

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2018

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 12 Novembre 2018 à POITIERS
par Mademoiselle REMAUDIERE Marion
12 Janvier 1994

La place des probiotiques dans le traitement des infections vaginales
récidivantes : cas de la mycose et de la vaginose bactérienne

Composition du jury :

Président : Madame la Professeur IMBERT Christine

Membre : Madame la Docteur en Pharmacie BILLIER Cyrielle

Directeur de thèse : Monsieur le Maître de Conférences BUYCK Julien

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2018

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 12 Novembre 2018 à POITIERS
par Mademoiselle REMAUDIERE Marion
12 Janvier 1994

La place des probiotiques dans le traitement des infections vaginales
récidivantes : cas de la mycose et de la vaginose bactérienne

Composition du jury :

Président : Madame la Professeur IMBERT Christine

Membres : Madame la Docteur en Pharmacie BILLIER Cyrielle

Directeur de thèse : Monsieur le Maître de Conférences BUYCK Julien



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie (HDR)
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse,

Le Maître de Conférences BUYCK Julien, Docteur en Microbiologie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse avec le sujet de mon choix.

Merci de vous être rendu disponible et de m'avoir encadré tout au long de cette année.

Merci pour vos bons conseils, votre écoute, votre patience et votre sympathie.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A ma Présidente de Jury,

Le Professeur IMBERT Christine, Docteur en Parasitologie,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Merci de vous être rendu disponible en ce jour important pour moi et merci de m'avoir conseillé le Docteur BUYCK pour m'encadrer dans cette thèse.

Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

A mon jury,

Mme BILLIER Cyrielle, Docteur en Pharmacie,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury en ce jour important pour moi.

Merci de ta disponibilité et de ta gentillesse à mon égard.

Merci de tous les bons conseils que tu m'as apporté lorsqu'on travaillait ensemble.

Merci d'avoir été là pour moi.

A Pascal,

Pour m'avoir encouragée, soutenue et donnée confiance en moi tout au long de ces études.

Pour m'avoir supportée tout au long de la préparation de cette thèse.

Merci d'être là jour après jour.

A toute ma famille,

Pour m'avoir permis de réaliser mon rêve et devenir Pharmacienne. Merci d'avoir été à mes côtés tout au long de ces 6 années difficiles et de m'avoir guidé dans ma vie. Merci pour tout le soutien que vous m'apportez chaque jour, y compris dans les moments difficiles.

Merci à ma mère, ma sœur et mamie pour notre complicité.

Merci à Isabelle, de m'avoir accepté dans ta pharmacie dès le début de mes études.

Merci à mes papis, j'espère qu'ils sont fiers de moi, là où ils sont.

A mes amis,

Mélody, Aurélie, Anaïs, Cyndia, Henri, Nath, Charles,

Pour tous ces excellents moments passés avec vous, en espérant encore en partager de très nombreux. Merci à Mélody de toute la complicité que nous avons eu durant cette thèse.

A mes collègues de travail,

Agathe M, Paul, Sandra, Elia, Claire, Carole, Virginie, Gaëlle, Agathe J,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris, c'est en partie grâce à vous que je m'épanouie dans mon travail chaque jour.

SOMMAIRE

Introduction	12
 I. La flore vaginale	13
I-1 Composition de la flore de Döderlein	13
I-2 Evolution de la flore vaginale au cours du temps	14
I-2-a Chez la petite fille	14
I-2-b Au moment de la puberté	14
I-2-c Au cours du cycle menstruel	15
I-2-d Chez la femme adulte	15
I-2-e Chez la femme enceinte	15
I-2-f Au moment de la ménopause	16
I-3 Le rôle des lactobacilles dans la protection vaginale	16
I-3-a Inhibition de la croissance du pathogène	17
I-3-a-i Par la production d'acides organiques	17
I-3-a-ii Par la production de peroxyde d'hydrogène	18
I-3-a-iii Par la production de bactériocines	18
I-3-a-iv Par la production d'arginine désaminase	19
I-3-b Inhibition de l'adhérence du pathogène	20
I-3-b-i Par adhérence aux cellules épithéliales vaginales	20
I-3-b-ii Par adhérence à la fibronectine humaine	22
I-3-b-iii Par intervention des biosurfactants	22
I-3-c Inhibition de l'expansion du pathogène	23
I-3-c-i Par co-aggrégation avec le pathogène	23
I-4 Le rôle de l'immunité dans la protection vaginale	24
I-4-a La réponse immunitaire innée	24
I-4-b La réponse immunitaire acquise	24
I-4-b-i Immunité humorale	24
I-4-b-ii Immunité cellulaire	25
 II. Quand la flore vaginale se déséquilibre : apparition d'infections vaginales récidivantes	26
II-1 La vaginose bactérienne	26
II-1-a Définition de la vaginose bactérienne	26
II-1-b Epidémiologie de la vaginose bactérienne	26
II-1-c Etiologie de la maladie	27
II-1-c-i Agents causaux	27
II-1-c-ii Etude comparative montrant une grande diversité bactérienne dans le cas de la VB	28
II-1-c-iii Diminution des lactobacilles	30
II-1-c-iv <i>Gardnerella vaginalis</i>	30
II-1-d Diagnostic de la vaginose bactérienne	32
II-1-d-i Les signes cliniques selon les critères de Amsel	32
II-1-d-ii Le diagnostic microbiologique	32
II-1-e Traitement de la vaginose bactérienne	33
II-1-f Les complications de la vaginose bactérienne	35
II-1-f-i Les complications sur l'appareil génital féminin	35

II-1-f-ii Les complications durant la grossesse.....	36
II-1-f-iii Les complications lors d'une fécondation in vitro	37
II-1-f-iv Les complications psychologiques chez la femme.....	37
II-1-f-v Le risque infectieux lié à la VB	37
II-1-f-vi Les récides.....	38
II-2 La mycose vaginale	39
II-2-a Définition de la mycose vaginale	39
II-2-b Les deux types de candidose vulvo-vaginale	39
II-2-b-i La candidose vulvo-vaginale simple.....	39
II-2-b-ii La candidose vulvo-vaginale compliquée.....	39
II-2-c Epidémiologie de la candidose vulvo-vaginale	40
II-2-d Facteurs de virulence de <i>Candida</i>	40
II-2-e Diagnostic de la candidose vulvo-vaginale	41
II-2-e-i Signes cliniques	41
II-2-e-ii Examen macroscopique et microscopique	41
II-2-e-iii La culture	41
II-2-f Traitement conventionnel de la mycose vaginale	42
II-2-f-i Traitement de la candidose vulvo-vaginale simple	43
II-2-f-ii Traitement de la candidose vulvo-vaginale compliquée	45
II-2-g Complications de la candidose vulvo-vaginale chez la femme	45
 III. Les probiotiques et leur intérêt dans les infections vaginales	 47
III-1 Histoire des probiotiques	47
III-2 Qu'est-ce qu'un probiotique ?.....	47
III-2-a Définition	47
III-2-b Le groupe des probiotiques	48
III-2-c Statut réglementaire des probiotiques	49
III-3 Mécanisme d'action des probiotiques	50
III-3-a Action au niveau du système digestif	50
III-3-b Protection contre les pathogènes	50
III-4 Notion de souche de probiotique	51
III-4-a Identification des souches	51
III-4-b Caractéristiques des souches probiotiques	51
III-4-c Sélection des souches probiotiques	52
III-4-d Doses à administrer et voie d'administration	52
III-5 Effets indésirables des probiotiques.....	53
III-5-a Le risque infectieux	53
III-5-b Autres effets indésirables : métaboliques et immunologiques	55
III-6 Prébiotiques, symbiotiques et oestrogènes	56
III-6-a Les prébiotiques et symbiotiques	56
III-6-b Les œstrogènes	56
III-7 Intérêt des probiotiques dans la prise en charge de la vaginose bactérienne.....	57
III-7-a Etudes sur les probiotiques dans le traitement de la VB	57
III-7-b Etudes sur les probiotiques dans le traitement et la prévention de la VB	59
III-7-c Etudes sur les probiotiques dans la prévention de la VB.....	63

III-8 Intérêt des probiotiques dans la prise en charge de la candidose vulvo-vaginale	64
III-8-a Etudes sur les probiotiques dans le traitement de la CVV	66
III-8-b Etudes sur les probiotiques dans la prévention de la CVV	69
III-9 Quelques spécialités disponibles à l'officine	71
III-10 Conseils hygiéno-diététiques pour préserver une flore vaginale saine	74
III-10-a L'hygiène intime	74
III-10-a-i Eviction des douches vaginales.....	74
III-10-a-ii Utilisation d'un savon intime spécifique	74
III-10-b Moyen de contraception.....	75
III-10-c Médicaments et maladies	76
III-10-d Pratiques sexuelles.....	76
III-10-e Ethnie.....	77
Conclusion	78
Annexe 1	79
Annexe 2	79
Annexe 3	80
Annexe 4	80
Références bibliographiques	81
Résumé et mots clés	86
Serment de Galien	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Graphique représentatif des variations du taux d'hormones ovariennes chez la femme au cours du cycle menstruel	15
Figure 2 : Les rôles de la flore vaginale (1).....	16
Figure 3 : La production d'acide lactique par les lactobacilles de la flore vaginale ..	17
Figure 4 : Métabolisme de l'arginine par les lactobacilles (1)	19
Figure 5 : Métabolisme de l'arginine par des pathogènes vaginaux (1)	20
Figure 6 : Adhérence non spécifique d'un lactobacille sur l'épithélium vaginal (1)...	21
Figure 7 : Adhérence spécifique d'un lactobacille sur l'épithélium vaginal (1)	21
Figure 8 : Adhérence d'un lactobacille à la fibronectine vaginale (1)	22
Figure 9 : Effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles (1)	23
Figure 10 : Graphique représentant les principales bactéries retrouvées dans le vagin et leur pourcentage chez les femmes atteintes de BV en comparaison avec les femmes dépourvues de VB. (2)	28
Figure 11 : Graphique représentatif de la grande diversité bactérienne des femmes atteintes de vaginose bactérienne (2)	29
Figure 12 : Image microscopique montrant l'adhérence de bactéries aux cellules vaginales (3)	31
Figure 13 : Interprétation du score de Nugent	33
Figure 14 : Culture de <i>Candida albicans</i> sur gélose de Sabouraud	42
Figure 15 : Eléments présents sur le conditionnement des probiotiques (4)	49
Figure 16 : Caractéristiques des souches probiotiques (5).....	51
Figure 17 : Différence entre une cellule vaginale normale et une « <i>clue-cells</i> »	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Composition de la flore vaginale	13
Tableau 2 : Sensibilité de différents pathogènes vaginaux vis à vis de souches de lactobacilles issues de prélèvements vaginaux (1).....	19
Tableau 3 : Score de Nugent	32
Tableau 4 : Monographie simplifiée du métronidazole (19)	33
Tableau 5 : Monographie simplifiée de la clindamycine (20)	34
Tableau 6 : Monographie simplifiée du secnidazole (21).....	34
Tableau 7 : Les mécanismes de virulence du Candida entraînent des actions pathogènes sur la flore vaginale	40
Tableau 8 : Sensibilité des espèces Candida aux antifongiques (32)	42
Tableau 9 : Liste non exhaustive d'antifongiques de la famille des « azolés » utilisés dans la prise en charge de la CVV simple	43
Tableau 10 : Liste non exhaustive d'antifongiques de la famille des « polyènes » utilisés dans la prise en charge de la CVV simple	44
Tableau 11 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la CVV compliquée à <i>Candida albicans</i>	45
Tableau 12 : Groupe, genre et espèce de probiotiques utilisés couramment (4)	48
Tableau 13 : Action digestive des probiotiques (4)	50
Tableau 14 : Action des probiotiques contre les pathogènes (4).....	50
Tableau 15 : Facteurs de risque de développer une septicémie aux probiotiques ..	54
Tableau 16 : Les probiotiques dans le traitement de la VB.....	58
Tableau 17 : Les probiotiques utilisés seuls dans le traitement et la prévention de la VB	60
Tableau 18 : Les probiotiques associés aux antibiotiques dans le traitement et la prévention de la VB	62
Tableau 19 : Les probiotiques dans la prévention de la VB	63
Tableau 20 : Les probiotiques utilisés seuls dans le traitement de la CVV	66
Tableau 21 : Les probiotiques associés aux antifongiques dans le traitement de la CVV.....	67
Tableau 22 : Les probiotiques dans la prévention de la CVV	69
Tableau 23 : Déséquilibre de la flore de Döderlein après une douche vaginale (39)74	
Tableau 24 : Pourcentage de lactobacilles et pH vaginal de femmes issues de quatre groupes ethniques (72).....	77

