

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 30 novembre 2017 à Poitiers
par **Clarisse GUERY**

Intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des
vulvovaginites récidivantes : une revue systématique de la littérature

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Membres : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT

Madame le Docteur Marion ALBOUY-LLATY

Monsieur le Docteur Pascal VILLEMONTAIX

Madame le Docteur Annabelle CLEMENT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Annabelle CLEMENT



Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Mâtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Mâtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Mâtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

À Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de l'attention que vous avez portée à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

À Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

À Madame le Docteur Marion ALBOUY-LLATY,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde et respectueuse considération.

À Monsieur le Docteur Pascal VILLEMONTAIX,

Pour m'avoir fait le plaisir de participer à ce jury. Soyez assuré de mon respect et ma gratitude.

À Madame le Docteur Annabelle CLEMENT,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton soutien et tes conseils tout au long de cette préparation.

À tous les membres du DMG,

Merci pour leur investissement et leur enseignement de qualité.

À mes parents,

Merci de m'avoir donné la possibilité de faire ces études. Merci pour vos encouragements et votre soutien. Grâce à vous j'exerce le métier que j'aime.

À mes sœurs,

Merci de m'avoir supportée et encouragée durant toutes ces années. Merci pour vos relectures attentives !

À tous les autres membres de ma famille,

À ma belle-famille,

À Eva,

Du bist die Beste ! Merci pour ton aide précieuse et ton soutien tout au long de ce travail. Merci pour ta fidèle et solide amitié qui persiste malgré la distance, et surtout de m'avoir permis d'être là le 20 août 2016....

À tous les médecins qui m'ont transmis leur savoir et leur passion,

Dr Jacky LIAIGRE, Dr Jean-Louis JARRY, Dr Bénédicte REMBEAU, Dr Xavier DUPOIRON, Dr Valérie REVEAU, Drs Bénédicte et Alexandre KARABETSOS, Dr Isabelle GABORIAU.

À tous mes amis, pour tous les bons moments passés ensemble !

À Guillaume,

Merci pour ta patience ces dernières semaines, ton écoute et ton soutien dans les moments de doute. Merci pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour, tous ces merveilleux moments partagés et ceux à venir...

Table des matières

Table des matières	6
I. INTRODUCTION.....	8
II. PROBLÉMATIQUE.....	10
III. GÉNÉRALITÉS	12
III.1. État des lieux.....	13
III.1.1. Définition, étiologie	13
III.1.2. Diagnostics différentiels	14
III.2. La flore vaginale.....	15
III.2.1. Composition de la flore.....	15
III.2.2. Mécanismes de défense	17
III.2.3. Variations et modifications de la flore	18
III.2.4. Modification de la flore dans le cadre de la vulvovaginite infectieuse	19
III.3. Facteurs de risque de vulvovaginite.....	19
III.4. Méthodes diagnostiques	20
III.4.1. Candidose vulvo-vaginale	20
III.4.2. Vaginose bactérienne	21
III.5. Traitements existants.....	22
III.5.1. Candidose vulvo-vaginale	22
III.5.2. Vaginose bactérienne	23
III.6. Médecines alternatives et complémentaires, probiotiques.....	23
III.6.1. Historique.....	23
III.6.2. Nomenclature et réglementation.....	24
III.6.3. Mécanismes d'action et utilisation	29
III.6.4. Effets indésirables.....	30
IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	32
IV.1. Définition de la question de recherche.....	33
IV.2. Critères de sélection des études.....	33
IV.3. Stratégie de recherche.....	34
IV.3.1. Pubmed.....	34
IV.3.2. Cochrane Library	35
IV.3.3. Clinical Trials	35
IV.4. Sélection des études	35
IV.5. Recueil de données.....	36

IV.6. Analyse des articles.....	36
V. RÉSULTATS	38
V.1. Sélection des études.....	39
V.2. Tableaux de synthèse des articles.....	41
V.3. Lieu de réalisation des études.....	53
V.4. Qualité des articles et niveau de preuve	53
V.5. Critères diagnostiques de la vulvovaginite récurrente	53
V.6. Probiotiques utilisés dans les études.....	54
V.7. Effets secondaires rapportés.....	55
V.8. Intérêt des probiotiques.....	55
VI. DISCUSSION.....	57
VI.1. Points forts et limites de l'étude.....	58
VI.1.1. Originalité et exhaustivité	58
VI.1.2. Nombre d'articles insuffisant.....	58
VI.1.3. Absence de recrutement en soins de premier recours	59
VI.1.4. Qualité des études.....	59
VI.1.5. Réalisation de la revue	60
VI.2. Concernant la vulvovaginite candidosique récurrente	60
VI.3. Concernant la vaginose bactérienne récurrente	63
VI.4. Concernant les modalités diagnostiques de la vulvovaginite.....	64
VI.5. Synthèse et application en pratique.....	65
VII. CONCLUSION	67
Abréviations.....	69
Annexes.....	70
Annexe I : Antifongiques locaux pouvant être utilisés dans le traitement de la candidose vulvovaginale aiguë en France	70
Annexe II : Grille CONSORT	71
Annexe III : Grille STROBE.....	73
Annexe IV : Grille SPIRIT	75
Annexe V : Grade des recommandations.....	78
Bibliographie.....	79
Résumé et mots clés	84
SERMENT	85

I. INTRODUCTION

La vulvovaginite est un motif fréquent de consultation en médecine générale. Elle serait responsable de plus de 10 millions de consultations chaque année (1). Elle pose notamment problème lorsqu'elle devient récurrente ou chronique. C'est un problème de santé publique, ayant un impact économique, et qui est très mal vécu par les patientes (2). Une enquête publiée en 2013 évaluait la qualité de vie de femmes présentant une infection vaginale récidivante. Parmi les femmes interrogées, 50,7% rapportaient des problèmes d'anxiété et de dépression, contre 20% dans la population générale (2). La vulvovaginite chronique entraîne des douleurs, un embarras, une altération de l'estime de soi, des performances professionnelles mais aussi des relations affectives et sexuelles (3). L'idée de travailler sur ce sujet m'est venue pendant mon internat. J'ai rencontré très fréquemment cette situation pendant mon stage de gynécologie obstétrique au Centre Hospitalier Nord Deux-Sèvres, mais aussi en ambulatoire. Le médecin généraliste prend en charge ce trouble gynécologique, dans le cadre de sa fonction de premier recours. Les traitements proposés sont souvent inefficaces et il est difficile d'apporter une solution à ces patientes. J'ai constaté qu'elles ne se sentaient pas écoutées et parfois abandonnées par le corps médical. Devant la pauvreté des résultats obtenus, ces femmes se tournent vers des médecines alternatives (4). On a observé ces dernières années un intérêt grandissant pour les probiotiques (4).

II. PROBLÉMATIQUE

La vulvovaginite récidivante est une pathologie pour laquelle le traitement conventionnel est souvent inefficace. L'utilisation des probiotiques est aujourd'hui très répandue et pourrait présenter une alternative intéressante dans les cas récalcitrants. Cependant nous ne disposons pas de recommandations sur leur utilisation, le schéma, et la voie d'administration. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de l'utilisation des probiotiques en prévention et/ou traitement de la vulvovaginite récidivante grâce à une revue systématique de la littérature.

III. GÉNÉRALITÉS

III.1. État des lieux

III.1.1. Définition, étiologie

La vulvovaginite est une inflammation de la vulve et du vagin, qui peut associer plusieurs symptômes tels que la leucorrhée, le prurit, la douleur, la dysurie et la dyspareunie (5).

Les causes de vulvovaginites sont principalement infectieuses, aux environs de deux tiers (1). Au sein de ces vulvovaginites infectieuses, on peut distinguer trois grandes origines :

- L'infection à Candida,
- Le déséquilibre polybactérien avec prolifération, également nommé vaginose bactérienne,
- L'infection parasitaire à Trichomonas.

La trichomonose est considérée comme une infection sexuellement transmissible (IST). Nous avons choisi pour ce travail de nous intéresser à la vulvovaginite candidosique et à la vaginose bactérienne uniquement.

La prévalence nationale reste difficile à estimer, car elle varie selon la localisation et les populations étudiées (3,6). Les études épidémiologiques sont compliquées à mener en raison de la présence de nombreux traitements en vente libre concernant cette pathologie. Les symptômes étant peu spécifiques, l'auto-diagnostic est peu fiable. Les femmes consultent souvent après avoir essayé un ou plusieurs traitements, parfois très coûteux. En 2002 a été réalisée une étude de cohorte de 95 femmes pensant être atteintes de candidose vulvo-vaginale et sur le point d'acheter un antifongique en vente libre. Seulement 34% avaient réellement une candidose vulvo-vaginale, 20% avaient une autre infection associée (7).

On estime que la candidose vulvo-vaginale affecte 75% des femmes en âge de procréer au cours de leur vie. Parmi elles, 5 à 8% présenteront une forme récurrente. La récurrence est définie par 4 épisodes ou plus symptomatiques par an (7). Un sondage en ligne réalisé en 2011 dans 6 pays auprès de 6000 femmes sur la candidose vulvo-vaginale récurrente montrait une prévalence auto-déclarée de 9% (8). La prévalence de la vaginose bactérienne serait de 10 à 30% dans les pays développés, avec un taux de récurrence de 50% dans les 12 mois qui suivent un traitement (9).

III.1.2. Diagnostics différentiels

Une étude de Fleury réalisée en 1981 sur plus de 20 000 femmes (10) présentant des leucorrhées considérées comme non physiologiques a mis en évidence qu'un tiers des étiologies était autre que celles vues précédemment. Les diagnostics différentiels que l'on peut mettre en évidence sont :

- Cervicite infectieuse : gonocoque, chlamydia, herpes virus,
- Vulvovaginite d'irritation ou allergique : savons et déodorants vaginaux, bains moussants, spermicides, serviettes hygiéniques et protèges slips,
- Iatrogène : corps étranger (tampon vaginal, pessaire, cape cervicale, éponge vaginale),
- Vaginite atrophique : elle est liée à un état hypoestrogénique, le plus souvent causé par la ménopause ou une lactation prolongée,
- Dermatoses : psoriasis, dermatite atopique, lichen chronique, lichen scléreux et atrophique, dermatite séborrhéique,
- Leucorrhée physiologique : caractère visqueux, non homogène, couleur nuageuse. Son volume augmente en milieu de cycle menstruel et jusqu'aux menstruations suivantes,
- Autres : vaginite cytolytique, vaginite desquamative inflammatoire, vaginite psychosomatique.

Une étude multicentrique prospective publiée en 2011, réalisée en France, a évalué la répartition des différentes étiologies de vulvovaginite. Cent soixante-neuf femmes présentant des symptômes évocateurs ont été sélectionnées. L'âge moyen était de 33,7 ans. Les résultats montraient une proportion d'étiologie non infectieuse d'environ 30%. Cette étude montrait également que parmi les causes infectieuses, les étiologies mixtes étaient fréquentes (37,3%) (11).

III.2. La flore vaginale

III.2.1. Composition de la flore

La flore vaginale est composée d'un milieu liquide (eau, substances d'origine plasmatique, glaire cervicale), et d'éléments solides comportant des cellules vaginales, des leucocytes et des bactéries (12). On dénombre entre 10^5 et 10^8 bactéries par gramme de sécrétion vaginale. Cette flore commensale est constituée de micro-organismes formant un biofilm protecteur tapissant la muqueuse, et qui évolue tout au long de la vie. Celui-ci est composé majoritairement de lactobacilles (bactéries à Gram positif, de sensibilité variable à l'oxygène), environ 95%. Les lactobacilles ont été découverts pour la première fois par un gynécologue allemand en 1892, Albert Doderlein. Ce n'est qu'à partir de 1960 que l'on a commencé à différencier les différentes espèces et déterminer celles qui prédominent (13).

Le genre lactobacille comprend environ 130 espèces, dont une vingtaine est retrouvée dans la flore vaginale. Dans chaque microbiote une ou deux espèces prédominent. Celles que l'on retrouve le plus fréquemment sont le lactobacillus (LB) crispatus, lactobacillus gasseri, lactobacillus iners et lactobacillus jensenii (13). Le tableau 1 montre la répartition d'espèces de lactobacilles réalisée dans 3 études de prélèvements vaginaux.

Tableau 1 : Différentes espèces de lactobacilles isolées au niveau de la flore vaginale (13)

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

À ces lactobacilles s'ajoutent d'autres espèces, qui peuvent être issues de la flore oro-pharyngée ou de la flore digestive. On peut ainsi retrouver des bactéries facultatives ou strictement anaérobies, telles que *Atopobium vaginae*, *Corynebacterium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Gardnerella vaginalis*.

Une étude publiée en 2005 a montré des différences de composition pour chaque microbiote vaginal. Si la plupart est dominée par l'espèce lactobacille, d'autres sont mixtes ou majoritairement composés par des organismes strictement anaérobies (14). On observe donc des variations qualitatives et quantitatives. Certains microbiotes sont pauvres en lactobacilles et présents chez des femmes en bonne santé. L'ensemble de ces éléments tapisse le vagin, la vulve ainsi que l'exocol. Chaque femme possède une flore vaginale unique.

III.2.2. Mécanismes de défense

La flore vaginale a pour principal rôle de défendre l'hôte contre l'agression de micro-organismes pathogènes et le maintien d'un environnement sain. Pour cela les lactobacilles peuvent utiliser plusieurs mécanismes (15,16):

1. Conversion du glycogène produit par les cellules épithéliales vaginales en acide lactique. Cela permet de maintenir un pH entre 3.8 et 4.5. Cet environnement acide est reconnu comme un important mécanisme de défense contre la prolifération de germes pathogènes.

2. Production de peroxyde d'hydrogène, toxique par un effet oxydatif. Cela permet l'inhibition de la croissance des germes pathogènes anaérobies.

3. Production de bactériocines qui se fixent sur la membrane cytoplasmique des bactéries, provoquant ainsi une formation de pores et un effet bactéricide.

4. Métabolisation de nutriments nécessaires au pathogène, exerçant un effet d'inhibition compétitive avec celui-ci, ralentissant ainsi sa croissance.

5. Adhésion à la surface de la muqueuse vaginale en se liant avec la fibronectine (glycoprotéine qui renforce cet effet), créant un biofilm protecteur, un effet barrière et limitant l'adhésion du pathogène.

6. Réalisation d'un phénomène de co-agrégation entre les lactobacilles et les pathogènes, inhibant leur expansion, empêchant leur adhésion à la paroi vaginale.

7. Production de biosurfactants qui inhibent l'adhésion de certains germes pathogènes.

8. Rôle de première ligne de défense immunitaire en stimulant l'activation des macrophages.

Chaque espèce de lactobacilles a des propriétés différentes. Cela peut expliquer que certaines femmes se défendent moins bien contre les pathogènes selon la composition de leur flore.

