



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 16 mars 2023 à POITIERS
par **Madame BARBOT Vinciane**

Le microbiote vaginal : dysbioses et conseils associés du
pharmacien d'officine

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur IMBERT Christine

Membres : Madame THEVENOT Sarah, Maitre de conférences
Madame CORNUAULT Ophélie, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur BODET Charles, Maitre de conférences

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

A ma présidente de thèse, Madame Christine IMBERT, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury à l'occasion de cette thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur Charles BODET, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre patience tout le long de la rédaction de ce travail.

Aux membres de mon jury, Madame Sarah THEVENOT et Madame Ophélie CORNUAULT, pour avoir accepté avec gentillesse de participer à ce jury.

A mes parents, pour m'avoir permis de réaliser ces études de pharmacie sans jamais manquer de rien, pour votre soutien et vos encouragements quelques soient les difficultés que j'ai pu rencontrer.

A mes sœurs et mon frère, Caroline, Grégoire et Eurielle, pour votre soutien pendant toutes ses années d'études.

Aux pharmaciens titulaires avec qui j'ai pu collaborer lors de mes jobs d'été, Yves-Marie et Justine LETOURNEUX, Thibaut DULIEU merci à vous de m'avoir apporté toutes vos connaissances. J'espère devenir un pharmacien avec autant de qualités humaines et professionnels que vous. Je tiens particulièrement à remercier Mr Thibaut DULIEU et son équipe officinale, Marion et David les adjoints et Marie-Paule, Emmanuelle, Camille et Chloé les préparatrices en pharmacie de m'avoir tant apporté lors de mon stage de 6^{ème} année de pharmacie. Mille mercis !

A Yveline, ma marraine qui m'a ouvert les portes de sa pharmacie en 2012, lors de mon stage découverte de 3^{ème}. Grâce à ton engouement pour ce métier, tu m'as fait découvrir tant de facettes de ce métier, qui, depuis sont restées dans mes souvenirs et m'ont motivé à devenir un pharmacien déterminé à accomplir toutes les missions officinales qui me seront confiées.

A tous mes amies de pharmacie, Ophélie, Amanda, Sarah, Mélanie, Adèle et Suzie, merci pour les souvenirs, votre amitié, votre soutien et pour tous ces bons moments passés à vos côtés et ceux à venir !

A Adrien, merci de m'avoir soutenue et de m'avoir réconfortée. Partager ton attention, ta gentillesse et ton amour est une véritable chance. Je suis certaine que 2023 sera de nouveau une belle année pour nous.

Remerciements	1
Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
Introduction	8
I. LE MICROBIOTE VAGINAL.....	10
1. Anatomie de l'appareil génital de la femme	10
a. Le vagin	10
b. L'utérus.....	11
c. Les trompes de Fallope.....	12
d. Les ovaires	12
2. Composition et organisation.....	12
a. Notion de pH	14
b. Les lactobacilles	14
i. L'acide lactique	15
ii. Le peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂	16
iii. Substances protéiques.....	16
iv. Adhérence aux cellules vaginales.....	17
3. Méthode de caractérisation.....	19
a. Critères d'Amsel.....	19
b. Score de Nugent.....	19
4. Evolution physiologique de la flore selon l'âge.....	20
a. De la naissance à la période péri-menstruelle	20
b. Période reproductive.....	21
c. Période de grossesse	22
d. Période de ménopause	24
5. Conséquences des méthodes de contraception.....	26
a. Prise de contraceptifs.....	26
b. Le préservatif masculin	28
II. DYSBIOSES DE L'APPAREIL GENITAL DE LA FEMME.....	29
1. La vaginose bactérienne	29
a. Définition.....	29
b. Etiologies	29
c. Symptômes	30
d. Diagnostic.....	30
2. La mycose vaginale.....	31

a.	Définition.....	31
b.	Etiologie.....	32
c.	Symptômes	33
d.	Diagnostic	33
3.	Les infections sexuellement transmissibles.....	37
a.	Généralités	37
b.	Prévention.....	37
c.	Traitement.....	38
III.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	39
1.	Généralités sur les formes galéniques	39
a.	Le comprimé vaginal	39
b.	L'ovule.....	39
c.	La capsule	39
i.	Capsule à enveloppe molle	39
ii.	Capsule à enveloppe dure	39
d.	Tampons aux probiotiques.....	40
2.	Les traitements médicamenteux	40
a.	Les traitements de la vaginose bactérienne	42
b.	Les traitements de la candidose vulvovaginale (CVV)	44
c.	Infections pendant la grossesse.....	47
d.	Cas particuliers	48
3.	Conseils associés du pharmacien à l'officine.....	49
4.	Traitements complémentaires : les probiotiques	50
a.	Historique	50
b.	Classification et nomenclature.....	52
i.	Etiquetage	52
ii.	Qualité et dosage	54
c.	Mécanisme d'action.....	54
d.	Critère de sélection – Exemple du Laboratoire PiLeJe	56
i.	Origine et innocuité	56
ii.	Gastro-résistance dans l'organisme	56
iii.	Adhésion à la muqueuse intestinale.....	57
iv.	Viabilité et stabilité dans le temps	58
e.	Précaution d'emploi.....	58
f.	Principaux effets indésirables	59

5. Produits sur le marché	59
a. Médicament	59
b. Dispositif médical	60
c. Compléments alimentaires	61
6. Réglementation et débat	63
7. Nouveaux règlements des dispositifs médicaux.....	67
IV. ENQUETE AUPRES DES PROFESSIONNELS DE SANTE	68
Conclusion.....	71
Annexes	73
Références bibliographiques	76
Serment de GALIEN	83
Résumé	84

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats de l'étude Brotman <i>et al.</i> : Association entre le microbiote vaginal, le stade de la ménopause et les signes d'atrophie vulvovaginale.....	25
Tableau 2 : Résultats de l'étude : Impact de l'initiation d'une contraception sur le microbiote vaginal	27
Tableau 3 : Diagnostic différentiel des infections vaginales.....	35
Tableau 4 : Résultats de l'étude	43
Tableau 5 : Posologie du fluconazole chez l'adulte.....	45
Tableau 6 : Récapitulatif des antifongiques azolés en ovules ou capsules	46
Tableau 7 : Récapitulatif des antifongiques azolés en crèmes réservé chez l'adulte	47
Tableau 8 : Cas de fongémies à <i>Saccharomyces cerevisiae</i> et de bactériémies à <i>Lactobacillus</i>	58
Tableau 9 : Médicaments contenant des probiotiques	60
Tableau 10 : DM commercialisés, à ce jour, contenant des probiotiques	61
Tableau 11 : Exemples de compléments alimentaires pour le confort intime.....	62

Liste des figures

Figure 1 : L'appareil génital féminin d'après microbiologiemedicale.fr.....	10
Figure 2 : Composition d'un microbiote atteint d'une vaginose bactérienne (VB)	13
Figure 3 : Composition d'un microbiote vaginal en bonne santé	13
Figure 4 : Coloration de GRAM d'une flore saine	14
Figure 5 : Identification des souches vaginales de lactobacilles en fonction du type de flore.	16
Figure 6 : Effet des lactobacilles vaginaux sur les pathogènes d'après Cyril Poupet.....	18
Figure 7 : Echelle de Nugent en fonction de l'état de la flore vaginale.....	20
Figure 8 : Composition du microbiote vaginal en fonction de l'âge d'après Hickey et al	21
Figure 9 : Cycle menstruel d'après le CNGOF	22
Figure 10 : Evolution des concentrations en hormones pendant la grossesse (Idelman <i>et al.</i> 2001).....	23
Figure 11 : Coloration de GRAM d'une vaginose bactérienne.....	31
Figure 12 : Coloration de GRAM d'une mycose vaginale François Champagne ©.....	32
Figure 13 ; Dispositif médical d'autodiagnostic Biosynex®.....	36
Figure 14 : Interprétation des résultats de l'autotest Biosynex®.....	36
Figure 15 : Recommandation de la prise en charge des infections génitales de la femme d'après le Vidal.....	41
Figure 16 : Description d'une étiquette d'un produit probiotique.....	53
Figure 17 : Les mécanismes d'action des probiotiques d'après O'Toole.....	55
Figure 18 : Description du système digestif artificiel TIM (TNO Intestinal Model).....	57
Figure 19 : Clarification de la terminologie et du statut réglementaire correspondant.....	65
Figure 20 : Situations amenant à conseiller des probiotiques	69
Figure 21 : Modalité de prise des probiotiques	69

Introduction

Le microbiote (du grec ancien *mikros* « petit » et *biotós* « vie ») est défini comme une communauté de micro-organismes (bactéries, champignons, virus, levures...) qui colonise un organe ou un système. Cela comprend les micro-organismes commensaux et les micro-organismes potentiellement néfastes. Chez la femme adulte, le microbiote vaginal est composé de cent millions à un milliard de bactéries, majoritairement composé de lactobacilles. Ces bactéries garantissent la bonne santé du vagin de la femme grâce à leurs propriétés biochimiques. Cependant ce microbiote est sensible à de nombreuses situations : prise d'antibiotiques, modifications hormonales, hygiène excessive et inadaptée, activités sexuelles, etc.

Le déséquilibre du microbiote vaginal est un problème de Santé Publique puisque chaque année plusieurs centaines de millions de femmes sont atteintes par des infections vaginales. Elles sont le deuxième motif de consultation en gynécologie. La grande majorité de ces infections résulte d'un déséquilibre du microbiote vaginal, autrement dit d'une dysbiose. En effet, elle aboutit à l'apparition d'infections ou de récurrences de mycoses et de vaginoses.

Si les traitements allopathiques : antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires ont une efficacité sur les symptômes, ils sont incapables de rééquilibrer un microbiote et peuvent parfois aggraver ce désordre. C'est pourquoi différents laboratoires proposent des produits à bases de probiotiques se révélant une arme essentielle contre ce déséquilibre. Le marché des probiotiques étant en plein essor, il est essentiel d'avoir les bons outils en main en tant que professionnel de santé pour pouvoir conseiller au mieux les patientes. Les professionnels de santé doivent disposer d'une information claire, concise et actualisée pour leur pratique.

L'objectif de cette thèse est de synthétiser les connaissances portant sur le fonctionnement du microbiote vaginal, les différentes pathologies liées à un déséquilibre de la flore et le rôle des probiotiques dans la prise en charge d'infections.

Dans une première partie, les organes génitaux féminins ainsi que les principaux rôles des lactobacilles et l'évolution physiologique de la flore seront traités. Puis, les différentes pathologies liées à un déséquilibre de la flore seront détaillées. Ensuite, les stratégies

thérapeutiques et le rôle du pharmacien dans sa dispensation seront développés ainsi que les probiotiques en rappelant l'historique et les critères de sélection mais également les produits disponibles en officine et leurs limites. Enfin, les résultats d'une enquête regroupant les avis des différents professionnels de santé concernant les probiotiques à visée gynécologique en prévention à l'officine seront présentés.

I. LE MICROBIOTE VAGINAL

1. Anatomie de l'appareil génital de la femme

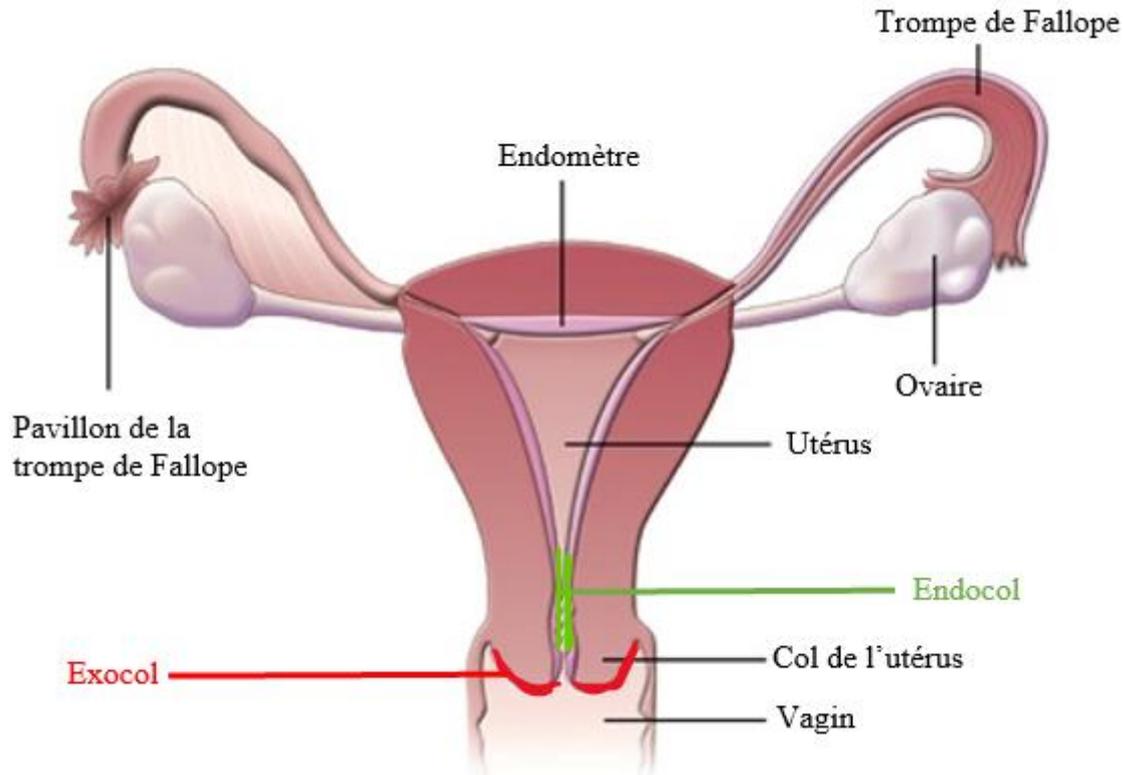


Figure 1 : L'appareil génital féminin d'après microbiologiemedicale.fr

L'appareil génital féminin comprend des organes génitaux internes (vagin, utérus, le col de l'utérus les deux trompes de Fallope et les deux ovaires) et externes (le clitoris, les petites lèvres et les grandes lèvres).¹

a. Le vagin

Le vagin est un organe en forme de conduit musculo-membraneux, très extensible dans lequel sont déposés les spermatozoïdes lors de rapports sexuels. C'est un organe tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé. Il est la voie naturelle de passage du nouveau-né.

Il est recouvert d'un fluide, aussi appelé glaire cervicale, composé de sels, de protéines, de glucides dont le glycogène, d'acide lactique et d'urée sécrété par les glandes

endocervicales. De la puberté à la ménopause, l'œstrogène stimule la production de glycogène dans les couches cellulaires.

Lors d'un examen clinique, le praticien évalue l'aspect de la glaire cervicale, l'état de l'épithélium vaginal et réalise des prélèvements à des fins d'examen au microscope et pour des analyses en laboratoire.

b. L'utérus

L'utérus est un organe musculaire lisse d'environ 7 cm de long et 4 cm de large, de forme triangulaire, dans lequel se développe l'embryon puis le fœtus. La cavité utérine est tapissée par une muqueuse particulière, l'endomètre, qui desquame tous les mois (s'il n'y a pas eu fécondation) au moment des règles. Cette muqueuse repose sur une couche externe épaisse de fibres musculaires : le myomètre.

Le col utérin assure la communication entre la cavité utérine et le vagin, il est divisé en deux parties :

- L'exocol, partie inférieure du col au contact du vagin. Il est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé.
- L'endocol, partie supérieure du col au contact de l'utérus. Il est tapissé par un épithélium simple. Il sépare deux secteurs microbiologiquement différents :
 - o Le premier secteur comprend la vulve, le vagin et l'exocol. Il est colonisé par la flore de Döderlein détaillée ultérieurement.
 - o Le second secteur est naturellement stérile. Il comprend l'endocol, les cavités utérines et tubaires.

C'est la glaire cervicale sécrétée par l'endocol qui joue un rôle de verrou microbiologique en empêchant la remontée des bactéries vaginales. Son activité antimicrobienne résulte de trois effets :

- Un effet mécanique lié à l'écoulement de la glaire de l'utérus vers le vagin. Les différentes glycoprotéines fibrillaires de la glaire constituent une barrière physique empêchant le passage des bactéries.
- Un effet chimique par la présence de nombreuses enzymes antibactériennes (lactoferrine, peroxydase, lysozyme).
- Un effet immunologique : les immunoglobulines produites localement (IgA) ou provenant du sang (IgG) se concentrent dans la glaire et diminuent l'adhérence bactérienne. Les peptides antimicrobiens sont également un des éléments clés du

système immunitaire inné servant à la défense contre des micro-organismes pathogènes.

c. Les trompes de Fallope

Ce sont des conduits qui s'étendent de l'utérus jusqu'à l'ovaire. Leurs extrémités s'ouvrent dans la cavité péritonéale face à l'ovaire. L'ovocyte, produit chaque mois, est aspiré et progresse dans la trompe de Fallope puis y rencontre les spermatozoïdes.

d. Les ovaires

Les ovaires sont attachés à l'utérus par un ligament et sont coiffés par le pavillon de la trompe de Fallope. De la puberté à la ménopause, un des deux ovaires produit chaque mois un ovocyte qui sera ou non fécondé par un spermatozoïde.

Les ovaires produisent aussi les hormones sexuelles féminines : la progestérone et l'œstrogène. Ces hormones sont à l'origine du développement des caractères sexuels secondaires et conditionnent le cycle menstruel de la femme.

2. Composition et organisation

L'appareil génital féminin inférieur est composé d'un épithélium pavimenteux stratifié reposant sur une lamina propria, qui baigne dans le mucus. Il est colonisé par des micro-organismes qui jouent un rôle commensal (bénéfique pour l'un des organismes, sans effet pour l'autre), mutualiste (les deux organismes en bénéficient) ou parasitaire (les micro-organismes en profitent aux dépens de l'hôte). On y observe les lactobacilles, *Bacteroides spp*, Streptocoques, *Candida sp*, ainsi que des bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* *Prevotella*...

D'après Shipitsyna *et al*², l'analyse par technique de séquence rapide de l'ADN révèle que, chez la femme en bonne santé, *Lactobacillus crispatus* est majoritaire à 43 % suivie de *Lactobacillus iners* détectée à 38 %, de *G. vaginalis* 7%, *A. vaginae* à 0.6 %, *Prevotella* à 0.2 %.