LISTE DES ABREVIATIONS

FSH : Hormone folliculostimulante
NK : Natural Killer
Ig : Immunoglobuline
Lb. : *Lactobacillus sp*
LT : Lymphocytes T
LB : Lymphocytes B
CVV : candidose vulvo-vaginale
CVVR : candidose vulvo-vaginale récidivante
VB : vaginose bactérienne
H. vaginalis : *Haemophilus vaginalis*
G. vaginalis : *Gardnerella vaginalis*
VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
MST : Maladie Sexuellement Transmissible
C. trachomatis : *Chlamydia trachomatis*
N. gonorrhoeae : *Neisseria gonorrhoeae*
HSV2 : Herpes Simplex Virus de type 2
FIV : Fécondation In Vitro
DIU : Dispositif Intra-Utérin
L. : *Lactococcus sp*
Bf. : *Bifidobacterium sp*
St. : *Streptococcus sp*
En. : *Enterococcus sp*
P. : *Pediococcus sp*
B. : *Bacillus sp*
Sa. : *Saccharomyces sp*
E. : *Escherichia sp*

INTRODUCTION

La flore est un terme désignant l'ensemble des bactéries qui vivent dans le corps humain. Chez l'adulte, ces bactéries sont si nombreuses qu'elles dépassent le nombre de cellules de l'organisme. A l'état normal, elles sont inoffensives et peuvent être bénéfique pour l'hôte.

Cette flore, constituée de diverses espèces de bactéries, apparaît après la naissance et va évoluer au cours du temps et en fonction de différents facteurs (hygiéniques, climatiques, alimentaires, environnementaux). On retrouve de manière constante ces bactéries sur la peau, au niveau du naso-pharynx, du tube digestif, de la bouche et au sein de l'appareil génital. Une des flores les plus importantes en nombre et en espèce est la flore vaginale. Cette flore est en constante évolution tout au long de la vie d'une femme car elle est sous la dépendance des hormones ovariennes. Elle va jouer un rôle majeur dans l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin et dans la lutte contre les infections qui le menacent.

Lorsque la flore vaginale subit un déséquilibre, des symptômes incommodants au niveau du vagin et de la vulve peuvent apparaître comme un prurit, des brûlures, des irritations, des pertes vaginales plus ou moins odorantes.

L'infection vaginale qui touche le plus de femme en âge de procréer est la vaginose bactérienne. Cette infection est difficile à traiter du fait qu'elle soit due à un déséquilibre de la flore vaginale associé à une grande diversité bactérienne. Il est pourtant primordial d'instaurer une prise en charge adaptée car la vaginose peut entraîner de nombreuses récives et de graves complications chez la femme enceinte.

En deuxième position des infections vaginales les plus courantes se trouve la mycose vaginale. Véritable problème de santé publique à cause de ses nombreuses récives qui impactent directement sur la santé et la vie sociale des femmes concernées.

Face aux résultats très controversés obtenus avec les antibiotiques et les antifongiques dans la prise en charge de ces deux pathologies, les probiotiques sont apparus comme une solution alternative pour restaurer une flore vaginale altérée et faire barrière aux pathogènes entraînant les récives.

Dans cette thèse, nous allons nous intéresser dans un premier temps à la flore vaginale saine afin de connaître sa composition, son évolution dans le temps et comprendre son rôle dans la protection contre les pathogènes. Puis nous analyserons les deux infections vaginales récidivantes les plus répandues à savoir la vaginose bactérienne et la mycose vaginale ainsi que leurs traitements conventionnels. Et enfin, nous clôturerons cette thèse avec les probiotiques et leur intérêt dans le traitement et la prévention des infections vaginales récidivantes.

I- La flore vaginale

Le vagin est l'organe hébergeant la flore bactérienne vaginale. Il s'agit d'un tube d'environ 10cm de long, qui s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps, il a pour rôle principal la sortie du nouveau-né lors de l'accouchement.

En 1892, A. Döderlein décrivit pour la première fois la flore vaginale, il trouva des bacilles Gram positif qui portent depuis ce jour le nom de « bacilles de Döderlein ».

En 1901, Beijerinck réalisa des essais d'identification et classa les bacilles de Döderlein comme des lactobacilles dont on a commencé à différencier les espèces en 1960.(1)

I-1 Composition de la flore de Döderlein

Pour permettre l'identification des espèces de bactéries présentes au sein de la flore vaginale, trois études ont été réalisées en 1999 sur des femmes en bonne santé, en âge de procréer et non enceinte. Il s'agit des études de Boskey (6), Song (7) et Antonio (8). Ces études ont permis de réaliser le tableau ci-dessous qui répertorie les différentes espèces bactériennes retrouvées au sein de la flore vaginale :

Groupe	Quantité	Espèces
LACTOBACILLES 69,9%	Majoritaires de 8,8% à 52,7%	<i>Lb. crispatus</i> <i>Lb. Jensenii</i> <i>Lb. iners</i> <i>Lb. gasseri</i> <i>Lb. vaginalis</i>
	Minoritaires de 0,3% à 8,8%	<i>Lb. fermentum</i> <i>Lb. oris</i> <i>Lb. ruminis</i> <i>Lb. reuteri</i> <i>Lb. plantarum</i> <i>Lb. salivarius var salicinius</i> <i>Lb. salivarius vr salivarius</i> <i>Lb. acidophilus</i> <i>Lb. cellobiosus</i>
AUTRES BACTERIES 23,5%	Majoritaires	<i>Peptostreptococci</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i>
	Minoritaires	Bifidobactéries Staphylocoques <i>Escherichia coli</i>
NON IDENTIFIEES 6,6%		

Tableau 1 : Composition de la flore vaginale d'après les études de Boskey (6), Song (7) et Antonio (8)

Parmi toutes les bactéries présentes au sein de la flore vaginale, les lactobacilles sont les bactéries les plus répandues. Du genre « *Lactobacillus* », ce sont des bactéries anaérobies, à Gram positif. Elles produisent de l'acide lactique à partir de substrats comme les glucides, acide aminés, peptides, sels, lipides, vitamines qu'elles trouvent dans leur milieu. Chez l'homme, ces milieux riches en substrats sont les muqueuses intestinales, orales et vaginales.

D'autres bactéries sont présentes à des taux variables dans une flore vaginale saine. Les espèces anaérobies sont les plus nombreuses comme *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*.

On retrouve également des espèces pathogènes telles que les staphylocoques et *Escherichia coli*. Ces bactéries, en quantité minime, ne présentent pas de danger pour la flore vaginale. *E. coli* est un hôte commun du microbiote intestinal qui se retrouve dans le vagin à cause de sa proximité avec l'anus. Les staphylocoques peuvent vivre dans l'environnement extérieur et chez l'homme où ils se localisent au sein des fosses nasales ou de la gorge. Ils peuvent apparaître en quantité infime dans le vagin par manuportage par exemple.

La famille des Bifidobactéries est intéressante car, comme les lactobacilles, elles produisent de l'acide lactique qui assure une protection contre les pathogènes. (9)

I-2 Evolution de la flore vaginale au cours du temps

La flore vaginale de la femme est un système bactérien évoluant en fonction des différents stades de la vie génitale. En effet, c'est la composante hormonale, notamment le taux d'œstrogène, qui va orienter la composition de cette flore en fonction de l'âge de la femme.(9)

I-2-a Chez la petite fille

Le nouveau-né, initialement stérile, va être contaminé lors de l'accouchement par les bactéries de l'environnement et par la flore vaginale de sa mère s'il naît par voie basse. Si c'est une fille, son vagin sera colonisé par des bactéries issues des fèces ou manuportées par sa mère ou le personnel soignant. Ce microbiote reste cependant quantitativement pauvre composé de bactéries fécales et cutanées type *Escherichia coli* et des staphylocoques. Des lactobacilles peuvent être retrouvés dans le vagin de nouveau-nés de moins de 6 mois, ceci est dû à l'imprégnation par des œstrogènes maternels de la muqueuse vaginale de la petite fille.(9)

I-2-b Au moment de la puberté

La puberté, chez la femme, correspond à une augmentation du taux d'œstrogène au niveau vaginal. Les œstrogènes vont participer à la synthèse de glycogène qui est le substrat préférentiel des lactobacilles. Le vagin va, à ce moment-là, être colonisé par une flore adulte composée de lactobacilles principalement et de bactéries anaérobies. Les enzymes des lactobacilles vont ainsi métaboliser le glycogène en acide lactique qui sera libéré au niveau vaginal et va acidifier le milieu. Un pH vaginal acide permet l'élimination d'éventuels pathogènes. Les espèces qui assurent majoritairement ce métabolisme sont *Lb. crispatus* et *Lb. jensenii*.(9)

I-2-c Au cours du cycle menstruel

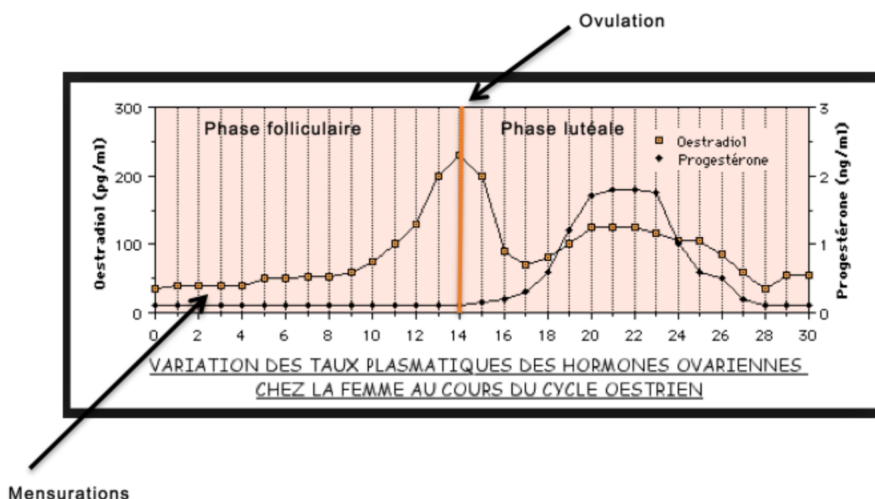


Figure 1 : Graphique représentatif des variations du taux d'hormones ovariennes chez la femme au cours du cycle menstruel d'après le site : <http://iron-ladies.com/influence-des-hormones-feminines-sur-lexercice-12/>

Le cycle menstruel se répète tous les 28 jours environs. Le premier jour des règles (J1), le cerveau sécrète de la FSH qui va stimuler progressivement la production d'œstrogène (œstradiol) par les ovaires et ce jusqu'à l'ovulation (J14) où le taux d'œstrogène est maximal. Cette augmentation d'œstrogène va se traduire par une augmentation du glycogène qui est le substrat des lactobacilles vaginaux, ces derniers vont donc augmenter et protéger le vagin. Une fois l'ovulation terminée, le taux d'œstrogène s'effondre et les lactobacilles vont diminuer. Quand les lactobacilles diminuent, le risque infectieux augmente d'autant plus que durant les 1ers jours de règle (J1 à J5), au passage du flux sanguin, le pH vaginal va devenir plus basique ($\text{pH} > 4,5$) engendrant une augmentation des agents pathogènes et du risque d'infection.(10)

I-2-d Chez la femme adulte

La flore vaginale saine d'une femme adulte va subir des variations et pourra être fragilisée par différents facteurs qui pourront entraîner son déséquilibre.

