



HAL
open science

Intérêt des probiotiques dans la prévention des candidoses vulvo-vaginales à *Candida albicans* : Revue systématique de littérature

Jovana Tanasijevic

► To cite this version:

Jovana Tanasijevic. Intérêt des probiotiques dans la prévention des candidoses vulvo-vaginales à *Candida albicans* : Revue systématique de littérature. Gynécologie et obstétrique. 2023. <dumas-04646382>

HAL Id: dumas-04646382

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04646382v1>

Submitted on 12 Jul 2024

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.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

UFR DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

Ecole de sages-femmes Hôpital Foch

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

DISCIPLINE / SPECIALITE : Maïeutique

Présenté par :

Jovana TANASIJEVIC

Intérêt des probiotiques dans la prévention des candidoses vulvo-vaginales à *Candida albicans*

Revue systématique de littérature

Soutenu le : 22 Juin 2023

Directrice de mémoire

Madame Eliane VAUTRIN, sage-femme enseignante à l'école de sages-femmes de Foch, Suresnes.

Numéro national d'étudiant : 21505365

Avertissement

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite expose son auteur à des poursuites pénales.

Remerciements

J'adresse tout particulièrement mes remerciements à mon incroyable directrice de mémoire et référente pédagogique Madame Éliane VAUTRIN pour sa bienveillance, sa patience et son encadrement tout au long de ces dernières années. Votre aide et pédagogie m'ont été plus que précieuses ainsi que votre disponibilité et vos conseils. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Je remercie également Madame Christine TALOT pour son accompagnement, sa disponibilité, son soutien et sa compréhension durant ces études parsemées d'embûches.

Un grand merci à toute l'équipe pédagogique pour la qualité de l'enseignement qui m'a été prodigué durant ces années passées à l'école.

Je voudrais exprimer ma gratitude à mes parents et ma sœur d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue et encouragée. Je n'ai pas fini de vous surprendre.

Enfin, je remercie Tera, Constance, Nicolas, Thomas, Sava qui ont toujours été là et particulièrement pendant les périodes les plus sombres. Je vous remercie pour votre présence, votre soutien inconditionnel et vos puissants encouragements qui ont été d'une aide inestimable pour la réalisation de ce mémoire.

Table des matières

AVERTISSEMENTS	II
REMERCIEMENTS	III
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES TABLEAUX	VI
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ANNEXES	VIII
LEXIQUE	IX
TITRE ET RÉSUMÉ	X
TITLE AND ABSTRACT	XI
1 INTRODUCTION	1
<u>1.1 Le microbiote</u>	1
1.1.1 La composition de la flore vaginale physiologique	1
1.1.2 Une flore vaginale en constante évolution	2
1.1.3 Les facteurs fragilisants	2
<u>1.2 Les déséquilibres de la flore vaginale</u>	2
1.2.1 Candidose vulvo-vaginale	3

1.2.2.1	Épidémiologie et physiopathologie	4
1.3	<u>Facteurs favorisant le développement de <i>Candida albicans</i></u>	4
1.4	<u>Les probiotiques une piste thérapeutique intéressante ?</u>	5
2	MATÉRIEL ET MÉTHODE	7
2.1	Objectifs et hypothèses	8
2.1.1	Objectifs	8
2.1.2	Hypothèses	8
2.2	Étude et outils méthodologiques	8
2.2.1	Type d'étude	8
2.2.2	Sélection des articles	9
2.2.3	Analyse des résultats	10
2.2.4	Considérations éthiques et réglementaires	11
3	RÉSULTATS	12
3.1	Sélection d'articles	
3.2	Résultats par article	
3.2.1	<u>Étude 1</u> : " Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with Clotrimazole plus probiotic Lacidophilin Vaginal Capsules."	14
3.2.2	<u>Étude 2</u> : " Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women : a randomized, double blind, placebo-controlled study."	17
3.2.3	<u>Étude 3</u> : " Comparing the Effect of Probiotic and Fluconazole on Treatment and Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis: a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial. "	21
3.2.4	<u>Étude 4</u> : " Impact of a Lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidiosis and the vaginal microbiome. "	25
3.2.5	<u>Étude 5</u> : " Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. "	28
3.2.6	<u>Étude 6</u> : " Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis."	31

3.2.7 Étude 7 : " Local Probiotic Therapy for Vaginal Candida albicans Infections" publiée en novembre 2014 dans Probiotics and Antimicrobial Proteins. "	34
3.2.8 Étude 8 : " Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. "	41
4 DISCUSSION	42
4.1 Les points forts	42
4.2 Limite et biais	43
4.3 Principaux résultats	44
4.4 Perspectives	48
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES	59

Liste des figures

Figure 1: Diagramme de flux PRISMA pour la sélection des articles.....13

Liste des annexes

Annexe I : Composition de la flore vaginale selon le College National des
Gynecologues Obstetriciens Francais (CNGOF).....

Annexe II : Diagramme de flux PRISMA.....

Annexe III : Les tableaux récapitulatifs des études.....

.....

Lexique et abréviation

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ACP : Analyse en Composantes Principales

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CVV : Candidose vulvo-vaginale

CVVR : Candidose vulvo-vaginale récidivante

DIU : Dispositif intra-utérin

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Papillomavirus humain

VB : Vaginose bactérienne

VIH : Le virus d'immunodéficience humaine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Mesh : Medical Subject Headings

NP : Niveau de preuve

PICO : Population, Intervention, Comparaison, Outcome

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

UTO : Unité Taxonomique Opérationnelle

Titre et résumé

La place des probiotiques dans la prévention des récurrences des candidoses vulvo-vaginales chez la femme.

Introduction/Objectifs : Le vagin est un écosystème complexe composé de nombreux micro-organismes qui y cohabitent. Chez la femme saine, les *Lactobacilles* prédominent avec un rôle crucial dans le maintien d'une flore vaginale équilibrée. De nombreux facteurs fragilisants peuvent rompre cet équilibre et causer des infections telle que la candidose vulvo-vaginale (CVV). La prévalence des récurrences est importante et a un impact considérable sur la qualité de vie des femmes. Les traitements curatifs sont nombreux, cependant en cas de récurrences ils sont limités et peuvent être agressifs pour la flore vaginale. De nombreuses études ont été faites sur la valeur préventive de différents probiotiques. L'objectif de cette revue systématique de littérature est de faire le point sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention des CVV.

Matériel et méthodes : Une revue systématique de littérature a été réalisée sur les bases de données Medline et Cochrane Library entre 2014 et 2023 en utilisant le Guide de l'analyse de la littérature et gradation de recommandations de la HAS et les lignes critères PRISMA et STROBE. L'étude inclus des articles écrits en français et en anglais portant sur le sujet des probiotiques et leur efficacité dans la prévention des CVV.

Résultats et conclusion :

Les preuves de faible ou très faible qualité montrent que par rapport au traitement conventionnel les probiotiques autant que traitement adjuvant pourrait augmenter le taux de guérison voire réduire les récurrences des CVV. Cependant le degré de fiabilité des résultats reste faible et les preuves en faveur de l'utilisation des probiotiques dans le cas de prévention de CVV sont insuffisantes de nos jours.

Mots-clés : Probiotiques, lactobacilles, candidose vulvo-vaginale récidivante, prévention, efficacité

Title and Abstract

Probiotic efficacy for prevention of recurrences of *Candida albicans* vulvovaginal candidiasis in women.

Introduction / Objective: The vagina is a complex ecosystem made of coexisting microorganisms. In healthy women, *Lactobacilli* are the predominant strain having a crucial role in maintaining balance and protecting that ecosystem. Many weakening factors can cause infections and/or imbalances such as vulvovaginal candidiasis (VVC). The prevalence of recurrences is high and has a considerable impact on the quality of life of these women even if the curative treatments are numerous. However, in case of recurrences, they are limited, and they can be aggressive for the vaginal flora. The pathophysiological mechanisms of recurrences are currently unknown, and many studies have been made on the preventive value of different probiotics. The objective of this work is to review the effectiveness of probiotics in prevention of VVC.

Methods: A systematic literature review was carried out on PubMed and Cochrane Library databases between 2014 and 2023 using the HAS guide of literature analysis and grading of recommendations, and PRISMA and STROBE criteria lines. The study included articles written in French and English about probiotics and their effectiveness in the prevention and recurrences of vulvovaginal candidiasis.

Results and conclusion: Low or very low-quality evidence shows that compared to conventional treatment, both probiotics and adjuvant therapy may increase the cure rate or even reduce the recurrence of VVC. However, the degree of confidence in the results remains low and the evidence in favor of the use of probiotics in the case of prevention of VVC is insufficient today.

Keywords : Probiotics, lactobacillus, recurrent vulvovaginal candidiosis, prevent, efficacy

1 Introduction

1.1 Le microbiote

Au sein de l'organisme humain chaque système voire chaque organe présente son propre ensemble de micro-organismes (microbiote) vivant en communauté complexe (microbiome). En gynécologie, le microbiote vaginal également appelé flore vaginale de *Doderlein* est un écosystème bien spécifique (1). Il est constitué majoritairement de lactobacilles ayant un effet protecteur de la cavité vaginale et d'une autre population minoritaire de bactéries et champignons tel que le *Candida albicans*.

1.1.1 La composition de la flore vaginale physiologique

Il existe quatre grandes familles de flores : cutanée, respiratoire, digestive et génitale. Elles ont un rôle de protection empêchant toute introduction et prolifération d'agents infectieux divers. De nombreux travaux ont été effectués afin d'étudier la flore génitale des femmes n'ayant pas d'infection. Ce qui a permis de se rendre compte qu'il y avait différents types de flores et que selon la famille de lactobacilles prédominants il pouvait y avoir une protection plus ou moins efficace. La flore génitale peut varier d'une femme à une autre, tout comme la flore digestive, qui ainsi peut être à l'origine de différentes pathologies (1,2).

La flore vaginale est constituée à 90% de lactobacilles qui ont un effet protecteur de la flore génitale et les 10% restants sont constitués de nombreuses bactéries (aérobie, anaérobie, gram+) et de champignons (1). Les lactobacilles vont

par leur présence et mécanisme d'action éviter toute contamination soit à partir de la flore minoritaire soit à partir de l'extérieur. Ils ont donc un rôle crucial dans l'équilibre de cet écosystème vaginal très fragile.

Une vingtaine de souches lactobacilles différentes ont été identifiées dans le vagin dont les espèces les plus fréquemment retrouvées sont le *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* etc.

1.1.2. Une flore vaginale en constante évolution

Au cours de la vie d'une femme la composition de la flore vaginale est en perpétuelle évolution. En effet, les quatre groupes de lactobacilles vont énormément varier au cours du temps.

Tout au long de la vie de la femme les variations au niveau de la population des Lactobacilles se font sous l'effet des œstrogènes. De la naissance à la petite enfance nous assistons déjà à un changement important de la flore vaginale. Dès les premières semaines une colonisation par des lactobacilles va être observée chez la petite fille. Cette dernière a pu avoir lieu grâce à l'imprégnation en œstrogènes in utero (2,7).

1.2. Les déséquilibres de la flore vaginale

1.2.1 Candidose vulvo-vaginale

Les différents événements survenant dans la vie des femmes peuvent être à l'origine de la fragilisation de l'écosystème causant des pathologies et des déséquilibres. Une flore déséquilibrée est caractérisée essentiellement par un manque de lactobacilles protecteurs ou bien une baisse de leur efficacité (2). Dans les deux cas la flore minoritaire prolifère causant deux pathologies les plus courantes : des vaginoses mycosiques et bactériennes.

Les facteurs fragilisant la flore étant nombreux, le caractère récidivant des deux infections est important et impacte fortement la qualité de vie des patientes. En effet, ces deux pathologies font l'objet d'un certain nombre de consultations en gynécologie. De nombreux traitements curatifs efficaces existent (3), cependant face aux récurrences ils se montrent limités en raison de leur caractère agressif sur la flore vaginale (2). Trois femmes sur quatre vont avoir au moins un épisode de candidose vulvo-vaginale (CVV) au cours de leur vie et 15% d'entre elles auront des récurrences (4).

1.2.2.1 Épidémiologie et physiopathologie de la CVV

L'atteinte inflammatoire et infectieuse du vagin s'étendant à la vulve et parfois à l'anus, est un des motifs les plus courants de consultations en gynécologie. La CVV est la deuxième infection vaginale la plus répandue après la vaginose bactérienne (VB). Elle est due à un micro-organisme et plus précisément à un champignon du genre *Candida*, un agent commensal saprophyte des muqueuses qui n'entraîne aucun symptôme dans la grande majorité des cas. *Candida albicans* est le germe le plus souvent isolé. Il existe également des *Candida* non-*albicans* comme *C. glabrata*, *parapsilosis*, *tropicalis* et *krusei* qui sont bien plus rares (5).

L'incidence augmente à la puberté et diminue à partir de la ménopause (6). Elle est considérée récidivante si la récurrence des infections est supérieure ou égale à quatre épisodes infectieux par an. Une candidose peut être associée à une

vaginose bactérienne ce qui peut expliquer un diagnostic beaucoup plus difficile et un risque important de récurrences car l'une peut cacher l'autre.

Ce pathogène opportuniste se développe quand l'environnement vaginal et l'immunité locale et/ou systémique de l'hôte sont favorables à sa prolifération. En effet, l'écosystème vaginal peut être perturbé par la prise d'antibiotiques, d'une contraception orale ou intra-utérine et lors de la grossesse. Les situations affectant le statut immunitaire sont le plus souvent les maladies infectieuses (VIH), les maladies auto-immunes, la grossesse et la prise de certains médicaments comme les corticoïdes (7).

Les critères cliniques d'une CVV ne sont pas spécifiques. La symptomatologie est due à la production d'une protéine mycosique allergène : la candidine. Elle peut provoquer un prurit, des brûlures, des leucorrhées blanchâtres abondantes, une dysurie et une dyspareunie. L'examen clinique permet souvent de mettre en évidence un œdème et des petites fissures vulvaires, une muqueuse vaginale inflammatoire recouverte de sécrétions ayant l'aspect de « lait caillé » assez caractéristique. L'impact de la CVV est de ce fait important sur le plan psychologique, social et sexuel tout comme sur la qualité de vie (10).