III.2.3. Variations et modifications de la flore

L'acquisition du microbiote vaginal survient peu de temps après la naissance, sous l'influence des bactéries environnementales et de la flore vaginale maternelle en cas de naissance par voie naturelle. Il évolue tout au long de la vie et on peut observer des variations, liées à l'âge, aux menstruations, au taux d'œstrogène, à la ménopause, mais aussi liées à des facteurs environnementaux : hygiène, tabac, contraception, médicaments, pratiques sexuelles (17).

Le pH augmente en période de menstruations, en période d'ovulation, pendant l'enfance, la ménopause et dans toutes les situations associées à un hypoestrogénisme. Une étude publiée en 2011 a également montré que des variations pouvaient être observées selon l'origine ethnique. Des prélèvements de 396 femmes asymptomatiques analysés ont montré que le pH était plus élevé chez les femmes noires et hispaniques (entre 4.7 et 5), que chez les femmes blanches et asiatiques (entre 4.2 et 4.4) (18).

La ménopause est également une période où la flore est soumise à des modifications. En effet des études menées sur la composition bactérienne de la flore vaginale de femmes ménopausées ont montré une décroissance du taux de glycogène (liée à l'atrophie de l'épithélium) et une diminution du nombre de lactobacilles. La diversité bactérienne quant à elle peut être plus ou moins altérée. Ces perturbations sont probablement liées aux modifications hormonales. En effet, dans une étude publiée en 2002, sur 921 femmes ménopausées, 44.1% des patientes n'ayant pas de thérapie hormonale substitutive n'avaient pas de lactobacilles, contre 6.9% des femmes ayant une thérapie (19).

La flore vaginale est soumise à de nombreuses variations tout au long de la vie, évoluant en fonction de chaque femme et de son environnement. L'influence génétique est mal connue. Elle est à évaluer.

III.2.4. Modification de la flore dans le cadre de la vulvovaginite infectieuse

Lorsqu'une femme présente une vulvovaginite, plusieurs modifications de la flore peuvent être observées.

Dans la vaginite candidosique, la flore est colonisée par une levure du genre *Candida*. Dans la majorité des cas il s'agit de l'espèce *Candida albicans*, mais on identifie parfois d'autres espèces : *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*. Le *Candida albicans* est un micro-organisme retrouvé à l'état commensal chez environ 20% des femmes en bonne santé. Il peut devenir pathogène en présence de facteurs favorisants. Cela rend la culture peu interprétable en clinique, étant donnée la positivité fréquente du *Candida albicans* chez une femme asymptomatique (20).

Au cours de la vaginose bactérienne, la concentration de germes dans le milieu vaginal augmente de 10^9 à 10^{12} bactéries par gramme de sécrétion vaginale. Le nombre de lactobacilles diminue, tandis que celui des bactéries pathogènes augmente. On retrouve une prolifération de *Gardnerella vaginalis*, ainsi que d'autres bactéries anaérobies (*Prevotella*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp, *Atopobium vaginae* et *Leptotrichia* principalement). Comme pour la candidose, *Gardnerella vaginalis* peut être retrouvé dans la flore vaginale commensale des femmes saines (21,22).

III.3. Facteurs de risque de vulvovaginite

Les facteurs de risque de vulvovaginite sont très divers (6,23,24) :

- pathologies chroniques : diabète non insulino-dépendant non contrôlé, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), immunodépression,
- médicaments : utilisation d'antibiotiques, de corticostéroïdes, traitement hormonal substitutif de la ménopause (spécifique de la vaginite à candida),

- pratiques sexuelles spécifiques : sexe oro-génital, périodicité des rapports sexuels, homosexualité,
- méthode de contraception : contraception orale avec un haut taux d'œstrogènes (spécifique de la vaginite à candida), utilisation de dispositif intra-utérin, spermicides, diaphragme,
- grossesse,
- facteurs comportementaux : port de sous-vêtements synthétiques serrés, utilisation de produits d'hygiène irritants, réalisation de douches vaginales, corps étranger intra-vaginal, tabac (spécifique de la vaginose bactérienne), stress chronique,
- facteurs génétiques : ethnie (femmes noires), histoire familiale.

Cependant la majorité des femmes présentant une vulvovaginite récurrente ne présente aucun facteur de risque identifiable (25).

III.4. Méthodes diagnostiques

Plusieurs examens sont à notre disposition pour établir un diagnostic lorsqu'une patiente présente une vulvovaginite.

III.4.1. Candidose vulvo-vaginale

- Examen direct à l'état frais au microscope : examen du prélèvement vaginal avec du sérum physiologique et ajout d'une solution d'hydroxyde de potassium. Cet examen permet un diagnostic rapide avec la visualisation de levures sous forme ovalaire ou arrondie, les blastospores. On peut aussi voir des filaments mycéliens, ce qui oriente vers les espèces capables d'en produire (Candida Glabrata n'en produit pas) (26).

- Examen du prélèvement après coloration MGG (May-Grünwald-Giemsa) ou coloration de Gram : on retrouve là aussi la présence de levures et de filaments. Cet examen permet de mener une étude cytologique, qui peut retrouver une élévation des leucocytes. Le frottis permet également la mesure du pH vaginal. Cependant les

résultats peuvent être faussés avec la présence de sang, de sperme ou la réalisation de douches vaginales (22).

- Mise en culture : généralement non nécessaire, elle peut être utilisée pour les cas récidivants ou récalcitrants. Cependant l'espèce *Candida Albicans* pouvant être isolée chez une femme asymptomatique, sa mise en évidence est à considérer avec prudence (27).

III.4.2. Vaginose bactérienne

Il existe actuellement deux méthodes pour diagnostiquer une vaginose :

- Le diagnostic clinique selon les critères d'Amsel. 3 critères sur 4 doivent être présents (28) :

- sécrétions grisâtres, homogènes, adhérentes à la paroi vaginale,
- pH vaginal > 4,5,
- odeur caractéristique de poisson après ajout d'hydroxyde de potassium à l'examen direct à l'état frais (sniff test),
- présence de clue cells (cellules épithéliales vaginales couvertes de bactéries) à l'examen microscopique à l'état frais (Au moins 20%).

Cette méthode est aujourd'hui peu utilisée en raison du caractère inconstant et subjectif de la présence de clue cells.

- Le score de Nugent par la coloration de gram (28) :

- score de 0 à 3 : flore normale, à prédominance de lactobacilles,
- score de 4 à 6 : flore intermédiaire,
- score de 7 à 10 : vaginose bactérienne, absence de lactobacilles, flore anaérobie abondante et polymorphe.

- La mise en culture : Étant donné la diversité des espèces bactériennes que l'on peut rencontrer dans la vaginose, la culture n'est pas recommandée pour le diagnostic.

III.5. Traitements existants

III.5.1. Candidose vulvo-vaginale

Aujourd'hui l'utilisation d'antifongiques est la référence pour le traitement des candidoses vaginales. Parmi eux ce sont les dérivés azolés qui sont utilisés dans cette indication. Ils altèrent la synthèse d'ergostérol, qui est un composant majeur de la membrane cellulaire du Candida (29).

Le traitement de première intention de la vulvovaginite aiguë à Candida est local. Le schéma recommandé est l'administration d'un ovule vaginal à libération prolongée ou d'un ovule par jour pendant trois jours (30,31). De nombreuses molécules sont disponibles, sur prescription ou en vente libre. La liste de ceux qui sont recommandés dans cette pathologie est présentée en Annexe 1. Si une vulvite est associée, on préconisera l'utilisation d'un savon au pH alcalin et l'application d'un antifongique sous forme de crème pendant 1 à 2 semaines (jusqu'à guérison). Les antifongiques locaux sont bien tolérés. Il est possible d'observer une majoration du prurit et des brûlures en début de traitement, lié à la lyse du Candida. L'utilisation d'un traitement oral est réservée aux épisodes symptomatiques sévères. On utilise le Fluconazole en dose unique (150 mg). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des nausées, des douleurs abdominales et des céphalées (31).

Dans le cas de la candidose récidivante deux options thérapeutiques ressortent des différentes recommandations :

1. Utilisation des traitements locaux : prolongation des traitements pour une durée de 7 à 14 jours, ou prise d'un ovule à libération prolongée une fois par mois pendant 6 mois (31).

2. Thérapie suppressive avec un traitement oral : plusieurs études ont montré qu'un contrôle efficace peut être obtenu avec une thérapie suppressive et d'entretien par Fluconazole (3 doses de 150 mg de Fluconazole oral à 72 heures d'intervalle, puis

150 mg hebdomadaire pendant 6 mois). Cependant la récurrence est d'environ 50% à l'arrêt du traitement, et le Fluconazole ne possède pas l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) dans cette indication (32).

III.5.2. Vaginose bactérienne

Le traitement de référence pour la vaginose bactérienne est le Métronidazole. La prise en charge de l'épisode aigu s'effectue avec une dose unique de 2g, ou 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours (33). Des schémas existent avec du Métronidazole ou de la Clindamycine en application locale, mais ne sont pas utilisés en France.

Une étude de 2006 a montré une diminution des récurrences avec une application locale de métronidazole deux fois par semaine pendant 16 semaines, mais avec 50% de récurrence dans les 3 mois après l'arrêt du traitement (31).

III.6. Médecines alternatives et complémentaires, probiotiques

Devant l'absence de traitement durablement efficace, les patientes présentant des infections récidivantes se tournent de plus en plus vers des médecines alternatives et complémentaires. On remarque un intérêt grandissant pour les probiotiques ces dernières années, dont la découverte remonte à des décennies.

III.6.1. Historique

Dans l'ancien testament, Abraham attribuait sa longévité à la consommation de « lait aigre » (lait fermenté naturellement) (34). En 1899, Henri Tissier, un pédiatre français, remarquait une importante quantité de bactéries bifides présentes dans les selles d'enfant ne souffrant pas de diarrhée. C'est en 1907 que le biologiste russe Elie Metchnikoff, professeur à l'institut Pasteur, a supposé que les bactéries lactiques apportaient des bénéfices pour la santé. Il pensait que la longévité observée dans les populations d'Europe de l'Est était liée à une importante consommation de lait

fermenté. Il y avait découvert la présence d'une bactérie qui produisait de l'acide lactique, qu'il a nommée « bacille bulgare » (34).

En 1917, Alfred Nissle, professeur allemand, découvre une souche non pathogène d'E.Coli présente dans le tube digestif d'individus en bonne santé en pleine épidémie de shigellose. C'est le premier probiotique découvert n'étant pas une bactérie lactique. Le terme « probiotique » a été utilisé pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell. Ils élargissent sa définition en parlant de substance produite par un micro-organisme stimulant la croissance des autres organismes. En 1989, Roy Fuller émet l'idée que les probiotiques ont un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant l'équilibre de sa microflore (35).

Une définition du probiotique a été adoptée en 2001 par la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : *micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité adéquate, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte, au-delà des effets nutritionnels traditionnels* (34). A cette définition s'est ensuite ajoutée celle d'un prébiotique : *ingrédient alimentaire résistant à la digestion, qui apporte un changement de composition et/ou d'activité de la flore gastro intestinale, avec pour conséquences un bénéfice pour la santé de l'hôte*. Cette notion reste encore floue car si l'on s'en tient à la définition stricte, les substances pouvant être considérées comme prébiotiques sont nombreuses (35).

III.6.2. Nomenclature et réglementation

Les probiotiques peuvent être de plusieurs natures :

- bifidobactéries et bactéries lactiques : ces formes auraient une action bénéfique sur la santé.
- levures et certaines autres bactéries : souches appartenant aux streptocoques, entérocoques, bactéries gram négatif, ou levures du genre

saccharomyces. Elles sont moins utilisées en pratique clinique en raison de leurs effets secondaires potentiels (36).

Leur identification répond à des critères précis. A chaque probiotique correspond un genre, une espèce et une souche (37). Par exemple :

- Genre : Lactobacillus
- Espèce : Rhamnosus
- Souche : GG

C'est la souche qui détermine les propriétés du probiotique. Cependant il n'y a pas de réglementation concernant le nom commercial. Cela peut rendre difficile l'identification des souches réellement présentes dans un produit. Pour obtenir l'appellation probiotique, des recommandations ont été émises par l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) en 2005 (37). Le micro-organisme utilisé doit :

- être vivant et le rester jusqu'à la date de péremption indiquée,
- résister à l'acidité gastrique, aux sels biliaires, pour parvenir intact dans le milieu intestinal,
- être en quantité suffisante pour induire un effet : cette quantité varie selon les souches, de 10^9 à 10^{11} UFC (unité formant colonie) par jour afin de survivre lors du passage dans l'estomac et proliférer dans l'intestin,
- être classé sur le plan taxonomique (genre, espèce, souche),
- ne présenter aucun risque pour l'hôte et son environnement,
- avoir un effet bénéfique sur l'hôte.

De nombreuses spécialités à base de probiotiques sont aujourd'hui commercialisées. Elles se divisent en 3 catégories :

1. Médicament : deux probiotiques ayant une action au niveau de la flore vaginale sont des médicaments. Il s'agit de Florgynal et Trophigil, présentés dans le

tableau 2. L'association aux hormones leur permet d'avoir ce statut. Ils sont soumis à prescription médicale et remboursables à hauteur de 30% par la sécurité sociale.