Ce microbiote a la possibilité de stimuler le système immunitaire si besoin et permettre la sécrétion de « défensines », peptides antibactériens qui vont venir aider à la défense contre les pathogènes extérieurs.(9)

I-2-e Chez la femme enceinte

La grossesse et le post-partum sont accompagnés d'un risque infectieux dû à des variations du microbiote vaginal. Le risque est important, par exemple, après une hystérectomie car l'acte vient bouleverser l'équilibre de la flore vaginale.(9)

I-2-f Au moment de la ménopause

La composante hormonale va diminuer lors de la ménopause. Cette chute des œstrogènes s'accompagne d'un appauvrissement de la flore génitale et une atrophie vaginale s'installe, entraînant des effets néfastes chez la femme (sécheresse vaginale). Cette défaillance de la flore vaginale va augmenter le risque d'infection, d'où la nécessité d'utiliser des œstrogènes de substitution par voie locale afin de repeupler la flore en lactobacilles. (9)

I-3 Le rôle des lactobacilles dans la protection vaginale

La défense microbienne génitale est assurée pour l'essentiel par les lactobacilles qui forment un biofilm sur l'épithélium vaginal et participent à l'élimination de pathogènes par différents mécanismes présents sur le schéma ci-dessous (Figure 2) que nous allons détailler.

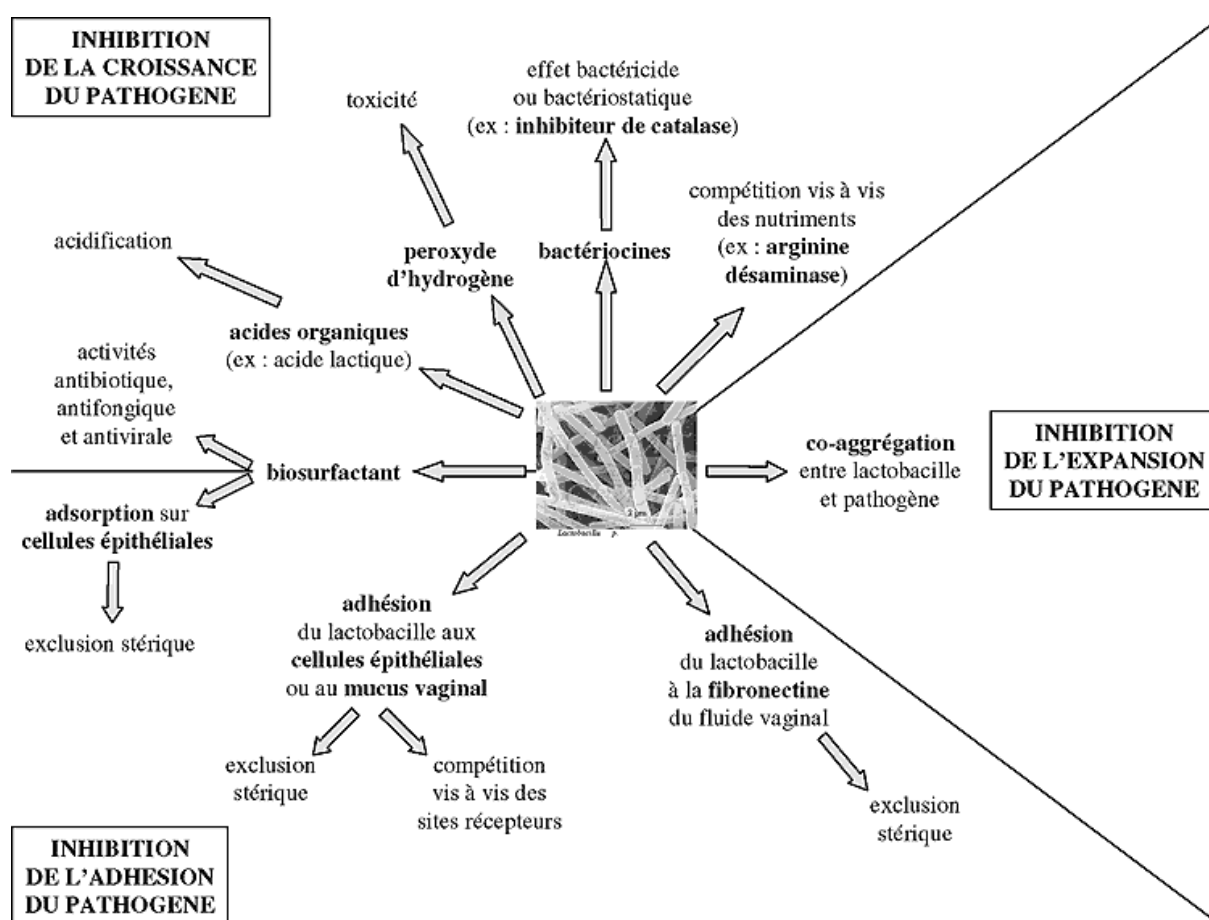


Figure 2 : Les rôles de la flore vaginale d'après le *journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, vol 31, J-P Lepargneur

I-3-a Inhibition de la croissance du pathogène

I-3-a-i Par la production d'acides organiques

Le lactobacille va se servir du glycogène pour sécréter de l'acide organique (Figure 3), il s'agit du rôle le plus décrit. Le glycogène est déposé sur la muqueuse vaginale par activation des œstrogènes dont le taux varie en fonction de l'âge de la femme et du cycle menstruel. Il est ensuite pris en charge par le lactobacille qui va le fermenter en acide organique (majoritairement de l'acide lactique). Le vagin va ainsi être maintenu à un pH acide variant de 3,8 à 4,5. Ainsi les lactobacilles représentent la première source d'acide lactique au niveau vaginal. (9)

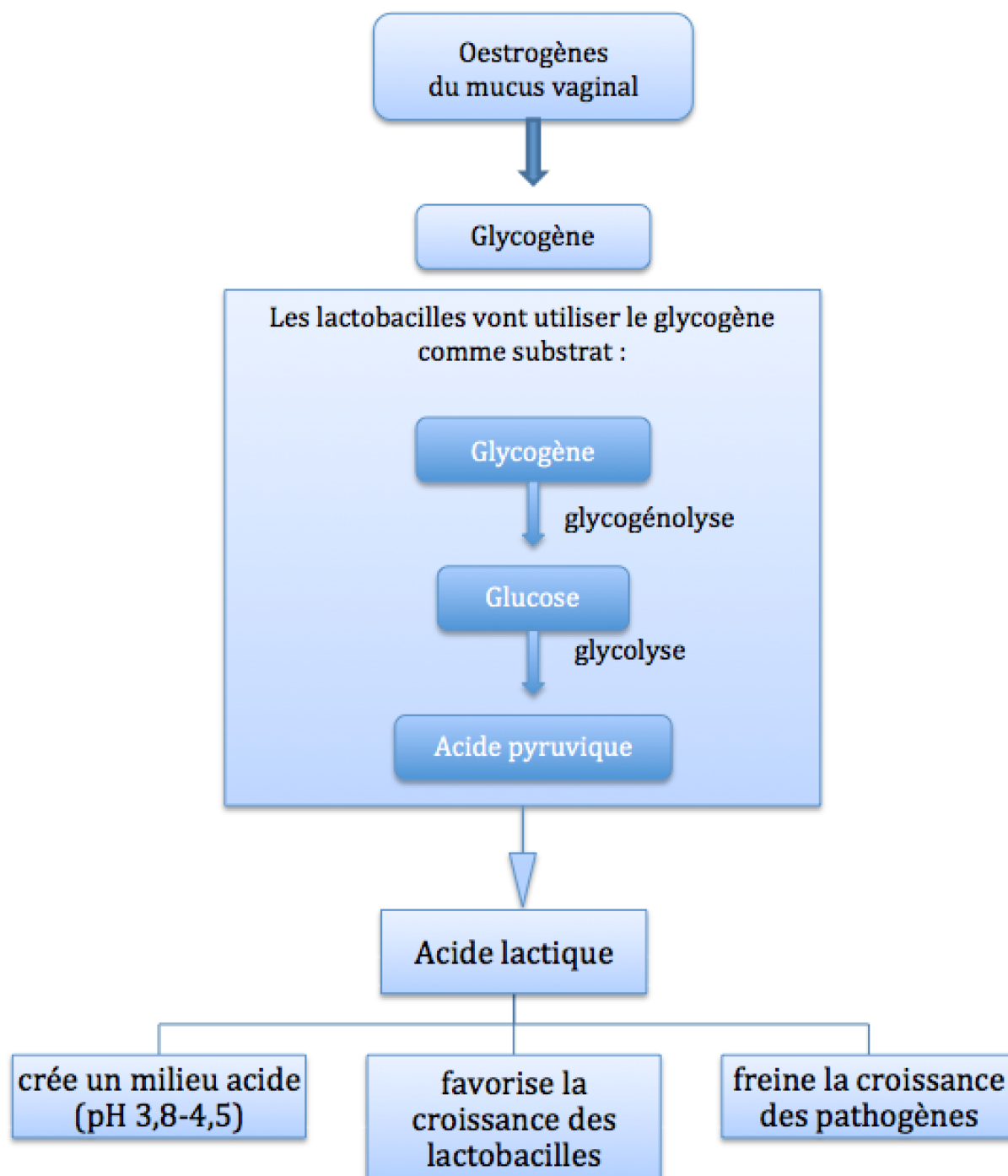


Figure 3 : La production d'acide lactique par les lactobacilles de la flore vaginale d'après le *journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, vol 31, J-P Lepargneur

Cette acidité va être délétère pour la plupart des pathogènes vaginaux sauf les lactobacilles et *Candida albicans* qui sont acido-tolérants. Le pH vaginal va donc varier en fonction de l'équilibre vaginal :

- il sera compris entre 3,8 et 4,5 en dehors de toute infection
- il sera $\geq 4,5$ en cas de vaginose bactérienne
- il sera $\leq 3,8$ en cas de mycose vaginale à *Candida* (1)

I-3-a-ii Par la production de peroxyde d'hydrogène

L'essentiel de la défense microbienne génitale est assuré par les lactobacilles sécrétant du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). En effet, ces lactobacilles sont présents chez 96% des femmes saines et ne sont isolés que chez 3,5% des femmes atteintes de vaginose bactérienne.