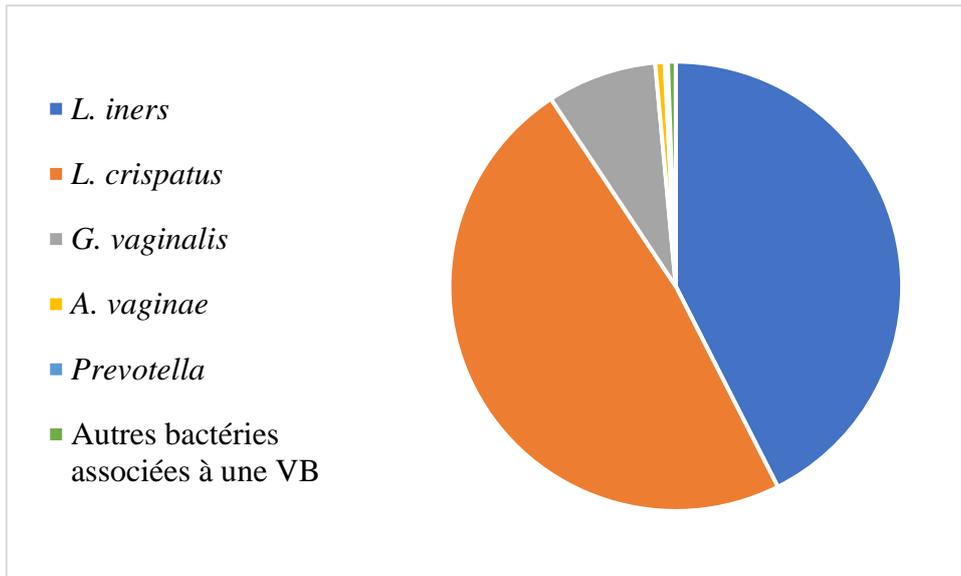


Figure 3 : Composition d'un microbiote vaginal en bonne santé

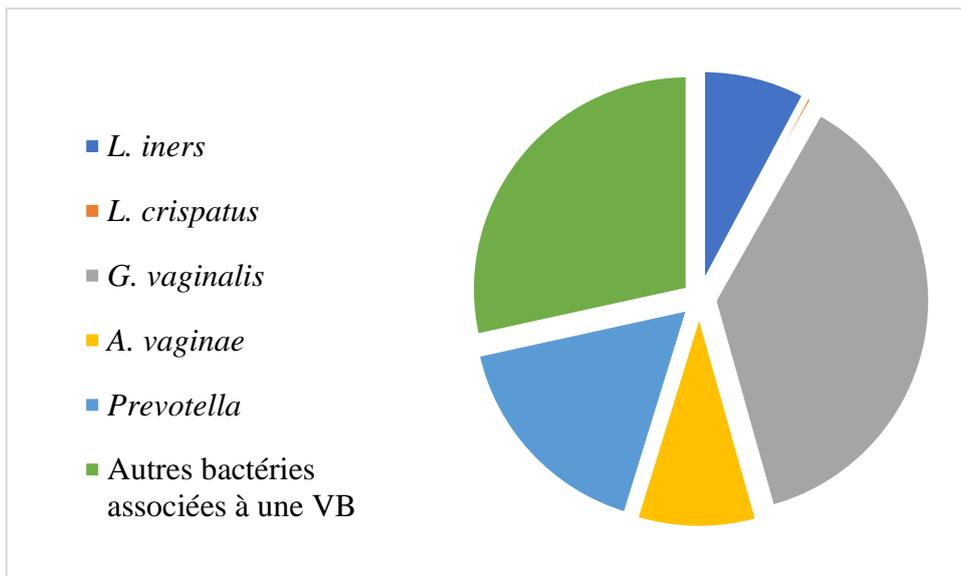


Figure 2 : Composition d'un microbiote atteint d'une vaginose bactérienne (VB)

Chez une femme atteinte d'une vaginose bactérienne, ce sont les bactéries associées à une vaginose bactérienne (22%) et *G. vaginalis* (23%) qui domine ainsi que *Prevotella* (13%) et *A. vaginae* (7%) au détriment des lactobacilles (*L. iners* 6%, *L. crispatus* 0.3%).

a. Notion de pH

Le pH vaginal normal varie de 3.8 à 4,5 chez la femme non ménopausée. C'est l'acide lactique, produit par les lactobacilles à partir du glycogène, qui confère cette acidité. Elle a un effet préventif aux infections puisqu'elle permet de limiter la prolifération bactérienne et l'adhérence de ces bactéries aux cellules vaginales.

Il augmente légèrement après la ménopause lorsque la femme n'est pas sous l'influence d'un traitement hormonal.

b. Les lactobacilles

En 1892, Albert Gustav Döderlein, un gynécologue obstétricien allemand, observe un micro-organisme prépondérant présent à 95% : le lactobacille. Il constate que les lactobacilles sont plus présents chez les patientes en bonne santé vaginale. C'est ainsi que la communauté scientifique donnera le nom de « flore de Döderlein » aux lactobacilles vaginaux.³

Les lactobacilles constituent un groupe hétérogène de bactéries à Gram positif appartenant à la famille des Firmicutes. Les espèces présentes au niveau génital sont principalement : *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*.⁴

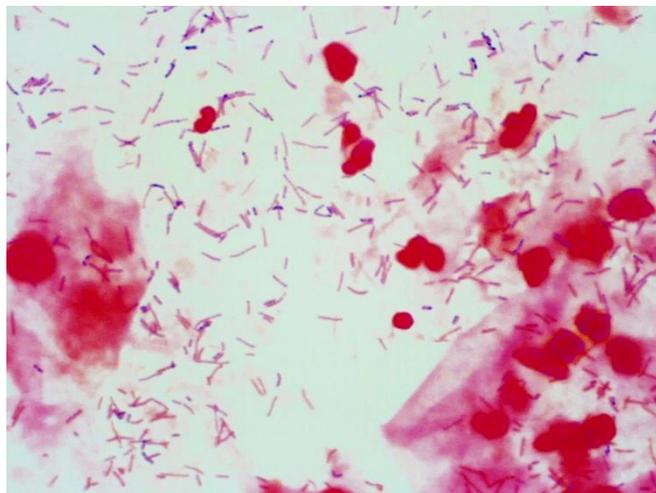


Figure 4 : Coloration de GRAM d'une flore saine

i. L'acide lactique

L'eubiose vaginale définit comme un état d'équilibre du microbiote et signe une bonne santé de la flore microbienne, se caractérise par la présence d'un microbiote bénéfique produisant de l'acide lactique principalement du genre *Lactobacillus*. Les *Lactobacillus* spp, naturellement ou administrées sous forme de probiotiques, peuvent établir l'eubiose vaginale en tuant les pathogènes, par l'intermédiaire de l'acide lactique qui assure un environnement à pH acide défavorable à la prolifération des bactéries pathogènes.

En effet, la principale fonction biochimique des lactobacilles consiste à transformer le glycogène sécrété par les cellules épithéliales du vagin en acide lactique par un phénomène d'hydrolyse. Cet acide possède une action bactéricide contre des bactéries associées à la vaginose (*G. vaginalis*).

En pénétrant dans les cellules, l'acide lactique acidifie le cytosol de la plupart des bactéries, ce qui interfère avec la fonction intracellulaire et entraîne la mort cellulaire, et agit également en perméabilisant les membranes bactériennes. Pour maximiser les propriétés antibactériennes de l'acide lactique, les probiotiques à base de lactobacilles devraient acidifier le vagin à un pH proche de 4 pour atteindre une condition où la forme protonée de l'acide lactique domine.⁵

Les lactobacilles produisent surtout du D-lactate, qui pourrait jouer un rôle dans la modulation immunitaire au niveau vaginal, au contraire du L-lactate, principalement produit par les cellules intermédiaires de l'épithélium vaginal qui est produit en moindre quantité.

En effet Manhanzya *et al.*⁶ ont constaté que les isolats de lactobacilles provenant de femmes ayant un microbiote non optimal (score de Nugent : 4-10) ont produit des quantités significativement plus faibles de D-lactate par rapport à ceux provenant de femmes ayant un microbiote optimal (score de Nugent : 0-3).

De plus, les isolats des microbiotes non optimaux étaient significativement plus inflammatoires que les isolats provenant de femmes ayant un microbiote optimal.

En conclusion, les isolats qui ont induit des réponses inflammatoires plus importantes (microbiote non optimal) ont produit moins de D-lactate déshydrogénase et de D-lactate.

Cependant, l'acide lactique est temporairement inactivé par l'arginine associée au pH élevé du sperme. Il l'est aussi provisoirement lors de la vaginose par les bactéries anaérobies

qui sécrètent des molécules qui bloquent l'activité de l'acide lactique. Dans ces deux cas les risques de maladies sexuellement transmissibles sont très augmentés. ⁷

ii. Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂

Le peroxyde d'hydrogène est un puissant antioxydant et inhibe ainsi la croissance de pathogènes. Cependant la capacité des lactobacilles à produire du H₂O₂ diffère selon les souches (Figure 5).

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

Figure 5 : Identification des souches vaginales de lactobacilles en fonction du type de flore

Jusqu'à récemment, l'opinion dominante était que le H₂O₂ était le principal facteur antimicrobien produit par les lactobacilles. Les études précédentes sur le H₂O₂ ont été réalisées dans des conditions aérobies alors que les conditions dans le vagin sont anaérobies. Un rôle antimicrobien dominant pour le H₂O₂ manque de crédibilité en raison de plusieurs découvertes récentes. Dans les conditions hypoxiques trouvées dans le vagin, les lactobacilles produisent peu ou pas de H₂O₂. Le peroxyde d'hydrogène est inactivé par le puissant effet antioxydant du liquide cervico-vaginal et du sperme. ⁸

iii. Substances protéiques

Les bactériocines sont des substances protéiques à action antibactériennes synthétisées par les lactobacilles inhibant la croissance de bactéries pathogènes. ⁹

On peut également citer les peptides antimicrobiens humains qui sont des composants clés de la défense innée de l'hôte et des contributeurs importants au maintien de la santé au niveau des barrières muqueuses. Ghosh *et al.*¹⁰ ont mis en évidence la β -défensine dans les fluides cervico-vaginaux. Elle présente à la fois des propriétés antimicrobiennes et immunomodulatrices contre les bactéries Gram positives et négatives, les mycobactéries...

iv. Adhérence aux cellules vaginales

Les adhésines sécrétées par les lactobacilles permettent la fixation sur des récepteurs cellulaires des cellules vaginales. Cette adhérence (associée à la propriété de co-agrégation de ces bactéries) aboutit à la création d'un biofilm, véritable barrière protectrice vis-à-vis de la muqueuse vaginale. Les lactobacilles sont également capables d'adhérer à la fibronectine, protéine favorisant la fixation de microorganismes (dont certains pathogènes) aux cellules vaginales. Cette liaison fibronectine-lactobacilles limite ainsi la capacité de colonisation de la muqueuse des autres micro-organismes.¹¹

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

Finalement, les lactobacilles présentent différents effets sur les bactéries pathogènes schématisés sur la figure 6 suivante :

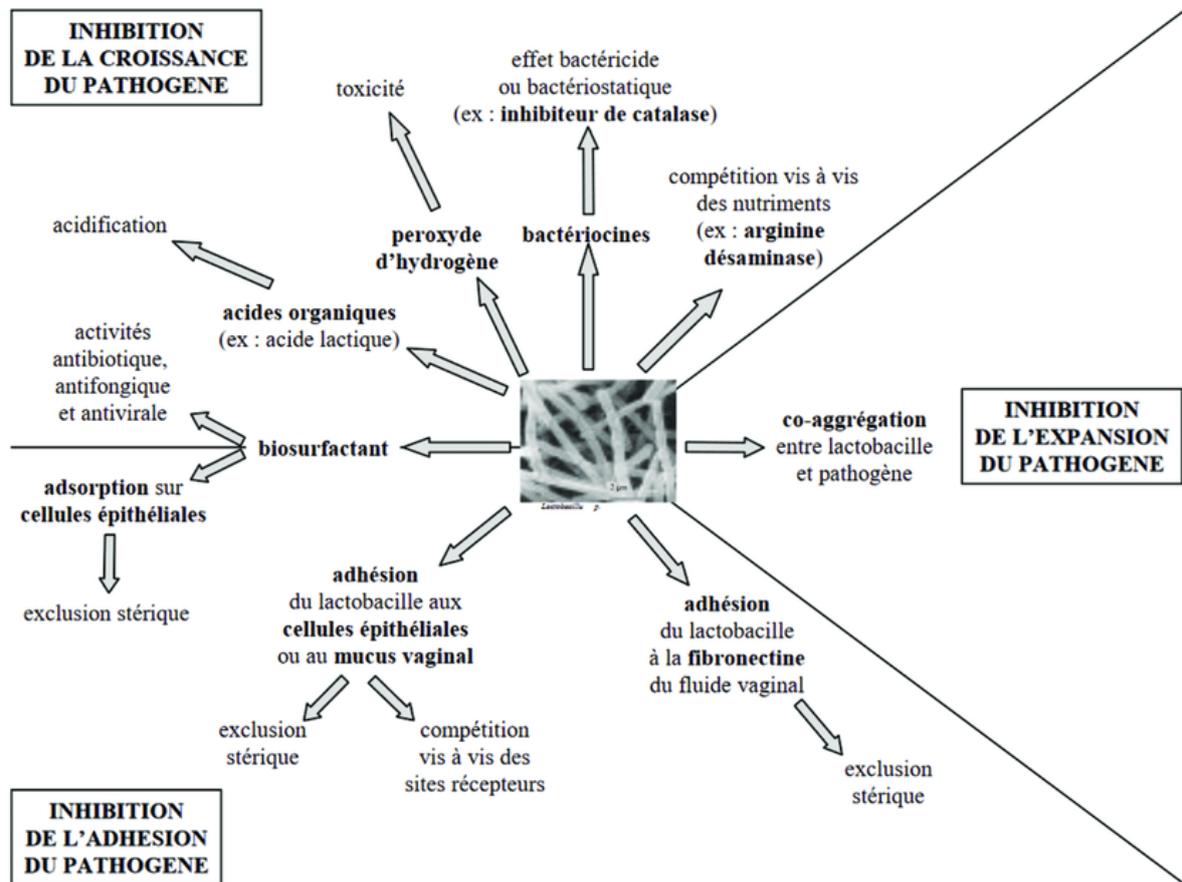


Figure 6 : Effet des lactobacilles vaginaux sur les pathogènes d'après Cyril Poupet

3. Méthode de caractérisation

Il existe différentes techniques de caractérisation du microbiote vaginal utilisées par les cliniciens.¹²

a. Critères d'Amsel

L'utilisation des critères d'Amsel permet de définir un état sain et un état pathologique du microbiote vaginal. Ils permettent d'établir un diagnostic si au moins trois critères cliniques sont observés :

- Les sécrétions vaginales sont d'apparences grisâtres, homogènes et adhérentes à la paroi vaginale
- Le pH vaginal est supérieur à 4,5
- L'odeur vaginale caractérisée par une odeur de poisson avarié après mise en contact avec des gouttes d'hydroxyde de potassium à 10%. Ce test est appelé « *Sniff test* positif »
- La présence de *clue cells* (au moins 20%) dans les sécrétions vaginales à l'examen microscopique. Ce sont cellules épithéliales vaginales qui ont l'apparence caractéristique d'avoir une bordure granuleuse.

La présence de *clue cells* et de l'odeur caractéristique reflètent l'absence de lactobacilles et la présence de bactéries anaérobies.

b. Score de Nugent

Le score de Nugent permet de déterminer la composition microbiologique du microbiote vaginal par examen microscopique. Une coloration de gram est effectuée pour dénombrer les lactobacilles et *G.vaginalis* prélevés par frottis vaginal.

Le score est noté de 0 à 10 de la façon suivante :

- De 0 à 3 : la flore est saine
- De 4 à 6 : la flore est intermédiaire c'est-à-dire qu'elle commence à être déséquilibrée.
- De 7 à 10 : la flore est déséquilibrée et indique une vaginose bactérienne.

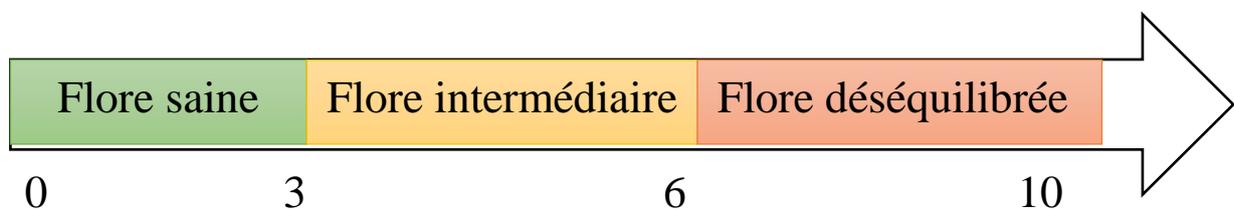


Figure 7 : Echelle de Nugent en fonction de l'état de la flore vaginale

Il est important de noter que ce score ne révèle que la quantité de lactobacilles et non les différentes espèces qui se comportent différemment dans l'environnement vaginal.

4. Evolution physiologique de la flore selon l'âge

a. De la naissance à la période péri-menstruelle

Selon Shao et al ¹³, le mode d'accouchement est un facteur important de la composition du microbiote chez un nouveau-né. Ils ont mis en évidence un lien entre la composition de la flore et la voie de naissance. Les enfants nés par voie basse ont un microbiote s'approchant fortement de celui du microbiote vaginal et digestif maternel. Les enfants nés par césarienne ont un microbiote colonisé par des bactéries opportunistes originaires de l'environnement hospitalier. Les différences de composition pourraient persister pendant la petite enfance de 1 mois à 1 an.

Au cours de l'enfance, la flore vaginale est alors variée et équilibrée bien qu'assez peu abondante (entérobactéries, entérocoques, bactéries anaérobies, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, staphylocoques...).

Hickey et al ¹⁴ ont réalisé une étude pendant 3 ans sur des filles en période péri-menstruelle de 10 à 12 ans afin de mieux comprendre les changements qui se produisent dans le microbiote vaginal. Ils ont détecté des bactéries lactiques, principalement *Lactobacillus spp*, dans le microbiote de la plupart des filles bien avant l'apparition des règles. *G. vaginalis* a été détecté à des niveaux appréciables chez environ un tiers des sujets, ce qui constitue un résultat notable si l'on considère que cet organisme est couramment associé à la vaginose bactérienne chez les adultes.