Tableau 2 : médicaments contenant des probiotiques

Nom	Composition	Forme	Posologie	Indication
FLORGYNAL® (Laboratoire IPRAD)	- LB casei var rhamnosus döderleini (341 mg) - Progestérone (2 mg) - Estriol (0,2 mg)	Gélule vaginale	1 gélule matin et soir pendant 20 jours, puis 1 gélule par jour	- vulvovaginite atrophique par carence estrogénique - soins pré et post-opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique
TROPHIGIL® (Laboratoire BE-SINS international)				

2. Dispositif médical : un dispositif médical est un *instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure* (directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux). Le dispositif médical porte la marque CE, il est soumis à des exigences qui ont pour objectif de garantir la sécurité et la santé des personnes. La réglementation et la surveillance de ces produits sont effectuées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (38). Des exemples de dispositifs médicaux sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : exemples de dispositifs médicaux destinés à rééquilibrer la flore vaginale

Nom	Probiotique	Forme	Posologie
PHYSIOFLOR® (Laboratoire IPRAD)	LB Crispatus (souche IP174178)	Comprimé vaginal LP 1x10 ⁹ UFC par comprimé	1 au coucher à renouveler au bout de 4 jours
		Gélule vaginale 1x10 ⁸ UFC par gélule	1 au coucher pendant 7 jours
MEDIGYNE® (Laboratoire IPRAD)	LB Rhamnosus (PB01) LB Gasseri (EB01)	Gélule vaginale 1x10 ⁸ UFC par gélule	1 au coucher pendant 10 jours

FLORGYNAL® (Laboratoire IPRAD)	LB Rhamnosus (LN113) LB Gasseri (LN40) LB Fermentum (LN99)	Tampon probiotique	3 par jour pendant les règles, pendant 3 mois
BACTIGYN® (Laboratoire CDD)	Bifidobactérium Bifidum W28 LB Acidophilus W70 LB Brevis W63 LB Helveticus W74 LB Plantarum W21 LB Salivarius W24	Capsule vaginale 1,65x10 ⁹ UFC par cap- sule	Après arrêt des règles, 1 capsule par jour pendant 5 jours
MYCORESS® (Laboratoire CDD)	LB Crispatus LB Reuteri LB Rhamnosus	Gélule vaginale 2x10 ⁹ lactobacilles par gélule	1 gélule par jour pendant 5 jours
HYDRALIN FLORA® (Laboratoire BA- YER)	LB Plantarum P17630	Capsule vaginale 10 milliards de lactoba- cilles par gélule	1 capsule par jour pen- dant 6 jours puis 1 cap- sule par semaine pen- dant 4 semaines

3. Complément alimentaire : des compléments alimentaires sont des *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal, qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances, ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité*. Cette définition a été donnée par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002, transposée par le décret du 20 mars 2006. Des exemples de compléments alimentaires sont présentés dans le tableau 4. Tout complément alimentaire mis sur le marché après le 26 mars 2006 doit être déclaré à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) (39). Les probiotiques administrés par voie orale doivent être soumis à une demande d'autorisation d'allégation de santé, transmise à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). Pour obtenir une allégation, les informations suivantes doivent apparaître sur l'étiquetage (39):

- population cible du produit,
- dénomination de vente : complément alimentaire à base de...,

- dose journalière recommandée et quantités présentes dans le produit,
- avertissements : ne pas dépasser la dose journalière recommandée, tenir hors de portée des enfants, ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée,
- avertissement sur les risques ou personnes qui devraient éviter de consommer le produit.

Tableau 4 : exemples de compléments alimentaires destinés à rééquilibrer la flore vaginale

Nom	Probiotique	Forme et dosage	Posologie
BIOPROTUS Flore intime® (Laboratoire CAR-RARE)	LB Rhamnosus LB Helveticus LB Acidophilus La-14 LB Acidophilus LB Salivarius	Stick à diluer dans un verre d'eau contenant 5 milliards de lactobacilles	1 par jour pendant 14 ou 28 jours
LACTOGYN CRISPATUS BIO® (Laboratoire Natura Medicatrix)	LB Crispatus LB Brevis LB Acidophilus	Gélule contenant 5,4 milliards de lactobacilles	2 gélules par jour pendant 15 jours
ERGYPHILUS intime® (Laboratoire NUTERGIA)	LB Acidophilus LB Gasseri LB Rhamnosus GG LB Fermentum Bifidobacterium Bifidum	Gélule contenant 6 milliards de lactobacilles	2 à 4 gélules par jour
INTIMHAE® (Laboratoire NUTRI-SANTE)	LB Acidophilus	Gélule contenant 5 milliards de lactobacilles	1 gélule par jour pendant 1 mois
LACTIBIANE® (Laboratoire PILEJE)	LB Helveticus LA401 candisis	Gélule contenant 5 milliards de lactobacilles	1 gélule par jour pendant 40 jours
ALBARELLE Confort intime® (Laboratoire APO-TIKA)	LB Rhamnosus apo131	Gélule contenant 2 milliards de lactobacilles	1 gélule par jour pendant 1 mois

III.6.3. Mécanismes d'action et utilisation

L'étude des probiotiques a permis de montrer leurs principaux mécanismes d'action au niveau intestinal (36,40) :

- Effet barrière au niveau de la muqueuse intestinale,
- Adhérence à la muqueuse intestinale : effet compétitif vis-à-vis de micro-organismes pathogènes,
- Production de substances antimicrobiennes,
- Neutralisation d'un certain nombre de substances toxiques ou carcinogènes,
- Aide à la régénération des entérocytes,
- Résistance à la colonisation,
- Apport d'enzymes, (exemple : apport de lactase qui améliore les troubles liés à l'intolérance au lactose)
- Stimulation de la motricité colique,
- Dans certaines études diminution de la production d'IgE, expliquant leur rôle dans la prévention des allergies,
- Modulation de la réponse immunitaire intestinale et systémique.

Le mécanisme d'action des probiotiques d'administration vaginale reste discuté. On en distingue deux (41):

- Adhérence aux cellules épithéliales et à la glaire cervicale, empêchant la colonisation par les pathogènes,
- Production de substances antimicrobiennes : acide lactique, peroxyde d'hydrogène, bactériocines et biosurfactant.

Ces mécanismes ne sont pas toujours bien compris, et varient car ils sont propres à chaque souche utilisée. Aujourd'hui les probiotiques sont utilisés en pratique clinique dans la prévention ou le traitement de certaines pathologies (40,42):

- Maladies inflammatoires intestinales, notamment la rectocolite hémorragique et la pouchite chronique (inflammation de la poche iléale après résection colique),
- Diarrhée infectieuse de l'adulte et de l'enfant, diarrhée post-antibiotique,

- Néoplasie intestinale,
- Eczéma atopique,
- Encéphalopathie hépatique,
- Infections urogénitales,
- Intolérance au lactose.

Les probiotiques peuvent être utilisés pour des pathologies très diverses. Les données actuelles suggèrent une efficacité clinique significative pour les désordres gastro-intestinaux (43).

III.6.4. Effets indésirables

Quelques effets indésirables mineurs ont été observés avec les probiotiques : nausées, flatulences, selles molles, crampes abdominales et troubles du goût (44). Les effets secondaires sont difficiles à mettre en évidence car chaque souche est différente, et les probiotiques ne sont en général pas administrés sur le long terme. En 2002, l'OMS publie un rapport, où il est décrit que les probiotiques pourraient être théoriquement responsables de 4 types d'effets secondaires (43,44) :

1) Les infections systémiques : Quelques rares cas de bactériémie, endocardite et fongémie ont été rapportés. Ces effets survenaient chez des patients à risque (porteurs de cathéter ou d'anomalie valvulaire par exemple). L'hypothèse d'une translocation a été émise pour expliquer la bactériémie, mais dans la majorité des cas, l'infection était due à la contamination du cathéter veineux central.

2) Activité métabolique délétère : des cas d'ischémie intestinale ont été observés après un traitement par probiotiques pour prévenir les complications infectieuses d'une pancréatite aiguë. Les auteurs expliquent ces événements par l'augmentation du besoin en oxygène par les probiotiques. Le deuxième événement observé était une hyperventilation avec encéphalopathie, chez des enfants ayant le syndrome de l'intestin court recevant des probiotiques. Cela pourrait être dû à l'excès de production d'acide lactique.

3) Stimulation immunitaire excessive : les probiotiques ayant une action sur l'immunité, il a été supposé qu'ils pourraient entraîner une réponse immunitaire excessive chez certains patients. Cet effet n'a jamais été rapporté.

4) Transferts de gènes : certaines souches comporteraient des gènes acquis de résistance aux antibiotiques. Toutefois aucune preuve clinique n'a été constatée.

Ces différentes observations ont amené à déconseiller l'utilisation des probiotiques chez les prématurés, les patients ayant une immunodépression, et les patients ayant un trouble digestif d'étiologie inconnue (45).

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, selon les critères édités par les recommandations internationales PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) (46).

IV.1. Définition de la question de recherche

Nous avons défini notre question de recherche selon les critères PICO :

- **P** : population : femmes présentant une vulvovaginite chronique ou récidivante
- **I** : intervention : place des probiotiques dans la prise en charge
- **C** : comparateur : traitement standard ou placebo
- **O** : résultats (outcomes) : diminution du taux de rechute ou guérison

Question de recherche : « ***Y a-t-il un intérêt à utiliser des probiotiques en traitement et /ou prévention dans la prise en charge des femmes présentant une vulvovaginite récidivante ?*** »

IV.2. Critères de sélection des études

Critères d'inclusion :

- date de publication : du 01/01/1997 au 01/09/2017. Nous avons choisi de sélectionner les articles parus ces 20 dernières années afin de recueillir un maximum de données,
- langue : anglais et français,
- population : femmes de 18 ans ou plus présentant une vulvovaginite récidivante,
- études portant sur la prise en charge de la pathologie avec un probiotique,
- lieu d'étude : la France et le Monde.

Critères d'exclusion :

- femmes avant la puberté,

- immunodépression / VIH, ou traitement immunosuppresseur,
- diabète,
- pathologie chronique,
- grossesse ou allaitement en cours.

IV.3. Stratégie de recherche

Plusieurs bases de données ont été explorées dans notre revue : Medline via Pubmed, Cochrane database, et Clinical trials. Un travail préalable sur la recherche documentaire a été effectué avec un bibliothécaire de l'université de Poitiers. Nous avons défini nos mots clés, qui ont été traduits en termes MeSH (Medical Subject Headings). Ils ont servi à établir des équations de recherche pour chaque base étudiée :

- vulvovaginitis
- bacterial vaginosis
- vulvovaginal candidiasis
- lactobacillus
- probiotic
- recurrence
- chronic disease
- therapeutics
- prevention and control

IV.3.1. Pubmed

Les mots clés ont été reliés par les opérateurs booléens « AND » et « OR ». Nous avons ainsi pu définir deux équations de recherche :

1. (((("Vulvovaginitis"[Mesh]) OR "Vaginosis, Bacterial"[Mesh]) OR "Candidiasis, Vulvovaginal"[Mesh])) AND (("Lactobacillus"[Mesh]) OR "Probiotics"[Mesh])) AND (("Recurrence"[Mesh]) OR "Chronic Disease"[Mesh])

2. (((("Vulvovaginitis"[Mesh]) OR "Vaginosis, Bacterial"[Mesh]) OR "Candidiasis, Vulvovaginal"[Mesh])) AND (("Probiotics"[Mesh]) OR "Lactobacillus"[Mesh])) AND (("Therapeutics"[Mesh]) OR "prevention and control"[Subheading])

IV.3.2. Cochrane Library

Les mots clés utilisés nous ont permis d'obtenir 2 équations de recherche :

1. ((Vulvovaginitis OR Bacterial vaginos* OR Vulvovaginal Candid*) AND (Lactobacillus OR Probiotic*)) AND (Recurren* OR Chronic Disease)
2. ((Vulvovaginitis OR Bacterial vaginos* OR Vulvovaginal Candid*) AND (Lactobacillus OR Probiotic*)) AND (Therapeutic* OR Prevention)

IV.3.3. Clinical Trials

Une seule équation a été réalisée avec les mots clés :

((Vulvovaginitis OR Vulvovaginal Candidiasis OR Bacterial Vaginosis) AND (Probiotic OR Lactobacillus))

IV.4. Sélection des études

La sélection des études a été réalisée entre le 19 juin 2017 et le 7 juillet 2017. Une veille bibliographique a été mise en place jusqu'au 30 septembre 2017. Le travail de sélection des études et d'analyse a été réalisé par un seul chercheur, l'auteur de cette thèse. La gestion des références bibliographiques s'est faite à l'aide du logiciel Zotero. La sélection des articles s'est déroulée en trois étapes :

1. Sélection par la lecture du titre et du résumé.
2. Sélection par lecture de l'article complet de ceux correspondant aux critères d'inclusion que nous avons définis.
3. Exploration manuelle des références bibliographiques des articles sélectionnés, ainsi que celles des articles non retenus mais pertinents afin d'élargir la recherche.

IV.5. Recueil de données

Chaque article sélectionné a été lu dans son intégralité. Le recueil des données s'est fait dans des tableaux comportant les caractéristiques suivantes :

- Article (titre, revue, auteur)
- Pays, année
- Méthodologie
- Population étudiée
- Probiotique étudié
- Critère de jugement principal
- Évaluation par les grilles d'analyse
- Principaux résultats

IV.6. Analyse des articles

Pour chaque article intégré dans la revue, une analyse de la qualité méthodologique a été réalisée à l'aide de grilles de lecture. Celles-ci ont été choisies en fonction du type d'étude.

Pour les essais cliniques contrôlés randomisés, la grille CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) a été utilisée (Annexe 2) (47). Elle se compose de 25 items, divisés en 6 sections. Pour les études de cohorte, la grille STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in epidemiology) a

été choisie (Annexe 3) (48). Elle est composée de 22 items répartis en 6 sections. Pour les essais cliniques qui ne sont pas randomisés, la grille SPIRIT (Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials) a été choisie, car elle est adaptée aux essais cliniques et aux protocoles divers (Annexe 4) (49). Elle est composée de 33 items répartis en 8 sections. Ces grilles sont des questionnaires permettant d'évaluer la qualité d'un rapport. Ce ne sont pas des notations. Il a tout de même été choisi de réaliser le rapport du nombre d'items présents sur le nombre d'items totaux, afin d'obtenir un score et de réaliser un classement des études. Lorsqu'un item n'était pas applicable, celui-ci n'était pas pris en compte dans le calcul du score.

Une évaluation du niveau de preuve scientifique et du grade des recommandations a été réalisée. Nous avons utilisé une grille extraite du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations publiée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (ANAES) en 2000 (Annexe 5) (50).

V. RÉSULTATS

V.1. Sélection des études

Un total de 360 articles a été identifié à partir des équations de recherche utilisées dans les différentes bases de données. Quatre-vingt-quatre doublons ont été retirés. Deux cent dix-neuf articles ont été exclus à la lecture du titre et du résumé. Quarante-sept articles ont été exclus à la lecture du texte intégral. Dix articles ont été retenus à l'issue de cette sélection. L'exploration des références bibliographiques a permis d'obtenir 1 article supplémentaire. La procédure de sélection des articles est représentée dans la figure 1. Elle précise les motifs d'exclusion des articles.

Au total, 11 études ont été incluses dans la revue :

- 5 essais cliniques contrôlés randomisés,
- 1 essai clinique non contrôlé,
- 4 études pilotes,
- 1 étude de cohorte.