Il existe deux mécanismes pour qu'un lactobacille produise du peroxyde d'hydrogène :

- lors de la phosphorylation oxydative, les lactobacilles étant dépourvus de cytochrome (réduisant O_2 en H_2O), ils vont utiliser des flavo-protéines pour convertir O_2 en H_2O_2 ,
- lors de la transformation de O_2^- et H^+ en H_2O_2 et O_2 .

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) exerce un effet oxydatif qui le rend toxique pour les pathogènes. Il peut également être converti par des agents réducteurs et des peroxydases du fluide vaginal en composés cytotoxiques ($OH^\cdot$ et $O_2^{\cdot-}$) entraînant eux aussi une toxicité. La mort du pathogène est entraînée par une action sur les acides nucléiques, les protéines et autres molécules biologiques.

Des études *in vitro* montrent un effet toxique du peroxyde d'hydrogène sur *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.(1)

I-3-a-iii Par la production de bactériocines

Une bactériocine est une substance protéique conçue par les bactéries avec des vertus antimicrobiennes mais un spectre d'action restreint. Elles vont venir se fixer sur un récepteur d'une cellule cible (comme un pathogène) et déstabiliser sa membrane par la formation de pores.

La plupart des pathogènes rencontrés dans les infections vaginales seront inhibés par les lactobacilles d'un vagin sain. Nous pouvons cependant voir dans le Tableau 2 que la sensibilité vis à vis des pathogènes fréquemment rencontrés dans le vagin diffère d'un lactobacille à un autre.

Lorsqu'un pathogène est sensible à une bactériocine donnée, son potentiel d'inhibition peut être très important comme pour *Lb. casei ssp rhamnosus* GR1 qui va inhiber de 86 à 97% d'*E. coli* en seulement 4 heures dans les urines d'après une étude de McGoarty *et al.*(11)

		Souches à potentiel pathogène					
		<i>Gardnerella vaginalis</i> isl't clin	<i>Escherichia coli</i> CIP 54 8 T	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> AIP 10102 T	<i>Prevotella intermedia</i> CIP 103607 T	<i>Corynebacterium seminale</i> isl't clin	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> isl't clin
LACTOBACILLES	a	S	S	S	S	S	
	b	S	S	S	S	S	
	c	S	S	S	I	S	S
	d	S	S	I	I	S	I

^aisl't clin : isolement clinique. ^bS : sensible = diamètre d'inhibition > 35 mm. I : intermédiaire = 20 mm < diamètre d'inhibition < 35 mm. R : résistant = diamètre d'inhibition < 20 mm (échelle de sensibilité choisie arbitrairement).

Tableau 2 : Sensibilité de différents pathogènes vaginaux vis à vis de souches de lactobacilles issues de prélèvements vaginaux (1)

Cette différence de sensibilité s'explique par le fait que les bactériocines seront différentes d'un lactobacille à un autre. En effet, Les bactériocines sont propres à chaque espèce de lactobacilles qui les fabrique, par exemple *Lb. acidophilus* fabrique la lactoline tandis que *Lb. brevis* fabrique la lactobrevine.(1)

I-3-a-iv Par la production d'arginine désaminase

Les lactobacilles possèdent une enzyme nommée arginine désaminase. Cette enzyme est capable de métaboliser l'arginine en citrulline et ammoniac qui vont être bénéfique pour les lactobacilles. L'arginine consommée dans cette réaction par les lactobacilles ne sera pas utilisée par les pathogènes.

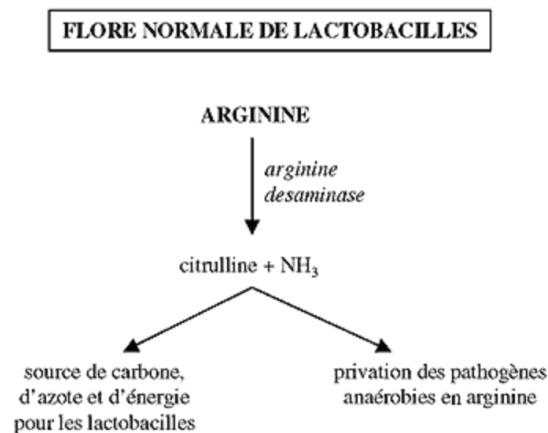


Figure 4 : Métabolisme de l'arginine par les lactobacilles (1)

Lorsqu'une femme est atteinte de vaginose, sa flore vaginale saine est remplacée par *Gardnerella vaginalis* et de nombreuses bactéries anaérobies. Ces dernières synthétisent les polyamines (putrescine, spermidine, spermine, cadaverine) à l'origine de nombreux effets néfastes chez l'hôte. Ils sont produits grâce à la décarboxylation d'acides aminés comme l'arginine par exemple. D'où l'intérêt pour les lactobacilles de priver les bactéries pathogènes en arginine.(1)

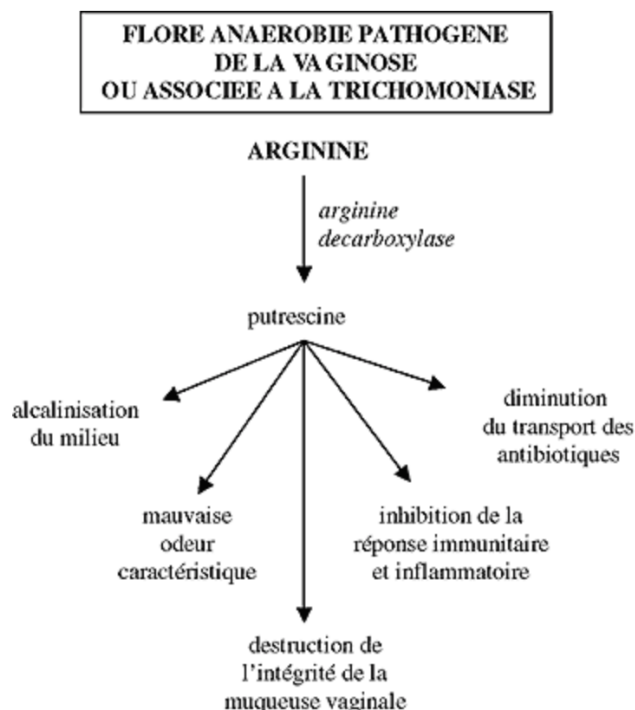


Figure 5 : Métabolisme de l'arginine par des pathogènes vaginaux (1)

I-3-b Inhibition de l'adhérence du pathogène

I-3-b-i Par adhérence aux cellules épithéliales vaginales

Pour éviter une éventuelle colonisation par des pathogènes et maintenir l'équilibre de la flore vaginale, l'adhérence des lactobacilles à la muqueuse vaginale est un facteur essentiel. Au moment de la puberté, la flore vaginale va se construire grâce à une capacité d'adhérence à la fois spécifique et non spécifique des lactobacilles sur la muqueuse vaginale. Cet ensemble va former un groupe de micro-organismes (les lactobacilles) dans lesquelles les cellules se collent les unes aux autres tout en adhérant à leur surface (la muqueuse vaginale), ce phénomène porte le nom de « biofilm ». Ce dernier exerce un effet barrière contre les pathogènes qui ne pourront pas adhérer directement à la muqueuse vaginale. Pour former le biofilm, deux mécanismes d'adhérence vont être nécessaires :

L'adhérence non spécifique faisant intervenir des interactions physico-chimiques telles que les forces de Van Der Waals, les forces électrostatiques, les liaisons hydrogènes.

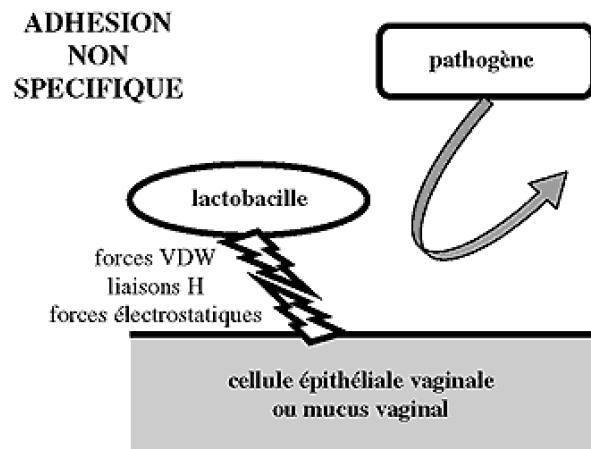


Figure 6 : Adhérence non spécifique d'un lactobacille sur l'épithélium vaginal (1)

L'adhérence spécifique entre l'adhésine du lactobacille et le site récepteur de l'épithélium vaginal. L'adhésine peut être de différentes natures telles que des protéines formant des filaments, des acides lipoteichoïques, des polysaccharides. Les sites récepteurs des adhésines peuvent être de deux natures différentes, soit des glycoprotéines du mucus, soit des glycoprotéines de la membrane cellulaire. Ces sites récepteurs se situent soit au niveau des cellules épithéliales vaginales soit au niveau du mucus vaginal qui recouvre la surface cellulaire.(1)

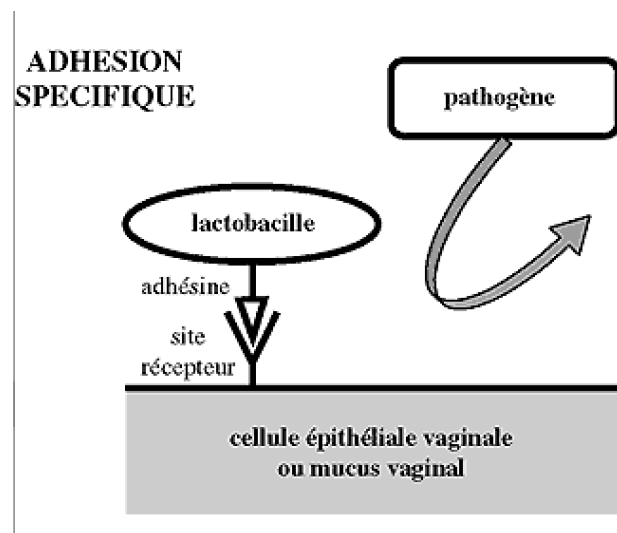


Figure 7 : Adhérence spécifique d'un lactobacille sur l'épithélium vaginal (1)

I-3-b-ii Par adhérence à la fibronectine humaine

La matrice extracellulaire recouvre les surfaces des cellules et des muqueuses, elle est constituée de diverses molécules dont la fibronectine qui se présente sous forme fibrillaire quand elle est dans la matrice. A l'inverse, la fibronectine sera sous forme soluble dans les fluides physiologiques (comme le fluide vaginal).

Pour qu'une bactérie adhère à la surface de la muqueuse vaginale, la fibronectine va former une structure de base permettant son attachement. Elle va ainsi favoriser l'installation de la flore vaginale saine mais également celle de bactéries pathogènes engendrant des infections.