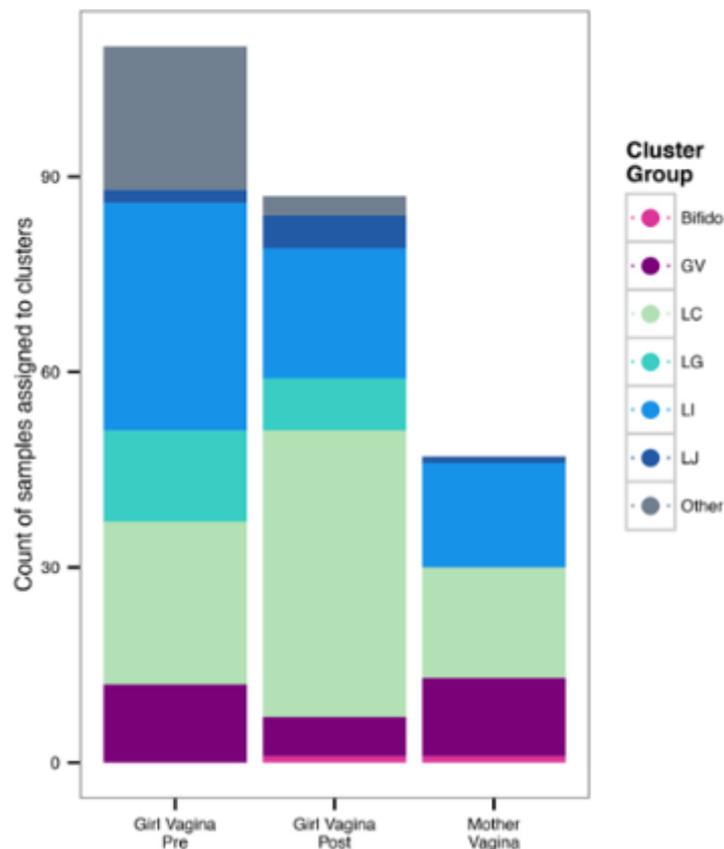


Figure 8 : Composition du microbiote vaginal en fonction de l'âge d'après Hickey et al
 GV = *Gardnerella vaginalis* ; LC = *L. crispatus*, LG = *L. gasseri* ; LI = *L. iners* ; LJ = *L. jensenii*
 Girl vagina pre : fille pré-ménarchée ; Girl vagina post : fille post-ménarchée ; Mother vagina : mère

b. Période reproductive

La puberté est une étape importante du développement où les changements hormonaux interviennent dans les évolutions physiques et physiologiques qui mènent aux premières menstruations.¹⁵

Au cours de la puberté et donc pendant la période reproductive chez la femme, le microbiote change radicalement : le microbiote vaginal est alors dominé par une ou quelques espèces de lactobacilles. Ce changement est dû aux modifications de l'épithélium vaginal sous l'effet des œstrogènes. L'épithélium vaginal s'épaissit, prenant l'aspect typique d'un épithélium malpighien non-keratinisé, et les cellules se chargent de glycogène.

Lorsque les cellules épithéliales supérieures desquament, le glycogène qu'elles contiennent est métabolisé par les lactobacilles en acide lactique. Cette libération d'acide

lactique s'accompagne, comme tout acide, d'une libération de proton, et donc d'une diminution du pH vaginal, qui est habituellement inférieur à 4,5.

A noter que le sang est un liquide alcalin donc le pH vaginal augmente pendant la période des règles. Mais dès la fin de la période menstruelle, le microbiote redevient normal par l'augmentation d'œstrogènes produits par les ovaires et par les cellules de la muqueuse vaginale qui se remettent à sécréter du glycogène. D'après la figure 9, le cycle menstruel est en perpétuel évolution ce qui impacte directement le microbiote vaginal tout le long de la vie reproductive d'une femme.

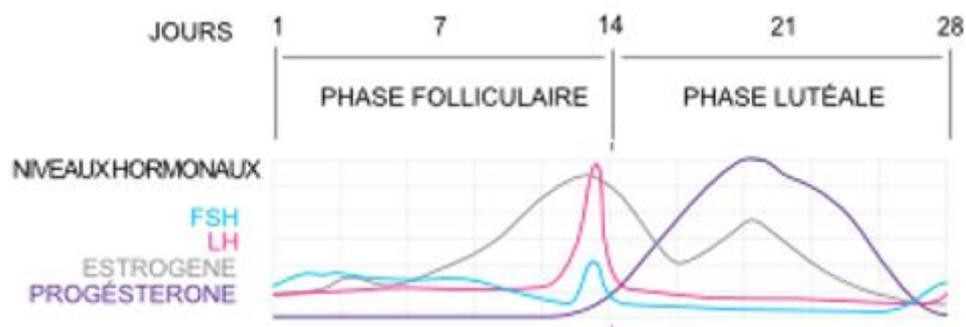


Figure 9 : Cycle menstruel d'après le CNGOF

c. Période de grossesse

Au cours de la grossesse, parallèlement aux changements hormonaux, métaboliques et immunitaires, ces écosystèmes se modifient. La flore vaginale devient moins diversifiée et plus stable, avec une augmentation de la proportion de bactéries du genre *Lactobacillus*.¹⁶

Le nombre de lactobacilles s'explique par la forte concentration en œstrogènes. Durant la grossesse, théoriquement la femme enceinte est protégée des infections bactériennes malheureusement elle peut être sujette aux dysbioses durant sa grossesse. L'hypothèse de cette stabilité peut être due à des niveaux hormonaux plus stables et à d'éventuels changements dans les habitudes sexuelles pendant la grossesse.¹⁷

La diversité du microbiote vaginal est la plus élevée pendant le premier trimestre de la grossesse et diminue au cours des deuxième et troisième trimestres en raison de l'augmentation des niveaux d'œstrogènes lors de la progression de la grossesse. Au fur et à

mesure que la grossesse arrive à son terme, la flore vaginale devient de plus en plus proche d'une flore vaginale d'une femme non-enceinte. Cependant, cette augmentation d'œstrogènes entraîne une augmentation de la concentration en glycogène, carburant de *Candida albicans*. Son développement s'accélère et entraîne davantage de mycoses.¹⁸

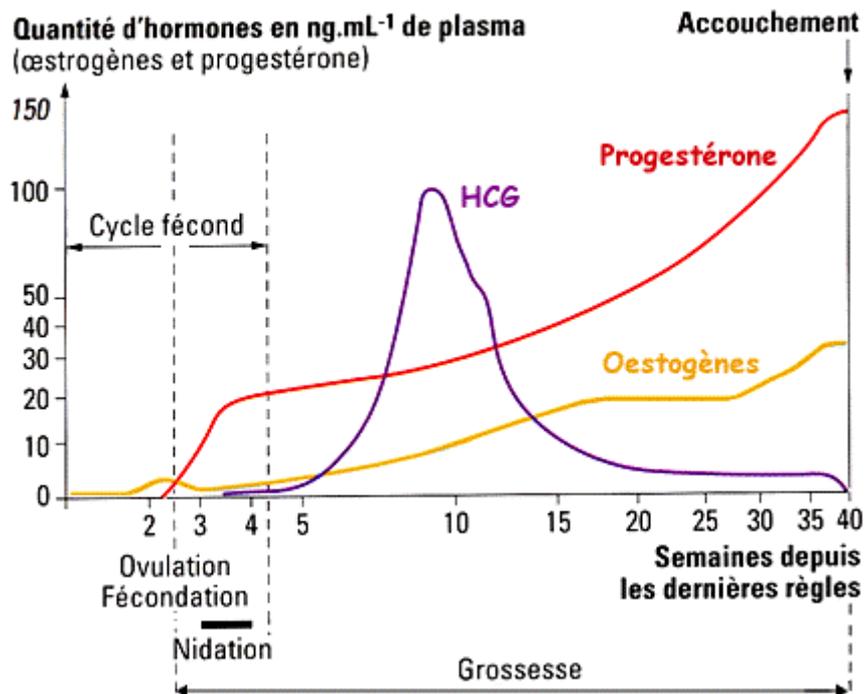


Figure 10 : Evolution des concentrations en hormones pendant la grossesse (Idelman *et al.* 2001)

La plupart des études sur le microbiote vaginal pendant la grossesse se sont concentrées sur son rôle dans les naissances prématurées. Malgré des recherches intensives, le déclencheur ultime de la naissance prématurée spontanée n'est toujours pas élucidé. Globalement, on pense que les infections seraient à l'origine de près de la moitié des cas de naissances prématurées spontanées sous forme d'infections ascendantes. Le rôle du microbiote vaginal dans la naissance prématurée spontanée est controversé et semble varier selon l'ethnicité de la cohorte étudiée.

Callahan *et al.*¹⁹ ont mené une étude montrant les différences frappantes entre les associations de différents lactobacilles avec la naissance prématurée spontanée en particulier entre les espèces très abondantes *L. crispatus* et *L. iners*. Ces auteurs ont montré une plus faible abondance de *L. crispatus* qui était significativement associée à la naissance prématurée

spontanée. Une diminution de l'abondance des espèces moins communes *L. jensenii* et *L. gasseri* était également associée à la naissance prématurée spontanée.

L. crispatus est considéré comme un facteur protecteur contre la naissance prématurée spontanée dans toutes les ethnies alors que la prédominance de *L. iners* au cours du deuxième trimestre pourrait augmenter le risque de naissance prématurée spontanée, du moins chez les femmes caucasiennes. ²⁰

Durant la période post-partum, l'effondrement de la concentration en œstrogènes provoque un changement dramatique dans la composition du microbiote caractérisé par une diminution des lactobacilles. Ces enchainements entraînent une sécheresse vaginale, un risque élevé de vaginites non infectieuses (inflammation avec brûlures et prurit) ou de vaginoses.

d. Période de ménopause

À l'approche de la ménopause, la baisse des œstrogènes peut entraîner une atrophie vulvo-vaginale (AVV).

Plusieurs études ont estimé que 25 à 50 % des femmes ménopausées présentent une AVV, qui peut inclure des symptômes vulvo-vaginaux tels que des brûlures à la miction, des saignements après les rapports sexuels, des rapports sexuels douloureux, des pertes vaginales, des douleurs, des démangeaisons ou des sensations de brûlure.

Brotman *et al.* ²¹ ont déterminé si la composition du microbiote vaginal diffère entre les femmes pré, péri et post-ménopausées. Ils ont exploré l'association entre le microbiote vaginal, les signes d'AVV et le stade de la ménopause, les résultats sont synthétisés dans le tableau 1 ci-après :

Tableau 1 : Résultats de l'étude Brotman <i>et al.</i> : Association entre le microbiote vaginal, le stade de la ménopause et les signes d'atrophie vulvovaginale.			
	Pré-ménopause	Péri-ménopause	Post-ménopause
Communautés			
<i>L.crispatus</i>	47 %	21 %	25 %
<i>L. gasseri</i>	3 %	20 %	3 %
<i>L.iners</i>	33 %	38 %	18 %
TOTAL	83%	79%	46%
Interprétation	Diminution de lactobacilles en fonction du stade de la ménopause		
<i>Streptococcus et Prevotella</i>	0 %	7%	29 %
<i>Atopobium</i>	17 %	10 %	18 %
Signes AVV			
Pas de signes	93 %	87 %	46 %
Signes légers	7 %	8 %	35 %
Signes modérés	0 %	4%	19 %
Interprétation	Augmentation des signes AVV en fonction du stade de la ménopause		
Sécheresse vaginale			
Pas de signes	97 %	92 %	61 %
Signes légers	3 %	8 %	18 %
Signes modérés	0 %	0 %	18%
Signes sévères	0 %	0 %	4 %
Interprétation	Augmentation des signes de sécheresse vaginale en fonction du stade de la ménopause		

Les résultats mettent en évidence que les lactobacilles sont présents en plus grande quantité lors de la pré-ménopause que lors de la post-ménopause. En ce qui concerne les signes d'AVV, 93 % des femmes en pré-ménopause ne présentent pas de signes d'AVV.

A propos de la sécheresse vaginale, 97% des femmes en pré-ménopause ne montrent pas de signes de sécheresse vaginale. Au regard des résultats obtenus, les bactéries anaérobies (*Streptococcus*, *Prevotella* et *Atopobium*) sont de plus en plus présentes au fur et à mesure que la ménopause évolue.

Un lien de causalité peut être établi entre les signes d'AVV et la sécheresse vaginale et le pourcentage de lactobacilles dans un microbiote donné.

En conclusion, les femmes post-ménopausées étaient davantage susceptibles aux AVV et possédaient une concentration faible en lactobacilles. L'abondance de *Prevotella* pourrait jouer un rôle dans la présentation clinique de l'AVV.

5. Conséquences des méthodes de contraception

a. Prise de contraceptifs

Sharon L. Achilles *et al.*²² ont étudié l'impact d'une initiation de contraception sur le microbiote vaginal. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que les femmes commençant à utiliser un dispositif intra-utérin en cuivre présentaient une augmentation d'infection bactérienne aussi appelé vaginose bactérienne (VB) par rapport aux femmes qui commençaient à utiliser des méthodes de contraception hormonale tel que des injections ou un implant.

La méthode consistait à prélever par écouvillons vaginaux à J30, J90 et J180 sur 266 participantes en bonne santé âgées de 18 à 35 ans et de mesurer quantitativement les lactobacilles, *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*. Un score de Nugent a été déterminé à partir des prélèvements effectués. Les résultats sont présentés dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2 : Résultats de l'étude : Impact de l'initiation d'une contraception sur le microbiote vaginal

	Nombre de patientes	Prévalence de la VB (en %)				Evolution du score de Nugent		Fréquence et densité de lactobacilles	Concentration de <i>G. vaginalis</i> et <i>A. vaginae</i>
DMPA	41	Pas de changement				Pas de changement		Diminution de <i>L.iners</i>	Pas de changement
Net-En	44								
MPA / EE	40								
LNG-implant // ENG-implant	45 // 48							Pas de changement	
DIU	48	J0	J30	J90	J180	J30	J180		
		27	35	40	49	0.6	2		

DMPA : Injection médroxyprogestérone acétate ; Net-En : Injection norethisterone enanthate ; MPA/EE : Injection médroxyprogestérone acétate/éthyl estradiol ; LNG-implant : Implant levonorgestrel ; ENG-implant : Implant étonogestrel ; DIU : dispositif intra-utérin en cuivre ; VB : vaginose bactérienne

Les chercheurs ont pu conclure que l'utilisation d'un dispositif intra-utérin en cuivre peut augmenter la colonisation du microbiote par *G. vaginalis* et *A. vaginae*, entraînant une prévalence accrue de la vaginose bactérienne. A l'inverse, la contraception oestro-progestative, via les œstrogènes, diminue le risque de vaginose en maintenant un environnement vaginal sain en stimulant la production de glycogène par les cellules épithéliales.

b. Le préservatif masculin

D'après une étude chinoise ²³, l'utilisation régulière du préservatif augmente la colonisation de *L.crispatus* dans le vagin et peut protéger à la fois contre la vaginose bactérienne (VB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les chercheurs ont révélé un score de Nugent de 0 à 3 était plus fréquent dans le groupe ayant utilisé un préservatif (93,1%) que dans le groupe ayant utilisé un stérilet (75,4%).

Certains facteurs physiologiques liés aux périodes de la vie d'une femme entraînent un déséquilibre de la flore vaginale. Les œstrogènes sont responsables de la maturation de l'épithélium vaginal conduisant à une accumulation de glycogène dans la couche cellulaire intermédiaire de celui-ci. Les changements hormonaux (période du cycle, grossesse, contraceptifs, pré-ménopause et ménopause) modulent ainsi la composition du microbiote vaginal.

De plus en plus d'articles scientifiques mettent en lumière les effets de certains médicaments tels que les contraceptifs hormonaux conduisant dans certains cas à des dysbioses. Les déséquilibres de la flore vaginale sont propices aux développements de micro-organismes pathogènes entraînant des infections vaginales telles que les mycoses vaginales ou les vaginoses bactériennes.

II. DYSBIOSES DE L'APPAREIL GENITAL DE LA FEMME

1. La vaginose bactérienne

a. Définition

La vaginose bactérienne (VB) compte parmi les pathologies infectieuses génitales les plus fréquentes puisqu'elles touchent 15 à 30 % des femmes dans le monde. Il s'agit d'un déséquilibre de la flore vaginale due à une diminution quantitative de lactobacilles et à une prolifération bactérienne anormale constituées majoritairement par *G.vaginalis*, *Megasphaera* spp et *Atopobium vaginae*.²⁴

Cette pathologie constitue un véritable problème de Santé Publique car les patientes présentent un risque accru de développer des infections sexuellement transmissibles (IST) et des infections des voies urinaires. Elle impacte aussi l'estime de soi et la qualité de vie.

La vaginose bactérienne est une maladie bénigne chez la femme non enceinte. Chez la femme enceinte, le risque de complications est d'autant plus élevé si la femme a présenté des problèmes obstétricaux lors d'une précédente grossesse (fausses-couches, menaces d'accouchement prématuré). C'est pourquoi, le CNOGF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) recommande d'effectuer un dépistage de la VB dès le 1^{er} trimestre de grossesse chez ces patientes à risque de complications.²⁵

b. Etiologies

Les mécanismes en jeu de la vaginose bactérienne ne sont pas parfaitement élucidés. Cependant, il existe plusieurs facteurs susceptibles d'entraîner cette dysbiose²⁶ :

- L'excès d'hygiène : les douches vaginales, produits d'hygiène mal utilisés
- La carence oestrogénique
- Un traitement antibiotique
- Les rapports sexuels avec un nouveau partenaire ou de multiples partenaires sans préservatifs se révèlent propices à l'échange d'espèces bactériennes par contact des muqueuses
- Le déficit immunitaire participe à l'augmentation des récurrences de cette dysbiose (immunosuppresseurs ou à une infection au VIH)

- Le tabac

Le déséquilibre de cette flore aboutit à une disparation des lactobacilles au profit des bactéries anaérobies. Cette réduction de lactobacilles entraine une élévation du pH vaginal supérieur à 5.

Les bactéries associées aux VB comme *G. vaginalis* sont capables de produire des biofilms qui favorisent le développement d'autres bactéries pathogènes et limitent l'efficacité des traitements antibiotiques.²⁷

Atopobium vaginae est présente dans la flore vaginale lors d'une VB. Même si *A. vaginae*, comme *G. vaginalis*, a également été détecté dans la flore normale, il est beaucoup plus fréquent chez les patientes atteintes de VB. Mendling *et al.*²⁸ ont démontré que *A. vaginae* joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la VB et dans les formes récidivantes dû à sa résistance aux traitements médicamenteux.

c. Symptômes

Le tableau clinique révèle :

- Une leucorrhée grisâtre, fluide, très malodorante à odeurs de poisson caractéristique
- Des démangeaisons
- Des brûlures

L'odeur évoquant celle du poisson provient de la volatilisation des amines aromatiques (dont la cadavérine et la putrescine) produites par le métabolisme des bactéries anaérobies (dont *G. vaginalis*) d'autant plus que le pH augmente. Après un rapport sexuel, cette odeur est exacerbée car le sperme augmente la volatilité de ces amines.

d. Diagnostic

Le diagnostic peut être effectué à l'aide de critères cliniques à l'aide du score de Nugent et des critères d'Amsel, ou par des tests de laboratoire via un frottis vaginal ou une coloration de Gram, la coloration de Gram étant la plus fiable.