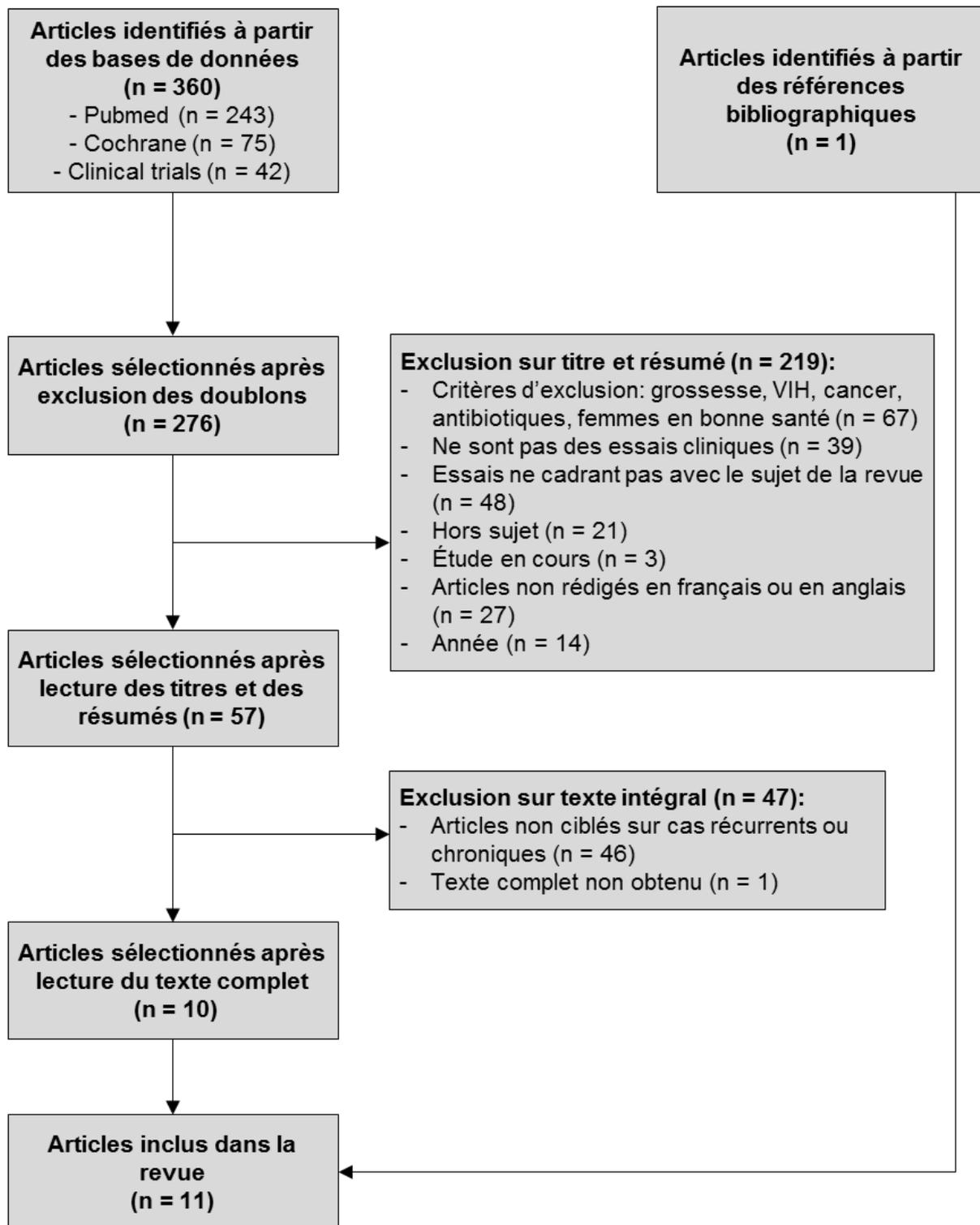


Figure 1 : Diagramme de flux de sélection des articles

V.2. Tableaux de synthèse des articles

Les articles proviennent de 8 pays différents (4 en Italie, 1 en Suède, 1 aux États-Unis, 1 en Pologne, 1 en Autriche, 1 en Inde, 1 en Chine et 1 en Espagne). Tous sont en anglais. Leurs caractéristiques et leurs principaux résultats sont présentés dans les tableaux 5 à 8. Ils sont classés par type d'étude, puis en fonction du score obtenu. Chaque article a été numéroté.

Tableau 5 : caractéristiques et principaux résultats des études randomisées

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°1 Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Ya W. et al (51).	Chine 2010	Essai clinique randomisé, monocentrique, en double aveugle, contrôlé contre placebo. Comparaison en prophylaxie d'un probiotique seul et d'un placebo. Suivi : 11 mois	Femmes ayant une histoire de vaginose bactérienne récurrente, 2 épisodes ou plus l'année précédant l'étude. Pas d'épisode aigu à l'inclusion.	Probiacac : capsule vaginale contenant 8 milliards CFU de bactéries lactiques vivantes : - lactobacillus rhamnosus (6,8 milliards), - lactobacillus acidophilus (0,4), - streptococcus thermophilus (0,8). Prise d'1 capsule par jour pendant 7 jours, puis arrêt 7 jours, et reprise 7 jours.	Diagnostic de vaginose bactérienne pendant les 2 mois de suivi (Critères d'Amsel, puis prélèvement et culture).	Consort : 82% (28/34) Niveau 2 Grade B	120 femmes randomisées : 58 dans le groupe probiotique, 62 dans le groupe placebo. 85% des femmes étaient non fumeuses. À 2 mois de suivi, 109 femmes évaluable : - taux de récurrence : 15,8% dans le groupe probiotique contre 45% dans le groupe placebo (OR 0,23 ; IC 95%, 0,10-0,55 (p<0,01)). - incidence G. Vaginalis : 3,5% contre 18,3% (OR 0,16 ; IC 95%, 0,02-0,88 (p<0,02)). À 11 mois de suivi (entretien téléphonique, 94 femmes évaluable) : - taux de récurrence : 10,6% contre 27,7% (OR 0,31 ; IC 95%, 0,11-0,93 (p<0,04)). - incidence G. Vaginalis: 0% contre 6,4%, (p=0,08). Absence d'effet indésirable lié au probiotique. => Probiacac est probablement efficace dans la diminution du taux de rechute de la vaginose bactérienne récurrente

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°2 Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Women's health Heczko PB. et al (52).	Pologne 2015	Essai clinique randomisé, multicentrique, en double-aveugle, contrôlé contre placebo. Évaluation avec deux groupes parallèles d'un probiotique ou d'un placebo après un traitement standard par métronidazole. Suivi : 4 mois	Femmes ayant une vaginose bactérienne aiguë, diagnostiquée à l'aide des critères d'Amsel (au moins 3 sur 4). À l'interrogatoire, histoire de vaginose bactérienne récurrente.	PrOVag: préparation probiotique orale contenant 3 souches vivantes avec un nombre total $\geq 10^8$ CFU: - lactobacillus fermentum 57A, - lactobacillus plantarum 57B, - lactobacillus gasseri 57C. Prise d'une capsule 2 fois par jour pendant 10 jours après le traitement standard. Puis 14 jours plus tard : 1 capsule par jour pendant 10 jours (J18-J22 du cycle), pour une durée de 3 mois.	Taux de récurrence de la vaginose pendant le suivi, clinique et microbiologique.	Consort : 79% (26/33) Niveau 2 Grade B	- 578 femmes randomisées (285 groupe prOVag, 293 groupe placebo), 154 femmes pour l'analyse per-protocole (73 groupe prOVag, 81 groupe placebo). - pendant le suivi, 51 femmes ont présenté une rechute clinique. - rechute microbiologique : 71 patientes, 33 dans le groupe prOVag (45,2%), 38 dans le groupe placebo (47%). Pas de différence statistiquement significative ($X^2 = 4,883$, $p = 0,0870$). - temps moyen de rechute : 71,4 jours dans le groupe prOVag (SD = 37,51), 47,3 jours dans le groupe placebo (SD = 26,98). Allongement du temps de rechute de 51% ($t = 2,606$; $p = 0,0125$). - augmentation du nombre de lactobacilles dans les deux groupes. Pas d'effet indésirable important en relation avec le probiotique. => PrOVag permettrait d'allonger le temps de récurrence de la vaginose bactérienne.

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°3 Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Witt A. et al (53).	Autriche 2009	Essai clinique randomisé, monocentrique, ouvert. Comparaison en traitement d'entretien prophylactique l'itraconazole seul, l'itraconazole associé à un probiotique et l'homéopathie seule. Suivi : 13 mois	Femmes ayant une candidose vulvo-vaginale aiguë, confirmé par l'examen direct au microscope et la culture positifs. À l'interrogatoire, histoire de candidose vulvo-vaginale récurrente (au moins 4 épisodes dans l'année précédente) cédant l'étude).	Döderlein Med : comprimé vaginal contenant 2x10 ⁸ à 2x10 ⁹ lactobacillus gasseri. 1 comprimé par jour pendant 6 jours consécutifs, une fois par mois pendant 6 mois.	Absence de candida à la culture à la fin du traitement d'entretien.	Consort : 74% (23/31) Niveau 2 Grade B	150 femmes randomisées, 144 ont reçu le traitement: - 48 dans le groupe itraconazole (1) - 50 dans le groupe itraconazole + probiotique (2) - 48 dans le groupe homéopathie (3) À la fin du traitement d'entretien, nombre de patientes avec absence de candida à la culture: - groupe 1: 19/31 (61%) - groupe 2: 30/45 (67%) - groupe 3: 15/39 (38%) A la fin de l'étude, après 12 mois (71 femmes): - groupe 1: 18/23 (78%) - groupe 2: 19/25 (76%) - groupe 3: 9/23 (39%) - l'absence de candida à la culture est atteinte plus tôt dans les deux premiers groupes, que dans le groupe homéopathie (p < 0,0001). - colonisation par les lactobacilles chez les femmes positives et négatives pour le candida : 90,6% versus 92,2% (p = 0,5). - pas d'influence en fonction de l'âge ou du niveau d'éducation. Absence d'effets indésirables liés au probiotique. => Döderlein Med n'apporte pas de bénéfice au traitement par itraconazole dans la candidose vulvo-vaginale récurrente.

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
<p>Article N°4</p> <p>Effectiveness of lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis.</p> <p>Clinical Microbiology and Infection.</p> <p>Mastromarino P. et al (54).</p>	<p>Italie 2009</p>	<p>Essai clinique randomisé en double-aveugle, contrôlé contre placebo.</p> <p>Étude d'un probiotique seul comparé à un placebo.</p> <p>Suivi : 21 jours</p>	<p>Femmes ayant une vaginose bactérienne aiguë, diagnostiquée à l'aide des critères d'Amsel (au moins 3 sur 4).</p> <p>À l'interrogatoire, histoire de vaginose bactérienne récurrente.</p>	<p>Florisia: comprimé vaginal contenant au moins 1 milliard de lactobacilles vivants. On retrouve 3 souches :</p> <ul style="list-style-type: none"> - lactobacillus brevis (CD2), - lactobacillus salivarius (FV2), - lactobacillus plantarum (FV9). <p>Prise d'1 comprimé par jour au coucher pendant 7 jours.</p>	<p>Normalisation des critères d'Amsel et du score de Nugent.</p>	<p>Consort : 74% (23/31)</p> <p>Niveau 2 Grade B</p>	<p>- 20 femmes randomisées dans le groupe probiotique (groupe 1), 19 dans le groupe placebo (groupe 2).</p> <p>- 34 femmes évaluables à la fin de l'étude, 18 dans le groupe 1, 16 dans le groupe 2.</p> <p>Première visite à 7 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - normalisation des critères d'Amsel : 83% dans le groupe 1 (15/18), 6% dans le groupe 2 (1/16). - score de Nugent normal ou intermédiaire : 100% dans le groupe 1 (18/18), 12% dans le groupe 2 (2/16). Différence significative entre les deux groupes (p<0,001). <p>Deuxième visite à 21 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - normalisation des critères d'Amsel : 67% dans le groupe 1 (12/18), 12% dans le groupe 2 (2/16). - score de Nugent normal ou intermédiaire : 61% dans le groupe 1 (11/18), 18% dans le groupe 2 (3/16). Différence significative entre les deux groupes (p = 0,017). <p>Nombre de lactobacilles plus élevés dans le groupe 1 (p = 0,02). Pas d'effet secondaire déclaré.</p> <p>=> Florisia peut restaurer une flore vaginale, et peut être utilisé dans le traitement de la vaginose bactérienne récurrente.</p>

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°5 Lactobacillus acidophilus, strain NAS (H2O2 positive), in reduction of recurrent candidal vulvovaginitis. The Journal of Applied Research. Metts J. et al (55).	Etats-Unis 2003	Essai clinique randomisé, en triple-aveugle, contrôlé contre placebo. Comparaison d'un probiotique en application vaginale seul, d'un probiotique oral associé au probiotique vaginal, et d'un placebo. Suivi : 6 mois	Femmes ayant une candidose vulvo-vaginale récurrente, au moins 4 épisodes sur les 12 derniers mois dont au moins 2 documentés par un praticien.	Gy-Na•Tren: capsule vaginale contenant une préparation de lactobacillus acidophilus, souche NAS (H2O2 positive, 2 milliards CFU par capsule). Administration 3 fois par semaine pendant 6 mois. Healthy trinity: capsule orale contenant: - lactobacillus acidophilus, souche NAS (H2O2 positive, 5 milliards CFU par capsule) - bifidobacterium bifidum, souche malyoth (20 milliards CFU par capsule), - lactobacillus bulgaricus, souche LB-51 (5 milliards CFU par capsule). Administration quotidienne pendant 6 mois.	Taux de récurrence de la candidose vulvo-vaginale, qu'elle soit asymptomatique, supposée ou documentée.	Consort : 45% (15/33) Niveau 2 Grade B	27 femmes réparties dans 3 groupes : - probiotique vaginal (groupe 1) : 9 - probiotique vaginal + oral (groupe 2) : 8 - placebo (groupe 3) : 10 9 femmes ont complété l'étude au bout de 6 mois. Pendant le suivi, 10 infections ont été documentées dans le groupe 3, 5 dans le groupe 2, et 2 dans le groupe 1. Il existe une différence significative entre le nombre total d'infections des groupes traités et le groupe contrôle (p = 0,0013). Il n'y a pas de différence significative entre le nombre total d'infections des deux groupes de traitement. (p = 0,460) => les différentes souches de probiotiques pourraient réduire le taux de rechute de la candidose vulvo-vaginale récurrente.