1.3. Facteurs favorisant le développement du *Candida albicans*

Au cours de la grossesse la fréquence de ces infections est accrue en raison d'une augmentation des taux des hormones de reproduction qui fournissent une excellente source de carbone pour la croissance du *Candida albicans*. Les taux d'œstrogènes et de glycogène sont augmentés et le système immunitaire local est moins efficace. Ces taux d'hormones augmentés altèrent certains aspects de l'immunité innée et adaptative. Pour cette raison le dernier trimestre de la grossesse est une période particulièrement favorable à la prolifération du *Candida albicans*. L'incidence d'une colonisation de la flore vaginale par le *Candida* au cours de la

grossesse est estimée à 35% dont la grande majorité sera symptomatique. La moitié des femmes enceintes ayant eu un épisode infectieux en aura un deuxième au cours de cette même grossesse (4).

1.4. Les probiotiques une piste thérapeutique intéressante ?

Le terme *probiotique* par opposition aux antibiotiques, a été utilisé par le médecin allemand Wener Kollath au milieu du XXème siècle. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi pour la première fois des directives pour l'utilisation du terme en 2001 et définie les probiotiques comme des "*micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé*" (1). Depuis ce jour, ces derniers ont fait l'objet de nombreuses publications médicales et scientifiques. En effet, ils animent de nombreuses études et présentent une voie de recherche d'avenir ouvrant de nouvelles perspectives de prévention et de thérapeutique dans différents domaines de la médecine.

En gynécologie l'action probiotique repose principalement sur les capacités antimicrobiennes des lactobacilles. Le *Lactobacillus crispatus* est l'espèce dominante d'une flore vaginale saine mais nous retrouvons d'autres souches telles que les *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus vaginalis* et une vingtaine d'autres espèces (annexe I).

Les Lactobacilles ont différents mécanismes d'action dans la protection de la cavité vaginale. En effet, ils ont une activité anti-microbienne en produisant un biofilm vaginal ou bien encore du surfactant qui va permettre une résistance aux germes. Certaines souches de lactobacilles peuvent également inhiber directement le développement de ces derniers en produisant des acides organiques et ainsi modulant le pH du vagin. Différentes souches sont dotées d'une capacité à produire également une autre substance cytotoxique : le peroxyde d'hydrogène. D'autres

phénomènes protecteurs existent tels que la co-agrégation des lactobacilles entre eux empêchant les pathogènes de se fixer sur épithélium de la muqueuse vaginale.

La santé du microbiote génital dominé par les lactobacilles dépend de l'équilibre entre les différentes espèces qui y cohabitent. La rupture de cet équilibre est responsable de l'apparition des pathologies urogénitales (8).

Depuis 2009, la sage-femme est habilitée à assurer le suivi gynécologique de prévention chez la femme en bonne santé (9). Ses droits de prescriptions ont été récemment augmentés dans les traitements des infections sexuellement transmissibles en première intention chez la femme et son partenaire (10). Elle peut assurer la prise en charge thérapeutique des CVV et prodiguer des conseils d'hygiène et d'éducation des patientes sur cette pathologie bénigne. Il existe de nombreux dispositifs médicaux à base de probiotiques en libre accès dans les pharmacies ou bien sur internet. De ce fait, il devient de plus en plus important de conseiller les patientes sur les produits. Nous pouvons cependant nous interroger sur leur efficacité ?

Les probiotiques pourraient faire partie de l'arsenal thérapeutique du praticien en curatif comme en préventif et pourtant leur usage ne fait pas objet de recommandations clairement établies.

Ainsi nous pouvons nous demander si la prescription de probiotiques présente un intérêt dans la prévention des CVV chez la femme tout au long de sa vie sexuelle et affective.

2 Matériel et méthode

2.1 Objectif et hypothèses

2.1.1 Objectif

Ce mémoire a pour objectif d'évaluer l'efficacité des probiotiques dans la prévention des récurrences des candidoses vulvo-vaginales chez la femme.

2.1.2 Hypothèses

A partir de nos recherches et lectures nous avons émis les hypothèses suivantes :

- Les différentes souches probiotiques sont efficaces dans la prévention des récurrences des mycoses vulvo-vaginales à *Candida albicans* à condition de les utiliser avec les traitements antifongiques.
- Les probiotiques seuls aident à guérir d'une CVV en équilibrant la flore vaginale.
- *L. rhamnosus* et *L. plantarum* sont les souches qui se démarquent dans leur efficacité contre les CVV.
- Les probiotiques locaux ont une meilleure colonisation vaginale.
- Les probiotiques locaux sont plus efficaces que les probiotiques oraux dans la prévention des CVV.

2.2 Études et outils méthodologiques

2.2.1 Type d'étude

Afin de répondre à l'objectif de cette étude nous avons réalisé une revue systématique de littérature en utilisant les bases de données suivantes : Medline via PubMed, Cochrane Library et EMBase.

En raison du nombre importants d'articles une limite de date a été fixée, soit les travaux publiés entre 2014 et 2023. Les études sélectionnées devaient être publiées en français ou en anglais et le texte accessible en intégralité.

Afin de compléter cette revue systématique de la littérature nous avons cherché des informations sur les plates-formes des sociétés savantes telles que : Haute Autorité de Santé (HAS), le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

2.2.2 Sélection des articles

Dans un premier temps des mots clés ont été définis afin de pouvoir collecter un nombre suffisant d'articles. Le thesaurus MeSH (Medical Subject Headings) a été utilisé afin d'optimiser les résultats de recherche d'information dans la base des données Pubmed.

Les termes définis en anglais ont été les suivants :

- Probiotics, Lactobacillus, oral, vaginal

- Efficiency
- Vulvo-vaginal candidiasis, vaginal yeast infection
- *Candida albicans*
- Prevention
- Reccurent, chronic

Ce qui a permis d'établir les combinaisons suivantes :

- Probiotics OR Lactobacilus AND vulvo-vaginal candidiasis OR reccurent OR chronic
- Reccurent vaginal candidiasis AND probiotics OR Lactobacilus
- Vaginal probiotics OR oral probiotics AND efficiancy AND *Candida albicans*
- Vaginal OR oral probiotics AND vaginal candidiasis AND prevention OR prevent AND efficiancy

Tous les articles sélectionnés devaient respecter les critères d'inclusion établis selon la méthode PICO.

P - Population : Les femmes et particulièrement les femmes sujettes aux CVV

I - Intervention : Recours aux probiotiques locaux et oraux

C - Comparaison : Absence de d'utilisation des probiotiques locaux/placebo ou une autre molécule de comparaison.

O - Outcome/Résultat : Impact(s) des probiotiques sur la prévention des récurrences des CVV

Seuls les travaux répondant à la question de recherche ont été sélectionnés soient :

- des études traitant de CVV à *Candida albicans* et de CVV récurrentes (CVVR).
- des études incluant des femmes de tous les âges.
- des études incluant des femmes enceintes et non enceintes.
- des études portant sur les préparations probiotiques à base de *Lactobacillus*.
- des études portant sur les probiotiques à utilisation locale ou orale.

Les critères d'exclusion définis étaient les suivants :

- les études *in-vitro*.
- les études sur les animaux.
- les études portant sur les CVV à autres *Candida spp.*
- les études associant les probiotiques à un traitement hormonal (œstrogène et/ou progestérone).

Le diagramme de flux PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) a été utilisé pour la sélection des articles. Cette dernière s'est faite en trois temps. Tout d'abord sur les titres des articles puis dans un second temps les résumés des articles retenus. Et enfin la dernière étape a consisté à lire l'intégralité des articles sélectionnés au préalable.

Après avoir sélectionné tous les articles, une lecture critique a été réalisée à l'aide des grilles de lecture issues du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de la Haute Autorité de Santé* ainsi Les lignes directrices CONSORT (21) ont été utilisées pour les essais contrôlés randomisés et STROBE (22) pour les études par observation.

2.2.3 Analyse des résultats

Les études sélectionnées ont été référencées dans un tableau avec les points de comparaisons suivants : auteurs, type d'étude, la date de publication, IF (impact factor), les principaux résultats ainsi que les limites et biais.

2.2.4 Considérations éthiques et réglementaires

Ce travail ne relève pas de la réglementation imposée par la Loi Jardé et ne nécessite pas de déclaration préalable à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données personnelles ou sensibles n'ont pas été utilisées pour ce travail de revue de littérature.

Aucune autorisation n'a été nécessaire.

Conformément au règlement des études de l'Université, la charte de plagiat de l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ) a été respectée tout au long de cette revue systématique de la littérature en citant les auteurs et références des études mentionnées.

3 Résultats et analyse

3.1 Sélection d'articles

La recherche par mots-clés sur PubMed a permis de retrouver au total 53 articles scientifiques.

La recherche par mots-clés sur la Cochrane Library a permis de retrouver 19 articles comptabilisant 2 doublons. Ces 17 articles ont déjà été identifiés dans la base de données de PubMed et correspondent donc à des doublons.

Sur les 53 articles retrouvés, 37 articles ont été sélectionnés après lecture du titre. Par la suite nous avons exclu 11 articles après lecture du résumé : 3 études ont été effectuées sur les animaux, 7 études étaient des études in vitro et 1 étude était rédigée en espagnol.

Seize articles ont été lus en intégralité et 9 ont été exclus en raison de critères d'inclusion non respectés : 5 études avaient des objectifs non spécifiques à la CVV et 4 ne satisfaisaient pas aux critères d'inclusions de cette étude.

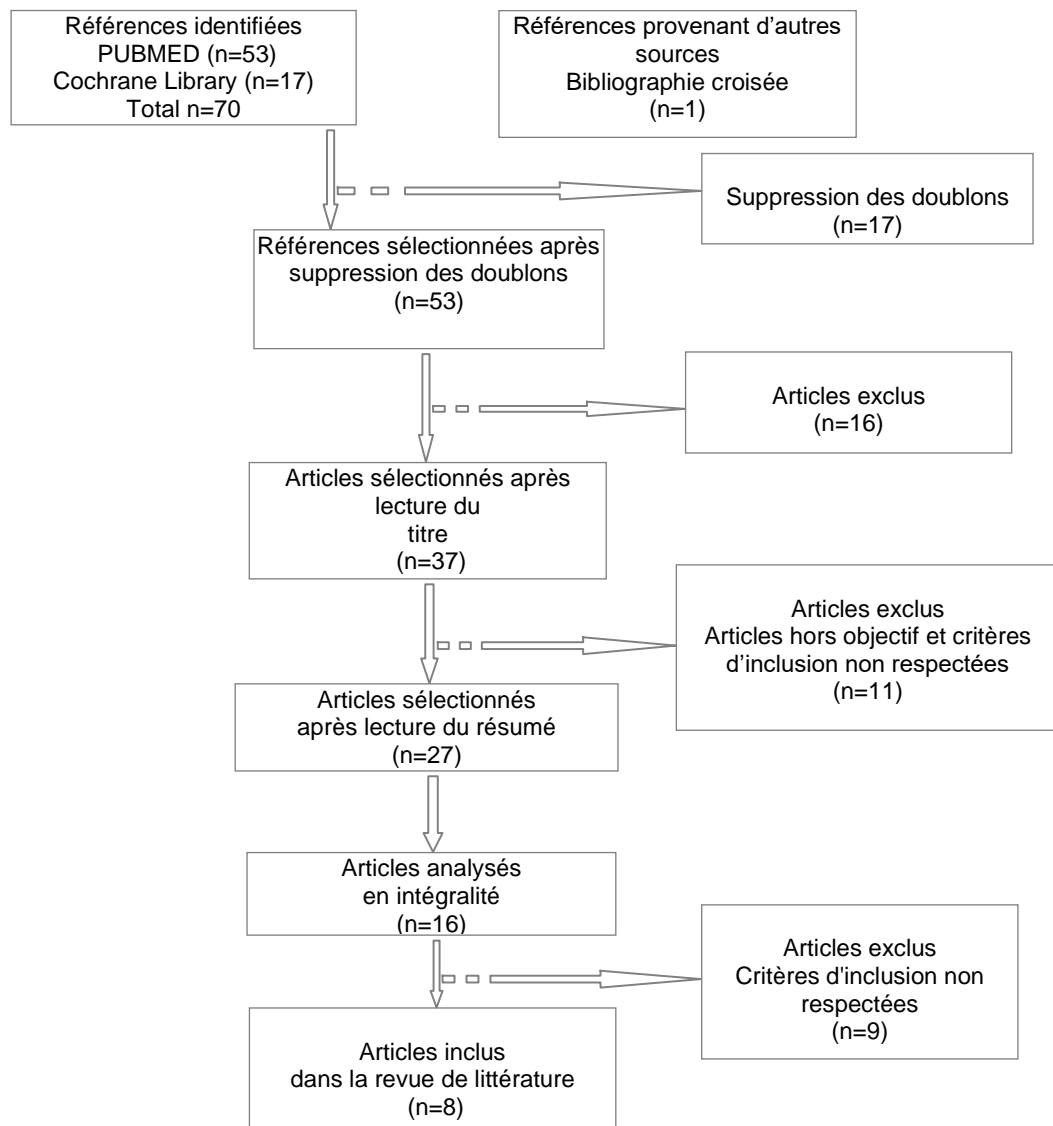
Une étude a été sélectionnée de proche en proche à partir des références bibliographiques de ces articles au cours de la lecture intégrale.

Au total, 8 articles ont été retenus pour la lecture critique d'article à l'aide du *Guide d'analyse et de gradation des recommandations de la Haute Autorité de Santé*, selon la nature des études réalisées (grille de lecture d'un article thérapeutique, grille de lecture d'une analyse de cohorte) (31) et des lignes directrices CONSORT (21) et STROBE (22).

L'étape de lecture intégrale et lecture critique des articles de 2014 à avril 2023 a permis l'inclusion de 8 articles.

Nous avons également effectué une recherche sur les sites des sociétés savantes et organismes de santé énumérés dans « Matériel et méthode » afin de faire un état des lieux à l'international sur les recommandations de l'utilisation des probiotiques.

Figure 1 : Diagramme de flux illustrant la méthodologie de cette revue de littérature



3.2 Résultats par article

3.2.1 Étude 1 " Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with Clotrimazole plus probiotic Lacidophilin Vaginal Capsules. " (13)

3.2.1.1 Auteurs et publications

Auteurs : Xianling Zeng, Ruifang An, Han Li et Yafei Zhang.

L'étude a été publiée en ligne dans *Medecine* en janvier 2023. L'impact facteur de ce journal est de 1,8.

3.2.1.2 Les traitements utilisés

Dans cette étude l'antifongique utilisé était le clortimazole 500mg en ovule en prise unique suivi de 2 ovules de Lacidophilin 1.20×10^7 CFU/jour pendant 7 jours. La souche n'était pas clairement précisée dans l'étude, des recherches personnelles suggèrent qu'il s'agit de *L. acidophilus*.