Les critères d'Amsel considèrent qu'un diagnostic positif de vaginose bactérienne si la patiente présente trois des quatre critères suivants :

- Présence de pertes vaginales homogènes, fines et d'un blanc grisâtre homogène, mince et blanc grisâtre
- Test de l'odeur positif avec application d'hydroxyde de potassium à 10 % sur l'échantillon
- pH vaginal supérieur à 4,5
- Présence de *clue cells*

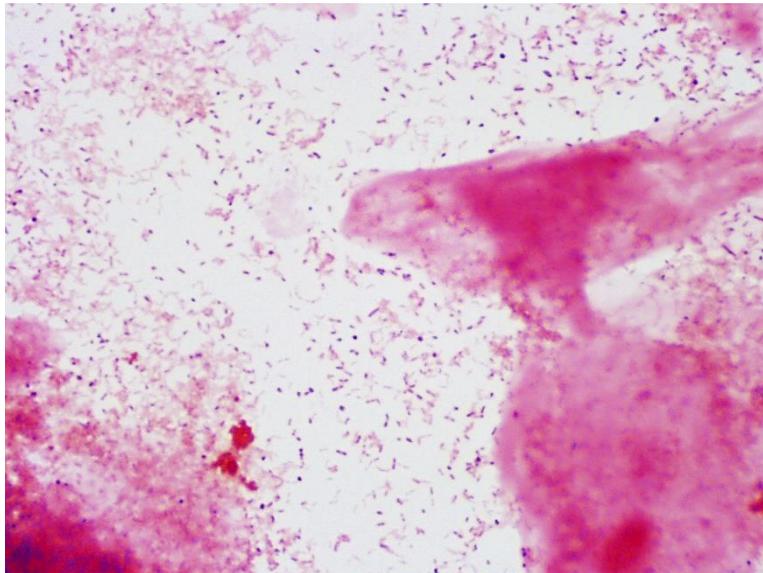


Figure 11 : Coloration de GRAM d'une vaginose bactérienne

Il existe aussi un test à la potasse (*Sniff test*) permettant de porter un diagnostic. Il consiste à ajouter sur le prélèvement vaginal une goutte de potasse à 10 %. Cette dernière va lyser les corps cellulaires et ainsi mieux observer les éléments mycosiques. La potasse dégage une odeur de poisson évocatrice de la présence conjuguée de bactéries anaérobies et de *G. vaginalis* évoquant une vaginose bactérienne.

2. La mycose vaginale

a. Définition

Une mycose vaginale est une auto-infection dû principalement à une levure *Candida albicans*. Présente naturellement dans la flore vaginale, elle en est régulée par le système

immunitaire et d'autres bactéries qui jouent un rôle de barrière. Cependant, elle peut proliférer en cas de déséquilibre et/ou réapparaître. 75 % des femmes sont touchées avant la ménopause et 25% en ont plus de trois par an. ²⁹

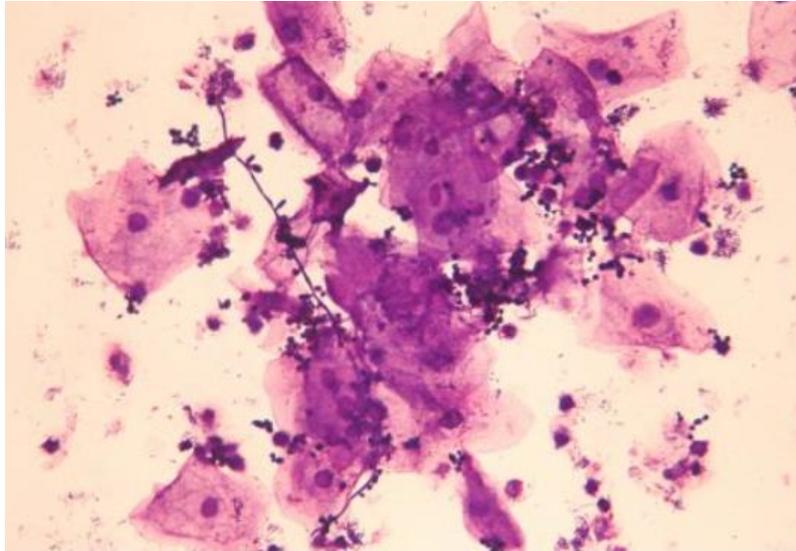


Figure 12 : Coloration de GRAM d'une mycose vaginale
François Champagne ©

b. Etiologie

Plusieurs facteurs de virulence expliquent le déséquilibre causé par *C.albicans*. La levure a la capacité de passer de la morphologie de levure à sa forme filamenteuse qui lui permet d'adhérer à la muqueuse vaginale. *C.albicans* expriment également des enzymes extracellulaires hydrolytique et des protéines de choc thermique et peuvent former des biofilms. ³⁰

Les facteurs qui peuvent favoriser le développement de *C. albicans* ³¹ sont les :

- Facteurs médicamenteux :
 - Perturbation de la flore vaginale après une antibiothérapie
 - Contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogènes (modification de l'épithélium vaginal)
- Facteurs hormonaux :
 - Troisième trimestre de grossesse : augmentation des œstrogènes et des progestatifs entraînant une modification de la structure de l'épithélium vaginal
 - Maladies endocriniennes (diabète, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne affaiblissement de l'immunité locale)

- Facteurs sociologiques
 - o Nombreux partenaires
 - o Hygiène (produits parfumés)
- Acidité vaginale importante (pH < 4.5)
- Autres situations modifiant l'épithélium vaginal : postpartum, ménopause, VIH

Aussi, les mycoses vaginales sont fréquentes l'été car les conditions idéales sont réunies : les champignons prolifèrent plus facilement dans un milieu humide et chaud (les bains à répétitions, maillots de bains mouillés, chaleur et transpiration).

c. Symptômes

Certains signes cliniques sont évocateurs d'une mycose vaginale :

- Irritation vulvo-vaginale accompagnée d'un prurit intense
- Ecoulement vaginal blanchâtre inodore évoquant du lait caillé et brûlures en fin de miction.

À cela peuvent s'ajouter des lésions de grattage ainsi que des plaques érythémateuses au niveau des plis inguinaux et du périnée en cas de propagation de la mycose. Des douleurs lors de rapports sexuels peuvent aussi évoquer une mycose vaginale.

d. Diagnostic

Au spéculum, les leucorrhées sont blanches, caillébotées (comme du lait caillé), grumeleuses, tapissant les parois du vagin. La vulve est inflammatoire, œdémateuse avec de fréquentes lésions de grattage. L'extension sur le périnée postérieur est fréquente. Le vagin est rouge faisant ressortir le blanc des leucorrhées. L'examen microscopique montre des filaments mycéliens.³²

Avec la demande croissante d'autodiagnostic, des autotests de pH permettent aux femmes de gérer elles-mêmes certains de leurs soins de santé. Ils sont disponibles en officine et permettent un échantillonnage direct par contact vaginal et présente des résultats rapides, faciles à interpréter et simples à code couleur.³³ Le test d'infection vaginale Biosynex Exacto 3, a démontré sa fiabilité et sa précision à 90 %. Il est facile à utiliser, peut produire des

résultats immédiats grâce à une échelle de couleur et convient au diagnostic préliminaire d'une infection vaginale (Figure 14).³⁴

Il est primordial d'effectuer un diagnostic différentiel pour permettre de procéder à des investigations appropriées visant à écarter des possibilités et à confirmer un diagnostic définitif. Le tableau suivant permet une meilleure approche pour distinguer les différences entre les trois principaux pathogènes responsables d'infections vaginales (Tableau 3).³⁵

Tableau 3 : Diagnostic différentiel des infections vaginales

	Vaginose bactérienne	Mycose vaginale	Trichomonase
Pathogènes responsables	Bactéries anaérobies : <i>G.vaginalis</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Prevotella</i>	<i>C. albicans</i>	<i>T. vaginalis</i>
Signes cliniques	Pertes blanches grisâtres, liquides, homogènes à odeur de poisson Pas de rougeur Pas d'inflammation	Démangeaison intense, brûlures, pertes blanches jaunâtres, dyspareunie Rougeur Inflammation	Pertes mousseuses, liquides, vertes jaunâtres, dysurie, démangeaison et brûlures Rougeur irrégulière, saignement local après les rapports
pH	> 4.5	< 4.5	≥ 5.0
Test de l'odeur d'amine	Positif	Négatif	Possible
Lactobacilles	Concentration diminuée ou non présents	Concentration normal ou diminuée	Concentration normal ou diminuée
Clue cells	Présentes	Absence	Absence
Diagnostic	3 critères de Amsel positifs sur 4 ou score de Nugent entre 7 et 10	Symptômes et signes, présence de <i>Candida</i>	Symptômes et signes, présence de <i>Trichomonas</i>
Traitement	Anti-infectieux oral ou vaginal Restauration de l'écosystème vaginal	Anti-mycosique oral ou local Restauration de l'écosystème vaginal	Anti-infectieux oral Traitement du partenaire Restauration de l'écosystème vaginal



Figure 13 : Dispositif médical d'autodiagnostic Biosynex®

Le pH de votre vagin est normal (3,8 à 4,4)

Vous avez probablement une mycose si vous avez également ces troubles génitaux :

- Démangeaisons
- Brûlures
- Pertes anormales de type «lait caillé»

Demander conseil à votre pharmacien qui peut vous conseiller un traitement adapté. Si les troubles persistent, consulter un médecin.

Le pH de votre vagin est anormalement élevé (>4,4)

Vous avez probablement une infection bactérienne (Vaginose) si vous avez également ces troubles génitaux :

- Démangeaisons
- Odeur désagréable type poisson
- Pertes anormales liquides blanches à grisâtres

Vous avez probablement une infection à Trichomonas si vous avez également ces troubles génitaux :

- Douleurs au moment d'uriner
- Odeur désagréable type moisi
- Pertes anormales mousseuses jaunes à verdâtres

Figure 14 : Interprétation des résultats de l'autotest Biosynex®

Ces deux infections font partie des infection endogènes. C'est-à-dire qu'elles sont liées à des micro-organismes présents à l'état normal dans le vagin (commensaux).

Les infections d'origine exogènes sont liées à des micro-organismes étrangers au microbiote vaginal. Il s'agit essentiellement des infections sexuellement transmissibles (IST) : la chlamydie, la gonococcie, la trichomonase...

3. Les infections sexuellement transmissibles

a. Généralités

En 2020, l'OMS estimait à 374 millions le nombre de personnes ayant contracté l'une des quatre IST suivantes : chlamydie (129 millions), gonorrhée (82 millions), syphilis (7,1 millions) et trichomonase (156 millions).³⁶

Les IST les plus rencontrées sont :

- Bactérienne : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*
- Virale : Herpès simplex, Papillomavirus (HPV), VIH, hépatite B
- Parasitaire : *Trichomonas vaginalis*

La transmission est essentiellement par voie sexuelle par contact cutanéomuqueux par un partenaire porteur du pathogène. Les IST sont un facteur aggravant dans la survenue d'un déséquilibre de la flore vaginale et donc augmente le développement d'une VB consécutive.

On sait que la VB favorise le risque d'acquisition du VIH. Plusieurs études ont prouvé que le risque relatif de contracter le VIH en présence d'une VB est de 2,5. En outre, une diminution de la charge lactobacillaire s'accompagne d'une charge virale excrétée du VIH au niveau du col 15,8 fois supérieure à celle observée chez des femmes avec une flore vaginale normale. Le risque de transmission est donc également augmenté en cas de déséquilibre de la flore vaginale.³⁷

b. Prévention

Les préservatifs constituent l'une des méthodes de protection les plus efficaces contre les IST. On dispose de vaccins sûrs et particulièrement efficaces contre deux IST virales : l'hépatite B et l'infection à HPV.

c. Traitement

On dispose actuellement de traitements efficaces pour plusieurs IST :

- On peut généralement guérir trois IST bactériennes (chlamydie, gonorrhée et syphilis) et une IST d'origine parasitaire (trichomonase) avec des antibiothérapies à dose unique.
- Les médicaments les plus efficaces pour le traitement de l'herpès et de l'infection à VIH sont des antiviraux qui, bien qu'ils ne puissent guérir la maladie, peuvent en moduler l'évolution.
- Les médicaments antiviraux peuvent aider à combattre le virus de l'hépatite B et ralentir les dommages hépatiques.

Les IST sont des pathologies causées par des micro-organismes pathogènes non commensaux. Elles sont le plus souvent asymptomatiques et nécessitent donc un dépistage et un traitement. Ces traitements éradiquent l'agent pathogène au détriment de l'équilibre de la flore vaginale ce qui augmente les risques de développer une VB ou une CVV consécutive.

Ainsi, ces différentes pathologies (VB, CVV et IST) auraient un lien avec l'état de la flore vaginale. La prise de traitements antibiotique et antivirale parfois sur le long terme permet de traiter la pathologie, mais aggrave voire supprime la flore déjà fragile. La prise de probiotique serait la solution la plus encouragée de nos jours pour préserver au maximum le microbiote vaginal.

III. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

1. Généralités sur les formes galéniques

a. Le comprimé vaginal

« Préparation solide contenant une unité de prise d'une (ou de plusieurs) substance(s) active(s). Obtenue en agglomérant un volume constant de particules par compression ou par tout autre procédé approprié tel que l'extrusion ou le moulage. »

b. L'ovule

« Préparation solide unidose, généralement obtenue par moulage, de forme le plus souvent ovoïde, de volume et de consistance adaptés à une administration vaginale pour une action locale. Contient une ou plusieurs substances actives dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié (soluble, ou pouvant se disperser dans l'eau, ou fondant à la température du corps). »

c. La capsule

« Forme galénique solide constituée d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition par exemple de glycérol ou de sorbitol. Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou pâteux. Il est constitué d'une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients appropriés. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. »

i. Capsule à enveloppe molle

« Capsule de formes variées comportant une enveloppe faite d'une seule partie et plus épaisse que celle des gélules. Le contenu est liquide (solution, dispersion) ou pâteux. »

ii. Capsule à enveloppe dure

« Capsule cylindrique faite de deux parties à fond hémisphérique, ouvertes à une extrémité et s'emboîtant l'une dans l'autre. Le contenu est généralement solide : poudre, granulé. »³⁸

d. Tampons aux probiotiques

Il existe aussi des tampons imprégnés de trois souches de lactobacilles (*L. rhamnosus*, *L. gasseri* et *L. fermentum*) dont l'utilisation permet leur diffusion durant les menstruations en recréant son état physiologique.³⁹

2. Les traitements médicamenteux

Trois objectifs sont à atteindre lors de la prise en charge des infections basses. Le premier consiste à la restauration de l'écosystème vaginal grâce à la correction des signes évocateurs (odeurs, pertes abondantes). Le deuxième consiste à prévenir des récurrences et complications obstétricales et le troisième à l'éradication du germe en cas d'IST.

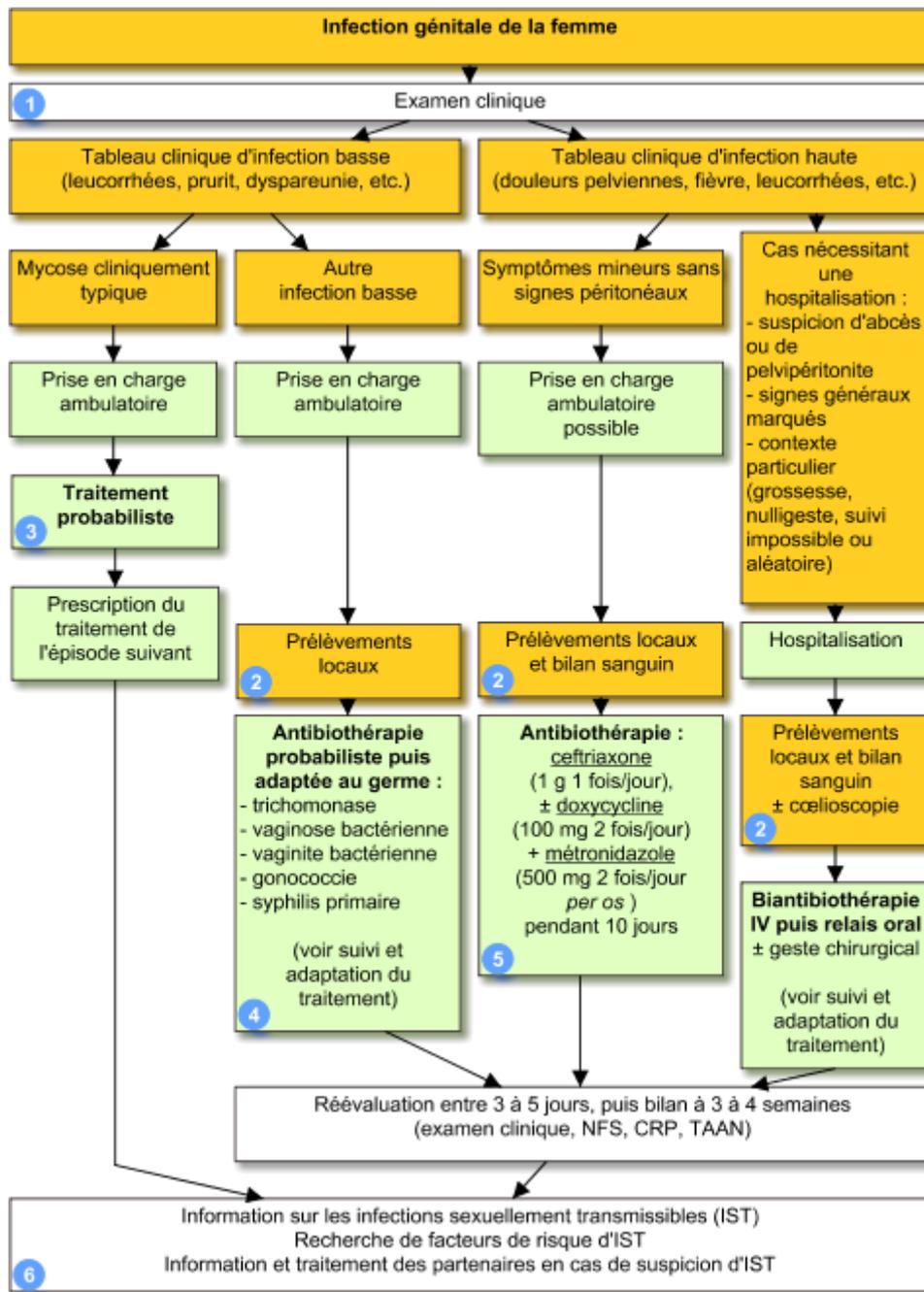


Figure 15 : Recommandation de la prise en charge des infections génitales de la femme d'après le Vidal

a. Les traitements de la vaginose bactérienne

Il existe des formes ovules, comprimés, capsules antibiotiques tels que les nitroimidazolés ou des solutions vaginales antiseptiques. En ce qui concerne les modalités d'administration des ovules, ils doivent être administrés le soir au coucher, même pendant les règles. Durant cette période, il sera préférable d'utiliser les tampons probiotiques.