Tableau 6 : caractéristiques et principaux résultats de l'étude de cohorte

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
<p>Article N°6</p> <p>It is possible to prevent recurrent vulvovaginitis ? The role of Lactobacillus plantarum I1001 (CECT7504).</p> <p>European Journal of clinical microbiology and infectious diseases.</p> <p>Palacios S. et al (56).</p>	Espagne 2016	<p>Étude clinique prospective ouverte, suivi de deux cohortes parallèles non randomisées.</p> <p>Comparaison d'un probiotique administré après une dose unique de clotrimazole au clotrimazole seul.</p> <p>Suivi : 6 mois</p>	<p>Femmes ayant une candidose vulvo-vaginale aiguë.</p> <p>Interrogatoire sur l'histoire de candidose vulvo-vaginale récurrente.</p>	<p>Melagyn: comprimé vaginal contenant 1x10⁸ CFU lactobacillus plantarum I1001.</p> <p>1 comprimé 3 fois par semaine en alternance, 2 mois consécutifs.</p>	<p>Temps de survie avec absence de symptômes de candidose vulvo-vaginale.</p>	<p>Strobe : 66% (21/32)</p> <p>Niveau 2 Grade B</p>	<p>55 femmes incluses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cohorte avec probiotique: 33 dont 23 ayant une CVVR (groupe 1) - cohorte sans probiotique: 22 dont 12 ayant une CVVR (groupe2) <p>Sur 3 mois de suivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 32,2% dans le groupe 1 (10/31) et 58,8% dans le groupe 2 (10/17) ont eu une rechute clinique (p = 0,125). - diminution du risque avec adjonction du probiotique au clotrimazole: hazard ratio 0,30 (IC95% 0,10-0,91, p = 0,033). <p>Analyse en sous-groupe, femmes ayant une CVVR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - à 6 mois de suivi, survie de 63% dans le groupe 1 contre 22% dans le groupe 2. - hazard ratio 0,30 (IC95% 0,10-0,89 p = 0,03). <p>Une patiente a rapporté un effet indésirable : œdème et érythème vulvo-vaginal d'intensité modérée.</p> <p>=> Melagyn pourrait diminuer le nombre de rechutes dans la candidose vulvo-vaginale récurrente.</p>

Tableau 7 : caractéristiques et principaux résultats des études pilotes

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°7 Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection.	Suède 2015	Essai clinique pilote. Étude d'un antibiotique combiné à un probiotique, un antifongique combiné à un probiotique et à un antifongique seul. Suivi : 12 mois	Femmes présentant une vaginose bactérienne (au moins 3 sur 4 des critères d'Amsel) ou une candidose vulvo-vaginale aiguë (examen microscopique positif), associée à une histoire de candidose vulvo-vaginale récurrente.	Eco Vag: capsule vaginale contenant 2 souches lactobacilles: - lactobacillus gasseri (DSM 14869), - lactobacillus rhamnosus (DSM 14870). 1x10 ⁸ CFU de chaque souche par capsule. Pour les femmes avec une vaginose : deux prises de 10 jours consécutifs (après plusieurs jours d'antibiotiques), puis 1 capsule par semaine pendant 4 mois. Pour les femmes avec une candidose: deux prises de 10 jours puis 1 capsule par semaine pendant 4 mois, en association avec l'antifongique.	Guérison de la vaginose bactérienne et de la candidose vulvo-vaginale. (Critères d'Amsel pour la vaginose, examen au microscope pour la candidose)	Spirit : 41% (19/46) Niveau 4 Grade C	30 femmes recrutées, 28 pour l'analyse per protocole: - 9 dans le groupe 1 (vaginose) - 9 dans le groupe 2 (candidose) - 10 dans le groupe 3 (contrôle) 8 femmes sur 9 dans le groupe 1 rapportaient une histoire de vaginose récurrente. Évaluation de la guérison à 6 mois: - groupe 1: 67% (6/9) - groupe 2: 100% (9/9) - groupe 3: 100% (10/10) Évaluation à 12 mois: - groupe 1: 67% (6/9) - groupe 2: 89% (8/9) - groupe 3: 70% (7/10) Le taux de guérison était légèrement plus élevé dans le groupe 2 par rapport au groupe 3, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative. (p = 0.582) Le changement de partenaire sexuel était associé à la rechute de vaginose bactérienne (OR 77, IC95% 2.665 - 2225; p = 0.0014) => EcoVag associé à un antibiotique ou un antifongique peut apporter une guérison à long terme.

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°8 Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis. Journal of Clinical Gastroenterology. Vicariotto F. et al (58).	Italie 2012	Étude pilote d'un probiotique seul en prophylaxie. Suivi : 2 mois	Femmes ayant une candidose vulvo-vaginale aiguë (examen au microscope et culture positifs), et des critères de candidose vulvo-vaginale récurrente : au moins 4 épisodes documentés sur les 12 derniers mois.	Acticand 30 : comprimé vaginal effervescent à libération lente: 0,4 milliards de cellules vivantes de chaque lactobacille: - lactobacillus fermentum LF10, - lactobacillus acidophilus LA02. Application d'1 comprimé 1 fois par jour pour 7 nuits consécutives, puis 1 comprimé toutes les 3 nuits pendant 3 semaines, puis 1 comprimé par semaine pendant 1 mois.	Infection à candida, confirmée à la microscopie et à la culture.	Spirit : 27% (11/40) Niveau 4 Grade C	Groupe de 30 femmes. Pas d'abandon pendant l'étude. Évaluation à 4 semaines (T28) : - guérison complète : 26/30 (86,6%, p < 0,001 (T28 vs T0)) - 4 femmes présentant une infection persistante. Évaluation à 8 semaines (T56) : - Récurrence chez 3 des 26 patientes (11,54%, p = 0,083 (T56 vs T28)) La comparaison des résultats entre 8 semaines et le temps 0 montre une différence statistiquement significative (p < 0,001) => Efficacité d'Acticand 30 dans l'établissement et le maintien d'une barrière protectrice contre le candida.

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
Article N°9 The role of vaginal Lactobacillus Rhamnosus (Normogin) in preventing Bacterial Vaginosis in women with history of recurrences, undergoing surgical menopause: a prospective pilot study. European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences. Parma M. et al (59).	Italie 2013	Essai clinique pilote. Étude de la prise d'un probiotique en prophylaxie dans les suites d'une ménopause chirurgicale pour une pathologie bénigne. Suivi : 1 an	Femmes ayant une vaginose bactérienne symptomatique (critères d'Amsel, et confirmation avec score de Nugent entre 7 et 10). À l'interrogatoire, histoire de vaginose bactérienne récurrente.	Normogin: comprimé vaginal contenant au moins 10 ⁶ CFU lactobacillus rhamnosus vivants et lyophilisés. Prise d'1 comprimé par jour pendant 6 jours après la chirurgie. Puis 2 comprimés par semaine pendant 8 semaines, puis 1 comprimé par semaine pendant 6 mois.	Temps de survie sans récurrence. (Clinique et microbiologique)	Spirit : 23% (10/44) Niveau 4 Grade C	Groupe de 22 femmes, 1 perdue de vue, moyenne d'âge 48,1 ans. Un an après la chirurgie : - 57,1% (12/21) n'ont pas eu de récurrence - 42,9% (9/21) ont eu un épisode ou plus de vaginose bactérienne. Pas d'effet indésirable rapporté. => Lactobacillus rhamnosus peut réduire le taux de récurrence dans la vaginose bactérienne chronique.

(Suite)

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
<p>Article N°10</p> <p>Probiotic and metronidazole treatment for recurrent bacterial vaginosis.</p> <p>International Journal of Gynecology and Obstetrics.</p> <p>Thulkar J. et al (60).</p>	Inde 2009	<p>Essai clinique pilote.</p> <p>Évaluation d'un probiotique oral en association avec un traitement par métronidazole en gel, comparé au métronidazole seul.</p> <p>Suivi : 3 mois</p>	Femmes ayant une vaginose bactérienne récurrente (plus de 3 épisodes l'année précédant l'inclusion).	Ecoflora (composition non donnée) : un comprimé deux fois par jour pendant 3 mois.	Guérison définitive par l'absence des critères d'Amsel.	<p>Spirit : 15% (7/46)</p> <p>Niveau 4 Grade C</p>	<p>Deux groupes de 8 femmes: groupe 1 avec métronidazole seul, groupe 2 avec le probiotique associé au métronidazole.</p> <p>Moyenne d'âge 22,9 ans, toutes venaient d'un bas groupe socio-économique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Guérison clinique à 4 semaines: 100% dans le groupe 2 (8/8), 75% dans le groupe 1 (6/8) - Guérison à 8 semaines: 75% dans le groupe 2 (6/8), 50% dans le groupe 1 (4/8) - Guérison à 12 semaines: 62,5% dans le groupe 2 (5/8), 37,5% dans le groupe 1 (3/8) <p>L'étude du score de Nugent montre une flore anormale chez des patientes considérées comme guéries.</p> <p>=> Le probiotique peut être efficace dans la vaginose bactérienne récurrente en association avec le métronidazole.</p>

Tableau 8 : caractéristiques et principaux résultats de l'essai clinique non contrôlé

<u>Article (titre, revue, auteur)</u>	<u>Pays, année</u>	<u>Méthodologie</u>	<u>Population étudiée</u>	<u>Probiotique étudié</u>	<u>Critère de jugement</u>	<u>Évaluation</u>	<u>Principaux résultats</u>
<p>Article N°11</p> <p>Can Lactobacillus fermentum LF10 and Lactobacillus acidophilus LA02 in a Slow-release Vaginal Product be Useful for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis ? A Clinical Study.</p> <p>Journal of Clinical Gastroenterology.</p> <p>Murina F. et al (61).</p>	<p>Italie 2014</p>	<p>Essai clinique non contrôlé. Étude d'un probiotique en prophylaxie après une phase d'induction par fluconazole.</p> <p>Suivi : 7 mois</p>	<p>Femmes ayant une candidose vulvo-vaginale aiguë, confirmée par un examen microscopique positif, et des critères de candidose vulvo-vaginale récurrente : au moins 4 épisodes sur une période de 12 mois, confirmés à la culture.</p>	<p>Comprimé vaginal effervescent à libération lente : 0,4 milliards de cellules vivantes de chaque lactobacille : - lactobacillus fermentum LF10 - lactobacillus acidophilus LA02.</p> <p>Administration d'1 comprimé vaginal au coucher, 1 soir sur 2, pour 10 nuits consécutives. Puis 1 comprimé par semaine pour les 10 semaines suivantes.</p>	<p>Proportion de femmes en rémission clinique à la fin de la période d'observation de 7 mois. (Recurrence : critères cliniques uniquement)</p>	<p>Spirit : 14% (6/43) Niveau 4 Grade C</p>	<p>Groupe de 58 femmes, âge moyen 34,09 ans.</p> <p>À la fin de la période prophylactique, 86% des patientes en rémission clinique (49/57). Réurrence survenue chez 8 femmes (14%).</p> <p>À la fin des 7 mois d'observation sans traitement, 85,7% des femmes étaient en rémission clinique (42/49). Réurrence survenue chez 7 femmes (14,3%).</p> <p>Un arrêt pour effet indésirable : brûlure vaginale.</p> <p>Au total 72,4% des patientes considérées répondantes au probiotique en prophylaxie (42/58).</p> <p>=> Le probiotique entrave la persistance de la candidose vulvo-vaginale.</p>

V.3. Lieu de réalisation des études

Les études pour lesquelles le lieu de recrutement a été donné ont été réalisées dans des centres hospitaliers ou des consultations de gynécologie.

V.4. Qualité des articles et niveau de preuve

Trois études ont effectué un suivi d'au moins un an (N°3, 7 et 9). L'utilisation des grilles révèle que 5 d'entre elles ont obtenu un score supérieur à 50% (N°1, 2, 3, 4 et 6). Trois articles ne présentaient aucun test statistique avec leurs résultats (N°9, 10 et 11). Dans 4 études n'apparaissaient pas la date et le lieu de recrutement (N°5, 7, 10 et 11). Trois études n'avaient pas de groupe contrôle (N°8, 9 et 11), et deux études ont été réalisées en intention de traiter (N°8 et 10).

Les essais cliniques randomisés et l'étude de cohorte ont un niveau de preuve intermédiaire, de grade B, avec un niveau 2 (N°1, 2, 3, 4, 5 et 6). Cinq études ont un faible niveau de preuve, de grade C, niveau 4 (N°7, 8, 9, 10 et 11).

V.5. Critères diagnostiques de la vulvovaginite récurrente

Chaque article a été sélectionné car les études ont inclus des femmes présentant une vulvovaginite récurrente : cinq d'entre eux portent sur la vaginose bactérienne récurrente, cinq autres sur la candidose vulvo-vaginale récurrente, et un article concerne les deux. On remarque une grande hétérogénéité au niveau des critères diagnostiques :

- Sur les 6 articles traitant de la vaginose bactérienne, 4 études incluaient des femmes rapportant une histoire de vaginose bactérienne récurrente, sans précision (N°2, 4, 7 et 9). Dans une étude les femmes devaient avoir présenté au moins 2 épisodes l'année précédant l'inclusion (N°1), et dans une autre au moins 3 épisodes l'année précédant l'inclusion (N°10).

- Concernant les 6 articles de la candidose vulvo-vaginale récurrente, 2 articles incluaient des femmes ayant une histoire de candidose vulvo-vaginale, sans précision

(N°6 et 7). Quatre articles incluait des femmes ayant présenté 4 épisodes l'année précédant l'inclusion : 1 sans information supplémentaire (N°3), 1 avec 4 épisodes documentés (N°8), 1 avec 4 épisodes confirmés par la culture (N°11), et 1 avec 2 épisodes sur 4 documentés par un praticien (N°5).

V.6. Probiotiques utilisés dans les études

On retrouve une grande diversité dans les articles sélectionnés pour la revue, avec 12 probiotiques différents qui ont été étudiés. Trois études ont utilisé des formes orales (N°2, 5 et 10), et 9 des formes à administration vaginale (N°1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 11). Deux produits avaient une composition identique dans 2 études réalisées en Italie (n°8 et 2). Une étude a utilisé deux probiotiques (N°5), et il y a un produit dont la composition n'a pas été donnée (N°10).

Sur les 12 probiotiques utilisés, nous avons identifié 9 espèces de lactobacilles différentes, et 1 espèce de bifidobactérie. La quantité de chaque lactobacille variait, allant de 1 million à 6,8 milliards CFU par contenant (comprimé, capsule...). Trois probiotiques se composaient d'une association de 3 lactobacilles différents (N°1, 2, et 4), 3 autres se composaient d'une association de 2 lactobacilles (N°7, 8 et 11), et 4 contenaient un lactobacille unique (N°3, 5, 6, 9). Un seul probiotique se composait de 2 lactobacilles différents et une espèce de bifidobactérie (N°5). La Figure 2 montre la proportion de chaque espèce de lactobacille utilisée parmi ces 12 probiotiques. L'espèce lactobacillus Acidophilus était la plus représentée, on la retrouvait dans 5 études (N°1, 5, 8 et 11).

Cependant, parmi les espèces chaque souche porte un nom différent d'une étude à l'autre. Étant donné qu'il n'y a pas de réglementation, il n'est pas possible de savoir si ces souches sont identiques.