Chez les femmes dépourvues d'infection, les études ont montré que certaines souches de lactobacilles pouvaient adhérer de façon spécifique à la fibronectine empêchant ainsi les pathogènes de s'y implanter (Figure 8). Cette installation sera d'autant plus forte que le pH vaginal sera compris entre 3,8 et 4,5.(1)

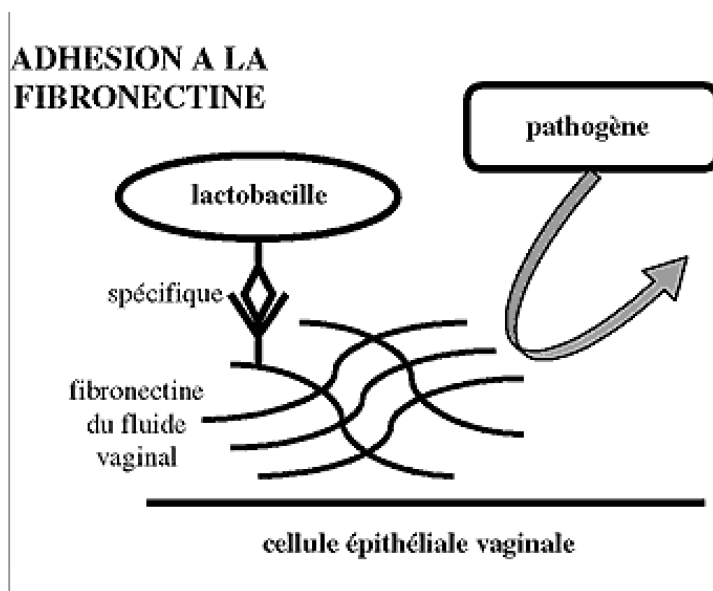


Figure 8 : Adhérence d'un lactobacille à la fibronectine vaginale (1)

I-3-b-iii Par intervention de biosurfactants

Les biosurfactants sont produits par des micro-organismes. On les retrouve sous deux formes, soit des glycolipides soit des lipopeptides. Ils ont la particularité d'être amphiphile, c'est à dire qu'ils possèdent un groupement hydrophile et un groupement hydrophobe, ce qui leur donne la possibilité d'agir sur les tensions de surface. Ils sont dotés de différentes fonctions pouvant être utiles au maintien d'une flore vaginale saine :

- Ils stimulent la croissance des micro-organismes sur des substrats organiques (en adhérant eux même aux composés organiques par exemple).
- Ils vont permettre aux bactéries productrices de biosurfactants d'adhérer à une surface.
- Lorsqu'ils sont installés sur une surface, ils vont empêcher l'adhérence de pathogènes en créant une barrière compétitive.

EFFET BARRIERE DES BIOSURFACTANTS

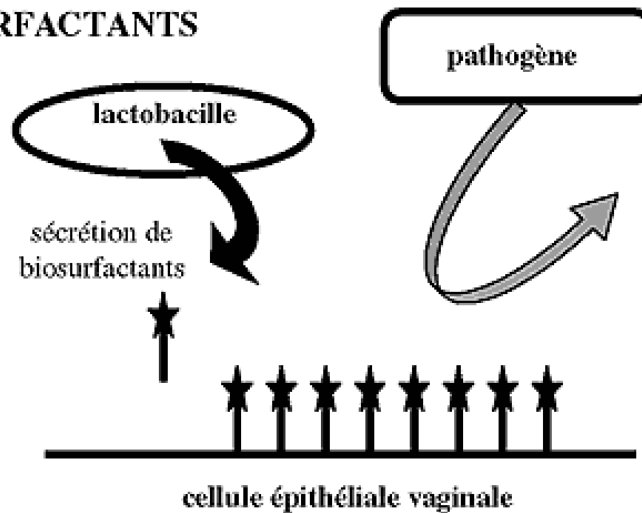


Figure 9 : Effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles (1)

Les lactobacilles produisent des biosurfactants, en particulier la surlactine, qui a été découverte pour *Lb. acidophilus* et *Lb. fermentum*. La surlactine empêcherait ainsi l'adhérence de *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* et d'autres germes générateurs d'infections génitales.

D'autres biosurfactants issus de lactobacilles vaginaux ont été découverts comme possédants des effets antibiotiques, antifongiques et antiviraux. La surfactine, par exemple, produite par *Bacillus subtilis* va désintégrer l'enveloppe des virus et percer des trous dans la paroi des mycoplasmes. (1)

I-3-c Inhibition de l'expansion du pathogène

I-3-c-i Par co-aggrégation avec le pathogène

Une co-aggrégation est une interaction entre deux micro-organismes d'espèces ou de souches différentes. Au niveau vaginal, les lactobacilles peuvent faire une co-aggrégation avec les pathogènes, les empêchant ainsi d'atteindre leurs récepteurs sur l'épithélium vaginal et de s'y implanter. *Lb. acidophilus*, *Lb. gasseri* et *Lb. jensenii*, par exemple, sont capable de faire une co-aggrégation avec *Candida albicans*, *Escherichia coli* et *Giardia vaginalis* mais pas avec *Streptococcus agalactiae*.

Une étude de Boris *et al.* (12) permet d'isoler un promoteur de l'agrégation (APF) chez *Lb. gasseri* qui serait responsable de ce phénomène.(1)

I-4 Le rôle de l'immunité dans la protection vaginale

Les sécrétions vaginales, grâce aux immunoglobulines qu'elles contiennent, assurent une deuxième ligne de défense contre les infections vaginales. Le système immunitaire se décompose en deux types de mécanismes :

- la réponse immunitaire innée, présente dès la naissance, elle agit rapidement mais ne tient pas compte du pathogène qu'elle combat,
- la réponse immunitaire acquise, plus tardive, elle reconnaît le pathogène et le garde en mémoire.(13)

I-4-a La réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée peut se décomposer en deux types de défenses distinctes : la défense externe et la défense interne.

Chez la femme, la flore vaginale avec les lactobacilles qu'elle contient fait partie de cette défense externe contre les micro-organismes pathogènes comme vu dans la partie précédente. La défense externe est assurée également par des barrières physiques comme la peau, les muqueuses ainsi que des sécrétions comme le mucus, les larmes, le suc gastrique.(13)

Si le pathogène arrive à pénétrer dans l'organisme malgré la défense externe, des cellules de l'hôte vont prendre le relai et s'activer, ce sont les cellules immunitaires de la défense interne (description en Annexe 1 page 79).(13)

I-4-b La réponse immunitaire acquise

Si le pathogène n'est pas éliminé malgré l'immunité innée, c'est dans la rate et les ganglions que l'immunité acquise débute. A ce moment-là, deux mécanismes vont se produire l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire.

I-4-b-i Immunité humorale

L'antigène, qui est un marqueur du pathogène, va activer les lymphocytes B (LB) en plasmocytes. Ces derniers vont sécréter des anticorps autrement appelés Immunoglobulines (Ig) qui vont aller détruire les antigènes. (Voir Annexe 2 la description des immunoglobulines page 79).

Les sécrétions génitales sont composées d'immunoglobulines de type IgA1, IgA2, IgG et IgM. Cette immunité pourrait avoir un rôle dans le maintien d'une flore vaginale saine. En effet, on retrouve dans les prélèvements vaginaux de femmes atteintes de vaginose bactérienne des IgA et IgM partiellement ou entièrement dégradés. Une corrélation étroite a montré que la destruction de ces immunoglobulines pourrait être liée à la présence de cytolyse de *Gardnerella vaginalis* et à une inefficacité du système immunitaire.(14)

I-4-b-ii Immunité cellulaire

Les cellules dendritiques matures vont venir présenter l'antigène aux lymphocytes T (LT). Ces derniers vont s'activer en deux types de cellules :

- soit en **LT CD8+** (cytotoxiques) qui, une fois activés, libèrent des protéines comme la perforine qui provoquent la formation de pores dans la paroi cellulaire de la cellule infectée ou cancéreuse entraînant sa mort.
- soit en **LT CD4+** (auxiliaires) qui, une fois activés, vont inciter les LB à produire d'avantages d'Ig et de cellules mémoires. Les LT mémoires migrent dans la moelle pendant 4 à 6 mois et seront réactivés lors d'un nouveau contact avec l'antigène. Les LT CD4+ ont aussi pour rôle de réguler les LT CD8+. (13)

II. Quand la flore vaginale se déséquilibre : apparition d'infections vaginales récidivantes

II-1 La vaginose bactérienne

II-1-a Définition de la vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne (VB) est l'infection vaginale la plus fréquente qui affecte des millions de femmes en âge de procréer. Il s'agit d'une maladie généralement bénigne en dehors de la grossesse mais qui peut être associée à de nombreux problèmes de santé, notamment le risque de naissance prématurée et l'acquisition d'infections sexuellement transmissibles.(2) Aucun agent étiologique unique n'est connu pour être la cause de la VB, il s'agit en fait d'une dysbiose multifactorielle du microbiote vaginal avec notamment :

- une déplétion en lactobacilles de la flore normale,
- une grande diversité bactérienne avec une augmentation de bactéries potentiellement pathogènes,
- une prolifération de bactéries anaérobies commensales. Ces bactéries sont présentes à l'état commensal dans un vagin « sain », mais prolifèrent dans la VB (100 à 1000 fois supérieure à la normale),
- une apparition éventuelle de mycoplasmes.(15)

II-1-b Epidémiologie de la vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est l'infection du tractus génital la plus répandue chez les femmes en âge de procréer à travers le monde. Elle affecte des millions de femmes chaque année. Les pays industrialisés sont beaucoup touchés par cette maladie.(2)

Cependant il est très difficile de cerner l'exacte prévalence de la vaginose bactérienne à travers le monde car les chiffres varient beaucoup en fonction de l'état de gravité des patientes, des types de consultations gynécologiques, de l'âge, de l'origine socio-économique des femmes et de la localisation géographique. Prenons l'exemple de femmes en consultation d'infection sexuellement transmissible le taux est le plus élevé avec 61% de femmes concernées tandis que le taux sera de 5 à 20% pour les femmes enceintes. (16)

En Europe, on note une prévalence assez faible de 10% avec 24% pour la Norvège et 19% en Pologne. L'incidence de VB en France est de 15 à 20% pour les femmes en période d'activité génitale et 50% des cas seraient asymptomatiques.(9)

Dans le monde, on estime une prévalence de VB de 15 à 30%. Le pays le plus touché est le Mozambique (Sud Est de l'Afrique) avec 68% de prévalence et plus de 30% pour l'Asie du Sud-Est, l'Australie et la Nouvelle-Zélande.(17)

La fréquence de la VB augmente avec les changements de partenaires sexuels et les récurrences sont courantes malgré le traitement.(9)

II-1-c Etiologie de la maladie

II-1-c-i Agents causaux

Le microbiote vaginal retrouvé en cas de VB a d'abord été étudié par des méthodes de culture traditionnelle qui ont permis de révéler quelques souches de bactéries. Mais 80% des espèces microbiennes qui résident dans le vagin ne sont pas cultivables. C'est pour cette raison que les chercheurs ne comprenaient pas pleinement la composition taxonomique du microbiote vaginal, sa structure et sa fonction.(15)

Ces dernières années, avec l'avènement de nouvelles techniques moléculaires, les chercheurs ont été en mesure d'étudier la diversité microbienne dans différents micro-habitats, notamment le vagin, en utilisant des techniques comme le séquençement, l'analyse phylogénétique (ADN-PCR, l'hybridation in situ par fluorescence FISH), le pyroséquençage à haut débit. (2)

On retrouve dans le vagin de femmes atteintes de VB un grand nombre de bactéries avec principalement :

- *Gardnerella vaginalis*
- *Prevotella spp.*
- *Atopobium vaginae*
- *Megasphaera spp.*
- *Eggerthella spp.*
- *Leptotrichia amnionii* / *Sneathia spp.*
- *Anaerococcus spp.*
- *Papillibacter spp.*

On retrouve également d'autres genres de micro-organismes en quantité moins importante dans le vagin de femmes souffrants de VB :

- *Dialister spp.*
- *Fusobacterium spp.*
- *Clostridiales spp.*
- *Mycoplasma spp.*
- *Mobiluncus spp.*
- *Porphyromonas spp.*
- *Bacteroides spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*
- *Peptoniphilus spp.*
- *Chlamydia spp.*

II-1-c-ii Etude comparative montrant une grande diversité bactérienne dans le cas de la VB

Une étude réalisée en 2010 a permis de réaliser le graphique ci-dessous (Figure 10) qui montre les bactéries prédominantes dans le vagin de femmes atteintes de VB (BV-Positive sur le graphe) en comparaison avec celui de femmes saines (BV-Negative sur le graphe). Sur l'axe horizontal est indiqué les principales bactéries retrouvées dans les échantillons vaginaux et sur l'axe vertical est représenté le pourcentage de séquences dans lesquelles ces bactéries ont été retrouvées à la fois chez les femmes avec VB et chez les femmes dépourvues de VB.