Le traitement d'un épisode isolé de vaginose bactérienne symptomatique repose sur le métronidazole ou le secnidazole.⁴⁰

Un des traitements de 1^{ère} intention est le métronidazole FLAGYL® *per os* à la dose de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours. Il existe un traitement par voie vaginale à la dose de 500 mg par jour pendant 7 jours en association avec un traitement par voie orale si nécessaire.

Des taux de guérison se situant entre 75% et 85% ont été signalés à la suite du traitement. Il est impératif de traiter simultanément le partenaire, qu'il présente ou non des signes cliniques. A noter qu'un traitement par le métronidazole par voie vaginale ne doit pas être prescrit pendant plus de 10 jours et ne doit pas être répété plus de 2-3 fois par an.⁴¹ Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont :

- Une leucopénie
- Un effet antabuse
- Des surinfections candidosiques.

Le secnidazole SECNOL® *per os* en dose unique de 2 g peut être aussi indiqué ainsi que le tinidazole FASIGYNE® *per os* en dose unique de 2 g en 2^e intention.

Le chlorure de déqualinium VABLYS® présente une activité bactéricide rapide. Sous forme de comprimés vaginaux, il a une action locale à la dose d'un comprimé de 10 mg par jour pendant 6 jours. Le traitement doit être interrompu pendant les règles et repris ensuite.⁴²

De nombreuses études ont constaté des taux élevés de récurrence à la suite de la mise en œuvre d'un traitement contre la vaginose bactérienne : jusqu'au tiers des femmes traitées ont connu une récurrence dans un délai de trois mois et la prolongation de la durée du suivi a mené à la constatation d'une hausse du nombre des femmes connaissant une récurrence.⁴³

L'incidence et la récurrence de la vaginose sont associées à la présence d'un biofilm car il confère une tolérance accrue aux antibiotiques et une résistance aux défenses immunitaires de l'hôte. ⁴⁴

Lors de vaginoses récurrentes, la première option consiste en l'utilisation de métronidazole oral à la dose de 500 mg deux fois par jour pendant 10 à 14 jours. Si ce traitement présente une inefficacité, le traitement recommandé consiste à l'administration quotidienne d'une application (5 g) de gel de métronidazole vaginal à 0.75 % pendant 10 jours puis deux fois par semaine pendant 3-6 mois. ⁴⁵

D'après l'étude ⁴⁶ que le docteur Bohnot J.-M. a mené en collaboration avec le laboratoire IPRAD PHARMA, un protocole d'un traitement probiotique a été mis en place pour les VB récidivantes chez des femmes présentant au moins deux épisodes documentés de VB au cours de l'année précédente et qui avaient été guéries après un traitement oral au métronidazole (1 g par jour pendant 7 jours).

Tableau 4 : Résultats de l'étude		
	Groupe placebo	Groupe <i>L.crispatus</i> IP 174178
VB récidivante	41 %	20 %
Délai de la récurrence	3 mois	4 mois

Les patientes ont reçu des capsules vaginales de *L. crispatus* IP 174178 ou de placebo, une fois par jour, pendant 14 jours sur les deux premiers cycles menstruels et 14 autres jours du même traitement pour les deux cycles menstruels suivants. Le critère principal d'efficacité était le nombre de patientes présentant au moins une récurrence de VB confirmée bactériologiquement.

L'étude a mise en évidence la diminution des récurrences de VB de 41 % à 20 % après un traitement antibiotique grâce à *L. crispatus* IP 174178. De plus, l'étude démontre l'augmentation du délai de récurrence passant de 3 mois à 4 mois pour le groupe ayant reçu des capsules de *L. crispatus* IP 174178.

Ainsi, après un schéma thérapeutique par le métronidazole à 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours et une résolution des symptômes basé sur les critères d'Amsel, la patiente à la possibilité de commencer son traitement probiotique composé de *L.crispatus* IP 174178 pendant les 14 premiers jours de son cycle. Ce probiotique doit être poursuivit pendant 4 cycles menstruels.

b. Les traitements de la candidose vulvovaginale (CVV)

La mise en œuvre d'un traitement contre la CVV n'est nécessaire qu'en présence de symptômes. En attendant d'avoir le diagnostic confirmé, le premier conseil à donner aux femmes est d'arrêter d'utiliser du savon pour leur toilette intime et de le remplacer par des crèmes émoullientes et hydratantes. Un lavage simple à l'eau claire ou avec des produits d'hygiène adaptés peut aider à restaurer la flore vaginale et limiter le risque de récurrence.

Le traitement probabiliste des mycoses du (des) partenaire(s) n'est plus systématique mais réservé aux partenaires présentant une gêne locale.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis en 2018 sur la stratégie thérapeutique des candidoses vaginales aiguës. Le traitement de 1^{ère} intention des candidoses vaginales aiguës est local (Tableau 6). L'application de topiques imidazolés en local (Tableau 7) pendant 1 à 7 jours souvent associés à un ovule vaginal pendant 1 à 3 jours sont les traitements de première intention dans ces indications. La HAS considère que le fluconazole par voie systémique est un traitement de 2^{ème} intention en cas d'échec ou d'impossibilité d'un traitement local en curatif des vaginites aiguës.

En revanche, en prophylaxie des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus) le fluconazole est un traitement de 1^{ère} intention.

En 2022, les recommandations sur la prise en charge de la candidose vulvo-vaginale aiguë ont été supervisées par le NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Après confirmation du diagnostic, elles préconisent en 1^{ère} intention le traitement oral par fluconazole (150 mg à dose unique). En cas de contre-indication au traitement oral, le clotrimazole 500 mg en comprimé vaginal est à privilégier. ⁴⁷

La CVV compliquée pourrait être définie comme une CVV récurrente (4 épisodes ou plus dans les 12 mois). Les posologies sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Posologie du fluconazole chez l'adulte		
Candidose vaginale aiguë	150 mg	Dose unique
Traitement et prévention des candidoses récidivantes	150 mg tous les 3 jours (J1, J4, J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine.	Dose d'entretien : 6 mois

Tableau 6 : Récapitulatif des antifongiques azolés en ovules ou capsules		
NOM COMMERCIAL Molécule	Posologie	Grossesse
FAZOL Isoconazole	1 ovule de 300 mg le soir pendant 3 jours	A partir du 1 ^{er} trimestre
TERLOMEXIN Fenticonazole	1 capsule de 200 mg le soir pendant 3 jours	
GYNO PEVARYL GYNO PEVARYL LP GYNOPURA LP MYLEUGYNE LP NR Econazole	1 ovule de 150 mg le soir pendant 3 à 6 jours 1 ovule de 150 mg LP le soir en administration unique	
GYNOTROSYD Tioconazole	1 ovule de 300 mg le soir en administration unique	
LOMEXIN Tioconazole	1 capsule vaginale de 600 mg le soir en administration unique	
GYNO DAKTARIN Miconazole	1 capsule de 400 mg le soir pendant 3 à 6 jours	
MONAZOL Sertaconazole	1 ovule de 300 mg le soir en administration unique	
MYCOHYDRALIN NR Clotrimazole	1 comprimé vaginal de 200 mg pendant 3 jours OU 1 comprimé vaginal de 500 mg le soir en administration unique	

Les crèmes citées dans le tableau 7 sont conseillées en association aux ovules pour limiter les prurits. Elles sont à appliquer sur les organes génitaux externes, sur une peau propre et sèche : 2 fois par jour jusqu'à disparition des lésions (environ 7 jours).

Tableau 7 : Récapitulatif des antifongiques azolés en crèmes réservé chez l'adulte		
NOM COMMERCIAL Molécule	Posologie	Grossesse
MYCOHYDRALIN NR Clotrimazole	1 application 2 fois par jour	Possible quel que soit le terme
MONAZOL 2% sertaconazole	1 application par jour	
LOMEXIN 2% Fenticonazole	1 application par jour	Pas de donnée publiée chez des femmes enceintes
TROSYD 1% tioconazole	1 application 2 fois par jour	
GYNOPURA 1% NR PEVARYL 1% Econazole	1 application 2 fois par jour	

c. Infections pendant la grossesse

Pendant la grossesse, l'environnement microbien du vagin évolue sans cesse au gré des fluctuations des hormones. Comme dit précédemment, l'augmentation des œstrogènes en fin de grossesse favorise la prolifération de *C. albicans* entraînant davantage de mycoses.

Un prélèvement vaginal doit être réalisé chez la femme enceinte ⁴⁸ :

- En cas de signes cliniques de vulvovaginite : prurit vulvaire, sensation de brûlures cervicovaginales, leucorrhées colorées ou nauséabondes
- En cas de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes ou de suspicion de chorioamniotite
- Systématiquement en début de grossesse pour rechercher une vaginose bactérienne en cas d'antécédent d'accouchement prématuré. En effet, le traitement des vaginoses bactériennes asymptomatiques diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés.

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), rédigé par des professionnels de santé, est un service d'informations sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant la grossesse et l'allaitement. Il permet d'orienter le professionnel de santé sur la stratégie thérapeutique d'une femme enceinte ou allaitante.

D'après le CRAT, les antifongiques vulvo-vaginaux locaux les mieux connus quel que soit le terme de la grossesse sont le clotrimazole MYCOHYDRALIN® et le sertaconazole MONAZOL®, CANDAZOL®.

Au-delà du 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation des antifongiques vulvo-vaginaux suivants restent envisageables : l'éconazole GYNO PEVARYL®, MYLEUGYNE®, le fenticonazole LOMEXIN®, l'isoconazole FAZOL®, le tioconazole GYNOTROSYD®.

Le traitement par voie orale, en cas d'échec des traitements locaux, est l'utilisation du fluconazole quel que soit le terme de la grossesse en prise unique de 150 mg.

L'utilisation du métronidazole est possible quel que soit le terme de la grossesse. Cependant, on préférera le métronidazole au tinidazole et au secnidazole, mieux évalué quel que soit le terme de la grossesse. Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, l'utilisation du tinidazole est envisageable.⁴⁹

d. Cas particuliers

Infection génitale avant la puberté : Chez les petites filles, les infections vaginales sont généralement provoquées par des bactéries provenant de l'anus. Ces bactéries peuvent coloniser le vagin lorsque les fillettes, et notamment celles âgées de 2 à 6 ans, s'essuient de l'arrière vers l'avant ou ne se nettoient pas correctement la sphère génitale après avoir déféqué. Une oxyurie peuvent également provoquer des infections vaginales.

Infections génitales et ménopause : Les infections basses sont plus fréquentes après la ménopause en raison de l'atrophie muqueuse liée à la carence oestrogénique. Elles peuvent faire discuter la prescription d'une oestrogénothérapie par voie générale (traitement hormonal de la ménopause) ou locale (promestriène en capsules vaginales).

3. Conseils associés du pharmacien à l'officine

D'après le Code de la Santé Publique, le pharmacien d'officine est l'acteur de proximité sur tout le territoire. Il participe à la coopération entre professionnels de santé et propose des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. Spécialiste reconnu du médicament, il devient un partenaire de santé indispensable dans les domaines de la prévention, du dépistage, du suivi et de l'accompagnement des patients en collaboration permanente avec les autres professionnels de santé.

Conformément à l'article R.4235-48 du Code de la Santé Publique « le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale ». ⁵⁰

Les conseils associés à la dispensation sont essentiels pour diminuer les récurrences d'infections vaginales. C'est pourquoi l'éducation thérapeutique du patient est primordiale lors de la dispensation d'un traitement médical ou d'une délivrance de probiotiques. Le pharmacien peut notamment citer des mesures hygiéno-diététiques suivantes dans le cadre de sa dispensation :

- Utiliser un savon intime alcalin puis un savon au pH physiologique afin d'éviter les récurrences de mycose
- Sécher soigneusement les muqueuses et les plis cutanés
- Lavage des sous-vêtements minimum à 60°
- Eviter les vêtements serrés, synthétiques, déodorants, sprays, savons parfumés et préférer les vêtements en coton pour éviter la macération
- S'essuyer d'avant en arrière après les selles pour prévenir toute contamination par des micro-organismes fécaux

La femme devra éviter l'utilisation de savons classiques comme le savon de Marseille (pH 8,5) qui va être irritant, détergent et présente une certaine agressivité envers la flore vaginale. Le produit choisi devra être spécifique aux peaux sensibles, hypoallergénique, sans parfum et sans savon.

Le pharmacien doit rechercher, via l'interrogatoire, les signes spécifiques évocateurs avant même de proposer un test permettant de distinguer la vaginose de la mycose. Selon le résultat obtenu, il orientera la patiente vers un professionnel de santé en mesure de lui

prescrire un traitement approprié. Il doit encourager la patiente à consulter un médecin si elle présente les symptômes suivants : des pertes jaunâtres et malodorantes, une fièvre depuis plus de 48h, des douleurs pelviennes.

En dehors des conseils d'hygiène de la vie quotidienne, les probiotiques deviennent une arme contre les désordres microbiens. Ils ouvrent des possibilités thérapeutiques et préventives qui vont révolutionner l'approche des maladies gynécologiques.

4. Traitements complémentaires : les probiotiques

a. Historique

Depuis l'Antiquité, les Hommes consomment des aliments fermentés, dont on sait maintenant que les effets bénéfiques sont en partie dus aux micro-organismes probiotiques. Du lait était conservé par des gardiens de troupeaux dans des sacs en peau de chèvre. Et le soleil brûlant a fortuitement eu pour effet de fermenter le lait... Les origines du kéfir, un lait fermenté qui repose sur l'association de bactéries lactiques et de levures, se situent aux alentours de 7.000 ans avant J.-C., au même titre que d'autres aliments fermentés comme le vin et la bière.⁵¹

Tout démarre réellement avec Louis Pasteur en 1857. Cette année-là, il publie un « Mémoire sur la fermentation appelée lactique », qui établit l'origine microbienne de la fermentation et peut être considéré comme l'acte de naissance de la microbiologie.

Plus tard, Ernst Moro (1900) et Henry Tissier (1899) font des avancées considérables dans leur caractérisation, avec l'isolement des *Lactobacillus et Bifidobacterium*. Les effets des bactéries lactiques sont évoqués pour la première fois en 1908, par Elie Metchnikoff dans l'un de ses 3 livres: *The Prolongation of Life* qui recevra le prix Nobel de physiologie et de médecine. Il suggéra que « la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles ».

En 1921, le scientifique Dr Minoru Shirota reprend la théorie de Metchnikoff. Son but était de trouver une bactérie capable d'arriver vivante dans les intestins. Ses recherches

aboutiront au développement de Yakult, en 1935, une boisson lactée japonaise préparée à partir de lait de vache fermenté au *Lactobacillus casei*.

1953 voit l'introduction du terme « probiotique » par Werner Kollath, un médecin allemand qui lui associe des « substances actives qui sont essentielles à une vie en bonne santé ». Mais en Europe, la science des probiotiques ne débute qu'au cours des années 1990, avec la publication des premiers résultats de recherches cliniques sur le sujet, et la définition scientifique des probiotiques, acceptée par l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2001.

Depuis la définition officielle du mot probiotique, adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), est la suivante : « Micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ».

L'industrie pharmaceutique s'est mise à développer des compléments alimentaires à base de probiotiques. Pourtant, les propriétés que l'on accorde à ces bactéries sont connues depuis longtemps puisque les probiotiques proviennent de nombreuses sources alimentaires : yaourts, kéfir, kombucha, laits fermentés, choucroute ...

Pour être efficace un complément alimentaire doit contenir entre 100 millions et 10 milliards de micro-organismes par dose. Actuellement, les probiotiques sont disponibles sous différents types de produits. Ils peuvent être consommés sous la forme de suppléments alimentaires en capsules contenant des cultures viables lyophilisées ou sous la forme de produits alimentaires fermentés tels que les yogourts, qui demeurent un véhicule par excellence pour leur consommation.

L'usage d'aliments fermentés contenant des probiotiques existe depuis des millénaires ; ils sont mentionnés dans la Bible et, en Inde, dans les écrits ayurvédiques sous différentes formes : kéfir, koumiss, leben, dahi... Aujourd'hui, ils tiennent toujours leur place dans notre alimentation sous forme de yaourts, lait fermenté, lait Ribot, fromages et produits laitiers enrichis, mais existent aussi en compléments alimentaires ou en médicaments.⁵²

b. Classification et nomenclature

Les espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais la levure *Saccharomyces boulardii* est également utilisée.

Une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce et par des caractères alphanumériques qui permet d'identifier sa souche spécifique. Les propriétés d'un probiotique sont portées par une souche donnée, non pas par l'espèce et encore moins par le genre. Certaines souches ont des propriétés uniques qui sont responsables de certaines de leurs activités neurologiques, immunologiques et antimicrobiennes.⁵³

En accord avec les guidelines de la FAO/OMS, les fabricants de probiotiques sont tenus d'enregistrer leurs souches dans un registre international.