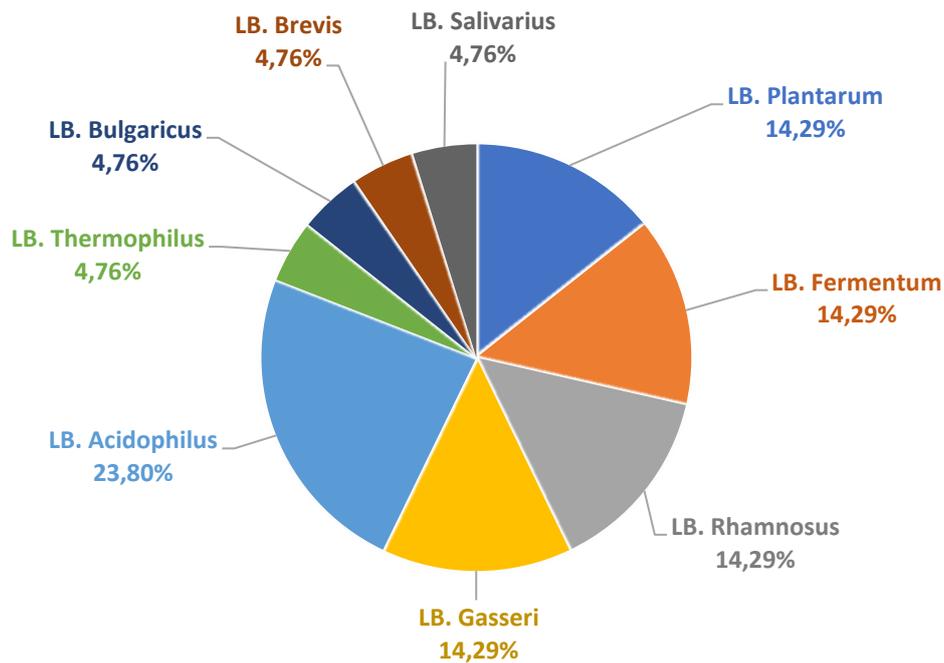


Figure 2 : Différentes espèces de lactobacilles utilisées dans les études

V.7. Effets secondaires rapportés

Deux études ont rapporté des effets indésirables liés au probiotique. Une patiente a présenté un œdème et un érythème vulvo-vaginal d'intensité modérée (N°6). Une autre patiente a arrêté l'étude en cours pour des brûlures vaginales (N°11). Dans les deux cas, il s'agissait d'études utilisant un probiotique administré par voie vaginale.

V.8. Intérêt des probiotiques

La majorité des publications était plutôt favorable à l'utilisation des probiotiques, qui pourraient réduire le taux de récurrence de la vulvovaginite chronique.

Concernant la candidose vulvo-vaginale récurrente, 3 études ont conclu à une efficacité du probiotique, en association avec un antifongique (N°6, 7 et 11). Deux

études ont conclu à une efficacité du probiotique seul administré en prophylaxie (N°8 et 5). Une seule étude a conclu que le probiotique n'apportait rien au traitement antifongique (N°3). Parmi toutes ces études, 2 n'ont pas comparé le probiotique avec un groupe contrôle (N°8 et 11), et 2 se sont basées uniquement sur des critères cliniques pour diagnostiquer une récurrence (N°6 et 11).

Concernant la vaginose bactérienne, 3 études ont conclu à une efficacité du probiotique en association avec le métronidazole (N°2, 10 et 7). Une seule a diagnostiqué la récurrence avec des critères cliniques (N°7). Trois études ont conclu à une efficacité du probiotique seul (N°1, 4 et 9), une d'entre elles n'avait pas de groupe contrôle (N°9). Sur ces 6 études, une seule a apporté une conclusion différente en montrant l'efficacité du probiotique sur l'allongement du temps de rechute de la vulvovaginite et pas sur le nombre de récurrences (N°2).

VI. DISCUSSION

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la prise en charge des vulvovaginites récidivantes, un motif fréquent de premier recours en médecine générale ou en consultation de gynécologie. Les thérapeutiques actuelles dont nous disposons ne permettent pas toujours d'obtenir une guérison. Devant l'absence de solution, de plus en plus de femmes se sont tournées vers les médecines alternatives, particulièrement les probiotiques. Ils bénéficient d'une médiatisation conséquente et sont vantés pour leurs bienfaits pour l'organisme. La réalisation de cette revue de la littérature nous a permis de synthétiser les études portant sur leur utilisation dans cette indication. La majorité d'entre elles conclut à une efficacité des probiotiques dans le traitement ou la prophylaxie des vulvovaginites récidivantes. La différence significative énoncée est à nuancer : les données dont nous disposons n'étaient pas suffisantes en nombre et en qualité méthodologique pour conclure à une supériorité significative.

VI.1. Points forts et limites de l'étude

VI.1.1. Originalité et exhaustivité

Un des premiers points forts de notre travail est son originalité. Il n'existe pas de revue de la littérature ciblée sur les cas récurrents ou chroniques de vulvovaginite. Le caractère systématique de la revue, réalisée de façon méthodologique selon les recommandations établies par le PRISMA Statement (46), améliore la qualité de la revue. La diversité des bases de données explorées et la recherche de références bibliographiques supplémentaires a permis de consulter un maximum de publications et d'inclure 1 article supplémentaire. L'utilisation de grilles validées lors de l'analyse a permis une hiérarchisation et une comparaison des publications.

VI.1.2. Nombre d'articles insuffisant

Onze études ont été incluses au terme du processus de sélection. Ce résultat est plutôt faible alors que les études sur l'utilisation des probiotiques sont nombreuses. Ce petit nombre peut s'expliquer car il est plus long et plus fastidieux de recruter des

femmes avec une infection récurrente que des femmes présentant un simple épisode aigu. Beaucoup de femmes ne consultent pas de médecin devant l'apparition de symptômes gynécologiques et ont recours à l'automédication. Ce phénomène est majoré avec la présence d'antifongiques en vente libre, et plus récemment l'apparition de kit d'autodiagnostic vaginal. Une étude publiée dans le Family Practice en 2000 a analysé les questionnaires de 299 femmes achetant un antifongique en vente libre (62). La moitié d'entre elles avaient des symptômes qui pouvaient être causés par des infections autres que le Candida, et 79% déclaraient qu'il était facile de déterminer la cause de leurs symptômes. 30% d'entre elles en avaient utilisé au moins deux fois l'année précédente sans consulter de médecin. On peut donc supposer qu'il est difficile d'inclure des cas récurrents de vulvovaginite dans une étude car une partie de ces femmes ne consulte pas à chaque épisode.

VI.1.3. Absence de recrutement en soins de premier recours

Les études que nous avons incluses dans la revue ont été réalisées dans des hôpitaux ou en consultation de gynécologie. Il n'y a pas d'études réalisées en soins de premier recours. Une étude publiée en 2010 a analysé les questionnaires en ligne de 1945 femmes dans 6 pays différents (63). En cas de symptômes de vulvovaginite elles cherchaient en majorité l'aide d'un médecin, d'un gynécologue ou d'une infirmière, mais aussi celle du pharmacien ou d'internet. La réalisation d'études multicentriques et en médecine générale permettrait donc de recueillir un plus grand nombre de cas récidivants.

VI.1.4. Qualité des études

Dans l'ensemble peu d'articles sont de bonne qualité. La puissance des études est médiocre. Nous avons identifié plusieurs biais :

- Biais de sélection : comme nous l'avons vu précédemment, les critères utilisés pour le diagnostic à l'inclusion différaient selon les études. Cinq d'entre elles ont posé le diagnostic d'infection récurrente uniquement sur l'interrogatoire (N°2, 4, 6, 7 et 9).

Ce critère subjectif a renforcé la probabilité de biais de sélection, avec le risque de ne pas inclure de réels cas de vulvovaginite récidivante. Ce biais pouvait également être rencontré dans les études qui n'ont pas été randomisées (N°6, 7, 8, 9, 10 et 11). Leurs résultats ont un plus faible niveau de preuve.

- Biais de mesure : seulement 4 essais cliniques randomisés (N°1, 2, 4 et 5) ont été réalisés en double aveugle. Le biais de mesure était alors présent dans toutes les autres publications. Nous avons aussi identifié ce biais dans les études 1, 5, 6 et 11, qui n'avaient pas un critère de jugement clairement défini. La récurrence pouvait être diagnostiquée avec la présence de signes cliniques uniquement.

- Biais de confusion : il est apparu dans les études n'ayant pas de groupe contrôle.

- Biais d'attrition : la majorité des études n'a pas pris en compte les perdus de vue, entraînant un biais d'attrition. Cela risquait de fausser les résultats.

VI.1.5. Réalisation de la revue

Pendant le processus de sélection, la limitation aux articles rédigés en français ou en anglais a nécessité d'exclure 27 publications. Cela a pu entraîner un biais de sélection avec un risque de perte d'informations pertinentes. Le texte intégral d'un article n'a pas pu être récupéré, entraînant une autre perte d'informations. Enfin la méthodologie de la revue était rigoureuse cependant les recherches ont été effectuées par un seul investigateur. L'absence de vérification a également pu entraîner un biais de sélection.

VI.2. Concernant la vulvovaginite candidosique récurrente

L'étude de Murina F. et al était la plus mal classée avec un score d'évaluation de la qualité méthodologique de 14% (N°11) (61). L'essai ne mentionnait pas d'informations sur les dates et le lieu de recrutement. Le probiotique était étudié sans groupe contrôle après une phase d'induction par Fluconazole, ce qui a affaibli considérablement le niveau de preuve de l'étude. Après un protocole de 10 semaines

et au bout de 7 mois de suivi, 72,4% des femmes n'avaient pas eu de récurrence de candidose vulvo-vaginale. La significativité de ce résultat n'était pas énoncée. Devant la qualité médiocre de cette étude, le niveau de preuve était insuffisant. Le probiotique utilisé était un comprimé vaginal composé de *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus acidophilus*. Ces mêmes souches auraient apporté un bénéfice dans l'étude de Vicariotto F. et al (N°8) (58), une étude pilote réalisée dans le même pays 2 ans auparavant. Le schéma d'administration du probiotique était différent, et sans phase d'induction avec un antifongique. L'évaluation réalisée au bout de 8 semaines montrait que la récurrence était survenue chez 7 patientes sur 30, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,001$). La qualité méthodologique était de nouveau faible. L'absence de groupe contrôle ne permet pas de conclure de façon fiable.

Dans l'étude de Palacios S. et al, deux cohortes de femmes présentant une candidose vulvo-vaginale aiguë ont été suivies (N°6) (56). Elles ont reçu une dose unique de clotrimazole suivie pour un groupe par un probiotique pendant 2 mois ne contenant qu'une seule espèce, le *Lactobacillus plantarum*. Des analyses en sous-groupe se sont focalisées sur les femmes ayant une infection récurrente. L'adjonction du probiotique à un antifongique avait un effet protecteur à 3 mois de suivi, avec un hazard ratio de 0,30 (IC 95% 0,10-0,89 ; $p = 0,03$). Le score obtenu avec les grilles d'évaluation est correct à 66%. Cependant le risque de biais reste élevé avec l'absence de randomisation, l'absence de double-aveugle, le faible échantillon et la courte durée de suivi.

Deux essais cliniques randomisés concernaient la candidose vulvovaginale récurrente. Celui de Metts J. et al était en faveur de l'utilisation du probiotique (N°5) (55). Cet essai se démarque des autres car un probiotique vaginal seul a été comparé à une association avec un probiotique oral. Le probiotique vaginal contenait une souche de *Lactobacillus acidophilus*. Le probiotique oral comprenait la même souche associée à un *Lactobacillus bulgaricus* et un *Bifidobacterium bifidum*. Au bout de 6 mois, le taux de récurrence était supérieur dans le groupe contrôle. Il y avait une différence statistiquement significative avec les groupes de traitement ($p = 0,0013$). En revanche

il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de traitement ($p = 0,460$). Dans cette étude, l'ajout d'un probiotique oral n'apportait pas de bénéfice supplémentaire par rapport au probiotique administré par voie vaginale. Cette étude était le seul essai randomisé avec un score inférieur à 50%. Le nombre de perdues de vue était supérieur à 50% avec 9 femmes qui ont complété l'étude, entraînant un manque de puissance. Il était intéressant de remarquer que le probiotique oral n'apportait pas de bénéfice supplémentaire. En effet si un probiotique doit être utilisé, faut-il choisir une forme orale ou vaginale ? Nos recherches n'ont pas permis de trouver dans la littérature une autre étude comparant les deux voies d'administration. La voie orale aurait une efficacité plus tardive que pour une forme à administration vaginale directe, mais aurait l'avantage de réduire le transfert de levure ou bactérie pathogène du rectum au vagin (64). Par ailleurs, cet essai comparait 2 éléments différents (souche de probiotique et voie d'administration), ce qui ne permettait pas d'analyser les résultats de façon indépendante. Le deuxième essai randomisé était celui de Witt A. et al (N°3) (53). Cette étude était la seule de notre revue à ne pas se prononcer en faveur du probiotique. Le produit utilisé contenait une souche unique de *Lactobacillus gasseri*, avec un schéma d'administration d'une durée de 6 mois. Il n'y avait qu'une légère différence du taux de guérison lorsqu'il était associé à un antifongique qu'avec l'antifongique seul (67% et 61%). Cependant il n'y a pas de valeur de p donnée, nous ne savons pas s'il existe une différence significative.

Un deuxième essai clinique pilote concernait la candidose vulvo-vaginale récurrente mais aussi la vaginose bactérienne, celui de Pendharkar S. et al (N°7) (57). Ce travail est le seul à s'être intéressé à ces 2 étiologies de la vulvovaginite. Les souches utilisées étaient différentes des autres essais concernant la vaginose, avec un probiotique vaginal contenant *Lactobacillus gasseri* et *Lactobacillus rhamnosus*. À 6 mois la guérison était légèrement plus élevée dans le groupe des femmes ayant une candidose vulvovaginale par rapport au groupe contrôle, mais sans différence statistiquement significative ($p = 0,582$). La comparaison avec le groupe de femmes ayant une vaginose bactérienne n'était pas possible car le traitement de référence était différent (métronidazole vs antifongique).

Au total les études sur la candidose vulvovaginale ne démontrent pas une efficacité statistiquement significative de l'utilisation des probiotiques.

VI.3. Concernant la vaginose bactérienne récurrente

Deux études pilotes incluant des cas de vaginose bactérienne récurrente étaient de très mauvaise qualité, celle de Thulkar J. et al parue en 2009 (N°10) (60), et celle de Parma M. et al parue en 2013 (N°9) (59). Pour aucune n'étaient précisés la date, le lieu de recrutement, et la réalisation de tests statistiques. Ces deux articles obtiennent un score inférieur à 30%. L'article de Thulkar J. et al n'a pas mentionné la composition du probiotique étudié. Il a conclu à son efficacité en association avec le métronidazole local. Cependant des femmes considérées cliniquement guéries avaient un score de Nugent montrant une flore anormale (flore intermédiaire ou flore de vaginose). L'échantillon était très faible. L'étude de Parma M. et al se prononçait en faveur d'un probiotique contenant une souche de lactobacillus rhamnosus sans groupe contrôle, chez 22 patientes ayant subi une ménopause chirurgicale. Ce choix dans le recrutement des patientes s'explique car il permet ainsi d'avoir des femmes à plus haut risque d'infection. Cela rend difficile la généralisation des résultats.