On voit très clairement sur ce graphique un effondrement des *Lactobacillus spp.* chez les femmes atteintes de VB et une augmentation du nombre de copies d'autres bactéries.(2)

Remarque : *Alloiococcus* fait partie des lactobacilles.

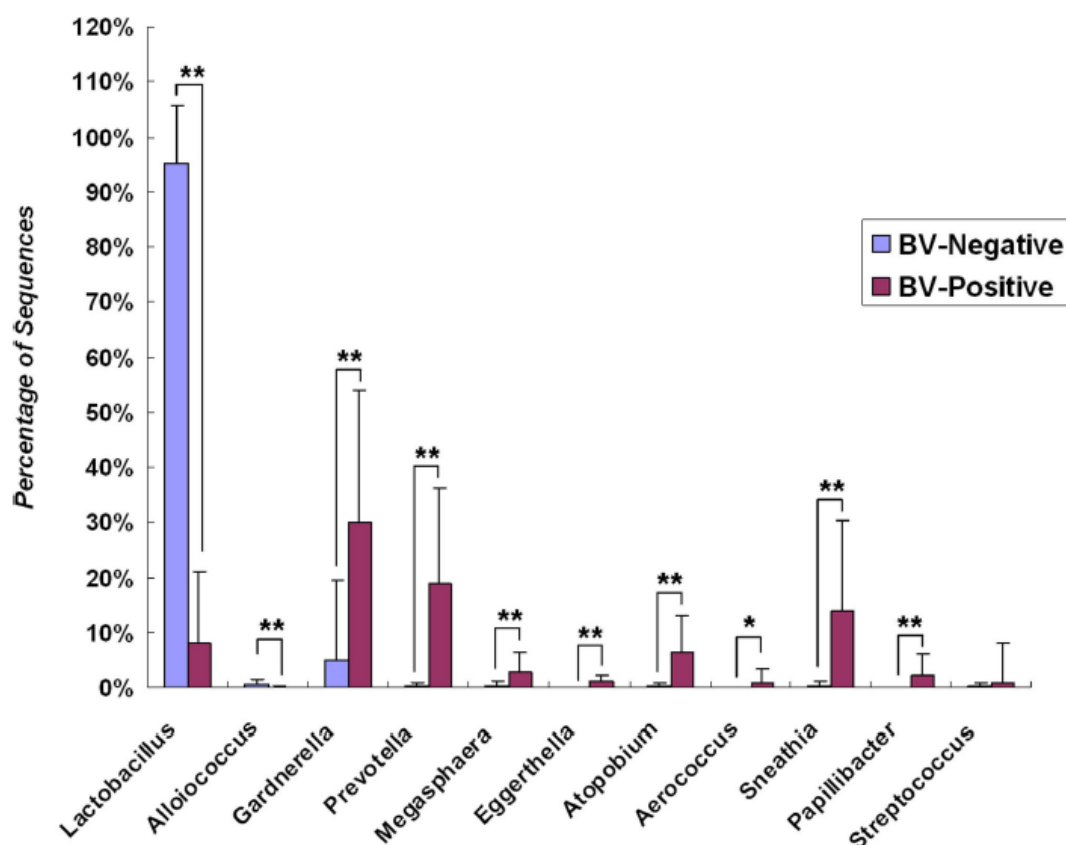


Figure 10 : Graphique représentant les principales bactéries retrouvées dans le vagin et leur pourcentage chez les femmes atteintes de BV en comparaison avec les femmes dépourvues de VB. (2)

Un autre graphique (Figure 11) issu de la même étude montre une plus grande diversité bactérienne retrouvée chez les femmes atteintes de VB (BV-Positive sur le graphe) en comparaison avec les femmes dépourvues de VB (BV-Negative sur le graphe).

En effet sur ce graphe, l'axe vertical indique le nombre de taxons correspondant au nombre de souches bactériennes différentes et l'axe horizontal le nombre de séquences réalisées à partir des échantillons. On voit très clairement que la communauté vaginale est plus diversifiée chez les femmes atteintes de VB.(2)

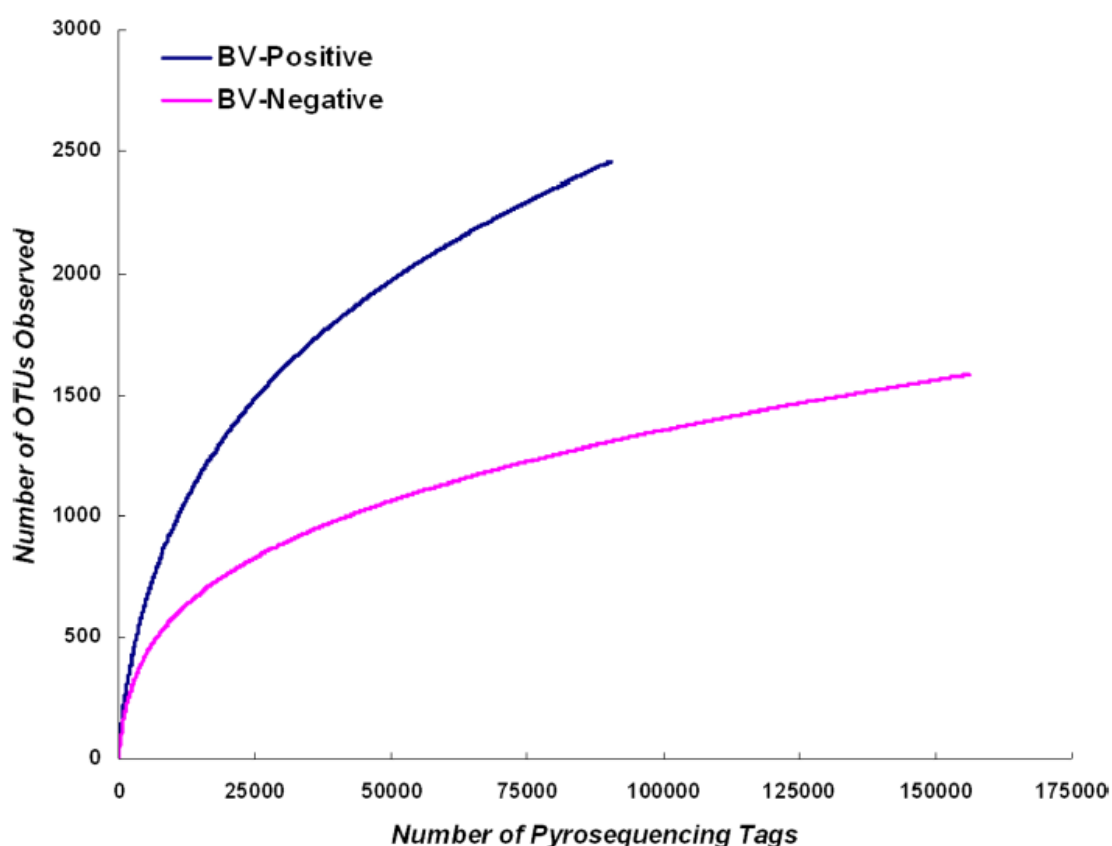


Figure 11 : Graphique représentatif de la grande diversité bactérienne des femmes atteintes de vaginose bactérienne (2)

L'étude précédente a montré que la VB est un syndrome polymicrobien, caractérisé par un déplacement d'un microbiote vaginal sain riche en *Lactobacillus spp.* à un microbiote vaginal pathologique riche en bactéries anaérobies telles que *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Atopobium vaginae*. Hors, ces espèces sont également présentes chez les femmes ne souffrant pas de VB, on ne peut donc pas considérer ces bactéries comme des marqueurs spécifiques de la maladie.(2) Cependant, l'abondance de cette flore polymicrobienne est un facteur caractéristique de la VB puisque l'on passe de 10^7 ufc/mL de sécrétion vaginale pour un vagin sain à 10^{10-11} ufc/mL pour un vagin d'une patiente présentant une VB.(9)

II-1-c-iii Diminution des lactobacilles

Les populations bactériennes prédominantes dans un vagin sain sont des *Lactobacillus* qui ont pour rôle de produire de l'acide lactique, il s'agit notamment de *Lb. crispatus* et *Lb. jensenii*. (9) Cette activité métabolique permet d'abaisser le pH vaginal et par conséquent joue un rôle dans la résistance à la colonisation offrant une protection contre l'invasion des pathogènes ou contre la prolifération d'espèces commensales du vagin potentiellement pathogènes. Lors de la vaginose bactérienne, la disparition de ces espèces de Lactobacilles est un facteur étiologique dans la survenue de cette importante diversité microbienne à l'origine de la maladie et des nuisances chez la femme.(2)

Lactobacillus iners est une des espèces de *Lactobacillus* les plus abondantes dans le vagin de femme en bonne santé tandis qu'il est 100 à 1000 fois moins présent ou même absent chez les femmes atteintes de VB. La recherche a montré que *Lb. iners* pourrait être un marqueur sensible des changements du microbiote vaginal car il peut facilement diminuer lors du passage d'un vagin sain à pathologique.(2)

II-1-c-iv *Gardnerella vaginalis*

La vaginose bactérienne était initialement considérée comme une infection sexuellement transmissible propagée par une bactérie aujourd'hui nommée *Gardnerella vaginalis*. Ce pathogène fut découvert dans les années 1950 et a été nommé *Haemophilus vaginalis* puis *Corynebacterium vaginale* dans les années 1970. C'est dans les années 1980 que le nouveau genre *Gardnerella* fut proposé avec pour seule espèce *G. vaginalis*.(10)

La virulence de *Gardnerella vaginalis*

Une étude de 2010 (3) réalisée *in vitro* montre le potentiel de virulence de *G. vaginalis*. En effet, cette bactérie est capable, à elle seule, d'adhérer aux cellules de l'épithélium vaginal, d'avoir une forte activité cytotoxique et de former des biofilms. Aujourd'hui, il s'agit de la seule bactérie retrouvée dans la VB qui est capable de réunir ces trois facteurs de virulence.

Gardnerella vaginalis et *Peptoniphilus spp.* vont adhérer aux cellules épithéliales vaginales de manière considérable. En effet, la figure ci-dessous illustre en rouge les cellules épithéliales vaginales et en vert les bactéries les plus souvent rencontrées au cours des VB. On remarque que *G. vaginalis* va former des amas de bactéries sur les cellules (à l'origine des biofilms) tandis que *Peptoniphilus spp.* sera plus uniformément réparti sur toute la surface des cellules.