Dans la communauté scientifique la nomenclature d'une souche se fait de la manière suivante :



i. Etiquetage

Du point de vue scientifique, l'étiquetage des produits probiotiques devrait comprendre les éléments⁵⁴ :

- Le genre et l'espèce, en utilisant une nomenclature conforme aux noms scientifiques actuellement généralement en vigueur
- La désignation de la souche
- Le nombre de cellules viables de chaque souche probiotique ainsi que la date de péremption du produit
- Des conseils quant aux conditions de stockage
- Le degré de sécurité sous les conditions d'utilisation recommandées
- La dose recommandée, basée sur l'induction de l'effet physiologique souhaité
- Une description précise de l'effet physiologique, dans les limites légalement admises
- Les informations de contact pour les besoins d'une surveillance post-commercialisation

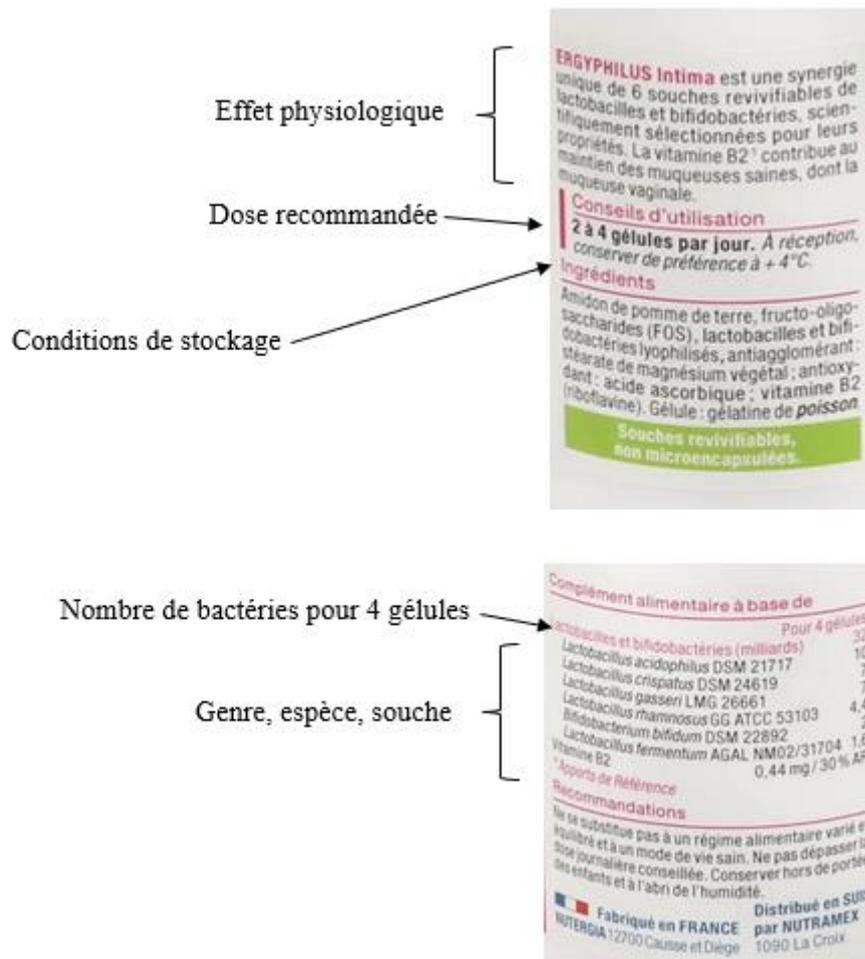


Figure 16 : Description d'une étiquette d'un produit probiotique

ii. Qualité et dosage

Les facteurs qui sont spécifiquement importants en ce qui concerne la qualité des produits probiotiques sont, entre autres, le maintien de la viabilité (telle qu'indiquée par le nombre d'unités formant des colonies UFC) jusqu'à la fin de la durée de conservation et une utilisation correcte de la nomenclature actuelle en ce qui concerne le genre, l'espèce et la souche de chaque organisme contenu dans le produit.

Les doses de probiotiques nécessaires varient considérablement selon la souche et le produit. Bien que beaucoup de produits vendus sans ordonnance contiennent entre 1 à 10 milliards d'UFC par dose, certains se sont révélés efficaces à des doses plus basses, alors que d'autres en nécessitent des plus élevées. Il n'est pas possible d'établir en général la dose nécessaire pour tous les probiotiques. La dose nécessaire devrait s'appuyer sur des études sur l'humain démontrant un bénéfice pour la santé.

Il serait peut-être nécessaire de préciser une plage spécifique d'UFC admissible afin de minimiser les risques de toxicité ainsi que les risques de perte d'efficacité entre le moment de la fabrication et la fin de leur durée de conservation.

c. Mécanisme d'action

Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux, par une interaction avec des micro-organismes commensaux ou potentiellement pathogènes, en produisant des produits métaboliques tels les acides gras à chaîne courte et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques.⁵⁵ Ces mécanismes peuvent induire :

- Une concurrence pour les nutriments : les probiotiques entrent en concurrence avec les autres micro-organismes. La quantité de nutriments accessibles aux agents pathogènes s'en trouve réduite
- La fermentation de composants alimentaires produisant des liaisons toxiques comme le phénol ou l'ammoniac
- La fermentation produit des acides gras à chaîne courte comme le butyrate, grande source d'énergie pour les cellules épithéliales
- Un antagonisme envers des pathogènes potentiels grâce aux bactériocines entravant la prolifération des bactéries pathogènes

- Les probiotiques stimulent la production et la sécrétion de mucine empêchant la fixation des agents pathogènes aux cellules épithéliales. Ils concurrencent les micro-organismes par l'occupation des points de fixation aux cellules épithéliales et renforcent les jonctions serrées

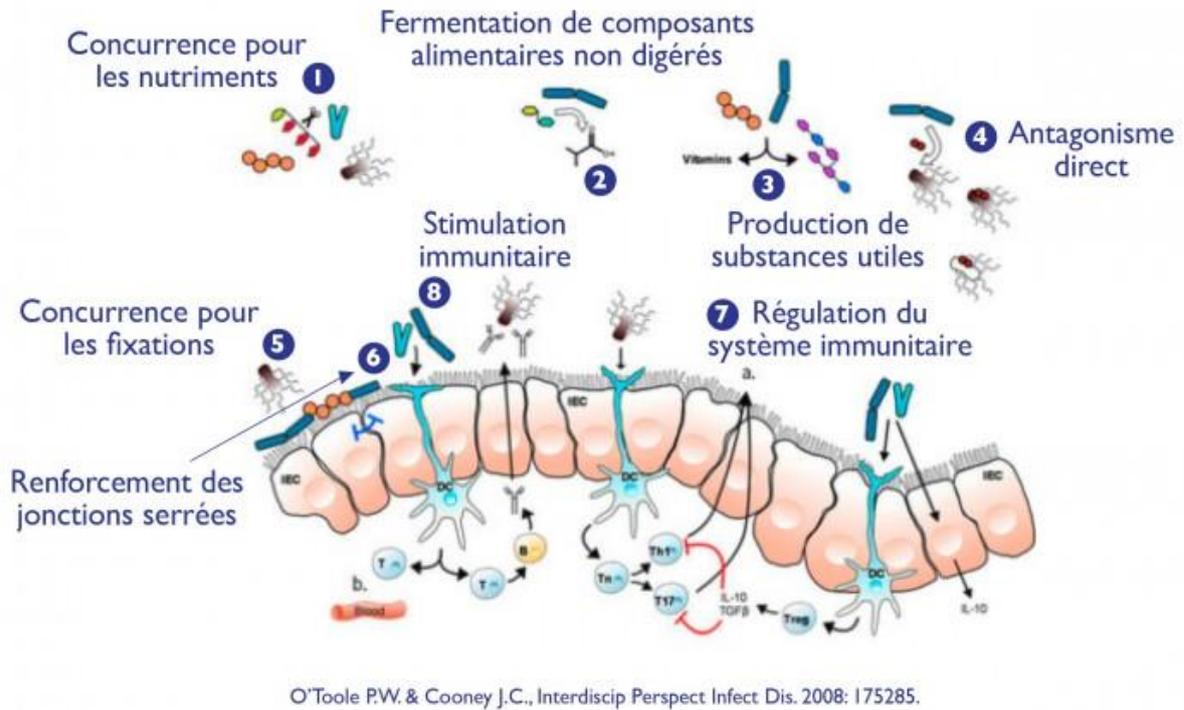


Figure 17 : Les mécanismes d'action des probiotiques d'après O'Toole

Les probiotiques favorisent la différenciation des cellules B en plasmocytes qui produisent des IgA sécrétoires. Ces derniers n'activent pas le système du complément, ce qui leur donne un pouvoir anti-inflammatoire. Les probiotiques peuvent aussi éviter l'activation du facteur de transcription NF- κ B, ayant pour effet de limiter la production d'interleukine-8 (IL-8). Ce dernier remplit un rôle important de modulation dans les processus inflammatoires.

56

Certaines souches bactériennes probiotiques ont un effet sur la sécrétion de cytokines (IL-10 et IL-12) qui réduisent ou stimulent l'inflammation.

En résumé les probiotiques contribuent à améliorer l'environnement intestinal, à renforcer la barrière intestinale, à diminuer l'inflammation et à renforcer la réponse immune contre la stimulation antigénique.

d. Critère de sélection – Exemple du Laboratoire PiLeJe

Le laboratoire PiLeJe développe des solutions à destination des patients sous le contrôle des professionnels de santé pour une prise en charge individualisée, préventive et complémentaire à la médecine classique à travers la micronutrition, la phytothérapie et la microbiologie. Le laboratoire mène des études sur les souches probiotiques et contribue à faire avancer la recherche dans ce domaine. En 1990, le laboratoire PiLeJe conçoit et commercialise une des premières formules renfermant des probiotiques.

Les critères d'expertise du laboratoire Pileje dans la sélection des souches microbiotiques sont divisés en quatre parties : origine et innocuité, gastro-résistance, adhésion à la muqueuse et viabilité et stabilité dans le temps.

i. Origine et innocuité

Les souches probiotiques sont certifiées GRAS (Generally Reconignized As Safe) par la FDA (Food and Drug Administration) ou QSP (Qualified presumption of Safety) par l'EFSA (European Food Safety Authority). Elles sont non antibiorésistance et assure le non-transfert de gènes d'antibiorésistance. Les souches sont inscrites à la Collection Nationale de Cultures des Micro-organismes située à l'Institut Pasteur à Paris. Cette inscription garantit une parfaite traçabilité des souches entrant dans la composition d'un complément alimentaire. Les souches sont identifiées par des critères phénotypiques (morphologies, conditions de croissance) et génotypique.

ii. Gastro-résistance dans l'organisme

Pour exercer leurs propriétés bénéfiques sur l'hôte, les probiotiques doivent être capables de résister aux conditions rencontrées au cours du transit digestif et atteindre l'intestin grêle et le côlon sous forme viable. Le laboratoire PiLeJe a mené de multiples études concernant :

- La survie à l'acidité du milieu gastrique
- La résistance à la bile
- La survie dans un modèle gastroduodéal
- La survie dans un système digestif artificiel

Toutes les études ont montré une survie et une résistance significative des souches microbiotiques face aux conditions du transit.

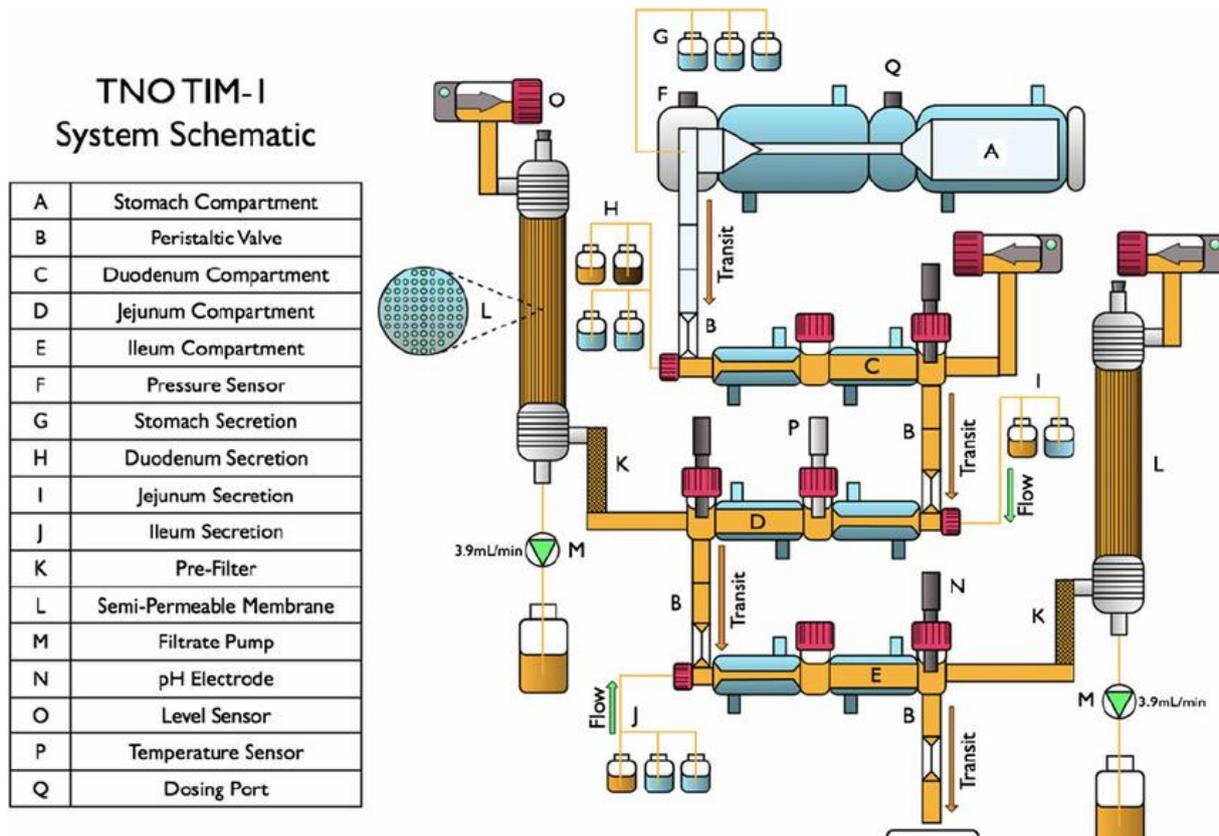


Figure 18 : Description du système digestif artificiel TIM (TNO Intestinal Model)

L'utilisation du système digestif artificiel permet de déterminer les souches ou associations de souches capables de survivre au cours du transit intestinal et d'atteindre le côlon sous forme viable. Ce système a été développé par le TNO (Nutrition and Food Research) aux Pays-Bas et a été optimisé et validé en collaboration avec l'Université d'Auvergne. Il est capable de reproduire dans des conditions physiologiques les mouvements péristaltiques, les sécrétions d'enzymes digestives, le transit intestinal et l'absorption des produits de digestion.

iii. Adhésion à la muqueuse intestinale

Une bonne adhésion du probiotique représente sa capacité à se fixer aux cellules de l'intestin. Si l'adhésion est satisfaisante, le temps de présence des souches probiotiques dans l'intestin sera augmenté. En effet, un probiotique ne fait que transiter dans l'organisme (sauf

dans le cas de dosages très élevés). Une bonne adhésion permet d'optimiser l'interaction entre les bactéries du microbiote et les systèmes liés (système immunitaire notamment).

iv. Viabilité et stabilité dans le temps

Les souches sont soumises à des tests de résistance sous plusieurs conditions de mise en étuves de vieillissement pendant 24 mois. C'est à partir de ces tests que le choix de la galénique et du conditionnement sont sélectionnés.

e. Précaution d'emploi

En l'absence d'études spécifiques, les compléments riches en probiotiques ne devraient ni être pris par les femmes enceintes ou allaitantes sans avis médical ni administrés aux enfants prématurés. Aussi, Les probiotiques peuvent être responsables d'infections chez les personnes immunodéprimées.

D'après une revue médicale suisse rédigée par les Docteurs Christophe Graf et François P. Sarasin ⁵⁷, les caractéristiques des cas de fongémies et de bactériémies ont été rapportées dans le tableau 8 :

VVC: Voie veineuse centrale; E: endogène; EX: exogène.							
Germes	Infection	Nombre de cas	Age moyen	Nombre de VVC (%)	Traitement par probiotique (%)	Source infectieuse (n)	Nombre de décès (directement liés aux probiotiques)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Fongémie	31	58 ans	25 (80%)	21 (68%)	• E (5) • EX (7) • E ou EX (19)	11 (1)
<i>Lactobacillus</i>	Bactériémie	19	51 ans	7 (37%)	1 (5%)	• E (10) • EX (2) • E ou EX (7)	0

Tableau 8 : Cas de fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* et de bactériémies à *Lactobacillus*

Un seul cas de bactériémie secondaire à un traitement de *Lactobacillus* a été rapporté. Il s'agissait d'un patient sévèrement immunodéprimé (séropositivité, lymphome de Hodgkin) avec un accès veineux central.

Le risque infectieux existe avec les probiotiques. Cependant, l'équipe officinale se doit d'être rassurante à son sujet. En effet, le nombre de cas reste faible par rapport à l'usage

actuel de ces produits. L'infection la plus fréquente est la fongémie à *Saccharomyces boulardii*. En effet, les personnes à qui un cathéter a été posé pour une longue durée doivent respecter certaines précautions pour éviter que les probiotiques n'infectent leur cathéter.

Le transfert de gènes est également un risque qu'il faut prendre en compte lors de l'utilisation de probiotiques. Les plasmides contenus dans certains gènes de bactéries lactiques pourraient être transférés latéralement vers des micro-organismes contenus dans l'intestin, créant ainsi des résistances aux antibiotiques. Cependant, à ce jour, aucune preuve clinique de transfert de résistance antimicrobienne n'a encore été rapportée.⁵⁸

Par mesure de précaution, il est conseillé d'indiquer au patient de les conserver au réfrigérateur. Le moment de prise des probiotiques doit *a priori* être le matin à jeun. Ils seront ainsi moins dégradés par l'ouverture du sphincter pylorique. L'essentiel étant qu'ils soient pris à distance des repas.⁵⁹

f. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables des probiotiques sont peu fréquents, mais ils doivent être connus par l'équipe officinale qui doit assurer une délivrance optimale et prévenir d'éventuelles complications. Les désordres gastro-intestinaux et immunitaires sont les effets délétères les plus courants. Des crampes abdominales, des nausées, des diarrhées, des flatulences et des perturbations du goût sont principalement observées.

5. Produits sur le marché

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

a. Médicament

On entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de

restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » ⁶⁰

Deux médicaments ayant une action au niveau de la flore vaginale contiennent des probiotiques. Il s'agit de Trophigil® et Florgynal® qui contiennent des hormones leurs permettant d'avoir le statut de médicament. Une prescription médicale est obligatoire.



Tableau 9 : Médicaments contenant des probiotiques			
Nom	Composition	Indication	Posologie
Trophigil®	Estriol : 0.2mg Progestérone : 2mg	Affections vulvo-vaginales secondaires à la carence oestrogénique de la ménopause	1 gélule matin et soir pendant 20 jours, puis 1 gélule par jour
Florgynal®	<i>Lactobacillus casei var rhamnosus</i> 10 ⁹ UFC		

b. Dispositif médical

D'après le Code de la Santé Publique (article L5211-1), on entend par dispositif médical (DM) « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'Homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. [...] »

Pour être mis sur le marché dans l'UE, un DM doit respecter les exigences de sécurité et de santé définies par la directive 93/42/CEE. La procédure à suivre pour obtenir le marquage CE dépend de la classe de risque du dispositif médical et doit répondre aux exigences définies dans la directive 93/42/CEE.