Les 3 autres études portant sur la vaginose bactérienne étaient des essais cliniques randomisés. Ya W. et al ont publié un travail comparant un probiotique vaginal seul à un placebo (N°1) (51). Les résultats montraient un taux de récurrence plus élevé dans le groupe placebo (45% contre 15,8%), avec un odds ratio de 0,23 ($p < 0,02$). Cette étude est celle qui a obtenu la meilleure évaluation méthodologique, avec un score de 82%. Le recrutement uniquement sur l'interrogatoire induisait malgré tout un biais de sélection. Une analyse sans prendre en compte les perdus de vue (qui étaient de 21%) entraînait un biais d'attrition. Ce risque de biais était le même dans le travail de Mastromarino P. et al (N°4) (54). Le probiotique était également comparé à un placebo. Les auteurs ont conclu à une efficacité après un suivi de 21 jours, ce qui est beaucoup trop court par rapport à la définition de la récurrence. Le taux de guérison

microbiologique était supérieur dans le groupe probiotique (61% contre 18%), avec une différence statistiquement significative ($p = 0,017$). Dans le troisième essai clinique un probiotique était comparé à un placebo après un traitement standard. Heczko PB. et al donnaient une conclusion différente des autres (N°2) (52). L'étude attestait d'allonger le temps moyen de rechute de la vaginose dans le groupe probiotique. Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de rechute (45,2% et 47% ; $p = 0,0870$).

Au total les études sur la vaginose bactérienne ne démontrent pas une efficacité statistiquement significative de l'utilisation des probiotiques.

VI.4. Concernant les modalités diagnostiques de la vulvovaginite

Nous avons constaté dans notre travail que les éléments du diagnostic, que ce soit pour la candidose ou la vaginose bactérienne récurrente, différaient d'une étude à l'autre. Le diagnostic à l'inclusion était souvent basé uniquement sur l'interrogatoire, entraînant un biais de sélection. Tous les épisodes n'étaient pas documentés. Des femmes ont pu être incluses alors qu'elles ne présentaient pas une infection récurrente, ou que leurs symptômes relevaient d'un diagnostic différentiel qui aurait nécessité un autre traitement. Une étude française a été réalisée en 1999 chez 194 femmes consultant un médecin généraliste pour des symptômes de vulvovaginite (65). Le prurit et la leucorrhée étaient le plus fréquemment rapportés. Les médecins ont diagnostiqué une candidose vulvovaginale dans 58% des cas, et une vaginose bactérienne dans 33% des cas. Après examen bactériologique, 42% des patientes chez qui il avait été diagnostiqué une mycose n'en avaient pas. Parmi les patientes ayant un diagnostic de vaginose bactérienne, 30% avaient une candidose, 23% un *Gardnerella Vaginalis* isolé, et 30% avaient une flore normale. Se passer d'un prélèvement vaginal pourrait conduire à des erreurs diagnostiques, et à prescrire des traitements inutiles. Il semblerait donc nécessaire de confirmer une suspicion clinique par un examen bactériologique afin de pouvoir réaliser des études plus fiables et de meilleure qualité. Une deuxième remarque que nous avons pu établir est que ce

manque de précision dans les publications est peut-être le reflet de la pratique quotidienne. Une étude anglaise a analysé les questionnaires de 327 femmes présentes dans une salle d'attente de médecin généraliste pour des symptômes vaginaux (66). 57% d'entre elles ont eu un examen clinique gynécologique, et parmi elles, 71% ont eu un prélèvement vaginal. L'imprécision dans la réalisation des essais pourrait être liée à un manque d'uniformisation de la pratique quotidienne.

VI.5. Synthèse et application en pratique

La grande hétérogénéité de ces études et le manque de qualité nous amènent à ne pas pouvoir porter de conclusion sur l'efficacité des probiotiques dans les cas de vulvovaginite récidivante. Toutefois une tendance se détache, la majorité des études ayant énoncé un bénéfice dans le groupe probiotique. Chaque probiotique utilisé étant différent, nous avons regardé si une espèce se démarquait parmi les articles de qualité méthodologique acceptable (en excluant l'étude qui ne conclut pas à une efficacité). Sur 5 publications, le probiotique est administré par voie vaginale 4 fois. L'espèce *Lactobacillus plantarum* est celle que l'on retrouve le plus fréquemment (3 études sur 5). Cette souche pourrait être privilégiée si un probiotique doit être utilisé. Ces observations reposent sur des bases fragiles. La réalisation de travaux de qualité supérieure et d'un plus haut niveau de preuve est nécessaire.

Il est à noter qu'aucune étude n'a été réalisée en France. Cela signifie qu'en présence d'un article avec un haut niveau de preuve nous ne pourrions pas généraliser ces résultats, car les spécialités utilisées dans les essais ne sont pas commercialisées en France.

La réalisation de cette revue de la littérature ne permet pas aujourd'hui de donner des recommandations sur l'utilisation des probiotiques. Toutefois nos observations ont permis de mettre en évidence certains points qui pourraient être améliorés dans notre pratique quotidienne :

- Réaliser systématiquement un examen clinique lorsqu'une patiente présente des symptômes de vulvovaginite,
 - Réaliser un examen bactériologique au moindre doute, afin de traiter à bon escient,
 - Rechercher les facteurs de risque par l'interrogatoire à chaque épisode de vulvovaginite,
 - Lorsqu'une patiente présente une infection récidivante, ne pas oublier la prise en charge informative et psychologique qui commence par l'exposé du taux de récurrence, de la fragilité individuelle, des phases de rémission et de l'absence de traitement consensuel au long cours.
 - Renforcer notre rôle d'éducation, et inciter les patientes à venir consulter en cas de symptômes, afin de lutter contre l'automédication.

VII. CONCLUSION

La prise en charge de la vulvovaginite récidivante reste un défi pour le médecin généraliste. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de recenser les études sur l'utilisation des probiotiques dans cette indication. Notre travail de recherche a mis en évidence un faible nombre d'études réalisées. La synthèse des données recueillies a montré une étonnante hétérogénéité entre les différentes publications (méthodologie de l'étude, probiotique utilisé, schéma thérapeutique). Il était difficile de comparer les études entre elles. Cependant la majorité des articles concluait à moins de récurrences dans les groupes utilisant un probiotique. A ce jour aucune étude de haut niveau de preuve n'a confirmé cette efficacité. En l'absence de données scientifiques permettant d'établir des recommandations de bonne pratique, il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine. Une étude idéale serait réalisée en France dans des lieux de soins de premier recours, sur un plus grand nombre de femmes, en double-aveugle, et avec un seul probiotique à la fois. Les critères diagnostiques devraient être clairement définis et avec un suivi d'un an minimum. Grâce à cette revue, des données de bonne pratique peuvent être proposées : examen clinique systématique et examens complémentaires à visée diagnostique. Le rôle d'accompagnement psychologique et de conseils du médecin de premier recours dans cette situation reste essentiel, pour ne pas sous-estimer le retentissement de la vulvovaginite dans le quotidien des patientes.

Abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

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

CONSORT : Consolidated Standards of Reporting Trials

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

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LB : Lactobacille

MESH : Medical Subject Headings

MGG : May-Grünwald Giemsa

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SPIRIT : Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

UFC : Unité Formant Colonie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Annexes

Annexe I : Antifongiques locaux pouvant être utilisés dans le traitement de la candidose vulvovaginale aiguë en France

DCI	Nom du médicament	Forme galénique	Posologie
Médicaments non soumis à prescription médicale			
Econazole	ECONAZOLE LP 150 mg	Ovule	Dose unique
	ECONAZOLE 1%	Émulsion	2 applications par jour pendant 8 jours
	GYNO-PEVARYL LP 150 mg	Ovule	Dose unique
	GYNO-PEVARYL 150 mg	Ovule	1 ovule par jour pendant 3 jours
	PEVARYL 1%	Émulsion	2 applications par jour pendant 8 jours
	GYNOPURA LP 150 mg	Ovule	Dose unique
	GYNOPURA 1%	Crème	2 applications par jour pendant 8 jours
	MYLEUGYNE LP 150 mg	Ovule	Dose unique
	MYLEUGYNE 1%	Crème	2 applications par jour pendant 8 jours
Clotrimazole	MYCOHYDRALIN 200 mg	Cp vaginal	1 cp par jour pendant 3 jours
	MYCOHYDRALIN 500 mg	Cp vaginal	Dose unique
	MYCOHYDRALIN 1%	Crème	2 applications par jour pendant 8 jours
Fenticonazole	LOMEXIN 600 mg	Caps vaginale	Dose unique
	TERLOMEXIN 200 mg	Caps vaginale	1 capsule par jour pendant 3 jours
Isoconazole	FAZOL G 300 mg	Ovule	1 par jour pendant 3 jours
	FAZOL 2%	Crème, émulsion	2 applications par jour pendant 15 jours
Miconazole	GYNO DAKTARIN 400 mg	Caps vaginale	1 par jour pendant 3 jours
Sertaconazole	MONAZOL 300 mg	Ovule	Dose unique
	MONAZOL 2%	Crème	1 application par jour 8 jours
Médicaments soumis à prescription médicale			
Tioconazole	GYNO TROSYD 300 mg	Ovule	Dose unique
	TROSYD 1%	Crème	2 applications par jour pendant 15 jours
Antifongiques associés à d'autres molécules			
Sulfate de néo-mycine, sulfate de polymyxine B, nystatine	POLYGYNAX	Caps vaginale	1 par jour pendant 12 jours
Métronidazole, sulfate de néo-mycine, nystatine	TERGYNAN	Cp vaginal	1 une à deux fois par jour pendant 10 jours

Source : Vidal (cp: comprimé ; caps: capsule)

Annexe II : Grille CONSORT

Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6].

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION
TITRE & RÉSUMÉ		
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour <i>Abstract</i>)
INTRODUCTION		
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses
MÉTHODES		
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants
	4b	Structures et lieux de recueil des données
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt
RANDOMISATION		
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées
RÉSULTATS		
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine

Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6] (suite).

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir 'CONSORT for harms')	
DISCUSSION			
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

Annexe III : Grille STROBE

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.

	Item	N°	Recommandation
Titre et résumé	1		(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction			
Contexte/justification	2		Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3		Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
Méthodes			
Conception de l'étude	4		Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5		Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6		(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7		Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*		Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9		Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10		Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11		Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12		(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats			
Population	13*		(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*		(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE (suite).

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps <i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés <i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

Annexe IV : Grille SPIRIT

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle SPIRIT 2013.

Items recommandés à aborder dans un protocole d'essai clinique et ses documents associés* :

Section/item	N°	Description
Informations administratives		
Titre	1	Titre descriptif identifiant le type d'étude, la population, les interventions, et, si applicable, l'acronyme de l'essai
Enregistrement de l'essai	2a	Identifiant et nom d'enregistrement de l'essai. Si ce n'est pas encore fait, nom du registre envisagé
	2b	Tous les éléments du Système d'enregistrement international des essais cliniques de l'Organisation Mondiale de la Santé ^a
Version du protocole	3	Date et identifiant de la version
Financement	4	Sources et types de ressources financières, matérielles et autres formes de soutien
Rôles et responsabilités	5a	Noms, affiliations et rôles des contributeurs au protocole
	5b	Nom et coordonnées du promoteur de l'essai
	5c	Rôle du promoteur et des financeurs, le cas échéant, dans la conception de l'étude ; la collecte, la gestion, l'analyse et l'interprétation des données ; la rédaction du rapport ; et la décision de soumettre le rapport pour publication, y compris si ils auront l'autorité absolue sur l'une de ces activités
	5d	Composition, rôles et responsabilités du centre de coordination, du comité de pilotage, du comité directeur, de l'équipe de gestion des données, et des autres individus ou groupes qui supervisent l'essai, le cas échéant (voir item 21a pour comité de surveillance des données)
Introduction		
Contexte et motifs	6a	Description de la problématique de recherche et justification pour entreprendre l'essai, y compris le résumé des études pertinentes (publiées ou non) examinant les bénéfices et risques pour chaque intervention
	6b	Explication sur les choix des comparateurs
Objectifs	7	Objectifs spécifiques ou hypothèses
Conception de l'essai	8	Description de la conception de l'essai, y compris le type d'étude (par exemple : essai en bras parallèles, en bras croisés, en plan factoriel, en groupe unique), facteur de répartition, et cadre de conception (par exemple : supériorité, équivalence, non-infériorité, exploratoire)
Méthodes : Participants, interventions, et résultats		
Contexte de l'étude	9	Description du contexte de l'étude (par exemple : dispensaire, centre hospitalier universitaire) et liste des pays/régions où les données seront recueillies. Coordonnées de l'endroit où la liste des sites d'étude peut être obtenue
Critères d'éligibilité	10	Critères d'inclusion et d'exclusion des participants. Le cas échéant, critères d'éligibilité des centres d'étude et des individus qui assureront les interventions (par exemple : chirurgiens, psychothérapeutes)
Interventions	11a	Interventions pour chaque groupe, avec suffisamment de détails pour permettre de les reproduire, y compris comment et quand elles seront réalisées
	11b	Critères d'interruption ou de modification des interventions assignées à un participant donné (par exemple : changement de posologie médicamenteuse en cas d'effet indésirable, à la demande du sujet, ou en cas d'amélioration/aggravation de la maladie)
	11c	Stratégies pour améliorer l'observance aux protocoles d'intervention, et procédures de suivi de l'observance (par exemple : restitution de médicaments, tests de laboratoire)
	11d	Soins et interventions concomitants pertinents qui sont autorisés ou interdits pendant l'étude
Résultats	12	Résultats principaux, secondaires, et autres critères, y compris la mesure de variables spécifiques (par exemple : pression artérielle systolique), type de métrique (par exemple : variation par rapport à la mesure initiale, valeur finale, délai avant événement), méthode d'agrégation (par exemple : médiane, proportion), et le moment d'évaluation de chaque résultat. Une explication de la pertinence clinique des critères de jugement d'efficacité et de sécurité est fortement recommandée

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle SPIRIT 2013 (suite).