3.2.1.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 42 patientes. Les patientes avaient entre 20 et 50 ans avec des antécédents de rapports sexuels et des menstruations régulières d'une durée minimale de 72h.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : la période de règles, la grossesse, l'allaitement, les antécédents de chirurgie utérine et annexielle et le non-respect du protocole de l'étude.

3.2.1.4 Type d'étude et méthodologie

Cette étude est une étude prospective en vie réelle réalisée de mars à décembre 2018 à la clinique de gynécologie affiliée à l'université de Xian Jiaotong en Chine. Les modalités de constitution des groupes ont été clairement définies et le

consentement écrit des patientes a été recueilli et approuvé par le comité éthique. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) cette étude est de niveau de preuve 2 (grade B – présomption scientifique).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du traitement des CVV non compliquées par clotrimazole et le probiotique local. Deux groupes ont été mis en place :

- Le groupe A (contrôle) composé de 27 patientes avec une flore vaginale saine.
- Le groupe B composé de 15 femmes atteintes d'une CVV non-compliquée. Le traitement administré à ce groupe était un ovule de clotrimazole 500mg suivi de 2 ovules de Lacidophilin 1.20×10^7 CFU/jour pendant 7 jours.

Durant la semaine qui précédait l'étude, les patientes ne devaient pas effectuer de lavages vaginaux et ne pas avoir de rapports sexuels durant les 3 jours avant le début de l'étude.

Le suivi des patientes a été réalisé en quatre temps : j0 (première visite), j8-10, j38-40, j68-70 (dernière visite).

Les résultats de l'étude ont été exprimés à l'aide des critères de jugement suivant :

- La diversité/composition de la flore vaginale (analyse microbiologique).
- L'évaluation des symptômes (méthode d'observation autocontrôlée par les patientes).
- Le score de Nugent et le pH vaginal.

Au niveau statistique l'étude a été faite à l'aide du logiciel SPSS 18.0 et $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. L'étude mentionnait également l'utilisation de Student's t-test, chi-square, Mann-Whitney U-test et du logiciel R.

3.2.1.5 Résultats

La moyenne d'âge dans les deux groupes ne présentait pas de différence statistiquement significative ($p=0,958$) ainsi que l'âge au premier rapport sexuel ($p=0,128$). Cependant, une différence significative a été constatée entre les 2 groupes concernant les méthodes contraceptives utilisées et les antécédents de vaginites et antécédents d'infection au HPV ($p<0,05$).

A la deuxième visite 46,67% (7/15) des patients ont été guéries et 61,54% (8/13) à la troisième. A la dernière visite (j68-70), 3 cas de récurrences de CVV ont été constatés. En effet, 72,73% (8/11) des femmes ont été asymptomatiques et la culture microbiologique négative au *Candida albicans*.

En analysant le séquençage génomique des prélèvements vaginaux les auteurs ont noté 125 UTO (Unité Taxonomique Opérationnelle) dans le groupe témoin et 88 UTO dans les échantillons du groupe B. Ce constat a mis en évidence que la composition de la flore vaginale des femmes du groupe témoin était plus riche en lactobacilles que celle atteinte par la CVV. Au fur et à mesure du traitement, la flore vaginale des patientes du groupe B a montré une augmentation progressive en UTO ce qui a suggéré que le traitement antifongique associé au traitement probiotique restaurait la flore (la flore du groupe B devenait similaire à la flore du groupe A). De même l'Analyse en Composantes Principales (ACP) a mis en évidence une composition similaire du microbiome vaginal entre les deux groupes à la dernière visite.

Au début de l'étude la flore des femmes du groupe témoin était dominée par la présence de *L. crispatus*, suivi de *L. iners*, *L. jensenii* alors celle des femmes du groupe B était dominée par *L. iners* et plus pauvre en lactobacilles de façon globale. A la fin de l'étude l'abondance de la flore vaginale était plus importante et la souche dominante devenait *L. crispatus* suivi du *L. iners*.

3.2.1.7 Biais et limites

Les biais principaux de cette étude sont le faible effectif et l'absence de randomisation. Nous pouvons également souligner l'absence d'examen clinique par le médecin.

Un des biais de sélection est l'absence d'informations sur l'activité de la vie sexuelle des patientes, or cela peut avoir un impact sur la composition de la flore. De même, tous les moyens de contraception ont été inclus dans l'étude y compris le dispositif intra-utérin (DIU) qui a un certain effet sur la flore.

Une analyse de la flore après le traitement par clotrimazole uniquement pourrait être intéressante dans le but de comparer à la flore des femmes du groupe B ayant bénéficié des probiotiques. Cela permettrait d'établir plus précisément les effets du *L. acidophilus*.

De même, quelques différences significatives ont été constatées concernant certaines caractéristiques des femmes dans les deux groupes au niveau des méthodes contraceptives utilisées, des antécédents de vaginites et antécédents d'infection au HPV ce qui pourrait présenter un biais de sélection important si les deux groupes ne sont pas tout à fait similaires.

3.2.1.8 Conclusion

En conclusion, les auteurs ont proposé d'associer le clotrimazole avec des ovules vaginaux probiotiques de Lacidophiline afin d'améliorer l'efficacité du traitement en modifiant la composition de la flore vaginale, ce qui permettrait de prévenir les récurrences dont les mécanismes restent encore peu connus.

3.2.2 Étude 2 "Lactobaccilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double blind, placebo-controlled study." (14)

3.2.2.1 Auteurs et publications

Auteurs : X-Y Ang, F-Y-L Chung, B-K Lee, S N A Azhar, S Sany, N S Roslan, N Ahmad, S M Yusof, N Abdullah, N Nik Ab Rahman, N Abdul Wahid, Z Deris, C-E Oon, W F Wan Adnan et M-T Liong.

L'étude a été publiée dans le *Journal of Applied Microbiology* en décembre 2021. Ce journal a un impact factor de 4,5.

3.2.2.2 Les traitements utilisés

Dans cette étude une préparation probiotique a été utilisée contenant les souches suivantes : *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. paracacei*, *L. fermentuum*, *L. derueckii* (9.5 log CFU par capsule). La préparation a été administrée oralement.

3.2.2.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 78 patientes. L'âge moyen des femmes était de 28 ans et elles étaient enceintes de 14 à 32 semaines,

Les critères d'exclusion étaient les suivants : le diabète de type I, les traitements à long terme (6 mois ou plus), le déficit en G6PD.

3.2.2.4 Type d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo faite à l'hôpital USM à Kubang Kerian à la clinique de Kelantan en Malaisie. La période de l'étude n'a pas été précisée.

Les modalités de constitution des groupes ont été clairement définies et le consentement écrit des patientes a été recueilli et approuvé par le comité éthique. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) cette étude est de niveau de preuve 2 (grade B – présomption scientifique)

L'objectif de cette étude était de déterminer si les probiotiques avaient une efficacité sur les symptômes et les récurrences des CVV chez les femmes enceintes.

Toutes les patientes ont été traitées Candid V3 (200 mg de clotrimazole) localement pendant trois jours. La suite consistait à introduire en intra-vaginal la préparation probiotique (*L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. paracacei*, *L. fermentuum*, *L. derueckii*) ou bien une préparation placebo. Le traitement était d'une durée de 8 semaines avec une prise de 2 comprimés par jour (9.5 log CFU par capsule).

Deux groupes ont été mis en place : un groupe probiotique et un groupe placebo constitué chacun de 39 patientes.

Une confirmation d'une CVV a été faite par un médecin ainsi qu'un prélèvement vaginal suivi d'une analyse microbiologique de la flore.

Plusieurs questionnaires ont été donnés aux patientes : à la première visite un questionnaire sur les caractéristiques démographiques et sociales, un questionnaire d'évaluation de symptômes (à toutes les visites) et un troisième sur les effets des probiotiques sur la digestion et le transit (à toutes les visites).

Les résultats sur les symptômes des patientes ont pu être évalués à partir d'un questionnaire VSQ (The Vulvovaginal Symptom Questionnaire) de 21 questions couvrant les aspects relatifs aux symptômes vulvo-vaginaux, mais également concernant l'impact sur la qualité de vie émotionnelle, sociale et sexuelle de ces

dernières. Ce questionnaire a été initialement créé pour évaluer les symptômes causés par le *lichen planus* et le *lichen sclerosus* chez les femmes ménopausées.

Au niveau statistique l'étude a été faite à l'aide du logiciel SPSS 24.0 et $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. L'étude mentionnait également l'utilisation de Mann–Whitney U-test et du chi-squared test.

3.2.2.5 Résultats

Une réduction significative des symptômes dans le groupe probiotique a été constatée à partir de la quatrième semaine (l'irritation ($p=0,023$), les pertes vaginales ($p=0,011$), les brûlures ($p=0,046$)). Aucune différence significative n'a été constatée dans le groupe placebo avant 4 semaines.

La totalité des femmes dans les deux groupes a montré une réduction de symptômes de démangeaisons ($p < 0,05$) à partir de la quatrième semaine. Une amélioration au niveau du prurit et des brûlures a été constatée dans le groupe probiotique également après la huitième semaine (significativement supérieure au groupe placebo).

Les patientes du groupe probiotique ont montré une réduction de l'altération des activités quotidiennes et l'impact des symptômes sur la vie sociale attribuée aux symptômes vulvo-vaginaux ($p=0,012$ à la quatrième semaine et $p=0,026$ à la fin de l'étude). Aucun changement significatif n'a été noté dans le groupe placebo sur ce critère d'évaluation.

Le stress émotionnel et social a été également significativement réduit dans le groupe probiotique. Cependant aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée concernant l'impact sur la vie sexuelle.

Il a été constaté une récurrence des symptômes à la semaine 4 et à la semaine 8, indépendamment du groupe et sans différence significative ($p > 0,05$).

Nous ne détaillerons pas les effets des probiotiques sur la digestion.

3.2.2.6 Biais et limites

Il s'agissait de la première étude à fournir des preuves cliniques sur l'impact des souches de lactobacilles dans l'amélioration de la qualité de vie des femmes enceintes atteintes de CVV. Nous avons constaté une rareté des travaux sur les effets de CVV sur la qualité de vie des femmes. Ce qui constitue, en effet, un point fort considérable de cette étude.

La principale limite de l'étude est le faible effectif et le fait que l'étude soit basée sur des critères d'évaluations subjectifs. De même, nous pouvons souligner le fait que l'étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire sur la qualité de vie qui n'est pas spécifique aux CVV. En effet, le questionnaire VSQ a été créé initialement pour le *lichen planus* et le *lichen sclerosus*.

Il serait intéressant d'avoir une analyse de l'évolution de la flore vaginale au cours de l'étude afin de voir s'il y a une corrélation microbiologique chez les patientes ayant bénéficié du traitement probiotique.

3.2.2.7 Conclusion

Les probiotiques ont eu un effet bénéfique chez les femmes enceintes dans la diminution des symptômes et sur les récurrences en diminuant le stress social et émotionnel chez les patientes atteintes. Selon l'étude les probiotiques amélioraient la qualité de vie des patientes.

3.2.3 Étude 3: " Comparing the Effect of Probiotic and Fluconazole on Treatment and Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis: a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial. " (15)

3.2.3.1 Auteurs et publications

Zahra Mollazadeh-Narestan, Parisa Yavarikia, Aziz Homayouni-Rad, Hossein Samadi Kafil, Sakineh Mohammad-Alizadeh-Charandabi, Pourya Gholizadeh et Mojgan Mirghafourvan.

L'étude a été publiée en septembre 2022 dans *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. Ce journal a un impact factor de 4,6.

3.2.3.2 Les traitements utilisés

Dans cette étude les traitements utilisés étaient : le fluconazole (150mg) et la souche probiotique *L. acidophilus* LA-5. (1×10^9 CFU/g). Les deux molécules étaient sous forme de traitement oral.

3.2.3.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 80 femmes mariées ayant entre 18 et 49 ans avec une CVV diagnostiquée cliniquement et biologiquement au laboratoire (*Candida spp.*).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : la grossesse, la lactation, la ménopause, les vaginoses non-mycosiques, la prise d'antibiotiques ou d'immunosuppresseurs, les traitements vaginaux durant les deux semaines précédant l'étude, les maladies auto-immunes et/ou chroniques (comme le diabète), la présence de saignements menstruels ou autres saignements anormaux. L'étude a exclu également les patientes qui présentaient une CVV récurrente (quatre cas ou plus/an).

3.2.3.4 Type d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée en triple aveugle, effectué à Zahra au sein de l'hôpital de Tabruiz en Iran, réalisée de mai 2021 à janvier 2022. Le consentement écrit a été recueilli de toutes les patientes et a été validé par le comité

d'éthique de Tabruiz. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) cette étude est de niveau de preuve 2 (grade B – présomption scientifique).

L'objectif de cette étude était de comparer les effets des probiotiques associé au fluconazole sur les récurrences des CVV.

Tout d'abord une randomisation en double aveugle a été effectuée et deux groupes ont été élaborés.

Le premier groupe constitué de 33 patientes a bénéficié de 30 comprimés rouges de fluconazole et 30 comprimés blancs de probiotique placebo.

Le deuxième groupe constitué de 36 patientes a bénéficié de 30 comprimés blancs de probiotique et 30 comprimés rouges de fluconazole placebo.

Le suivi des patientes s'est déroulé en 4 temps : j0 (première visite), j12-15, j30-35, j60-65 (dernière visite). A chaque visite un examen clinique par le médecin ainsi qu'un prélèvement vaginal ont été réalisés afin de pouvoir identifier et quantifier le *Candida spp* et mesurer le pH vaginal. Aucune autre analyse microbiologique de la flore n'a été faite.

Les tests Chi-square, Fisher exact, Mann–Whitney U et ANCOVA ont ensuite été utilisés pour l'analyse des données avec le seuil de significativité à 95% ($p < 0,05$). Le logiciel SPSS software 20.0 a été utilisé pour l'analyse statistique.

3.2.3.5 Résultats

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau des caractéristiques entre les groupes ($p > 0,05$).

De même, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée au début de l'étude entre les deux groupes en termes d'apparence vaginale et

vulvaire, de signes d'inflammation, ainsi qu'au niveau de la quantité et de la couleur des pertes vaginales ($p>0,05$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les deux groupes concernant le nombre de cultures négatives au *Candida spp.* à la troisième visite ($p=0,127$). Cependant, 60–65 jours après le début du traitement (quatrième et dernière visite) nombre de cultures négatives (46.9%) était significativement plus élevé dans le premier groupe par rapport au groupe probiotique (19.4%).