La mise sur le marché d'un DM est conditionnée à l'obtention, préalablement à sa commercialisation, du marquage CE. Ce dernier traduit la conformité du dispositif médical aux exigences de sécurité et de santé énoncées dans la législation européenne. ⁶¹

Tableau 10 : DM commercialisés, à ce jour, contenant des probiotiques				
Nom	Composition	Indication	Posologie	Renseignements administratifs
Gynophilus® Comprimé vaginal LP	<i>L. casei rhamnosus</i> 10 ⁹ UFC	Relai d'un traitement local antifongique ou antibiotique ou en même temps qu'un traitement oral	1 comprimé tous les 4 jours	Dispositif de classe IIa Marquage CE 0537 Fabricant : Probionov Distributeur : laboratoire besoins international
Ultra-Gyn® Ovule vaginal	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	Soulage les symptômes de vulvovaginites et restaurer la flore vaginale	1 ovule le soir pendant 8-10 jours	Dispositif de classe IIa Marquage CE 0476 Fabricant et distributeur : Biocodex

c. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous forme de comprimés, gélules, pastilles, ampoules. Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires

régies par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation.⁶²

En France, ce sont les articles 15 et 16 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 qui transposent la directive européenne n°2002/46/CE sur les compléments alimentaires commercialisés dans les pays de l'Union Européenne. Dans ce décret, il est stipulé qu'avant de mettre un produit sur le marché des compléments alimentaires, il est obligatoire de le déclarer auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Toute déclaration doit comporter un étiquetage lisible ainsi que des informations permettant de juger de la recevabilité de la demande au regard des exigences des articles 15 et 16.

Tableau 11 : Exemples de compléments alimentaires pour le confort intime		
Nom	Composition	Posologie
Féminabiane intima® Gélule PILEJE	10 ⁹ UFC de : <i>L. plantarum</i> LA901, <i>L. helveticus</i> LA401 et <i>L. gasseri</i> LA806, vitamine B2	1-2 gélules à avaler. Convient aux femmes enceintes, allaitantes et jeunes filles après leurs premiers cycles.
Normaphilus® Femina, Femina Flash Gélules Duocaps® CODIFRA	Extrait de fruit de cranberry, 2.5 x 10 ⁹ UFC de <i>L. acidophilus</i> La-14 et <i>L. rhamnosus</i> HN001, vitamine B3 et D3.	<i>Programme d'attaque de 7 jours</i> : 4 gélules par jour (2 le matin et 2 le soir) de Normafilus Femina Flash. <i>Programme renouvelable d'entretien de 3 mois</i> : 2 gélules par jour de Normafilus Femina.
Taido femiflor® Gélule ELERTE	1.7 x 10 ⁹ UFC de <i>L. crispatus</i> LCR01, <i>L. salivarius</i> CRL1328, <i>L. rhamnosus</i> LR06, Vitamine B3 et zinc	2 gélules par jour en une prise pendant 15 jours en cas d'inconfort. <i>En phase d'entretien</i> : 1 gélule par jour pendant 1 mois, à renouveler en fonction des besoins.

Vivagyn Gélule DENSMORE	2 souches probiotiques : <i>L. plantarum</i> <i>Rosella</i> et <i>L. rhamnosus</i> Rosell- 11 (R0011), vitamine B2 et D3	1 gélule par jour
Ergyphilus intima confort intime® NUTERGIA	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 10 ⁹ UFC <i>Lactobacillus crispatus</i> DSM 24619 10 ⁹ UFC <i>Lactobacillus gasseri</i> LMG 26661 10 ⁹ UFC <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 10 ⁹ UFC <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892 10 ⁹ UFC <i>Lactobacillus fermentum</i> AGAL NM02/3170410 ⁹ UFC	Traitement curatif : 4 gélules par jour pendant 1 semaine puis 2 gélules par jour per os pendant 15 jours en cas de gènes ou de prises d'antibiotiques Traitement préventif : 2 gélules par jour pendant 30 jours A distance de l'antibiotique

6. Réglementation et débat

Pour obtenir l'appellation probiotique, des recommandations ont été émises par l'AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) en 2005. Le micro-organisme utilisé doit :

- Être vivant jusqu'à la date d'utilisation optimum indiquée (DLUO). La viabilité du probiotique doit être assurée par :
 - o Une bonne méthode de dessiccation
 - o Un enrobage assurant la protection
 - o Des conditions de stockage adéquates : la stabilité des probiotiques durant le stockage est inversement liée à la température. Donc le stockage est à température basse pour une meilleure stabilité.
- Être en quantité suffisante pour induire un effet : cette quantité varie selon les souches, de 10⁹ à 10¹¹ UFC (Unité Formant Colonie) par jour afin de survivre lors du passage dans l'estomac et proliférer dans l'intestin
- Avoir un effet bénéfique sur l'hôte prouvé par des études scientifiques mais en lien avec une souche donnée
- Présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement selon une évaluation QPS (Présomption d'innocuité reconnue) lorsque l'EFSA (European Food

Safety Authority) reçoit un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Il doit répondre aux critères suivants :

- Son identité taxonomique doit être clairement définie
- Le corpus de connaissances disponibles doit être suffisant pour établir sa sécurité
- L'absence de propriétés pathogènes doit être établies et justifiée
- L'utilisation prévue doit être clairement décrite. ⁶³

D'un point de vue réglementaire, la définition de probiotique peut convenir pour couvrir à la fois un aliment ou un complément alimentaire et un médicament, selon l'usage visé et la population cible. Pour le grand public, le terme probiotique est cependant le plus souvent associé à un aliment ou à un complément alimentaire et beaucoup moins souvent à un médicament.

Par conséquent, compte tenu de la profonde différence réglementaire mentionnée sur la figure 19, il est logique d'envisager une dénomination différente pour les produits pharmaceutiques contenant des micro-organismes vivants. ⁶⁴

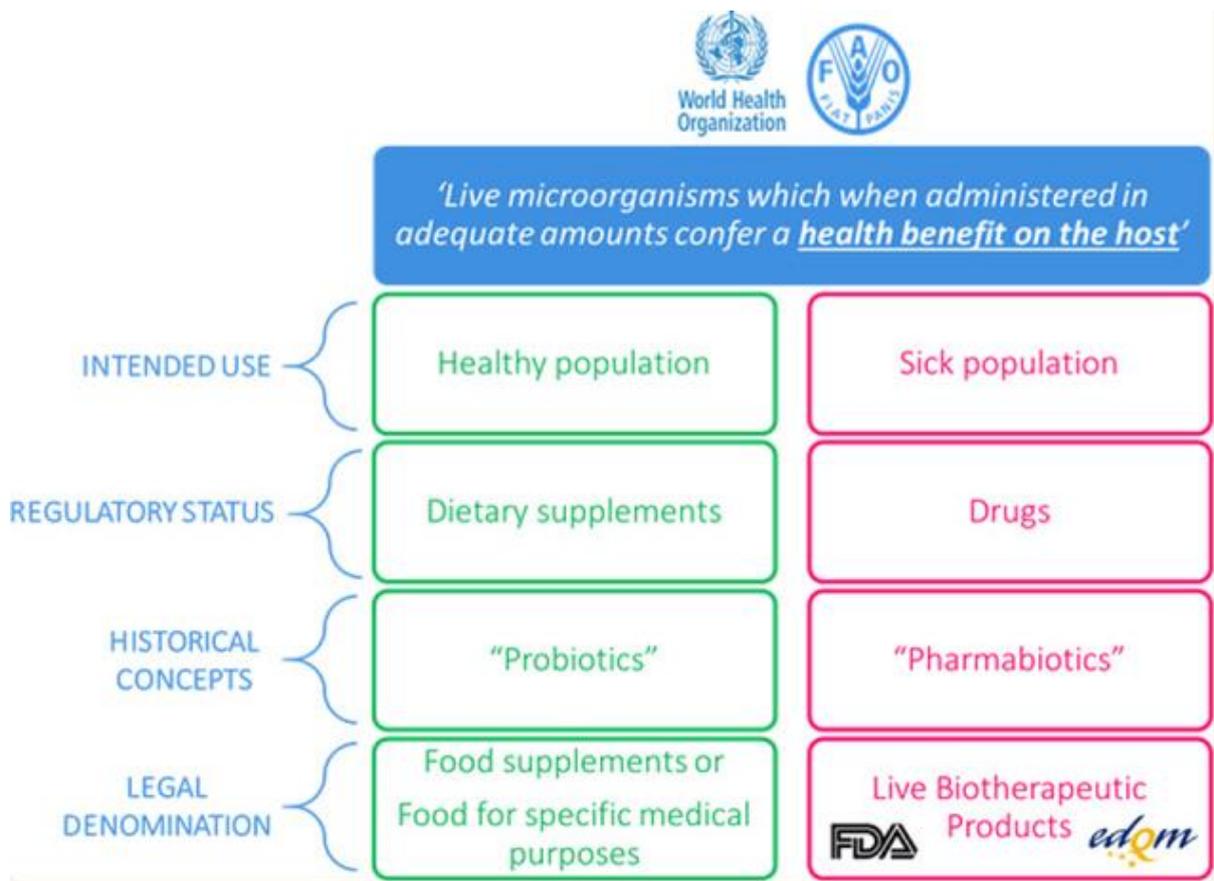


Figure 19 : Clarification de la terminologie et du statut réglementaire correspondant.

Afin d'éviter toute confusion entre la nature du produit et son statut réglementaire, le terme « pharmabiotique » a commencé à apparaître dans la littérature, désignant les produits contenant des micro-organismes vivants dans le but de prévenir ou de traiter une maladie. Cependant, cette terminologie n'avait aucun fondement juridique et n'était pas internationalement reconnue.

En 2010, la Food and Drug Administration (FDA) a été la première autorité compétente à proposer de considérer le statut de médicament pour ces produits avec un premier projet de directive, dans laquelle elle a créé un nouveau terme pour les produits contenant des micro-organismes vivants qui étaient « applicables à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie ou d'un état chez l'être humain ». En 2012, la FDA a été publiée et a officiellement créé la catégorie LBP « Live Biotherapeutic Products ».

En 2019, la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM) a officiellement accepté les LBP comme une nouvelle catégorie de médicaments pour le marché européen.

De son côté, Synadiet, le Syndicat National des Compléments Alimentaires émet un communiqué de presse en mai 2021 et publie les résultats d'une enquête-consommateurs réalisée par Harris Interactive sur le rapport des consommateurs français au mot « probiotique ». 75 % des Français souhaiteraient que les compléments alimentaires contenant des probiotiques l'indiquent sur leur emballage.⁶⁵

D'après l'étude Harris Interactive pour Synadiet, 40% des Français consomment des probiotiques, et ceux-ci sont largement recommandés par les professionnels de santé qui sont la première source d'information. Cet intérêt pour cette catégorie d'ingrédients est cependant freiné par une méconnaissance et un manque d'informations sur les produits. A la lecture des emballages où apparaissent uniquement le nom des souches de probiotiques utilisées, 50% des Français ne comprend pas l'utilité du produit et moins de 30% comprend que le produit contient des probiotiques. Synadiet revendique la nécessité d'autoriser le terme « Probiotique » sur les emballages des compléments alimentaires dans l'intérêt des consommateurs.

De plus une demande a été envoyée au ministère de l'économie, des finances et de la relance concernant l'utilisation du terme « probiotique » dans la filière des compléments alimentaires. La réponse parue au Journal Officiel en octobre 2021 :

« Les autorités françaises sont pleinement conscientes des difficultés que soulèvent les différences d'approche qui peuvent être constatées actuellement entre les différents États membres de l'Union européenne [...]. C'est la raison pour laquelle elles ont entamé des travaux, [...]. L'objectif de ces travaux est de définir une approche qui d'une part, offrira aux consommateurs français un niveau adéquat de garantie en termes de transparence et de loyauté de l'information qui leur est délivrée en ce qui concerne les caractéristiques des produits commercialisés et qui d'autre part, permettra aux entreprises françaises qui fabriquent et vendent des compléments alimentaires, de lutter à armes égales avec leurs concurrents sur le marché intérieur de l'Union européenne [...] ». ^{66,67}

7. Nouveaux règlements des dispositifs médicaux

De récents règlements européens viennent préciser et accroître les obligations et responsabilités de chaque acteur de la chaîne du DM pour la sécurité du patient : le règlement n° 2017/745 applicable au 26 mai 2021. ⁶⁸

Les objectifs de ces règlements sont d'assurer un niveau élevé de protection de la santé des patients et d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur des DM. ⁶⁹ Pour atteindre ces objectifs, les procédures d'habilitation des organismes notifiés en charge d'émettre les certificats de marquage CE et la surveillance du marché après commercialisation ont été sensiblement renforcées. Le nouveau règlement européen 2017/745 a été renforcé dans plusieurs domaines :

- La transparence des données a été renforcée grâce à une nouvelle base de données européenne Eudamed, qui contiendra des informations détaillées au sujet des dispositifs médicaux disponibles en Europe et permettra notamment de connaître les incidents déclarés ainsi que l'avancée des investigations cliniques.
- Un système de traçabilité fondé sur un identifiant unique des dispositifs (IUD)
- Le renforcement des règles relatives aux preuves cliniques et des normes de surveillance imposées aux fabricants après la mise sur le marché. ⁷⁰

Le règlement relatif aux DM entré en vigueur en mai 2017 est devenu applicable le 26 mai 2021. La période de transition prévue par le règlement prend fin le 26 mai 2024. La commission européenne propose une prolongation de la période de transition pour permettre aux organismes notifiés d'assurer une transition réussie vers le nouveau cadre réglementaire.

IV. ENQUETE AUPRES DES PROFESSIONNELS DE SANTE

L'enquête que j'ai réalisée, intitulée *les probiotiques vaginaux en prévention*, vise à déterminer les situations qui amènent les professionnels de santé à conseiller les probiotiques et à évaluer leurs conseils d'utilisation. Cette enquête a été menée par le biais d'un questionnaire comprenant douze questions (voir en annexe). En outre, cette enquête a permis d'apercevoir les connaissances sur la réglementation concernant la commercialisation des probiotiques par voie vaginale.

Cinquante-six réponses ont été récoltées. Les professionnels de santé interrogés comprennent 46 % de pharmaciens d'officines, 16 % de sage-femmes, 5 % de préparateurs en officine, 7 % d'étudiants sage-femme, 23 % d'étudiants en pharmacie et 1 % d'étudiants en médecine. Par ailleurs, la localisation de l'exercice professionnel est équivalente à :

- 22 % à l'hôpital
- 26 % en pharmacie de quartiers
- 22 % en pharmacie de centre-ville
- 24 % en pharmacie de campagne
- 1.9 % en cabinet libéral de centre-ville et en cabinet de campagne

Il ressort tout d'abord que seulement 16 % des professionnels de santé conseillent toujours des probiotiques en prévention. Certaines situations se révèlent plus propices au conseil comme en prévention des récidives d'infections vaginales (Figure 20). La forme conseillée est partagée : 52.5 % des professionnels de santé conseillent la voie orale contre 47.5 % la voie locale. Les modalités de prise varient en fonction d'un professionnel de santé à un autre mais celle qui est la plus conseillée est la voie locale au coucher (Figure 21) suivi de la voie orale à n'importe quel moment de la journée.

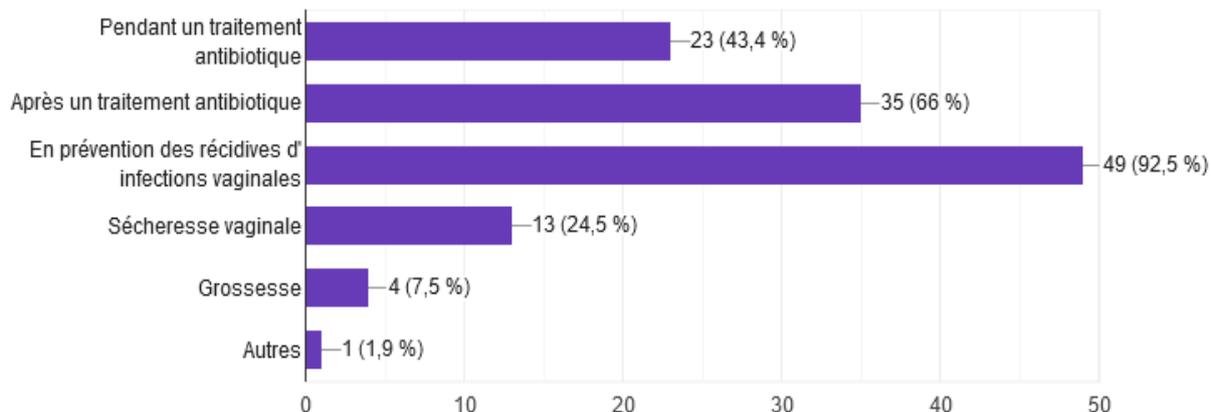


Figure 20 : Situations amenant à conseiller des probiotiques

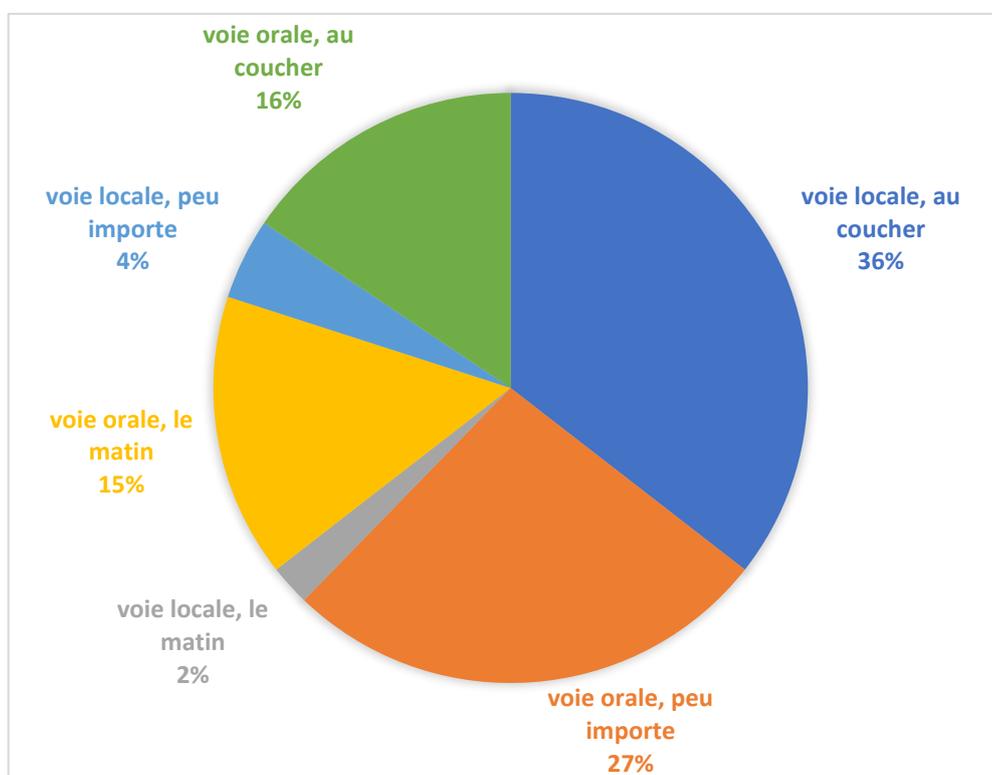


Figure 21 : Modalité de prise des probiotiques

Dans 48 % des situations, les professionnels de santé ont des avis-retours concernant la prise en charge de leurs patientes après une délivrance de probiotiques à visée gynécologique. Dans la plupart des cas, les avis sont favorables à une amélioration de l'état clinique de la patiente.