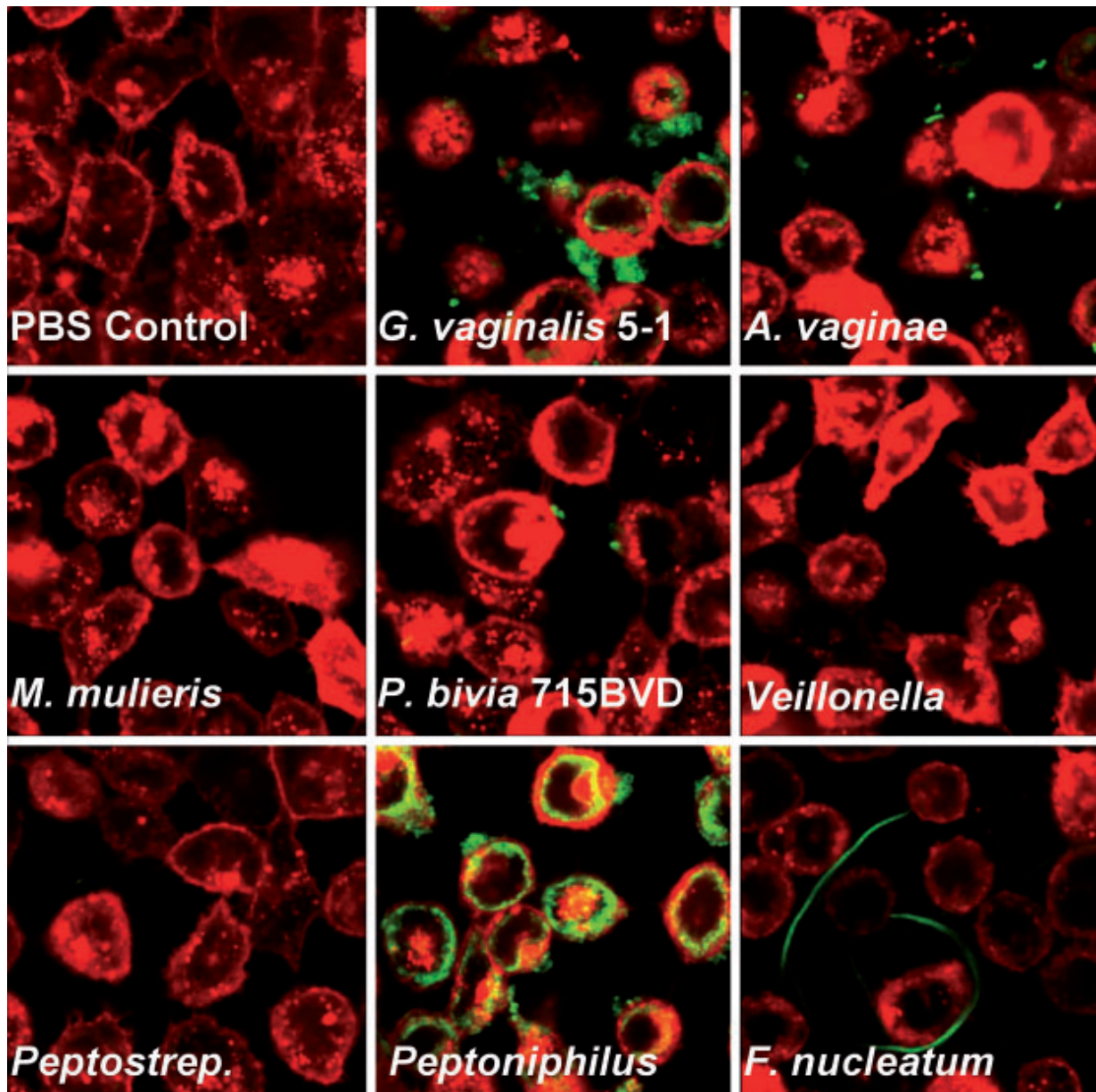


Figure 12 : image microscopique montrant l'adhérence de bactéries aux cellules vaginales (3)

Un autre facteur de virulence de *G. vaginalis* est sa production de vaginolysine. Cette toxine forme des pores capables de provoquer l'arrondissement et la lyse des globules rouges et des cellules épithéliales de l'hôte.

L'adhérence de *G. vaginalis* aux cellules de l'hôte est la première étape dans la formation de biofilm. En effet, *G. vaginalis* est capable de former des biofilms vaginaux très souvent en association avec *Apotobium vaginae*. Le biofilm va ouvrir la voie à d'autres espèces à faible potentiel pathogène qui viennent s'agréger et ainsi coloniser le vagin. La formation de biofilm est un facteur de virulence important car il confère à la bactérie une augmentation de sa tolérance aux antibiotiques et une résistance au système immunitaire de l'hôte. Le biofilm ne peut pas être détruit par le système immunitaire ou complètement tué par les antibiotiques, c'est ainsi que l'infection va devenir chronique et récidivante.(3)

II-1-d Diagnostic de la vaginose bactérienne

Les signes cliniques de la VB sont généralement très évocateurs et suffisent à poser le diagnostic de cette maladie. Cependant, la VB peut être asymptomatique dans 50% des cas, c'est pour cette raison que le diagnostic microbiologique doit être instauré surtout chez une femme enceinte qui encoure des risques de complications.

II-1-d-i Les signes cliniques selon les critères de Amsel

Amsel *et al.* en 1983 considère que trois des quatre critères suivants signent la vaginose bactérienne :

1. La présence de leucorrhées blanc-grisâtre, fluides, homogènes, adhérant à la muqueuse vaginale
2. le pH vaginal est supérieur à 4,5 mesuré dans les culs de sac latéraux ou antérieurs, et jamais au niveau du cul de sac postérieur ou du col. Pour rappel le pH vaginal normal est situé entre 3,8 et 4,5.
3. Une odeur de « poisson pourri » est présente soit spontanément, soit après ajout d'une goutte de potasse à 10% sur la sécrétion vaginale. Ce test porte le nom de *sniff-test*. (voir l'annexe 3 page 80 pour comprendre d'où vient cette odeur.)
4. La présence de *clue-cells* lors de l'examen direct des sécrétions vaginales c'est à dire que les cellules exo-cervicales sont tapissées de petits bacilles donnant un aspect clouté aux cellules (images en annexe 4 page 80) (10)

II-1-d-ii Le diagnostic microbiologique

Les laboratoires utilisent un outils diagnostique qui quantifie le nombre de morphotypes *Lactobacillus* et de bactéries pathogènes afin d'établir un score qui est utilisé pour savoir si une femme est atteinte de VB. Ce test a été développé par Nugent et porte son nom. Tout d'abord, le praticien réalise une coloration de gram sur un échantillon de sécrétion vaginale et il va procéder au décompte des morphotypes de bactéries qu'il découvre. Le score de Nugent est calculé suivant le système de notation ci-dessous.(18)

SCORE	Morphotypes <i>Lactobacillus</i>	Morphotypes <i>Gardnerella</i> et <i>Bacteroides</i>	Bâtonnets courbés à Gram variable
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Tableau 3 : Score de Nugent

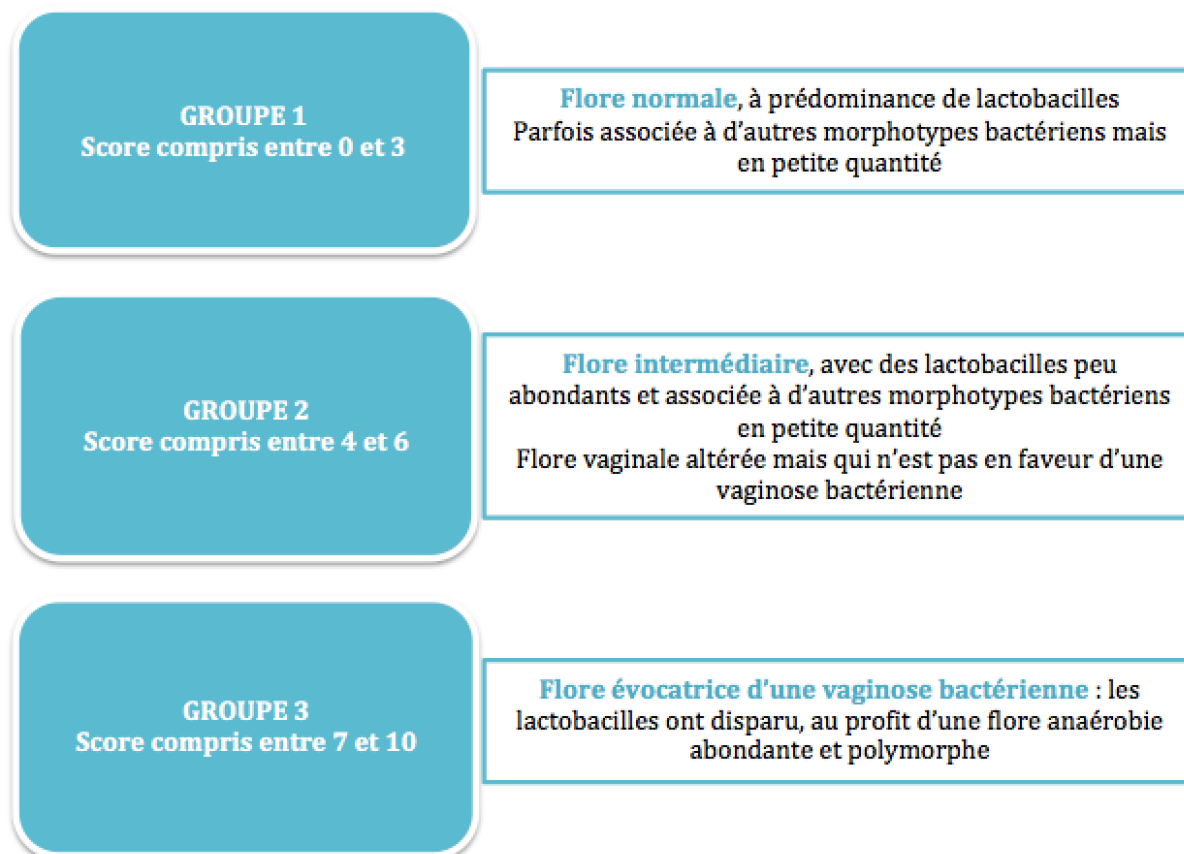


Figure 13 : Interprétation du score de Nugent

II-1-e Traitement de la vaginose bactérienne

Le traitement est habituellement réservé aux femmes qui connaissent des symptômes incommodants.(18) La variabilité et la multiplicité des espèces bactériennes ne permettent pas d'établir une stratégie thérapeutique claire.