Les pertes anormales et l'érythème vulvo-vaginal dans le groupe fluconazole étaient significativement plus faibles que dans le groupe probiotique dès la deuxième visite ($p<0,05$). Aucune différence significative n'a été constatée concernant les brûlures, la pollakiurie, la dysurie et la dyspareunie ($p>0,05$).

Cependant, le niveau de satisfaction dans le groupe fluconazole était significativement plus élevé 35 à 40 jours après le début du traitement ($p=0,020$).

3.2.3.6 Biais et limites

Le principal biais de l'étude est le faible effectif. Un total de 58,5% des femmes de l'étude avaient une culture positive au *Candida albicans* et 42,2% des femmes avaient d'autres *Candida spp.* (*C. galbrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* et *C. tropicalis*). En effet, cette étude n'étant pas spécifique à *Candida albicans* (85% des CVV dans le monde) cela peut constituer un biais important sur l'évaluation de l'efficacité du probiotique sur les CVV.

Il aurait été intéressant de constituer un troisième groupe dans lequel le flucunazole serait couplé à l'utilisation du *L. acidophilus* afin d'évaluer l'effet sur les récurrences.

Nous pouvons aussi constater qu'aucune étude sur la composition de la flore n'a été faite. Or, il serait intéressant de comparer les deux groupes sur un autre critère de jugement.

Le dernier point d'ombre de cette étude est l'exclusion des CVV récurrentes (quatre cas ou plus au cours de l'année). Nous n'avons pas d'explication ni de justification sur ce choix d'exclusion. Un des points forts de l'étude est l'utilisation des souches probiotiques seules sans association avec les antifongiques permettant ainsi de voir plus précisément et spécifiquement les effets sur la flore.

3.2.3.7 Conclusion

Les auteurs ont conclu sur le fait que l'utilisation du *L. acidophilus* LA-5. 1×10^9 CFU/g favoriserait la diminution de la grande majorité des symptômes et serait donc comparable à l'efficacité du fuconazole 150mg seul. Néanmoins, l'efficacité des probiotiques serait moindre dans sur prévention des récurrences de CVV.

3.2.4. Étude 4: "Impact of a Lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidiosis and the vaginal microbiome. "

3.2.4.1 Auteurs et publications

Auteurs: Eline F. M. Oerlemans, Gert Bellen, IngmarClaes, Tim Henkens, Camille NinaAllonsius, StijnWittouck, Marianne F. L. van den Broek, SanderWuyts, Filip Kiekens, GilbertG.G. Donders et Sarah Lebeer.

L'étude a été publiée en mai 2020 dans *Scientific report*. Ce journal a un impact factor de 4,9.

3.2.4.2 Les traitements utilisés

Dans cette étude le traitement utilisé était un gel vaginal contenant 2,5ml de gel $2.5 \cdot 10^9 - 10^{10}$ CFU de lactobacilles par application (*L. pentosus* KCA1, *L. plantarum* WCFS1, *L. rhamnosus* GG).

3.2.4.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 19 patientes. La population étudiée n'a pas été détaillée, les critères d'inclusion et d'exclusion n'ont pas été précisés.

- Le premier groupe a été constitué de 11 femmes traitées par fluconazole à la fin du traitement par gel probiotique.
- Le deuxième groupe a été constitué de 9 patientes traitées exclusivement par gel probiotique.

3.2.4.4 Type d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude clinique prospective faite à l'hôpital régional de Tienen et à l'hôpital universitaire d'Antwerp en Belgique. La période de l'étude n'a pas été précisée. Le consentement écrit des patientes a été recueilli et approuvé par le comité éthique d'Antwerp. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) cette étude est de niveau de preuve 4 (grade C – faible niveau de preuve scientifique).

L'objectif de ce travail était d'étudier et sélectionner *in vitro* les souches de lactobacilles les plus performantes contre le *Candida spp.* puis d'évaluer leur efficacité sous forme d'un gel *in vivo* chez les femmes atteintes d'une CVV.

Le traitement consistait en une introduction d'un gel vaginal une fois par jour pendant 10 jours. Le suivi des patientes a été fait sur un mois et en quatre temps : j0 (première visite) j7 j14 et j28 (dernière visite).

La flore vaginale a été évaluée à l'aide du séquençage d'amplicon complété par la PCR quantitative et une culture de *Candida spp.*

3.2.4.5 Résultats

Nous ne détaillerons pas la première partie des résultats qui concerne les essais in vitro.

Le *L. plantarum* WCFS1, le *L. pentosus* KCA1 et le *L. rhamnosus* ont montré une efficacité significative contre *C. albicans* en se démarquant des autres souches étudiées.

Entre la première et la dernière consultation dans le groupe traité avec du fluconazole la quantité de lactobacilles a diminué significativement ($p=0,03$). A la fin de l'étude la quantité de lactobacilles dans groupe traité par du gel probiotique est restée stable chez 23% des patientes, alors que chez 77% la quantité de lactobacilles a significativement augmenté.

La formulation probiotique a restauré le microbiote vaginal chez 45% des femmes du deuxième groupe. Pour 55% des femmes il a été nécessaire d'ajouter un médicament dit "de secours" (fluconazole). Ces femmes ont présenté une réduction plus importante en quantité de *Lactobacillus spp.* par rapport au premier groupe.

85% des femmes ont montré une infection par *Candida albicans*. Chez 15/19 des femmes le lactobacille qui dominait la communauté bactérienne avant traitement dominait également à la fin de l'étude, indiquant que les lactobacilles exogènes ont eu un effet temporaire sur la flore vaginale.

L. rhamnosus contenu dans le gel a été moins souvent retrouvé dans la flore vaginale que le *L. plantarum* et le *L. pentosus* (11.0% versus 37.9%).

47% des femmes n'ont pas bénéficié du traitement antifongique (3x200mg de fluconazole). Les 11 femmes restantes ont eu recours au traitement vers le dixième jour.

3.2.4.6 Biais et limites

Le biais principal de cette étude est l'absence d'informations sur la population recrutée. En effet, nous n'avons aucune information sur l'âge des patientes ou leur

mode de vie ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion. Cela constitue un biais considérable diminuant la fiabilité et la qualité méthodologique de cette étude.

De même, il est difficile de savoir si la diminution de la quantité de lactobacilles est liée à la sévérité de l'infection ou bien à l'utilisation du fluconazole.

3.2.4.7 Conclusion

Les trois souches étudiées ont montré un effet direct *in vitro* contre *Candida albicans* cependant les résultats *in vivo* étaient moins concluants. Le fluconazole semble réduire le nombre de lactobacilles et de ce fait altère la flore vaginale. En effet, dans cette étude les femmes n'ont pas été suffisamment soulagées par le gel probiotique seul. Cette préparation probiotique utilisée seule ne peut pas être pour le moment un traitement curatif.

3.2.5. Étude 5: "Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection."

3.2.5.1 Auteurs et publications

Auteurs : Sonal Pendharkar, Erik Brandsborg, Lennart Hammarström, Harold Marcotte et Per-Göran Larsson.

L'étude a été publiée dans *BMC Infection Diseases* en 2015. L'impact factor de ce journal est de 3,01.

3.2.5.2 Les traitements utilisés

Le probiotique utilisé dans cette étude est une composition nommée EcoVag® (*L. rhamnosus* DSM 14870 et *L. gasseri* DSM 14869). Il a été administré localement.

3.2.5.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 19 femmes. Toutes les femmes étaient majeures, avec des menstruations régulières et n'avaient pas d'antécédents gynécologiques particuliers.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : la grossesse, l'allaitement, les infections génitales autres que les vaginoses bactériennes ou mycosiques (infections *Chlamydia trachomatis* et *Trichomonas vaginalis*) ainsi que et le portage du DIU hormonal avec des menstruations irrégulières.

3.2.5.4 Type d'étude et méthodologie

Cette étude était une étude pilote (étude de phase II) élaborée de septembre 2011 à octobre 2014 dans une clinique gynécologique privée ambulatoire à Drammen en Suède. Selon la HAS cette étude est de niveau de preuve 2 (grade B).

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du traitement antifongique et des ovules vaginaux EcoVag® en cas de CVVR lorsque la flore n'était pas perturbée par des antibiotiques.

- Le premier groupe était constitué de 9 femmes traitées par fluconazole et l'EcoVag®.
- Le deuxième groupe était constitué de 10 femmes traitées par fluconazole uniquement.

Les critères de jugement étaient les suivants : le pH vaginal, la présence/absence de symptômes et l'analyse microbiologique de la flore (par auto-prélèvement).

3.2.5.5 Résultats

Nous ne détaillerons pas les résultats au sujet des VB.

Chez les femmes présentant une CVV récurrente traitées avec fluconazole (7 jours dans le cycle 1 suivi d'une fois par semaine dans les cycles 2 et 3, et toutes les deux semaines dans cycles 4 à 6) et avec EcoVag (pendant 10 jours au cycle 2,

et une fois hebdomadaire dans les cycles 2 à 6) il n'a pas été constaté une amélioration significative des symptômes de la CVV.

A 6 mois 8/9 des femmes ont été guéries dans le groupe probiotique et 7/10 dans le groupe traité avec du fluconazole seul. En effet, la quasi-totalité des femmes dans les deux groupes ont été guéries.

Chez 89% des femmes avec une CVV les auteurs ont retrouvé à la fin de l'étude la présence des souches lactobacilles provenant des ovules EcoVag® (exogènes). Cependant le microbiote vaginal était dominé majoritairement par les lactobacilles endogènes. Par ailleurs, les lactobacilles exogènes étaient plus souvent retrouvés chez les patientes avec une flore pauvre en lactobacilles au début de l'étude (15 échantillons sur 31 (48%) versus 9 échantillons sur 53 (17%) ($p < 0,01$)). Ce qui sous entendrait que le traitement prolongé avec les ovules EcoVag® pourrait favoriser la colonisation vaginale par d'autres lactobacilles qui sont déjà présents en modifiant l'environnement vaginal.

Les *L. crispatus* et *L. gasseri* étaient les souches les plus souvent retrouvées dans les deux groupes. Toutes les femmes traitées avec du fluconazole et de l'EcoVag® (groupe1) ont été guéris à 6 mois et 89% d'entre elles l'étaient également à 12 mois. Dans le groupe 2 traité avec du fluconazole, la totalité des femmes ont été également guéries à 6 mois. Cependant à 12 mois, trois d'entre elles ont eu une récurrence d'infection à *Candida al.* (70% guéries). Cependant la différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0.582$).

3.2.5.6 Biais et limites

Le biais le plus important de cette étude est son petit effectif. Nous pouvons également constater que cette étude traite de deux pathologies différentes (la vaginose bactérienne et la vaginose mycosique). Elle n'est donc pas spécifique aux CVV et de ce fait la fiabilité de l'étude peut être discutable.

3.2.5.7 Conclusion

Les récurrences restent un challenge. Il semble difficile de maintenir une colonisation vaginale durable dans le temps par les lactobacilles exogènes et la concentration du probiotique ne jouerait pas un rôle significatif sur la colonisation. Néanmoins selon cette étude les ovules EcoVag® favoriseraient la prolifération des lactobacilles endogènes.

3.2.6. Étude 6: "Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis."

3.2.6.1 Auteurs et publications

Auteurs : Filippo Murina, Franco Vicariotto et Stefania Di Francesco.

L'étude a été publiée dans *New Microbiologica* en avril 2018. L'impact factor de ce journal est de 2,5.

3.2.6.2 Les traitements utilisés

Le traitement utilisé dans cette étude était un gel vaginal contenant des extraits de *Thymus vulgaris* et d'*Eugenia caryophyllus*, de l'acide lactique, de la gomme xanthane, de l'acide cétooglutarique, associés aux ovules vaginaux contenant deux souches probiotiques : *Lactobacillus fermentum* LF10 et *Lactobacillus plantarum* LP02 (0,5 milliard chacune).

3.2.6.3 Population et taille de l'échantillon

209 femmes ont été recrutées dont 88 avaient une CVV, 27 une CVVR et 100 une BV.

3.2.6.4 Type d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique, observationnelle et non interventionnelle. La période d'étude n'a pas été précisée. Le consentement écrit a

été recueilli et approuvé par le comité éthique local. Selon la HAS cette étude est de niveau de preuve 4 (grade C – faible niveau de preuve scientifique).

L'objectif était d'évaluer l'efficacité du gel vaginal et des ovules probiotiques dans le traitement de CVV, CVVR et BV.

L'intervention consistait à introduire le gel vaginal ainsi que l'ovule vaginal de probiotique le soir pendant six soirs consécutifs. Les patientes ont été appelées par le médecin deux semaines après le début du traitement afin d'évaluer les symptômes. En cas de symptômes persistants une administration supplémentaire de six jours du traitement a été conseillée.

Les patientes ont été examinées 20 à 30 jours après la première visite et ont également bénéficié d'une analyse microbiologique de la flore vaginale.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : la grossesse, l'allaitement, l'intolérance aux molécules de l'étude, toute maladie sexuellement transmissible et l'utilisation d'un traitement antibactérien ou antifongique au cours des 10 jours précédant l'étude.

L'examen clinique a été réalisé par un médecin à l'aide du Score de Sobel ≥ 2 en cas de VVC. Il s'agit d'un outil de mesure de la sévérité des troubles vulvo-vaginaux, des symptômes tels que prurit, brûlure, érythème et œdème avec des scores semi-quantitatifs (0 (absent), 1 (léger), 2 (modéré) ou 3 (sévère)).

L'examen microbiologique de la flore consistait à évaluer la présence des blastopores ou des hyphes au microscope à l'aide d'un autre score semi-quantitatif. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon sur des données non paramétriques, le test t de Student sur les valeurs de pH et le test χ^2 avec correction de Yates pour comparer les taux.

3.2.6.5 Résultats

Environ 60% des cas de candidoses ont nécessité un deuxième cycle de traitement en raison d'une persistance des symptômes 2 semaines après le début du traitement. Le bilan microbiologique est revenu normal dans 62,5% des cas avec CVV et 100% avec CVVR.

L'examen clinique par le médecin a indiqué une résolution des signes cliniques dans 83,9% des cas avec une CVV et 63,0% avec CVVR. Aucune réponse n'a été constatée dans 7,9% des cas avec CVV et 11,1% avec CVVR. L'évaluation par le patient a été positive à 85,0% avec VVC et 70,3% avec RVVC.

