-612.
15. Turovskiy Y, Noll KS, Chikindas ML. The etiology of bacterial vaginosis. *J Appl Microbiol*. 2011, 28-1105.
16. Le microbiote vaginal, une protection pour le nouveau-né. *Rev Francoph Lab*. 2016 Apr.
17. .M. J-M. Conditions de naissance et d'allaitement et composition du microbiome. *Rev Francoph Lab*. 2016.
18. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009, 8-11.
19. . Langhendries J-P, Maton P, François A, Marguglio A, Marion W, Smeets S, et al. Établissement du microbiote intestinal en bas âge et qualité de l'immunité ultérieure. *Arch Pédiatrie*. 2010.
20. .Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLOS ONE*. 2012.
21. Langhendries J-P. Microflore de la mère et du nouveau-né : quelques aspects périnataux. *J Pédiatrie Puériculture*. 2008, 43-339.
22. Viala C, Deruelle P. Pour la pratique systématique du dépistage du streptocoque B dans le suivi de grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011, 3-321.
23. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends Microbiol*. 2017, 31-919.
24. Bidet P, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S. Méningites néonatales. *RFL - Revue francophone des laboratoires - Vol. 2015 - N° 470 - p. 55-63*.
25. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016, 42–50.

26. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. *J Mycol Médicale J Med Mycol*. 2010, 15-108.
27. Gouvernement du Canada A de la santé publique du C. Pertes vaginales (vaginose bactérienne, candidose vulvo-vaginale, trichomonase) - Section 4 - Prise en charge et traitement de syndromes spécifiques - Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement - Agence de la santé publique du Canada. 2013.
28. Vaginose bactérienne et accouchement prématuré. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, vol 40. 2012, 48-54.
29. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vaneechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol*. 2009.
30. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology*. 2010, 9-392.
31. Bohbot J-M, Lepargneur J-P. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012, 6-31.
32. JL Avril, H Dabernat, F Denis ,H Monteil, *Bactériologie clinique*. Ellipses. 2000.
33. Livengood CH. Bacterial Vaginosis: An Overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol*. 2009, 28–37.
34. Denis F, *Bactériologie médicale*. Elsevier Masson. 2016.
35. Ocak S, Cetin M, Hakverdi S, Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi AU. Effects of intrauterine device and oral contraceptive on vaginal flora and epithelium. *Saudi Med J*. 2007, 31-727.
36. Donders GGG, Berger J, Heuninckx H, Bellen G, Cornelis A. Vaginal flora changes on Pap smears after insertion of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 2011, 6-352.

37. Tonja R. Nansel, Margaret A. Riggs, Kai-Fun Yu, The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006, 381-386.
38. Balaka B, Agbèrè A, Dagnra A, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Portage génital bactérien au dernier trimestre de la grossesse et infection néonatale précoce. *Arch Pédiatrie*. 2005, 9-514.
39. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci*. 2011, 7-4680.
40. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991, 297–301.
41. Marrazzo JM. Interpreting the epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: Are we still confused? *Anaerobe*. 2011, 90-186.
42. Jens J. Platz-Christensen, Inger Mattsby-Baltzer, Peter Thomsen, Endotoxin and interleukin-1 α in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1993.
43. Laboratoire Effik, 2017.
44. J.Delorme, A.Robert, *Mycologie médicale. Decarie, Parasitologie – Mycologie*. 1997.
45. .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 Médicale J Med Mycol*. 2010, 36–41.
46. Sherrard J. European guideline for the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2001, 7-73.
47. Jack D. Sobel, Harold C. Wiesenfeld, Mark Martens, Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *The New England Journal of Medicine*. 2004.
48. Jack D. Sobel, Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: Unresolved issues. *Current Infectious Disease Reports*. 2006.

49. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect*. 2014, 33–43.
50. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm*. 2013, 18–21.
51. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015, 22-105.
52. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actual Pharm*. 2013, 6-22.
53. Lepargneur J-P. *Lactobacillus crispatus*, biomarqueur de l'écosystème vaginal sain. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016, 7-421.
54. Bohbot JM, Daraï E, Bretelle F, Brami G, Daniel C, Cardot JM. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018, 6-81.
55. Breshears LM, Edwards VL, Ravel J, Peterson ML. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol*. 2015.
56. Niu X-X, Li T, Zhang X, Wang S-X, Liu Z-H. *Lactobacillus crispatus* Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to *Candida albicans*. *Chin Med J*. 2017, 9-273.
57. A.M. Kern, J.M. Bohbot, J.M. Cardo, Traitement préventif de la candidose vulvovaginale récidivante par probiotique vaginal : résultats de l'étude observationnelle Candiflore. *Lettre du gynécologue*. 2012.
58. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016, 8-1701.
59. Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017, 9-284.

60. Gille C, Böer B, Marschal M, Urschitz MS, Heinecke V, Hund V, et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016.
61. Ho M, Chang Y-Y, Chang W-C, Lin H-C, Wang M-H, Lin W-C, et al. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B *Streptococcus* colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016.
62. Waigankar SS, Patel V. Role of probiotics in urogenital healthcare. *J -Life Health*. 2011, 5–10.
63. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Les probiotiques en pratique à l'officine. *Actual Pharm*. 2013, 27–30.
64. Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Can Fam Physician*. 2011, 299–301.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

ANNEE DE SOUTENANCE : 2018

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : MARIE Marion

TITRE : Intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales à l'officine

RESUME :

La vaginose bactérienne et la vulvo-vaginite candidosique sont des pathologies fréquentes chez les femmes. Ces infections sont liées à une modification de la flore vaginale composée majoritairement de lactobacilles. Après avoir décrit la flore lactobacillaire, ainsi que les causes et conséquences de ses déséquilibres, cette étude s'est intéressée à leur prise en charge par les probiotiques. Des études sur l'efficacité de ces traitements restaurateurs de la flore ont été analysés et les produits actuellement disponibles en pharmacie ont été détaillés. De nos jours, l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales est de plus en plus fréquente. Le rôle du pharmacien d'officine est donc important quant au bon usage de ces traitements par les patientes et la délivrance des conseils d'hygiène associés.

Mots-clés : FLORE VAGINALE, VAGINOSE BACTERIENNE, VULVO-VAGINITE
CANDIDOSIQUE, PROBIOTIQUE, LACTOBACILLES