Section/item	N°	Description
Chronologie de participation des sujets	13	Calendrier des inclusions, des interventions (y compris les périodes d'arrêt et latences d'effet), des évaluations et des consultations pour les participants. Un diagramme synoptique est fortement recommandé (voir <i>Fig. 1</i>)
Taille de l'échantillon	14	Estimation du nombre de sujets nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude, et comment il a été déterminé, y compris les hypothèses cliniques et statistiques utilisées pour les calculs de la taille de l'échantillon
Recrutement	15	Stratégies pour recruter suffisamment de participants afin d'atteindre la taille prévue de l'échantillon
Méthodes : Affectation des interventions (pour les essais contrôlés)		
Attribution :		
Séquençage	16a	Méthode d'attribution des sujets dans les groupes (par exemple : numéros générés aléatoirement par ordinateur), et liste de tous les facteurs de stratification. Pour réduire la prévisibilité d'une séquence aléatoire, les détails de toute restriction prévue (par exemple : allocation par blocs) doivent être fournis dans un document distinct qui n'est pas accessible à ceux qui recrutent les participants ou assignent les groupes
Mécanisme de dissimulation de l'affectation	16b	Mécanisme de mise en œuvre de l'attribution (par exemple : central téléphonique, enveloppes séquentiellement numérotées, opaques, scellées), décrivant les mesures pour dissimuler la séquence jusqu'à ce que les groupes soient affectés
Exécution	16c	Qui va générer la séquence d'allocation, qui recrutera les participants, et qui attribuera les participants dans les groupes d'interventions
Insu (masquage)	17a	Qui sera mis en aveugle après affectation dans les groupes d'interventions (par exemple : participants à l'essai, professionnels de santé, évaluateurs des résultats, analystes des données), et comment
	17b	Si mise en aveugle, circonstances dans lesquelles la levée de l'insu est autorisée, et procédure pour lever l'insu à l'un des participants affectés au cours de l'essai
Méthodes : Collecte, gestion et analyse des données		
Méthodes de collecte des données	18a	Règles de collecte et d'évaluation des résultats, des données initiales, et des autres données de l'essai, y compris les processus associés pour garantir la qualité des données (par exemple : mesures doublées, formation des évaluateurs) et description des outils de l'étude (par exemple : questionnaires, examens de laboratoire) ainsi que leur fiabilité et validité, si connus. Coordonnées de l'endroit où les formulaires de collecte de données peuvent être trouvés, s'ils ne figurent pas dans le protocole
	18b	Règles favorisant le maintien des participants et le suivi complet, y compris la liste de tous les résultats devant être collectés pour les participants qui abandonnent ou dévient des protocoles d'intervention
Gestion des données	19	Règles de saisie, de codage, de sécurisation et de stockage des données, y compris les procédures dédiées pour garantir la qualité des données (par exemple : double saisie des données, contrôles de l'étendue des valeurs). Coordonnées de l'endroit où les détails des procédures de gestion des données sont disponibles, s'ils ne figurent pas dans le protocole
Analyses statistiques	20a	Méthodes statistiques pour l'analyse des critères de jugement principaux et secondaires. Coordonnées de l'endroit où d'autres détails du plan d'analyse statistique peuvent être trouvés, s'ils ne figurent pas dans le protocole
	20b	Méthodes pour les analyses supplémentaires (par exemple : analyses en sous-groupe et méthodes d'ajustement)
	20c	Définition de la population d'analyse en précisant les règles en cas de non-observance du protocole (par exemple : analyse en intention de traiter), et méthodes statistiques pour traiter les données manquantes (par exemple : imputation multiple)
Méthodes : Surveillance		
Surveillance des données	21a	Composition du comité de surveillance et de suivi ; synthèse de son rôle et du contenu des rapports ; déclaration indiquant s'il est indépendant du promoteur et de ses concurrents ; et coordonnées de l'endroit où plus de détails sur sa charte de fonctionnement peuvent être trouvés, s'ils ne figurent pas dans le protocole. Sinon, exposé des raisons pour lesquelles un comité de surveillance et de suivi n'est pas nécessaire

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle SPIRIT 2013 (suite).

Section/item	N°	Description
	21b	Description des analyses intermédiaires et procédures d'interruption, y compris les personnes qui auront accès à ces résultats intermédiaires et prendront la décision finale de mettre fin à l'essai
Préjudices	22	Règles de collecte, d'évaluation, de transcription et de gestion des effets indésirables identifiés ou spontanément rapportés et des autres effets inattendus relatifs aux interventions ou au déroulement de l'essai
Audit	23	Fréquence et procédures d'audit de la conduite de l'essai, le cas échéant, et si le processus sera indépendant des investigateurs et du promoteur
Éthique et diffusion		
Approbation de l'éthique de la recherche	24	Règles de sollicitation de l'approbation du comité d'éthique de la recherche (CER) / comité de protection des personnes (CPP)
Amendements du protocole	25	Règles de communication des modifications majeures du protocole (par exemple : changements des critères d'inclusion, de jugement, analyses) aux partenaires concernés (par exemple : investigateurs, CER/CPP, participants à l'essai, bureaux d'enregistrement de l'essai, revues, régulateurs)
Consentement ou assentiment	26a	Qui va recueillir le consentement éclairé ou l'accord des participants potentiels à l'essai ou de leurs représentants légaux, et comment (voir item 32)
	26b	Dispositions relatives au consentement supplémentaire pour la collecte et l'utilisation des données des participants et des échantillons biologiques dans les études complémentaires, le cas échéant
Confidentialité	27	Comment les informations personnelles des participants potentiels et recrutés seront collectées, partagées, et stockées afin d'en protéger la confidentialité avant, pendant et après l'essai
Déclaration d'intérêts	28	Intérêts financiers et autres conflits des principaux investigateurs de l'essai général et pour chaque site d'étude
Accès aux données	29	Déclaration des personnes qui auront accès à l'ensemble des données finales de l'essai, et divulgation des accords contractuels limitant cet accès aux investigateurs
Soins auxiliaires et post-essai	30	Dispositions, le cas échéant, pour les soins complémentaires et post-essai, et pour l'indemnisation des personnes souffrant de préjudices liés à leur participation à l'essai
Politique de diffusion	31a	Règles des investigateurs et du promoteur pour communiquer les résultats de l'essai aux participants, professionnels de santé, public et autres groupes concernés (par exemple : par publication, rapport dans les bases de données, ou autres moyens de partage de données), y compris les restrictions de publication
	31b	Principes d'admissibilité des auteurs et recours prévu à des auteurs professionnels
	31c	Règles, le cas échéant, pour l'accès public au protocole complet, à l'ensemble des données relatives aux participants, et aux programmes d'analyses statistiques
Annexes		
Documents de consentement éclairé	32	Modèle de formulaire de consentement et autres documents connexes remis aux participants et aux représentants légaux
Échantillons biologiques	33	Règles de collecte, d'examen de laboratoire, et de stockage des échantillons biologiques pour l'analyse génétique ou moléculaire de l'essai en cours, et pour une utilisation future dans les études complémentaires, le cas échéant

Annexe V : Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>	<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>	<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>	<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - études cas-témoins. <p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Bibliographie

1. Quan M. Vaginitis: Meeting the clinical challenge. *Clin Cornerstone*. 2000 Jan;3(1):36–47.
2. Aballéa S, Guelfucci F, Wagner J, Khemiri A, Dietz J-P, Sobel J, et al. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):169.
3. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016 Nov;42(6):905–27.
4. Watson CJ, Pirota M, Myers P. Use of complementary and alternative medicine in recurrent vulvovaginal candidiasis—Results of a practitioner survey. *Complement Ther Med*. 2012 Aug;20(4):218–21.
5. Ramírez-Santos A, Pereiro M, Toribio J. Recurrent Vulvovaginitis: Diagnostic Assessment and Therapeutic Management. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2008 Jan;99(3):190–8.
6. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;209(6):505–23.
7. Powell AM, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):967–76.
8. Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, 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.
9. Bilardi J, Walker S, McNair R, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, Bellhouse C, et al. Women's Management of Recurrent Bacterial Vaginosis and Experiences of Clinical Care: A Qualitative Study. Wilson BA, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 24;11(3):e0151794.
10. Fleury FJ. Adult vaginitis. *Clin Obstet Gynecol*. 1981 Jun;24(2):407–38.
11. Bohbot J-M, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. Diversité étiologique des vaginites. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 Oct;40(10):578–81.
12. R. QUENTIN. Ecologie bactérienne vaginale: nature, exploration et prise en charge des déséquilibres. *Extr Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique*. 2006 Nov 29;Tome XXX.

13. J-P Lepargneur VR. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2002 Sep;31(5):485–94.
14. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci.* 2005 May 31;102(22):7952–7.
15. Dasari S, Anandan SK, Rajendra W, Valluru L. Role of microbial flora in female genital tract: A comprehensive review. *Asian Pac J Trop Dis.* 2016 Nov;6(11):909–17.
16. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. *Clin Lab Med.* 2014 Dec;34(4):747–61.
17. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Jun;21(3):347–54.
18. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4680–7.
19. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016 Sep;91:42–50.
20. Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *EMC - Mal Infect.* 2005 Sep;2(3):119–39.
21. Bohbot J-M, Lepargneur J-P. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012 Jan;40(1):31–6.
22. Hay P. Bacterial vaginosis. *Medicine (Baltimore).* 2014 Jul;42(7):359–63.
23. Ramsay S, Astill N, Shankland G, Winter A. Practical management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Trends Urol Gynaecol Sex Health.* 2009 Nov;14(6):18–22.
24. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Feb;22(1):82–6.
25. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet.* 2007 Jun;369(9577):1961–71.
26. Van Schalkwyk J, Yudin MH, Yudin MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, et al. Vulvovaginite: Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Mar;37(3):275–6.
27. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):15–21.

28. Donders GGG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):355–73.
29. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol*. 2017 Jun;133:86–96.
30. Item 87 - Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques: *Candida albicans*. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2012 Oct;139(11):A40–6.
31. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. *Int J STD AIDS*. 2011 Aug;22(8):421–9.
32. Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Silva FR, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Apr;167(2):132–6.
33. Rice A, ElWerdany M, Hadoura E, Mahmood T. Vaginal discharge. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2016 Nov;26(11):317–23.
34. Mizock BA. Probiotics. *Dis Mon*. 2015 Jul;61(7):259–90.
35. Guarner F, Khan AG, Garisch J. probiotiques et prébiotiques [Internet]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2011. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>
36. Oliveira G, González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinol Nutr Engl Ed*. 2016 Nov;63(9):482–94.
37. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte = Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults. Maisons-Affort: AFSSA; 2005.
38. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
39. Allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition.htm>
40. Butel M-J. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*. 2014 Jan;44(1):1–8.
41. Borges S, Barbosa J, Teixeira P. Gynecological Health and Probiotics. In: *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics* [Internet]. Elsevier; 2016. p. 741–52. Disponible sur: <http://www.elsevier.com/>
42. Heyman M, Heuvelin É. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutr Clin Métabolisme*. 2006 Jun;20(2):85–94.

43. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1256-1264; quiz 1446-1447.
44. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(suppl 2):S129–34.
45. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect*. 2014 Jun;16(2):33–43.
46. PRISMA [Internet]. Disponible sur: <http://www.prisma-statement.org/>
47. Consort Statement [Internet]. Disponible sur: <http://www.consort-statement.org/>
48. STROBE Statement: Available checklists [Internet]. Disponible sur: <https://www.strobe-statement.org/>
49. The SPIRIT Statement – SPIRIT Statement [Internet]. Disponible sur: <http://www.spirit-statement.org/>
50. Haute Autorité de Santé - Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
51. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug;203(2):120.e1-120.e6.
52. Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, Jakimiuk AJ, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A, et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* [Internet]. 2015 Dec;15(1). Disponible sur: <http://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/>
53. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, Tempfer C, Özbal A, Haytouglu E, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial: Monthly itraconazole versus classic homeopathy for treatment of RVVC. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;116(11):1499–505.
54. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, Trinchieri V, Mosca L, Perluigi M, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Jan;15(1):67–74.
55. Metts J, Famula TR, Trenev N, Clemens RA. Lactobacillus acidophilus, Strain NAS (H2O2 Positive), in Reduction of Recurrent Candidal Vulvovaginitis. *J Appl Res*. 2003 Sep 1;3:340–8.
56. 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.
57. Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarström L, Marcotte H, Larsson P-G. Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec;15(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/>
 58. Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the Association of 2 Probiotic Strains Formulated in a Slow Release Vaginal Product, in Women Affected by Vulvovaginal Candidiasis: A Pilot Study. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46:S73–80.
 59. Parma M, Dindelli M, Caputo L, Redaelli A, Quaranta L, Candiani M. The role of vaginal *Lactobacillus Rhamnosus* (Normogin®) in preventing Bacterial Vaginosis in women with history of recurrences, undergoing surgical menopause: a prospective pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May;17(10):1399–403.
 60. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N. Probiotic and metronidazole treatment for recurrent bacterial vaginosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2010 Mar;108(3):251–2.
 61. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a Slow-release Vaginal Product be Useful for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis?: A Clinical Study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:S102–5.
 62. Sihvo S, Ahonen R, Mikander H, Hemminki E. Self-medication with vaginal antifungal drugs: physicians' experiences and women's utilization patterns. *Fam Pract*. 2000 Apr 1;17(2):145–9.
 63. Johnson SR, Griffiths H, Humberstone FJ. Attitudes and Experience of Women to Common Vaginal Infections: *J Low Genit Tract Dis*. 2010 Oct;14(4):287–94.
 64. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar;289(3):479–89.
 65. Boisivon A, Berard H, Nandeuil A, Cheron M, Lafon J, Fabayre C. Diagnostic des vaginites en médecine générale: confrontation clinique et bactériologique. *Médecine Mal Infect*. 2003 Apr;33(4):202–5.
 66. O'Dowd TC, Parker S, Kelly A. Women's experiences of general practitioner management of their vaginal symptoms. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 1996 Jul;46(408):415–8.

Résumé et mots clés

Résumé :

Introduction : La vulvovaginite est un motif fréquent de consultation en médecine générale. Les traitements proposés n'empêchent pas les rechutes. L'utilisation des probiotiques est aujourd'hui très répandue et pourrait constituer une alternative.

Méthodes : Une revue systématique de la littérature a été réalisée entre 1997 et 2017. Les bases Pubmed, Cochrane library et Clinical Trials ont été explorées. Les études d'efficacité des probiotiques dans la prise en charge de la vulvovaginite récurrente ont été incluses.

Résultats : Les 11 articles analysés étaient de faible qualité méthodologique globale et difficilement comparables entre eux (critères d'inclusion des patientes et probiotiques étudiés). Le faible niveau de preuve des données recueillies n'a pas confirmé l'efficacité des probiotiques dans cette indication.

Discussion : Malgré l'absence de conclusion thérapeutique de haut niveau de preuve, la revue de littérature permet de proposer des données de bonne pratique en soins de premier recours.

Conclusion : L'intérêt des probiotiques dans le traitement des vulvovaginites récurrentes n'est pas établi. Leurs effets indésirables semblent rares. De nouveaux essais cliniques de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour juger de leur efficacité.

Mots-clés :

Probiotiques, vulvovaginite récurrente, médecine générale, pratique professionnelle, traitement, revue de la littérature.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