Le traitement a été bien toléré sans aucun abandon durant l'étude. Une amélioration statistiquement significative a été constatée au niveau du prurit, des brûlures, de l'œdème, de l'érythème, de la dyspareunie et des sécrétions vaginales dans tous les groupes de l'étude.

L'utilisation antifongique n'a été nécessaire que dans 2 % des cas de VB et 8,5% des cas avec CVV.

3.2.6.6 Biais et limites

Nous pouvons noter que cette étude n'a pas bénéficié de méthode de randomisation au début de l'étude. Il s'agit d'une étude ouverte.

D'après les résultats, il est possible que les différents et nombreux composants du gel puissent interférer avec la formation du biofilm pathogène après réduction des concentrations bactériennes et fongiques induite par *Thymus vulgaris* et *Eugenia caryophyllus* cependant on ne peut pas savoir quelle est la part d'efficacité due aux souches probiotiques elles-mêmes.

3.2.6.7 Conclusion

Une amélioration statistiquement significative a été constatée au niveau du prurit, des brûlures, de l'œdème, de l'érythème, de la dyspareunie et des sécrétions vaginales chez toutes les patientes. Cette étude a suggéré que ce dispositif médical pouvait être utile dans le traitement préventif des épisodes récurrents.

L'étude laisserait supposer que les huiles essentielles et les probiotiques auraient une action complémentaire sur le *Candida albicans*.

3.2.7. Étude 7: " Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. "

3.2.7.1 Auteurs et publications

Auteurs : Stefan Miladinov Kovachev et Rossitza Stefanova Vatcheva-Dobrevska.

L'étude a été publiée dans *Probiotics and Antimicrobial Proteins* en novembre 2014. L'impact factor de ce journal est de 5,3.

3.2.7.2 Les traitements utilisés

Une association de souches probiotiques a été utilisée dans cette étude : *Lactobacillus acidophilus*, *L.rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* et *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* (Lactagyn-vag.capsules). Le mode d'administration était local.

Les traitements antifongiques utilisés étaient les suivants : fluconazole 150 mg par voie orale et du fenticonazole 600 mg en ovule.

3.2.7.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 436 femmes âgées entre 17 et 50 ans.

3.2.7.4 Type d'étude et méthodologie

Il s'agit d'une étude monocentrique, randomisée et ouverte réalisée de 2008 à 2013 au sein du cabinet ambulatoire de gynécologie *Soins en Obstétrique et Gynécologie "GynArt"* à Sofia en Bulgarie.

Selon la HAS cette étude est de niveau de preuve 4 (grade C – faible niveau de preuve scientifique).

L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité des traitements antifongiques seuls sur les CVV à *C. albicans* et en association avec le probiotique local ainsi que leurs effets sur le microbiote vaginal. Les patientes avaient toutes une CVV diagnostiquée à l'examen clinique et après un prélèvement vaginal.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : la grossesse, les traitements durant le mois avant l'étude par des corticoïdes, des antibiotiques, des azolés ou des probiotiques, la présence d'infections à *Neisseria gonorrhoeae*, d'herpès (HSV), de *papillomavirus humain* (HPV), de *Chlamydia trachomatis*, d'*human immunodeficiency virus* (HIV), le diabète et d'autres maladies auto-immunes. L'abstinence sexuelle a été conseillée pendant le traitement.

Concernant l'examen clinique plusieurs éléments ont été évalués : la quantité (0, +, ++, +++), la consistance (normale, homogène, caillée, mousseuse), la couleur (transparente, blanche, jaune, verdâtre ou grise/jaunâtre) et l'odeur des pertes vaginales (0, +, ++, +++). L'érythème, l'œdème, le prurit vulvaire, la dyspareunie et la dysurie ont été évaluées également en fonction de leur sévérité (0, +, ++, +++).

Sur le plan microbiologique dans un premier temps, une analyse du pH vaginal a été faite ainsi que l'étude de la composition de la flore sur lame microscopique (présence de l'hyphes, de blastopores et de lactobacilles). Dans un second temps, des cultures ont été effectuées et seules les patientes positives à l'infection à *C. albicans* ont été incluses dans l'étude.

Après la randomisation (*Randomizer software 3.0*) deux groupes comparables ont été formés :

- Le premier groupe a été constitué de 207 patientes traitées par 150 mg de fluconazole par voie orale et du fenticonazole 600 mg en ovule le même jour.
- Le deuxième groupe de 209 patients a suivi le même programme de traitement en associant en plus 10 ovules vaginaux du probiotique (*Lactobacillus acidophilus*, *L.rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* et *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*) cinq jours après le traitement azolé.

Le suivi des patientes a été mis en place 30 à 40 jours après le début du traitement (en attendant un cycle menstruel complet car la fin de cycle est la période propice pour les récurrences).

D'un point de vue statistique les données cliniques et microbiologiques ont été analysées à l'aide du Chi-square test et avec un seuil de significativité à 95% ($p < 0,05$).

3.2.7.5 Résultats

Dans le premier groupe les plaintes cliniques ont diminué chez 15,38% des patientes et 79,44% ont continué à évoquer des signes cliniques tels que l'érythème, l'œdème et le prurit. Cependant, 94,44% des patientes ont vu une différence importante dans la diminution des pertes vaginales. De même, une résistance du *C. albicans* au traitement par du fluconazole a été constatée chez plus de 30% des patients du premier groupe.

Au niveau de l'analyse microbiologique de la flore des femmes du premier groupe a montré une amélioration statistiquement significative (présence et quantité spores/filaments et hyphes/spores) de 63,3-67,96%. La quantité de lactobacilles est passée de 35,3 à 91,79 %.

Dans le deuxième groupe les auteurs ont constaté une efficacité clinique significativement supérieure par rapport au premier et cela au niveau de tous les

critères de jugement. Un total de 94.61% des femmes ont vu une amélioration au niveau de l'érythème, l'œdème et du prurit contre 79,44% des femmes du premier groupe. Les auteurs ont également constaté que 99,37% des femmes du deuxième groupe ont eu une augmentation de lactobacilles contre 91,79% du premier groupe.

3.2.7.6 Biais et limites

Cette étude est une des rares effectuée en combinant deux traitements antifongiques. Le biais de cette étude est le manque d'information sur la vie sexuelle et les moyens de contraception des patientes. Nous pouvons également remarquer que dans l'association de souches de l'étude une des souches est non-lactobacille : *Streptococcus thermophilus*. Nous n'avons aucune explication sur le choix de cette souche en particulier. L'étude précise que les patientes sont examinées et convoquées un mois après le traitement. En effet, il s'agit d'un temps de suivi relativement court ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du traitement durable dans le temps.

3.2.7.7 Conclusion

L'utilisation des probiotiques en cas d'infections vaginales à *C. albicans* a amélioré l'efficacité clinique et microbiologique du traitement par les molécules azolées. Selon l'étude l'équilibre microbien de l'écosystème vaginal a été restauré, ce qui est un préalable pour minimiser les rechutes.

3.2.8. Étude 8: " Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. "

3.2.8.1 Auteurs et publications

Auteurs : F. De Seta, F. Parazzini, R. De Leo, R. Banco, G.P. Maso, D. De Santo, A. Sartore, G. Stabile, S. Inglese, M. Tonon et S. Restaino.

L'étude a été publiée dans l'*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* en 2014. L'impact factor de ce journal est de 2,83.

3.2.8.2 Les traitements utilisés

Gyno-Canesflor : *Lactobacillus plantarum* P17630 ($>10^8$ UFC) ovules vaginaux et clotrimazole 2% crème.

3.2.8.3 Population et taille de l'échantillon

L'étude a inclus 89 patientes âgées de 18 à 45 ans présentant des symptômes de CVV confirmée par prélèvement vaginal.

3.2.8.4 Type d'étude et méthodologie

Cette étude est une étude rétrospective comparative élaborée de janvier à novembre 2013 au sein du service ambulatoire (unité de pathologie cervico-vaginale) du département de gynécologie et d'obstétrique de Trieste en Italie. Selon la HAS cette étude est de niveau de preuve 2 (grade B – présomption scientifique).

La population a été répartie en 2 groupes :

Parmi les 89 patientes recrutées 9 patientes ont été exclues de l'étude en raison d'une présence de VB.

Groupe A : 40 femmes traitées par clotrimazole pendant 3 jours suivi d'une application d'un ovule vaginal contenant un lubrifiant placebo (acide hyaluronique et glycérine) une fois par jour pendant 6 jours puis une fois par semaine pendant encore 4 semaines.

Groupe B : 40 femmes traitées par clotrimazole pendant 3 jours suivi d'une application d'un ovule vaginal contenant du *Lactobacillus plantarum* P17630 ($>10^8$

UFC) une fois par jour pendant 6 jours puis une fois par semaine pendant encore 4 semaines à compter du lendemain de l'arrêt du clotrimazole.

Les critères exclusion sont les suivants : la grossesse, la présence d'autres infections urogénitales (VB ou vaginite aérobie, trichomonas) ou découvertes anamnestiques de CVVR, le tabagisme, les méthodes contraceptives hormonales, la prise d'antibiotiques ou de corticoïdes (dans les 30 derniers jours), le diabète et le VIH.

Le suivi des patientes a été fait en trois temps : à j30, j60 et j90. L'examen clinique, les prélèvements vaginaux (avec la mesure du ph) ainsi que le test à l'hydroxyde de potassium pour l'examen microscopique de chaque patiente ont été faits par le même médecin.

La coloration de Gram a été quantifiée par "+" (présence de <1 cellules de lactobacilles par champ), "++" (1–4 cellules par champ) et "+++" (5–30 cellules par champ).

A chaque visite un interrogatoire a été mis en place sur le prurit, les pertes, la douleur et la sécheresse vaginale à l'aide d'une échelle de mesure semi quantitative (absent, léger, modéré, sévère). De même, les patientes étaient interrogées sur l'amélioration au niveau subjectif des symptômes au fur et à mesure de l'étude.

Une analyse de variance non paramétrique (Friedman) et Wilcoxon signed rank tests ont été utilisés afin d'évaluer la significativité statistique des changements au niveau de la flore vaginale de la même femme. Le test de Fisher a été utilisé pour comparer les différences au niveau des caractéristiques de la population. L'analyse statistique a été réalisée avec SPSS version 16.0. Valeurs du p pour les mesures répétées dans chaque groupe étaient considérés comme significatifs si p était <0,05.

3.2.8.5 Résultats

Les données démographiques étaient comparables dans les deux groupes. Cependant les auteurs ont mis en évidence, à j30, un taux de prurit plus important dans le groupe A (57,5% versus 25%) ainsi qu'un taux de plaintes au niveau des pertes vaginales plus bas dans ce même groupe (80% versus 98%). Dans le groupe B la flore des femmes était plus pauvre en lactobacilles à j30 (27,5% versus 72,5%, $p < 0,01$).

Aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes entre j30 et j60. De même, aucune différence n'a été notée à j90 au niveau du nombre de lactobacilles dans le groupe A (n'ayant pas bénéficié du traitement probiotique). Cependant, dans le groupe B à j90 le nombre de lactobacilles a doublé (80% versus 40%, $p < 0,001$).

Une amélioration au niveau du prurit (critère d'évaluation subjectif) a été constatée à la fin de l'étude chez 90% des femmes dans le groupe B contre 67,5 % dans le groupe A ($p < 0,03$).

Chez les femmes atteintes de CVV aiguë sans antécédent de CVV récurrente, l'utilisation de Gyno-Canesflor pendant 34 jours a entraîné une diminution de récurrences non significative par rapport à l'utilisation d'un placebo (1/40 contre 5/40, respectivement ; p de Fisher=0,095).

3.2.8.6 Biais et limites

Le biais principal de cette étude est son faible effectif et l'absence de randomisation. Nous pouvons également souligner que l'étude exclue les femmes qui ont des antécédents de CVVR sans fournir de justification sur ce critère. En effet, cela constitue un point interrogation important car l'étude même est sur la prévention des récurrences de mycoses vaginales.

3.2.8.7 Conclusion

Le taux de guérison dans les deux groupes était comparable. Les résultats microscopiques dans le groupe B ont montré une augmentation significative des lactobacilles vaginaux ($p < 0,01$), une restauration plus stable de la valeur physiologique du pH ($p < 0,01$) ainsi qu'une amélioration subjective significative de l'inconfort symptomatique comme les brûlures ou les démangeaisons ($p < 0,03$). Une augmentation des lactobacilles et une amélioration subjective des symptômes ont été observées.

4 Discussion

4.1 Les points forts

Cette revue de littérature systématique a permis de recueillir des études pertinentes sur le sujet selon une méthodologie rigoureusement respectée tout au long de ce travail permettant de disposer de résultats fiables. Six études présentent un niveau de preuve intermédiaire (NP2) et 2 un niveau de preuve faible (NP4).

Toutes les études ont fait l'objet de publications dans des revues ayant un IF allant de 1,8 à 5,3. Un IF est considéré faible si inférieur à 1. Seulement 10% présentent un IF supérieur à 4, 10% présentent un IF supérieur à 4 et 2% présentent un IF supérieur à 10 (32).

Les études ont été sélectionnées à partir de 2014 ce qui constitue un atout important de cette revue de littérature. En effet, elle a été élaborée sur des connaissances scientifiques récentes. De plus, le changement de la réglementation européenne des dispositifs médicaux à base de probiotiques en 2022 place le sujet au cœur de l'actualité. En effet, du statut de dispositif médical ils passeront à celui de médicament.

Il est également important de noter que certains résultats concernant d'autres déséquilibres de la flore vaginale telle que la vaginose bactérienne n'ont pas été mentionnés dans cette revue. En effet, nous avons donc choisi d'exclure certains résultats afin d'apporter des réponses spécifiques à la CVV.

Nous avons veillé à prendre en considération les études présentant des résultats positifs et négatifs permettant ainsi d'éviter le biais de publication et d'éclairer objectivement le lecteur.

Elle apporte le constat que des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'émettre des recommandations futures quant à l'utilisation des probiotiques pour la prévention des CVV.

4.2 Limites et biais

Cette étude comporte des biais et limites.

Sélectionner des articles à partir de 2014 a été considéré comme un point fort mais constitue également une limite car nous avons écarté des études pertinentes antérieures à cette date.

La restriction aux langues française et anglaise peut constituer un biais de sélection et réduire l'exhaustivité de notre revue systématique de la littérature en excluant des articles pertinents écrits en d'autres langues.