Concernant la réglementation, il ressort de cette enquête que plus de 75 % des professionnels de santé ignorent la raison de la suspension de la commercialisation des probiotiques par voie locale. Les 25 % des professionnels de santé informés proposent des raisons divergentes :

- « Aucune efficacité prouvée »
- « Réglementation européenne ? »
- « Un rapport avec le fait que cela soit vivant »
- « Passage à un statut de médicament, suspension en attendant les AMM »

De plus, 70 % des professionnels interrogés pensent que cette suspension de commercialisation est dommageable pour la prise en charge chez des patientes qui montrent une réelle efficacité. Parmi les réponses recueillies, un professionnel de santé a montré cette réticence à cette suspension en disant : « laisser le choix permettait une plus grande adhésion de la patiente à son traitement. »

L'enquête révèle que peu de professionnels de santé conseillent des probiotiques que ce soit en pharmacie, en cabinet ou à l'hôpital. Ces produits sont le plus souvent délivrés en prévention des récurrences d'infections vaginales. Ils auraient un effet plutôt bénéfique dans la prise en charge des patientes. Les conseils associés à leur délivrance sont variables d'un professionnel de santé à un autre et les modalités de prise diffèrent également.

Le questionnaire démontre que la majorité des professionnels de santé ne sont pas assez informés de l'évolution du statut réglementaire des probiotiques par voie locale. Ils ne comprennent pas cette décision au vu des résultats favorables que leur témoignent les patientes.

L'enquête atteste que les probiotiques ont leur place dans la prévention des infections vaginales. Néanmoins, elle révèle qu'il n'existe pas de discours universel concernant leur utilisation. Le manque de recul et d'études scientifiques peuvent en être la cause ainsi que l'influence des recommandations des laboratoires pourrait expliquer la diversité de l'emploi de ces produits d'une gamme à une autre.

Conclusion

Grâce aux nouvelles technologies de séquençage, les chercheurs peuvent désormais cartographier l'univers microbiens que ce soient des intestins, de la bouche ou du vagin. On découvre ainsi que chaque homme et chaque femme possède un profil unique de microbiotes. Les actions bénéfiques de ces microbiotes dépendent d'un équilibre qui s'établit dans l'écosystème du milieu. Cet équilibre est en perpétuel évolution tout au long de la vie par les changements des habitudes alimentaires, le style de vie, l'âge, les partenaires sexuels fréquentés ou encore les médicaments consommés.

L'utilisation des probiotiques en gynécologie a un grand potentiel thérapeutique comme en témoigne le nombre croissant de publications scientifiques les concernant et leurs résultats encourageants : la réduction des symptômes des infections génitales basses voire parfois la guérison totale, la réduction des récurrences notamment en association avec des traitements antibiotiques ou antifongiques.⁷¹

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien est plus que primordial. Il détient la place centrale de la dispensation de probiotique. Le Code de la Santé Publique lui rappelle le devoir de conseil et de bon usage ainsi que l'orientation du patient vers de meilleures stratégies thérapeutiques. Cependant, il existe un manque d'informations et de formations du monde des probiotiques entraînant des lacunes des pharmaciens et préparateurs au comptoir. Les seules formations que l'équipe officinale obtient ne sont lorsque qu'un représentant se déplace dans l'officine. Pour guider les équipes officinales, un pharmacien d'officine a élaboré un site « ProbiOfficine ».⁷² C'est un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques qui est composé de différentes fiches conseils permettant de prendre en charge 18 pathologies courantes, à l'aide de 45 probiotiques disponibles sur le marché officinal français.

D'après le syndicat national des compléments alimentaires, le marché français des probiotiques est en nette augmentation : en 2018, le marché français des compléments alimentaires atteignait environ 1.8 milliards euros dépensés par les consommateurs.⁷³

À l'échelle mondiale, il y a eu une augmentation significative du pourcentage de consommateurs préférant les produits probiotiques, en particulier les suppléments, pour maintenir leur bien-être, afin de réduire leurs coûts de santé.

L'Europe a dominé le marché mondial des compléments alimentaires probiotiques, avec environ un tiers de la part de marché. La forte sensibilisation des consommateurs à l'utilisation des probiotiques, la disponibilité facile et la présence de grands fabricants de l'industrie et leur concentration sur l'innovation des produits devraient jouer un rôle clé dans la croissance rapide du marché.⁷⁴

Si les probiotiques sont proposés de manière préventive, voire en complément thérapeutique dans certaines maladies, nous manquons souvent de données sur leur efficacité spécifique, selon le type de souche utilisée et son mode d'administration. Ce manque de données est lié à de nombreux facteurs comme la définition même du probiotique, le coût des études et la définition précise du critère d'efficacité. De plus, ils ne sont pas complètement dénués de risques et plusieurs cas d'infections systémiques ont été décrits. Ils doivent être utilisés avec d'extrêmes précautions chez certains patients, notamment ceux bénéficiant d'un accès veineux central et les immunodéprimés.

Annexes

Questionnaire de l'enquête auprès des professionnels de santé :

Quel est votre métier ?

- Pharmacien
- Préparateur
- Médecin
- Sage-femme
- Etudiant en pharmacie
- Etudiant en médecine
- Etudiant en sage-femme
- Autres

Quelle est la localisation de votre exercice ?

- Pharmacie de campagne
- Pharmacie de centre-ville
- Pharmacie de quartiers
- Hopitaux
- Cabinet libéral de campagne
- Cabinet libéral de centre ville

Conseillez-vous des probiotiques vaginaux en prévention ?

1-jamais

2-quand j'y pense

3-toujours

1

2

3

Dans quels cas conseillez-vous les probiotiques pour prévenir les infections vaginales ?

- Pendant un traitement antibiotique
- Après un traitement antibiotique
- En prévention des récurrences d'infections vaginales
- Sécheresse vaginale
- Grossesse
- Autres

Suite à la question précédente, avez-vous rencontré d'autres situations ? Si oui, lesquelles ?

Votre réponse

Quelle voie conseillez/délivrez-vous le plus régulièrement ?

- La voie orale
- La voie locale

Quelles sont les modalités de prise que vous conseillez ?

- Le matin
- Le soir
- Au coucher
- Peu importe

Avez-vous des avis-retours des patientes ? (avis favorables ou défavorables)

- Oui
- Non

Si oui, lesquels ?

Votre réponse

Savez-vous pourquoi la commercialisation des probiotiques par voie locale est en cours de suspension ?

- Oui
- Non

Si oui, quelle(s) est (sont) les raisons ?

Votre réponse

Que pensez-vous de la suspension de commercialisation des probiotiques par voie locale ?

Votre réponse

Références bibliographiques

1. Généralités sur l'appareil génital féminin - Disponible sur <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>.
2. Shipitsyna, E. et al. Composition of the Vaginal Microbiota in Women of Reproductive Age – Sensitive and Specific Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis Is Possible? PLoS ONE 8, e60670 (2013).
3. Bohbot, J.-M. & Étienne, R. Prenez soin de votre microbiote vaginal ! infections, bonnes bactéries, déséquilibre hormonal, sexualités, antibiotiques tout savoir pour protéger votre intimité. (Marabout, 2019).
4. Le microbiote vaginal, déséquilibre et impact - Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X20303580>
5. Kashket, E. R. Bioenergetics of lactic acid bacteria: cytoplasmic pH and osmotolerance*. FEMS Microbiol. Rev. 3, 233–244 (1987).
6. Manhanzva, M. T. et al. Inflammatory and antimicrobial properties differ between vaginal Lactobacillus isolates from South African women with non-optimal versus optimal microbiota. Sci. Rep. 10, 6196 (2020).
7. Tachedjian, G., Aldunate, M., Bradshaw, C. S. & Cone, R. A. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. Res. Microbiol. 168, 782–792 (2017).
8. O'Hanlon, D. E., Lanier, B. R., Moench, T. R. & Cone, R. A. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli. BMC Infect. Dis. 10, 120 (2010).
9. Dortu, C. & Thonart, P. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. Biotechnol. Agron. Société Environ. 13, (2009).
10. Ghosh, S. K. et al. Quantification of Human β -Defensin-2 and -3 in Body Fluids: Application for Studies of Innate Immunity. Clin. Chem. 53, 757–765 (2007).
11. Bohbot, J.-M. Les sécrétions vaginales. Pelvi-Périnéologie 3, 19–24 (2008).

12. Tamarelle, J. Composition et dynamique du microbiote vaginal : facteurs associés et rôle dans l'infection par *Chlamydia trachomatis*. (Université Paris-Saclay, 2019).
13. Shao, Y. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonisation in caesarean section birth. *Nature* 574, 117–121 (2019).
14. Hickey, R. J. et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 6, e00097-15 (2015).
15. Le cycle menstruel. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>.
16. Romero, R. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2, 4 (2014).
17. Concentration plasmatique d'estrogène, progestérone et HCG. ResearchGate https://www.researchgate.net/figure/Concentration-plasmatique-destrogene-progesterone-et-gonadotrophine-chorionique-HCG_fig9_335964814.
18. Aagaard, K. et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PloS One* 7, e36466 (2012).
19. Callahan, B. et al. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, 201705899 (2017).
20. Kervinen, K. et al. Vaginal microbiota in pregnancy: Role in induction of labor and seeding the neonate's microbiota? *J. Biosci.* 44, 116 (2019).
21. Brotman, R. M. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause N. Y.* N 21, 450–458 (2014).
22. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990849/>.
23. Ma, L. et al. Consistent Condom Use Increases the Colonization of *Lactobacillus crispatus* in the Vagina. *PLoS ONE* 8, e70716 (2013).
24. Prise en charge de la vaginose bactérienne - Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370020304249>
25. Extrait des mises à jour en Gynécologie médicale vol 2007 publié ele 12122007.

26. La vaginose bactérienne, trop souvent négligée. FHP-MCO <https://www.fhpmco.fr/2021/09/09/la-vaginose-bacterienne-trop-souvent-negligee/> (2021).
27. Bagnall, P. & Rizzolo, D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA* 30, 15–21 (2017).
28. Mendling, W., Palmeira-de-Oliveira, A., Biber, S. & Prasauskas, V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 300, 1–6 (2019).
29. Profil épidémiologique et clinique des mycoses vulvovaginales. - Disponible sur <https://www.edimark.fr/lettre-gynecologue/profil-epidemiologique-clinique-mycoses-vulvovaginales-prise-charge-gynecologie-liberale-facteurs-favorisant-leur-recidive-etude-promyse>
30. Cauchie, M., Desmet, S. & Lagrou, K. *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res. Microbiol.* 168, 802–810 (2017).
31. La mycose vaginale, traiter et éviter la récurrence. - Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370020300665>
32. Infections génitales de la femme. Leucorrhées. <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-28.html>.
33. Lin, Y.-P., Chen, W.-C., Cheng, C.-M. & Shen, C.-J. Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics* 11, 1996 (2021).
34. Test infections vaginales. Exacto <https://www.exacto.fr/produits/autotests/test-infections-vaginales/>.
35. Mendling, W., Weissenbacher, E. R., Gerber, S., Prasauskas, V. & Grob, P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 293, 469–484 (2016).
36. Infections sexuellement transmissibles (IST). [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
37. Bohbot, J.-M. & Lepargneur, J.-P. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 40, 31–36 (2012).
38. acadpharm. <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>.

39. FLORGYNAL PROBIOTIQUE tampon périod avec applicateur - Parapharmacie. VIDAL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/florgynal-probiotique-tampon-period-avec-applicateur-120250.html>.
40. Commission de la transparence_17012017_secnol.
41. Commission de la transparence_17102018_metronidazole.
42. Résumé des caractéristiques du produit - VABLYS 10 mg, comprimé vaginal - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66565203&typedoc=R>.
43. Bradshaw, C. S. et al. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence. *J. Infect. Dis.* 193, 1478–1486 (2006).
44. Patterson, J. L., Stull-Lane, A., Girerd, P. H. & Jefferson, K. K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiol. Read. Engl.* 156, 392–399 (2010).
45. van Schalkwyk, J. & Yudin, M. H. Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 38, S587–S596 (2016).
46. Bohbot, J. M. et al. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 47, 81–86 (2018).
47. ECCMID 2022 - Mycose vaginale : les antifongiques oraux à privilégier en première ligne. ECCMID 2022 - Mycose vaginale : les antifongiques oraux à privilégier en première ligne | Univadis <https://www.univadis.fr/viewarticle/eccmid-2022-mycose-vaginale-les-antifongiques-oraux-a-privilegier-en-premiere-ligne-764095>.
48. Infections bactériennes et grossesse. <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/34-ch27-317-358-9782294715518-foetus-prevenir.html>.
49. CRAT_Métronidazole - Grossesse et allaitement_17092021. <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=m%C3%A9tronidazole>.

50. L'acte de dispensation – Guide de stage de pratique professionnelle en officine. <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/lacte-de-dispensation/>.
51. Probiotiques: des siècles d'histoire & de science | Science for health. <https://scienceforhealth.fr/probiotiques-des-siecles-dhistoire-de-science/> (2015).
52. Probiotiques - Complément alimentaire. VIDAL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>.
53. Boclé, J.-C. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 128.
54. World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation (WGO) <https://www.worldgastroenterology.org>.
55. Mécanismes d'action | Science for health. <https://scienceforhealth.fr/mecanismes-daction/> (2014).
56. Sherman, P. M., Ossa, J. C. & Johnson-Henry, K. Unraveling Mechanisms of Action of Probiotics. *Nutr. Clin. Pract.* 24, 10–14 (2009).
57. Graf, C. & Sarasin, F. P. Probiotiques : efficacité et dangerosité. *Rev. Médicale Suisse* (2007).
58. Malbos, D. Place des pré- et probiotiques dans la stratégie thérapeutique. *Actual. Pharm.* 60, S12–S14 (2021).
59. Les probiotiques en pratique à l'officine - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370013003716>.
60. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2011-08-02.
61. Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...) - Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>.
62. Compléments alimentaires - Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>.

63. Présomption d'innocuité reconnue (QPS) | EFSA.
<https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>.
64. Live Biotherapeutic Products (LBPs): unprecedented quality requirements by the Ph. Eur. Commission - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
<https://www.edqm.eu/en/-/live-biotherapeutic-products-lbps-unprecedented-quality-requirements-by-the-ph.-eur.-commission-1>.
65. 20212004_communique_de_presse_probiotiques_vf. - Disponible sur
<https://www.synadiet.org/actualites/communique-de-presse-probiotiques-2021>
66. Utilisation du terme « probiotiques » dans la filière des compléments alimentaires - Sénat. <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210422516.html>.
67. ALLÉGATIONS NUTRITIONNELLES ET DE SANTÉ : POUR UNE APPLICATION EFFECTIVE DE LA RÉGLEMENTATION. <http://www.senat.fr/rap/r20-346/r20-3466.html>.
68. Mise en application du nouveau règlement européen sur les dispositifs médicaux - Communications - Ordre National des Pharmaciens.
<https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-sur-les-dispositifs-medicaux?fbclid=IwAR0wVK4g6UBLUiRzwC5i5u92MRdqzi0kf8wqJoDkyYb3ERjY0Gim0ptA-5Q>.
69. Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2022-1086 du 29 juillet 2022 portant adaptation du droit français au règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046113819>.
70. Questions et réponses: Règlement relatif aux dispositifs médicaux. European Commission - European Commission
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/qanda_23_24.
71. Bohbot, J.-M. & Zhioua, F. Intérêt de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dans la prise en charge des infections vulvo-vaginales. *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie* 49, 716–723 (2021).

72. Le guide pratique des probiotiques. ProbiOfficine <https://probiofficine.fr/>.
73. Le marché | Synadiet. <https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche>.
74. Marché des compléments alimentaires probiotiques | 2022 - 27 | Part de l'industrie, taille, croissance - Mordor Intelligence. <https://www.mordorintelligence.com/fr/industry-reports/probiotic-dietary-supplement-market>.

Serment de GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de la profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé,

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant :

Du président du jury :

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Résumé

Tout au long de leur vie, les femmes verront leur écosystème vaginal qui leur ai propre évoluer. La flore vaginale est principalement composée de lactobacilles et de micro-organismes fongiques et bactériens qui cohabitent avec l'hôte de manière équilibrée. Les lactobacilles sont des bacilles Gram positif et ont pour rôle de protéger la muqueuse vaginale des pathogènes. Cependant, il arrive que certaines circonstances entraînent des déséquilibres vaginaux aussi appelés dysbioses. La vaginose bactérienne et la mycose vaginale sont les pathologies les plus fréquemment diagnostiquées chez les femmes. La prescription d'antibiotiques ou d'antifongiques est le traitement principal. Néanmoins, ces traitements vont supprimer les pathogènes à l'origine des désagréments mais ne restaurent pas la flore vaginale ouvrant la porte à de nombreuses récives.

Les probiotiques pourraient être une alternative intéressante. Grâce à leur capacité de restaurer la flore, ils sont apparus comme une solution pour renforcer et aider au rétablissement de l'équilibre du microbiote vaginal. Son utilisation amène de plus en plus de patientes intéressées par cette alternative naturelle.

Ce travail a pour objectif de décrire les caractéristiques des probiotiques à visée gynécologique commercialisés et tenter d'éclaircir la suspension de commercialisation des probiotiques à administration locale. Une enquête au sein des professionnels de santé a été mené pour évaluer leurs connaissances et identifier l'intérêt qu'ils portent aux conseils des probiotiques.

Le pharmacien d'officine, souvent professionnel de santé consulté lors de désagréments, se doit de rester informé afin d'apporter un conseil optimal incluant les règles d'hygiène et de diététique et de proposer la souche ou les souches pour un effet bénéfique.

Mots clés

Flore vaginale, lactobacilles, vaginose bactérienne, mycose vaginale, probiotiques, enquête, conseils