Sur l'ensemble des études nous avons constaté une faible puissance statistique principalement due à de faibles effectifs de population recrutée. En effet, cela constitue la limite principale des études existantes. De même, certaines données étaient manquantes sur la population étudiée présentant ainsi un frein pour répondre à notre problématique de façon fiable.

Dans les différentes études nous avons pu constater qu'il existe un nombre important de souches probiotiques dont certaines ont été plus étudiées que d'autres ce qui oriente les recherches futures. Des associations de différentes souches ainsi que des dosages très différents ont parfois été étudiés sans précision sur les choix de posologie ou de forme galénique. L'efficacité d'une souche peut être différente par rapport à une autre et de nombreux mécanismes d'action demeurent toujours méconnus.

4.3 Les principaux résultats

4.3.1 Que retenir des différentes associations

Des différents schémas de traitement ont été mis en place dans les études. Nous trouvons des associations entre antifongiques et probiotiques mais également des associations de différentes souches probiotiques entre elles.

Nous avons observé une utilisation fréquente de molécules antifongiques suivie d'une introduction de probiotiques à la suite. En effet, dans 4 études (15,16,17,19) les auteurs ont utilisé le fluconazole par voie orale et dans 2 autres études (13,20) le clotrimazole en application locale. Dans seulement 2 études (14,18) les probiotiques ont été utilisés seuls sans traitements antifongiques préalables. Trois études sur 8 (14,15,20) ont évalué l'efficacité des probiotiques en comparaison avec un groupe placebo ; une étude avec l'utilisation de probiotique seul et deux en association avec un antifongique.

Dans l'étude de *Stefan Miladinov Kovachev and al.* (19) les auteurs ont constaté une efficacité clinique significativement supérieure dans le groupe traité par antifongique et probiotique par rapport au groupe traité par antifongique seul. En opposition, l'étude de *Eline F. M. Oerlemans and al.* (16) a montré une inefficacité importante dans groupe de patientes traitées uniquement par probiotique car 55% des femmes ont dû bénéficier de fluconazole à la fin de l'étude afin de résoudre les symptômes persistants de la CVV.

Nous avons noté que dans l'étude de *Sonal Pendharkar and al.* et l'étude de *F. De Seta and al.* (17,20) le taux de guérison était comparable entre le groupe traité par antifongique seul et le groupe traité par antifongique et probiotique.

Quant à l'utilisation de probiotiques seuls, l'étude de *X-Y Ang and al.* (14) a montré que ces derniers ont permis d'avoir une réduction significative des symptômes par rapport au groupe placebo chez 7 femmes sur 8 à la fin de l'étude.

Les résultats sont comparables dans l'étude *Murina F, and al.* (18) où l'utilisation antifongique n'a été nécessaire que dans 2% des cas. Cependant il est à noter que 60% des femmes recrutées dans l'étude de *Murina F, and al.* ont nécessité une deuxième cure de 6 jours par gel probiotique en raison de symptômes persistants. De façon globale, les cures de probiotiques longues montrent une meilleure efficacité. Au travers de cette revue de la littérature nous pouvons valider notre deuxième hypothèse et confirmer que les probiotiques aident dans la guérison de CVV. Les effets des probiotiques versus placebo sont en général encourageants malgré leur nombre restreint.

Trois études sur 8 (14,15,20) évaluaient l'effet préventif des probiotiques sur les récurrences de CVV après un traitement combiné probiotique/antifongique et ont montré des résultats mitigés. Une étude (*F. De Seta and al.*) (20) sur l'utilisation d'antifongiques et de probiotiques avec l'utilisation d'antifongiques seuls n'a montré aucune différence sur la prévention de récurrences entre les deux groupes. L'étude de *X.-Y. Ang and al.* (14) comparant l'utilisation de probiotiques versus placebo a montré moins de récurrence de CVV dans le groupe probiotique mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif. Dans l'étude de *Mollazadeh-Narestan and al.* (15) le nombre de cultures négatives au *Candida* était plus élevé dans le groupe fluconazole/probiotique ainsi que le taux de satisfaction des patientes de ce groupe par rapport au groupe placebo.

À la suite de notre recherche, il semblerait que l'effet des probiotiques sans ou avec antifongiques dans la prévention des CVV ne soit pas unanime. Nous avons constaté une efficacité clinique supérieure dans 1 étude sur 8 (19) chez les femmes ayant bénéficié de l'administration d'un antifongique et d'un traitement probiotique en comparaison avec l'antifongique seul. Une autre étude (15) montre des résultats statistiquement significatifs concernant le nombre de cultures négatives après traitement antifongique/probiotique versus placebo. Deux études sur 8 (17,20) ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes de population étudiée. Une étude sur 8 (16) montre une inefficacité dans 55% des patientes recrutées traitées uniquement par probiotiques et qui ont nécessité d'un traitement antifongique. Et en enfin dans 2 études sur 8 (14,18) où les probiotiques ont été

utilisés seuls les résultats sont encourageant car ils résolvent environ 80% des CVV et jusqu'à 100% des CVVR. Il est difficile de tirer des conclusions fiables des études existantes. Dans l'étude de *Mollazadeh-Narestan and al.* (15) nous pouvons souligner le fait que les résultats ne permettent pas de juger de l'efficacité du probiotique mais de l'association antifongique/probiotique versus une molécule placebo seule ne pouvant pas conclure sur l'efficacité du probiotique lui-même. Nous pouvons constater à travers plusieurs résultats que l'utilisation des probiotiques en association avec un traitement antifongique sont meilleurs et plus convaincant par rapport à l'utilisation des probiotique seuls dans la guérison des CVV mais pas dans la prévention des récives. Ce qui ne nous permet pas de valider la première hypothèse car les études ne sont pas unanimes et suffisantes sur le sujet.

Il est important de noter que nous retrouvons plus souvent des combinaisons de souches dans les préparations probiotiques orales et locales. Bien que tous les probiotiques identifiés contiennent des lactobacilles, il n'est pas encore clairement établi quelles souches sont les plus prometteuses en cas de CVV ou CVVR. Cela peut expliquer le fait que les souches probiotiques inclus dans cette revue soient aussi variées et souvent associées à d'autres substances. Néanmoins nous retrouvons dans 4 études sur 8 le *L. rhamnosus* (14,16,17,19) et dans 4 études sur 8 on retrouve le *L. plantarum* (14,16,18,20). Nous constatons également une association de ces deux souches lactobacilles dans deux études (14,16). Il semblerait que ces deux lactobacilles présentent une efficacité prometteuse dans le cadre des CVV ce qui valide notre troisième hypothèse. D'autres études sur ces deux souches lactobacilles montrent des résultats encourageants en cas de CVV ou CVVR (26,27,28). Nous pouvons remarquer que la souche que l'on trouve assez souvent est également *L. acidophilus*.

Nous avons pu constater à travers l'interprétation des résultats que malgré le fait que le sujet de CVV soit largement étudié, la qualité méthodologique n'est pas toujours optimale en raison des petits effectifs, d'absence de randomisation ainsi que le manque d'informations fréquent sur la population étudiée. Il est important de noter que l'efficacité du traitement antifongique et/ou probiotique n'est pas évaluée de la même façon d'une étude à une autre. Certaines étudient seulement l'évolution des

symptômes afin de juger et statuer sur l'efficacité du traitement et d'autres vont évaluer parallèlement l'évolution du *Candida albicans* (cultures positives ou négatives) au niveau microbiologique. De même, nous pouvons noter que l'antifongogramme cherchant une potentielle résistance aux traitements n'a pas été effectué dans toutes les études alors que cela pourrait fausser les résultats. Dans l'étude de *Stefan Miladinov Kovachev and al.* (19) 30% des patientes ont été résistantes au traitement antifongique et de ce fait l'efficacité des probiotiques a été également limité car le pathogène n'a pas pu être éradiqué au préalable. L'analyse de la composition de la flore vaginale en lactobacilles avant et/ou après les traitements n'a pas été faite systématiquement. Dans la plupart des cas nous avons des données sur la quantité de tous les lactobacilles confondus ainsi que leur évolution et dans une minorité d'études la qualité de ces derniers avec une analyse précise de différentes souches. En effet, chaque étude applique son propre protocole clinique avec ses propres modalités d'inclusions et d'exclusions d'où la difficulté de statuer sur l'efficacité des probiotique en les comparant.

4.3.2 Devons-nous privilégier une administration orale ou vaginale des probiotiques ?

Les administrations orales ou vaginales sont en discussion constante concernant l'éventuelle supériorité d'une des formes galéniques, mais nous avons constaté que la voie locale était utilisée et étudiée le plus souvent. Une des hypothèses serait la facilité de mise en place de la voie locale. L'application d'ovules vaginaux permet d'avoir un accès direct au site de traitement contrairement à la voie orale. En effet, les souches doivent subsister à l'acidité gastrique puis à partir de l'intestin par migration via le périnée et la vulve coloniser la flore vaginale. De même, les facteurs tels que les vomissements ou les épisodes diarrhéiques ne jouent pas sur la quantité les lactobacilles totales dans le cadre d'une application locale.

Nous avons très souvent constaté qu'il existait une différence significative dans l'augmentation du nombre de lactobacilles endogènes et cela, dans tous les groupes où les probiotiques ont été introduits. Cependant, il est important de préciser

qu'il n'y a pas nécessairement une corrélation entre le nombre de lactobacilles et la guérison d'une CVV. De plus, plusieurs études ont montré que la présence des souches probiotiques exogènes ne persistait pas longtemps dans le vagin, suggérant qu'aucune des souches probiotiques évaluées ne pouvait coloniser le vagin de façon durable (24). D'où l'intérêt de faire des cures répétées et régulières de probiotiques plutôt que d'effectuer des prises uniques et occasionnelles de ces derniers.

Aucune étude ne compare les deux voies d'introduction des probiotiques ce qui ne nous permet pas de valider notre quatrième hypothèse estimant avoir une meilleure colonisation vaginale par les probiotiques locaux.

Bien que les souches probiotiques ne soient pas nécessairement utilisées à concentrations élevées les résultats concernant la colonisation vaginale soulèvent la question de savoir si les doses et/ou la fréquence/durée d'administration ou la forme galénique doivent être changées/augmentées. Du moins nous n'avons pas assez d'études ce jour à ce sujet ce qui ne nous permet pas de valider notre cinquième hypothèse sur la supériorité clinique dans la prévention et dans la colonisation vaginale des probiotiques locaux.

4.3.3 Impact de la composition de la flore vaginale de base des femmes sur l'efficacité des probiotiques

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence une grande disparité dans la diversité microbienne des femmes en fonction de leurs origines (25,26). En effet, la composition du microbiome vaginal diffère significativement entre les groupes ethniques. Il a été démontré que *L. crispatus* et *L. iners* prédominent chez 91,8% des femmes afro-américaines, 42,4% des femmes européennes, 45,0% des femmes asiatiques et seulement chez 26,1% des femmes afro-caribéennes (38). La composition de la flore vaginale de base de chaque individu pourrait expliquer la tendance d'obtenir des effets différents des probiotiques d'une personne à une autre.

Pour ces raisons, il est probable qu'une association de lactobacilles permettrait de couvrir un plus grand nombre de femmes et ainsi être plus efficace.

En effet, il y a de plus en plus de cas de résistances aux traitements antifongiques. Comme mentionné plus haut cela peut fausser les résultats car il ne s'agirait pas d'une inefficacité des probiotiques sur la CVV mais d'une résistance aux traitements antifongiques et en conséquence un effet moindre des lactobacilles exogènes.

4.3.3 Influence du comportement sexuel

Dans les différentes études la prise en compte des facteurs de confusion potentiels est insuffisante, tels que l'utilisation de la contraception hormonale, la grossesse, les règles, les pratiques vaginales, le comportement ou toute utilisation des médicaments. Le comportement sexuel peut influencer l'efficacité des probiotiques cependant un certain nombre d'études ne l'a pas pris en compte. Il en est de même pour les moyens de contraceptions. Par exemple, deux études montrent qu'il y a une formation de biofilms du DIU ce qui changerait la composition de la flore et ainsi perturberait indirectement l'accrochage des probiotiques à la paroi vaginale (29,30).

Il y a donc une variabilité dans l'analyse de l'efficacité car elle est corrélée aux facteurs de confusion connus tels que le statut hormonal, les menstruations, le comportement sexuel et la présence d'infections sexuellement transmissibles (IST).

Tout de même, la CVV n'est pas une IST cependant une vie sexuelle active et particulièrement les rapports non protégés peuvent fragiliser la flore et causer la profération du champignon. En effet, le sperme par son effet de pH alcalin peut avoir un impact sur l'écosystème vaginal et le rendre plus propice à l'infection mycosique et/ou bactérienne. En effet, le vagin étant un milieu acide avec une valeur de pH basse (3-4) peut être fragilisé par le sperme avec un pH à 7-8. Cette différence de pH, ou autrement dit une alcalinisation du milieu naturellement acide peut perturber cet écosystème vaginal. Or, les femmes ayant des rapports non-protégés seraient

donc plus sujettes aux dérèglements d'où l'importance de prendre ce critère en considération dans les études.

Nous pouvons également mentionner que le papillomavirus peut multiplier par deux le risque de vaginose et cela pourrait fausser les résultats des études si cela n'est pas pris en compte. En effet, la composition du microbiome pauvre en lactobacilles est très souvent retrouvée dans un environnement pro-inflammatoire causé par prolifération des cellules malignes et l'expression des oncogènes du papillomavirus. Les études suggèrent que les lactobacilles sont des victimes collatérales indirectement atteints par le virus (31,34).

4.3.4 Les probiotiques dans la prévention des récurrences CVV et la grossesse

En effectuant nos recherches sur PubMed nous avons retrouvé de nombreuses publications sur le phénomène des récurrences de CVV. En effet, la physiopathologie des récurrences n'est connue que partiellement de nos jours ce qui explique le nombre limité de traitements avec une efficacité prouvée. En dépit de l'efficacité considérable des traitements, la CVVR peut s'installer de manière chronique. Elle peut être traitée avec succès mais revenir tout de même assez fréquemment. Le caractère récidivant des CVV reste difficile à prendre en charge, il est d'autant plus compliqué de le faire dans le cadre de la grossesse qui est un facteur de risque. Les taux d'hormones pendant la grossesse sont augmentés et altèrent certains aspects de l'immunité innée et adaptative (15,37). Pour cette raison le dernier trimestre de la grossesse est une période particulièrement favorable à la prolifération du *Candida albicans*. L'incidence d'une colonisation de la flore vaginale par le *Candida* au cours de la grossesse est estimée à 35% dont la grande majorité sera symptomatique. La moitié des femmes enceintes ayant eu un épisode infectieux en aura un deuxième au cours de cette même grossesse (37). D'où tout l'intérêt de l'installation progressive de la prise en charge des mycoses grâce aux probiotiques.

Premièrement, il y a un risque accru de prolifération du *Candida albicans* due à l'augmentation des œstrogènes et deuxièmement le fait que les traitements antifongiques soient limités chez les femmes pendant la grossesse. La plupart des

traitements locaux sont selon L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sans danger chez la femme enceinte. Cependant, le traitement systémique pour les récurrences qui est le fluconazole 150 mg a montré un effet tératogène à forte dose. L'intérêt du traitement doit donc être apprécié en fonction de l'état de santé de la future mère (35,36). En conséquence, tout mène à penser que les probiotiques seraient considérablement utiles chez la femme enceinte.

4.3 Perspectives

Bien que les CVV soient considérées comme des infections bénignes, elles provoquent des symptômes qui nuisent grandement à la qualité de vie des femmes. Les traitements antifongiques permettent de soulager les symptômes et traitent cette pathologie en phase aiguë, cependant l'équilibre de la flore vaginale pourrait se faire à l'aide des probiotiques afin de prévenir les récurrences. La sage-femme étant le professionnel médical de santé de premier recours dans le suivi gynécologique de prévention, elle pourrait être amenée à prescrire d'avantage ces derniers. Elle peut prescrire des antifongiques locaux en cas de CVV tout au long de la vie des femmes y compris pendant la grossesse. Rappelons que les fluctuations hormonales de la grossesse favorisent le développement des mycoses et les récurrences. Elle peut également prodiguer tous les conseils hygiéno-diététiques afin de prévenir les récurrences. En effet, la piste des probiotiques semble prometteuse dans le domaine des dérèglements du microbiote vaginal et pourrait être un outil supplémentaire pour la profession si elle s'avérait efficace.

Pour l'instant, nous pouvons faire le constat d'une grande hétérogénéité au niveau méthodologique d'une étude à une autre. Il est possible qu'avec le nouveau statut des probiotiques il soit mis en place un consensus universel pour les études à venir. Ainsi les critères de sélections et les biais importants rencontrés jusqu'à présent seraient mieux encadrés et les résultats plus fiables. La réglementation actuelle continue cependant à manquer de clarté (23).

Étant donné que les études *in vivo* restent peu nombreuses il serait intéressant de voir à l'avenir plus d'études prospectives randomisées et contrôlées en double ou triple aveugle. Ainsi nous serions capables d'évaluer davantage la colonisation de la flore vaginale par les probiotiques et leurs effets sur les pathologies telle que les CVV. Nous pouvons également remarquer qu'une étude de cette revue (14) a été faite sur les femmes enceintes avec des résultats très encourageants. Aucune autre étude n'a été faite à notre connaissance sur le sujet des CVVR bien que ces femmes soient particulièrement concernées.

Le nombre insuffisant de sujets inclus entraîne un manque de puissance des études qui ne permettent pas toujours de statuer de manière significative sur l'efficacité des probiotiques. Une étude de grande envergure devrait être menée dans l'avenir pour pouvoir poser les hypothèses et y répondre de manière plus éclairée et fiable.

Conclusion

Cette revue systématique de la littérature nous permet de constater que des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'émettre des recommandations sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention des CVV.

Elle a également mis en lumière un nombre important d'études sur le sujet étant donné que le nombre a doublé durant les 10 dernières années. Toutefois, les études cliniques d'efficacité standardisée traitant spécifiquement de l'utilisation des probiotiques dans un but de prévention des mycoses à *Candida albicans* sont peu nombreuses. Il semblerait que les probiotiques autant que traitement adjuvant par rapport au traitement conventionnel pourraient augmenter le taux de guérison voire réduire les récurrences des CVV. Le degré de confiance des résultats reste néanmoins faible et les preuves en faveur de l'utilisation des probiotiques dans le cas de prévention de CVV sont insuffisantes de nos jours. En effet, l'absence de consensus général ne permet pas de conclure sur l'efficacité des probiotiques.

Compte tenu de la prévalence importante de cette pathologie il nous semble important d'améliorer la qualité des soins pour les femmes touchées. Nous pouvons espérer qu'avec l'avancement des moyens technologiques et la mise à jour réglementaire officielle des probiotiques en 2024, nous aurons de meilleures connaissances sur les effets préventifs et thérapeutiques de ces derniers.

Le rôle de la sage-femme est crucial pour conseiller, aviser et orienter les femmes sur le choix et l'utilisation de ces produits, ainsi que pour donner des informations nécessaires pouvant participer à la guérison des CVV et à la prévention de leurs récurrences. Nous pouvons nous interroger cependant sur les futurs droits de prescription des sages-femmes lorsque les probiotiques locaux vont passer du statut de dispositif médical en libre accès au statut de médicament sur prescription médicale ?

Bibliographie

1. Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, Wright JD. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG*. 2018 Feb 125(3):309-315. doi: 10.1111/1471-0528.14631. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28278350.
2. Ma B, Forney LJ, Ravel J. *Vaginal microbiome: rethinking health and disease*. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.
3. Denison HJ, Worswick J, Bond CM, Grimshaw JM, Mayhew A, Gnani Ramadoss S, Robertson C, Schaafsma ME, Watson MC. *Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush)*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 24;8(8):CD002845. doi: 10.1002/14651858.CD002845.pub3. PMID: 32845024; PMCID: PMC8095055.
4. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. *Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush)*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 10 ;1(1):CD009151. doi: 10.1002/14651858.CD009151.pub2. PMID: 35005777; PMCID: PMC8744138.
5. Boahen A, Than LTL, Loke YL, Chew SY. *The Antibiofilm Role of Biotics Family in Vaginal Fungal Infections*. *Front Microbiol*. 2022 May 26;13:787119. doi: 10.3389/fmicb.2022.787119. PMID: 35694318; PMCID: PMC9179178.
6. Shardell M, Gravitt PE, Burke AE, Ravel J, Brotman RM. *Association of Vaginal Microbiota With Signs and Symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause Across Reproductive Stages*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Aug 13;76(9):1542-1550. doi: 10.1093/gerona/glab120. PMID: 33903897; PMCID: PMC8361365.

7. Noyes N, Cho KC, Ravel J, Forney LJ, Abdo Z. *Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis*. PLoS One. 2018 Jan 24;13(1):e0191625. doi: 10.1371/journal.pone.0191625. PMID: 29364944; PMCID: PMC5783405.
8. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. *Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health*. Microb Cell Fact. 2020 Nov 7;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4. PMID: 33160356; PMCID: PMC7648308.
9. Conseil national de l'ordre des sages-femmes. Les compétences des sages-femmes - Disponible sur <https://www.ordre-sagesfemmes.fr/etre-sagefemme/competences/general/#:~:text=La%20sage%20Dfemme%20peut%20prendre,le%20retrait%20de%20l'implant.>
10. Décret n° 2022-326 du 5 mars 2022 relatif à la participation des sages-femmes au dépistage et au traitement des infections sexuellement transmissibles. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045300101>
11. Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, Miranda LS, Martins FS, Nicoli JR. *Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment*. Microbiology (Reading). 2016 ;162(7):1195-1207. doi: 10.1099/mic.0.000302. Epub 2016 May 5. PMID: 27154285.
12. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. J Low Genit Tract Dis. 2013 Jul;17(3):340-5. doi: 10.1097/LGT.0b013e318273e8cf. PMID: 23486072.

Article numéro 1

13. Zeng X, An R, Li H, Zhang Y. *Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with Clotrimazole plus probiotic Lacidophilin Vaginal Capsules: A prospective,*

real-world study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 6;102(1):e32664. doi: 10.1097/MD.00000000000032664. PMID: 36607885; PMCID: PMC9829293.

Article numéro 2

14. Ang XY, Chung FY, Lee BK, Azhar SNA, Sany S, Roslan NS, Ahmad N, Yusof SM, Abdullah N, Nik Ab Rahman NN, Abdul Wahid N, Deris ZZ, Oon CE, Wan Adnan WF, Liong MT. *Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Appl Microbiol*. 2022 Apr;132(4):3168-3180. doi: 10.1111/jam.15158. Epub 2021 Dec 26. PMID: 34022103.

Article numéro 3

15. Mollazadeh-Narestan Z, Yavarikia P, Homayouni-Rad A, Samadi Kafil H, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Gholizadeh P, Mirghafourvand M. *Comparing the Effect of Probiotic and Fluconazole on Treatment and Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis: a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial*. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022 Oct 5:1–11. doi: 10.1007/s12602-022-09997-3. Epub ahead of print. PMID: 36198994; PMCID: PMC9534588.

Article numéro 4

16. Oerlemans EFM, Bellen G, Claes I, Henkens T, Allonsius CN, Wittouck S, van den Broek MFL, Wuyts S, Kiekens F, Donders GGG, Lebeer S. *Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome*. *Sci Rep*. 2020 May 14;10(1):7976. doi: 10.1038/s41598-020-64705-x. PMID: 32409699; PMCID: PMC7224289.

Article numéro 5

17. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson PG. *Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection*. *BMC Infect*

Dis. 2015 Jul 3;15:255. doi: 10.1186/s12879-015-0971-3. PMID: 26137971; PMCID: PMC4489123.

Article numéro 6

18. Murina F, Vicariotto F, Di Francesco S. Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *New Microbiol.* 2018 Jul;41(3):220-224. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874389.

Article numéro 7

19. Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2015 Mar;7(1):38-44. doi: 10.1007/s12602-014-9176-0. PMID: 25362524.

Article numéro 8

20. De Seta F, Parazzini F, De Leo R, Banco R, Maso GP, De Santo D, Sartore A, Stabile G, Inglese S, Tonon M, Restaino S. *Lactobacillus plantarum* P17630 for preventing *Candida* vaginitis recurrence: a retrospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov;182:136-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.018. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25305660.
21. Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinésithérapie Rev.* 1 nov 2014
22. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev.* 1 janv 2015
23. Nouvelles normes harmonisées en vertu des Règlement DM et DMDIV : tout ce qu'il faut savoir sur la présomption de conformité. 2022. Disponible sur: <https://nexialist.fr/nouvelles-normesharmonisees-en-vertu-des-reglement-dm-et-dmdiv-tout-ce-quil-faut-savoir-sur-la-presomptionde-conformite/>

24. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. *Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract*. Dig Dis Sci. 1992 Jan;37(1):121-8. doi: 10.1007/BF01308354. PMID: 1728516.
25. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. *Temporal dynamics of the human vaginal microbiota*. Sci Transl Med. 2012 May 2;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605. PMID: 22553250; PMCID: PMC3722878.
26. 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 Oct;35(10):1701-8. doi: 10.1007/s10096-016-2715-8. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27393491; PMCID: PMC5035666.
27. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, De Martinis EC, Reid G. *Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14*. Lett Appl Microbiol. 2009 Mar;48(3):269-74. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19187507.
28. Reid G, Kim SO, Köhler GA. *Selecting, testing and understanding probiotic microorganisms*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006 Mar;46(2):149-57. doi: 10.1111/j.1574-695X.2005.00026.x. PMID: 16487295.
29. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F. *La candidose vulvovaginale : revue*. Journal mycology medical. 2017 fevrier. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523310000089>

30. Bastianelli C, Farris M, Bianchi P, Benagiano G. *The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jul;14(7):821-836. doi: 10.1080/17512433.2021.1917373. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33863265

31. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, Sung J, Ko G. *Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort*. *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e63514. doi: 10.1371/journal.pone.0063514. PMID: 23717441; PMCID: PMC3661536.

32. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*. Service Recommandations Professionnelles; 2000.

33. What's A Good Impact Factor (Ranking In 27 Categories) *Sci journal* 2022 9 février Disponible sur: <https://www.scijournal.org/articles/good-impact-factor>

34. Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED, Ravel J, Gravitt PE, Yeoman CJ, Brotman RM. *The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis*. *BJOG*. 2020 Jan;127(2):182-192. doi: 10.1111/1471-0528.15981. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31749298; PMCID: PMC6982399.

35. OMS. *Fiches modèles d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en dermatologie : Mycoses superficielles: Candidoses*, [Internet] Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2919f/5.3.html#Jh2919f.5.3>

36. Centre de référence des agents tératogènes (CRAT) *Fluconazole grossesse et allaitement* Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=496#:~:targetText=Traiter%20une%20femme%20enceinte,le%20terme%20de%20la%20grossesse.

37. Aguin TJ, Sobel JD. *Vulvovaginal candidiasis in pregnancy*. *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Jun;17(6):462. doi: 10.1007/s11908-015-0462-0. PMID: 25916994.

38. Roachford OSE, Alleyne AT, Nelson KE. Insights into the vaginal microbiome in a diverse group of women of African, Asian and European ancestries. *PeerJ*. 2022 Nov 29;10:e14449. doi: 10.7717/peerj.14449. PMID: 36518275; PMCID: PMC9744153

Annexe I : Classification de la flore vaginale normale selon le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)

Groupe I - La flore bactérienne de portage habituel (flore dominante) est spécifiquement adaptée à la cavité vaginale : elle est essentiellement constituée de lactobacilles (flore de Doderlein) de 1 à 4 espèces/femme. Classiquement observables à la coloration de Gram sous la forme de gros bacilles à Gram (+), certaines espèces ont une apparence de bacilles à Gram (+) plus fins voire coccoïdes en courtes chaînettes faisant penser à tort à des corynébactéries et des streptocoques.

Groupe II - La flore bactérienne issue de la flore digestive colonise souvent les voies génitales maternelles. Elle est observée chez 2 à 80% des femmes selon les bactéries impliquées. Elle est constituée de :

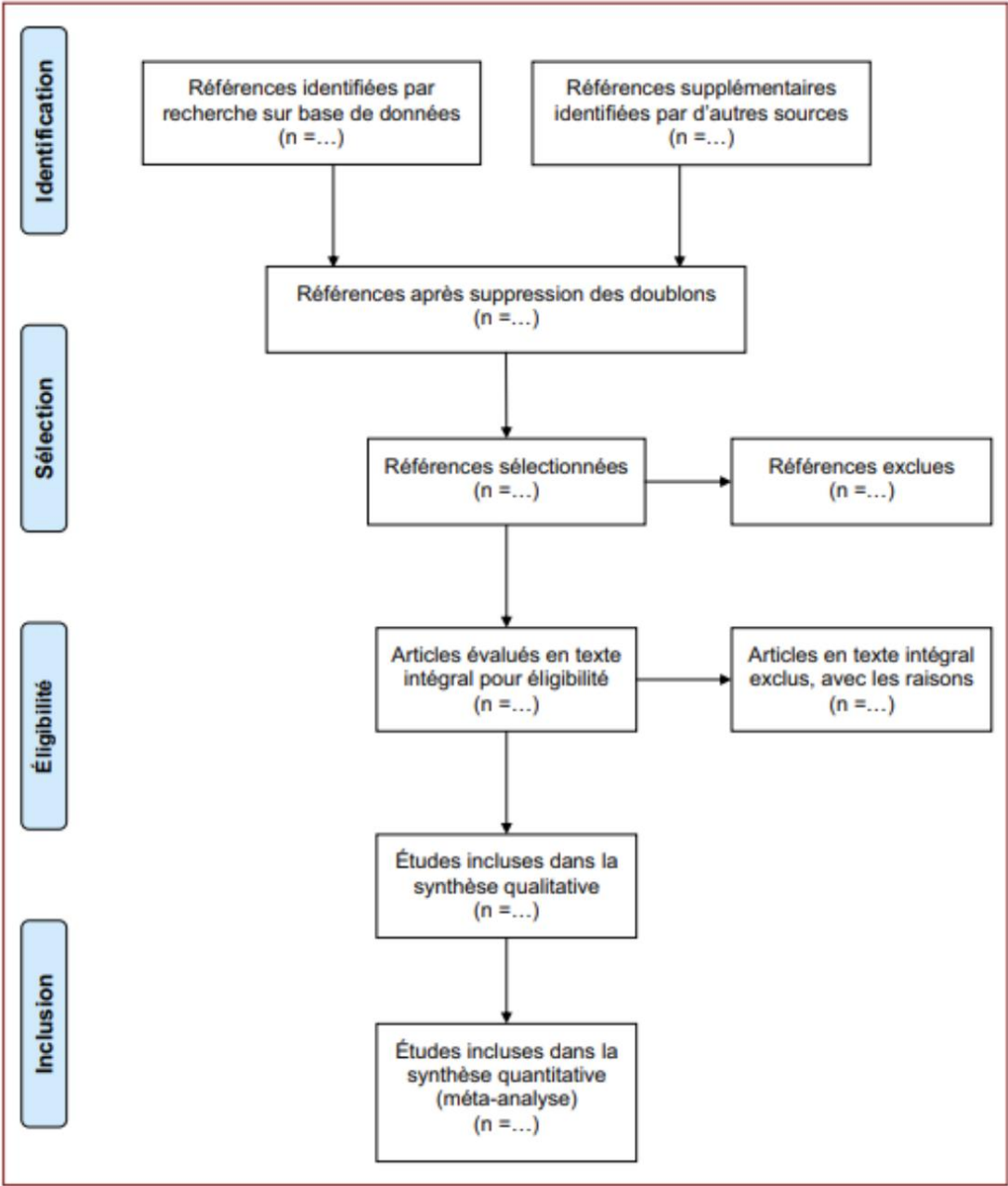
- *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus*
- Enterobactéries (*Escherichia coli* (+++)) mais aussi *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia* chez les patientes ayant reçu de multiples antibiothérapies ou ayant parfois été colonisées par des produits contaminés (dans ce cadre, il est exceptionnellement isolé *Pseudomonas* et *Acinetobacter*).
- *Staphylocoques coagulase* (+) et (-)
- Bactéries anaérobies (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Mobiluncus*).
- *Gardnerella vaginalis*
- *Atopobium vaginae*
- Mycoplasmes (en particulier *Mycoplasma hominis* et *M. genitalium*), *Ureaplasma urealyticum*, certains génogroupes de *Haemophilus* spécifiquement adaptés à la flore génitale.
- *Candida albicans*

Σ

Groupe III - Des hôtes usuels de la flore oropharyngée colonisent exceptionnellement la cavité vaginale. Elle est observée chez 0,1 à 2% des femmes selon les bactéries en cause. Toutes les bactéries oropharyngées peuvent être isolées de la cavité vaginale mais le plus souvent il s'agit de :

- ***Haemophilus Influenzae et parainfluenzae***
- ***Streptococcus pyogenes***,
- pneumocoques,
- méningocoques et autres *Neisseria* et *Branhamella*, *Capnocytophaga*.

Annexe II : Diagramme de flux PRISMA



Annexe III : Les tableaux récapitulatifs des études

Auteurs, titre, journal, IF :	Résultats :	Limites et biais :
<p>Étude numéro 1 (13): Xianling Zeng and al. "Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with Clotrimazole plus probiotic Lacidophilin Vaginal Capsules." publié dans <i>Medecine</i> en janvier 2023. IF (2022): 1.8 - NP2 Étude prospective en vie réelle <u>Groupe A</u> : sans traitements, flore saine <u>Groupe B</u> : clortimazole en ovule et probiotique local <i>L. acidophilus</i></p>	<p><u>Groupe B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2ème visite 46,67% des patientes sont guéries - 3ème visite 61,54% des patientes sont guéries - Dernière visite (j68-70): 3 cas de récurrences de CVV ont été constatées. - Au total, 72,73% des femmes sont sans symptômes avec une culture microbiologique négative au <i>Candida albicans</i>. - A la fin d'étude flore est plus riche en <i>L. crispatus</i> = ressemblance forte à la flore des femmes saines. 	<ul style="list-style-type: none"> - faible effectif (n=42) - absence de randomisation - absence d'examen par le médecin - méthode d'autocontrôle par les patientes = biais de subjectivité. - absence d'informations sur l'activité de la vie sexuelle - tous les moyens de contraception ont été inclus - absence d'analyse de l'efficacité du probiotique seul - différences significatives dans les caractéristiques entre les deux groupes
<p>Étude numéro 2 (14): X.-Y. Ang and al. "Lactobacilli reduce recurrences of vaginal candidiasis in pregnant women: a randomized, double blind, placebo-controlled study." publié dans le <i>Journal of applied Microbiology</i> en décembre 2021." FI (2021) : 4,5 - NP2 Étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo <u>Groupe A</u> : placebo <u>Groupe B</u> : probiotique oral <i>L. plantarum, L. helveticus, L. rhamnosus, L. paracacei, L. fermentuum, L. derueckii</i></p>	<p><u>Groupe B</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction de l'irritation (p=0,023), des pertes vaginales (p=0,011) et brûlures (p=0,046) à 1 mois. - Réduction de l'altération des activités quotidiennes (p=0,012 à 1 mois et p=0,026 à 2 mois). - Réduction du stress émotionnel et social à 2 mois. - Aucune différence significative entre les deux groupes sur l'impact sur la vie sexuelle. 	<ul style="list-style-type: none"> - faible effectif (n=78) - étude basée uniquement sur des critères et évaluations subjectifs - absence d'analyse microbiologique de la flore - questionnaire de l'étude non spécifique de la CVV
<p>Étude numéro 3 (15): Mollazadeh-Narestan Z and al. "Comparing the Effect of Probiotic and Fluconazole on Treatment and Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis: a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial." publiée en septembre 2022 dans <i>Probiotics and Antimicrobial Proteins</i>. IF (2022) :4,6 - NP2 Étude randomisée en triple aveugle contrôlé par placebo <u>Groupe A</u> : placebo <u>Groupe B</u> : fluconazole et probiotique par voie orale <i>L. acidophilus</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les deux groupes les pertes vaginales, l'érythème et œdème vulvaire ont diminuées significativement à j40. - A la dernière visite dans le groupe B le nombre de cultures négatives était plus élevé par rapport au groupe placebo ? (p=0,016) - Taux de satisfaction plus important dans le groupe B (p=0,020). - Absence de résultats significatifs des deux groupes concernant le prurit, brûlure, dysurie. - Absence de différence significative entre les deux groupes à l'examen clinique. 	<ul style="list-style-type: none"> - faible effectif (n=69) - absence d'étude sur l'association du fluconazole avec les probiotiques. - absence d'informations sur l'activité de la vie sexuelle, les moyens de contraception des femmes de l'étude ainsi que leur consommation de tabac - étude non spécifique aux <i>Candida albicans</i> (58%) - CVVR exclues de l'étude

Annexe III : Les tableaux récapitulatifs des études

Auteurs, titre, journal, IF :	Résultats :	Limites et biais :
<p>Étude numéro 4 (16) Eline F. M. Oerlemans and al. "Impact of a Lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidiasis and the vaginal microbiome" publié dans <i>Scientific reports</i> en 2020. FI (2021) : 4,9 - NP4 Étude clinique prospective <u>Groupe A</u> : gel vaginal probiotique et fluconazole oralement <u>Groupe B</u> : gel vaginal probiotique <i>L. pentosus</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. rhamnosus</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Entre la première et la dernière visite dans le groupe A la quantité de lactobacilles a diminué. Dans le groupe B elle est restée stable. Le Fluconazole semble réduire le nombre de lactobacilles et ainsi altère la flore. - 15 femmes sur 19 ont une quantité de lactobacilles plus nombreux en fin d'étude qu'au début. <i>In vitro</i> les trois souches étudiées ont montré un effet contre <i>Candida albicans</i> cependant les résultats sont moins concluants <i>in vivo</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - faible effectif(n=19) - absence de randomisation - absence d'informations sur la population recrutée (âge et mode de vie) - pas de critères d'inclusion et d'exclusion
<p>Étude numéro 5 (17) Sonal Pendharkar and al. "Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection." publiée dans <i>BMC Infection Diseases</i> en 2015. IF (2022) : 3,01 - NP2 Étude pilote de phase II <u>Groupe A</u> : fluconazole oral et probiotique vaginal <u>Groupe B</u> : fluconazole oral <i>L. rhamnosus</i> et <i>L. gasseri</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il est difficile de maintenir une colonisation durable par les lactobacilles. - La concentration du probiotique ne joue pas significativement sur la colonisation. - EcoVag® améliore la prolifération des lactobacilles endogènes. - La colonisation est meilleure après un traitement antibiotique par rapport au traitement antifongique. 	<ul style="list-style-type: none"> - faible effectif (n=19) - étude non spécifique aux CVV - absence de randomisation
<p>Étude numéro 6 (18) Murina F, and al. "Thymol, eugenol and lactobacilli in a medical device for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis." publiée dans <i>New Microbiologica</i> en avril 2018. IF (2023): 2,5 - NP4 Étude pilote de phase II Groupe CVV Groupe CVVR Groupe BV Utilisation du gel vaginal probiotique. <i>Lactobacillus fermentum</i> et <i>Lactobacillus plantarum</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - 60% des CVV ont nécessité un deuxième traitement. - La flore est revenue normale dans 62,5 % des cas avec CVV et 100,0 % avec une CVVR. - 83,9% des CVV et 63,0% avec CVVR ont eu un examen clinique avec résolution complète. - Aucune réponse au traitement 7,9% avec VVC et 11,1 % avec CVVR. - L'évaluation par les patientes était positive à 85% avec VVC et 70,3% avec CVVR. 	<ul style="list-style-type: none"> - petit effectif (n=88) - absence de randomisation (étude ouverte) - aucun groupe témoin de comparaison

Annexe III : Les tableaux récapitulatifs des études

Auteurs, titre, journal, IF :	Résultats :	Limites et biais :
<p>Étude numéro 7 (19) Stefan Miladinov Kovachev and al</p> <p>"Local Probiotic Therapy for Vaginal <i>Candida albicans</i> Infections" publiée en novembre 2014 dans <i>Probiotics and Antimicrobial Proteins</i> .</p> <p>IF (2021) : 5,3 - NP4</p> <p>Étude monocentrique randomisée ouverte</p> <p><u>Groupe A</u> : fluconazole oral et fenticonazole en ovule.</p> <p><u>Groupe B</u> : fluconazole, fenticonazole et probiotique local.</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>L.rhamnosus</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> et <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance du <i>C.albicans</i> au traitement chez 30% des patients dans le groupe A. - Dans le groupe A les plaintes ont persisté après l'administration du traitement dans 79,7% (n=165) - Les plaintes cliniques se sont améliorées de 15,38 % dans ce groupe et lors de l'examen clinique 94,44% ont vu une amélioration au niveau des pertes vaginales. - Les plaintes cliniques dans le groupe B ont diminué à 31,1% (n=65) et l'efficacité microbiologique s'est améliorée de 93,7% (n=193) à 95,2% (n=198). <p>L'application locale de probiotiques après administration d'azolés augmenterait l'efficacité du traitement et pourrait prévenir les rechutes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - association de deux traitements antifongiques - manque d'information sur la vie sexuelle et les méthodes de contraceptive en cours - association d'une souche non-lactobacille : <i>Streptococcus thermophilus</i>. - temps de suivi court ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du traitement durablement dans le temps.

Annexe III : Les tableaux récapitulatifs des études

<p>Étude numéro 8 (20)</p> <p>F. De Seta and al.</p> <p><i>"Lactobacillus plantarum P17630 for preventing Candida vaginitis recurrence : a retrospective comparative study"</i> publié dans <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> en 2014. Italie</p> <p>IF (2021) : 2,83 - NP2</p> <p>Étude comparative rétrospective contrôlée par placebo</p> <p><u>Groupe A</u>: clotrimazole crème et le lubrifiant à la glycerine (placebo)</p> <p><u>Groupe B</u> : clotrimazole crème et probiotique local.</p> <p><i>Lactobacillus plantarum</i></p>	<ul style="list-style-type: none">- Aucune différence significative dans les deux groupes entre la première et deuxième visite.- Aucune différence à la troisième visite au niveau du nombre de lactobacilles dans le groupe A (qui n'a pas bénéficié du traitement probiotique).- Dans le groupe B à la troisième visite le nombre de lactobacilles a doublé (80% versus 40%, $p < 0,001$) ainsi qu'une amélioration subjective significative de l'inconfort/brûlures/démangeaisons ($p < 0,03$).- A la fin de l'étude 90% des femmes dans le groupe B contre 67,5% dans le groupe A ont constaté une disparition du prurit ($p < 0,03$). <p>Le taux de guérison dans les deux groupes est comparable.</p>	<ul style="list-style-type: none">- faible effectif (n=80)- absence de randomisation- exclusion des CVVR
--	--	--

Annexe III : Les tableaux récapitulatifs des études