Le traitement de première intention est le **métronidazole FLAGYL® (19)**:

Posologie	- Voie orale : 2 fois 500mg par jour durant 7 jours - Gel vaginal à 0,75% : un applicateur une fois par jour pendant 5 jours
Classe pharmacothérapeutique	Antibiotique de la famille des nitroimidazolés
Effets secondaires les plus fréquents	- Troubles digestifs : nausées, vomissements, goût métallique dans la bouche - Paresthésie et leucopénie - Coloration brune des urines
Interactions	Avec l'alcool : réaction antabuse
Grossesse / allaitement	- Utilisable durant la grossesse - A éviter pendant l'allaitement

Tableau 4 : Monographie simplifiée du métronidazole

Les résultats cliniques immédiats démontrent un taux de récupération de 70 à 80% mais un taux de récurrence de 33% à 3 mois et de 49 à 66% à 1 an.
Le métronidazole n'a aucun effet sur les lactobacilles, il agit contre les bactéries anaérobies.(22)

La **clindamycine DALACINE®** est également utilisée (20) :

Posologie pour la voie orale	- Voie orale : 300mg deux fois par jour pendant 7 jours - Crème vaginale à 2% : un applicateur une fois par jour pendant 7 jours
Classe pharmacothérapeutique	Antibiotique de la famille des lincosamides
Effets secondaires les plus fréquents	- Eruptions cutanées caractéristiques d'une hypersensibilité, - Colite pseudomembraneuse, - Troubles digestifs : diarrhées, douleurs abdominales
Interactions	- Avec les AVK : augmentation du risque hémorragique - Avec la rifampicine qui est un inducteur puissant du CYP3A4 : perte d'efficacité de la clindamycine car augmentation de sa clairance
Grossesse / allaitement	- Peut être utilisé si nécessaire au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse - Non recommandé durant l'allaitement à cause des troubles gastriques

Tableau 5 : Monographie simplifiée de la clindamycine

En France, le **secnidazole SECNOL®** est utilisé dans le traitement des épisodes isolés (25) :

Posologie pour la voie orale	Sachet de 2g en prise unique
Classe pharmacothérapeutique	Anti-protozoaire, dérivé du nitroimidazole
Effets secondaires les plus fréquents	Troubles digestifs : nausées, vomissements, goût métallique dans la bouche
Interactions	Avec l'alcool : réaction antabuse
Grossesse / allaitement	- Peut être utilisé si nécessaire au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse - Non recommandé durant l'allaitement à cause des troubles gastriques

Tableau 6 : Monographie simplifiée du secnidazole

Le rapport sexuel n'est pas un vecteur de l'infection, en revanche cela perturbe l'équilibre écologique vaginal. Le traitement des partenaires sexuels masculins de femmes atteintes de VB n'est pas recommandé sauf en cas de symptômes.(16)

Ces traitements, administrés par voie générale, visent à éliminer les bactéries dominantes de la VB, telles que *Gardnerella sp.* et les bactéries anaérobies en atteignant des concentrations suffisantes dans le vagin. D'après C. Neut *et al.*, la restauration de la flore lactobacillaire est indispensable pour que son équilibre reprenne et pour éviter les rechutes face aux traitements conventionnels.(9)

Pour les femmes atteintes de VB récurrentes :

La prolongation du traitement permettrait de supprimer la croissance de bactéries pathogènes et ainsi atténuer la probabilité de voir d'autres récurrences apparaître. Plusieurs options peuvent être envisagées :

- **En 1^{ère} intention** : métronidazole orale à 500mg deux fois par jour pendant 10 à 14 jours
- **En 2^{ème} intention** : métronidazole gel vaginal à 0,75% un applicateur une fois par jour pendant 10 jours puis un applicateur deux fois par semaine pendant 3 à 6 mois(18)

Pour les femmes enceintes :

Lorsqu'on diagnostique une VB chez une femme enceinte symptomatique, un traitement médicamenteux est indiqué. Les recommandations préconisent :

- **en 1^{ère} intention** : métronidazole orale à 500mg deux fois par jour pendant 7 jours
- **en 2^{ème} intention** : clindamycine orale à 300mg deux fois par jour pendant 7 jours

L'utilisation d'antibiotique par voie locale n'est pas recommandée.(18)

II-1-f Les complications de la vaginose bactérienne

Bien que la VB soit le plus souvent une maladie bénigne et dans certain cas asymptomatique, elle peut néanmoins être une cause de maladie inflammatoire pelvienne chez la femme en âge de procréer. Elle entraîne également un risque majeur durant la grossesse et pour la conception d'un enfant *in vitro*. Le risque infectieux et les récurrences sont très fréquents avec cette maladie, ce qui impacte directement la santé psychologique des femmes atteintes.(22)

II-1-f-i Les complications sur l'appareil génital féminin

On entend par maladie inflammatoire pelvienne une inflammation de l'appareil génital féminin avec notamment l'inflammation de l'endomètre nommée endométrite, une inflammation des trompes appelée salpingite, une inflammation du péritoine nommée péritonite pelvienne. La VB, de par la présence de ses nombreux organismes pathogènes vaginaux, va être associée au développement de nombreuses maladies inflammatoires pelviennes. En effet, *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus spp.*, ainsi que de nombreux bacilles anaérobies ont été trouvés dans l'endomètre de 94% de femmes atteintes d'endométrite. Une étude de Watts *et al.* en 1999 prouve que les femmes atteintes de VB sont environ six fois plus susceptibles de développer une endométrite post-partum malgré une antibiothérapie que les femmes avec une flore vaginale saine. (23)

La naissance prématurée

Plusieurs études indiquent une association cohérente entre la prématurité et la VB. Les résultats d'une étude sud-africaine de 2005 montrent que les femmes qui étaient diagnostiquées avec une VB en début de grossesse (avant 20 semaines d'aménorrhée) avaient un risque plus élevé d'accouchement prématuré. Chez les femmes ayant subi un accouchement prématuré, on constate que la VB était déjà présente au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, une VB s'initie rarement au cours de la grossesse.(24) Réduire la prématurité est un des objectifs les plus urgents en périnatalogie car les prématurés représentent 80% de la mortalité périnatale.(25) Un traitement oral contre la VB prit en début de grossesse réduirait considérablement le risque de naissance prématurée. (24)

Causes de l'accouchement prématuré

La VB semble prédisposer au développement de l'infection du chorion, de l'amnios (membranes extérieure de l'embryon) et du liquide amniotique qui conduirait à un travail prématuré et / ou une rupture prématurée des membranes. On retrouve dans le liquide amniotique de femmes ayant accouché prématurément beaucoup plus de micro-organismes associés à la VB que chez les femmes accouchant à terme. D'autres études mentionnent que 50% des micro-organismes isolés à partir du placenta sont des bactéries anaérobies et/ou des mycoplasmes. En outre, la VB a été liée à l'infection du placenta, du chorion et de l'amnios.

Beaucoup de micro-organismes potentiellement pathogènes sont retrouvés dans le vagin et le col de l'utérus de femmes atteintes de VB, ce qui va augmenter la possibilité d'une infection des membranes fœtales, du placenta maternel et du liquide amniotique. Les bactéries du genre *Bacteroides spp.* présentes dans la VB sont particulièrement virulentes. Elles peuvent produire des enzymes (protéases) qui vont affaiblir les membranes fœtales provoquant une rupture prématurée de ces dernières et ainsi un accouchement prématuré.

La phospholipase A2 est le précurseur de la synthèse des prostaglandines à l'origine des contractions utérines. *Bacteroides spp.*, les bactéries anaérobies, *Fusobacterium spp.* et *G. vaginalis* peuvent produire un taux élevé de phospholipase A2 entraînant des contractions de la membrane fœtale, qui va fissurer et permettre la colonisation bactérienne de la membrane. L'infection de la membrane va se propager au chorion et à l'amnios et ainsi déclencher l'accouchement prématuré. (25)

Le petit poids de naissance

La VB va également faire diminuer le poids de naissance du nouveau-né : 2960g chez les femmes atteintes de VB contre 3184g chez les femmes dépourvues de VB. (25)

Le dépistage de VB est indispensable pour prévenir les complications de cette maladie sur la grossesse. En revanche, le dépistage systématique de toutes les femmes enceintes est inutile. La Haute Autorité de Santé recommande le dépistage de la VB dès le premier trimestre de grossesse chez toutes les femmes enceintes avec des antécédents de prématurité. Si le test de VB s'avère positif, un traitement par antibiotique doit être instauré de manière systématique et le dépistage doit être renouvelé tous les trimestres. (16)

II-1-f-iii Les complications lors d'une fécondation *in vitro*

En ce qui concerne les femmes subissant une fécondation *in vitro* (FIV), une étude de Eckert *et al.* en 2003 confirme le fait que la VB et la diminution des lactobacilles vaginaux vont diminuer le taux de conception et augmenter le taux de fausses couches prématurées.

Les résultats de cette étude montrent un taux de conception de :

- 30% chez les femmes atteintes de VB,
- 39% chez les femmes avec une flore vaginale intermédiaire (selon le score de Nugent)
- 52% chez les femmes avec une flore vaginale normale.

Cette même étude a signalé un taux accru de fausses couches prématurées dans le groupe de femmes avec une VB alors qu'aucune fausse couche prématurée n'a été observée dans le groupe de femmes avec une flore vaginale enrichie en lactobacilles producteurs d' H_2O_2 .

Une des hypothèses expliquant ce phénomène est l'endométrite existant avant la FIV qui peut diminuer l'implantation des embryons et entraîner une augmentation des fausses couches précoces. Une flore vaginale anormale ainsi que les procédures intra-utérines réalisées avant une FIV peuvent provoquer cette endométrite.

Pour les femmes subissant une FIV, il est nécessaire d'être prudent dans l'utilisation des antibiotiques à large spectre qui peuvent altérer la flore vaginale et diminuer le nombre de lactobacilles producteurs d' H_2O_2 , ce qui peut paradoxalement diminuer le taux de réussite de la FIV sur le long terme. (26)

II-1-f-iv Les complications psychologiques chez la femme

L'odeur caractéristique de la VB est exacerbée après un rapport sexuel car le sperme, très alcalin, augmente la volatilité des amines aromatiques. Cette odeur peut se transformer en phobie chez les femmes récidivantes qui vont avoir l'impression de sentir mauvais en permanence et d'indisposer leur entourage. Ces femmes peuvent être amenées à cesser complètement toute activité sexuelle en raison de la gêne et de la honte qu'elles ressentent.

II-1-f-v Le risque infectieux lié à la VB

Les études démontrent une association entre la VB et l'acquisition d'infection par le VIH. Différents mécanismes peuvent être à l'origine de cette association. Premièrement, on s'est aperçu que plus les lactobacilles vaginaux étaient nombreux et moins les taux de VIH étaient élevés. Ainsi, l'absence de lactobacilles chez les femmes atteintes de VB a été associée à un risque accru d'infection par le VIH. Cela peut s'expliquer par le fait que les lactobacilles produisent du peroxyde d'hydrogène qui est virucide sur le VIH. (27)

Deuxièmement, les lactobacilles produisent de l'acide lactique qui a pour rôle d'abaisser le pH vaginal. Un pH vaginal acide va inhiber l'activation des LT CD4 dans le vagin qui sont les cellules cibles du VIH et ainsi protéger la femme contre une éventuelle infection. Dans la VB, le contraire se produit c'est à dire que le pH vaginal devient plus élevé (basique), les LT CD4 vont être très actifs au niveau vaginal et exposés d'avantage au VIH.

Troisièmement, un pH vaginal élevé est le milieu adéquate pour de nombreux pathogènes dont le VIH qui va se plaire et ainsi rester dans le vagin de femmes avec une VB. (28)

Une enquête de cohorte réalisée en 2005 prouve ces explications en déterminant la prévalence de l'infection par le VIH chez deux groupes de femmes :

- la prévalence est de 14,2% chez les femmes avec une flore vaginale saine,
- la prévalence est de 21,3% chez les femmes porteuses de VB. (27)

La charge virale excrétée de VIH au niveau du col de l'utérus d'une femme atteinte de VB est 15,8 fois supérieure à celle observée chez les femmes avec une flore vaginale saine.(16) Ainsi, les partenaires sexuels de femmes infectées par le VIH et la VB sont exposés à un risque accru d'acquérir l'infection du SIDA. Il en est de même pour les nourrissons nés par voie génitale de mères infectées par le VIH et la VB. La stratégie pour diminuer ce risque est le traitement médicamenteux de la VB chez les femmes exposées. (22)

Une étude de 2003 s'intéresse aux risques de contracter une maladie sexuellement transmissible (MST) pour les femmes atteintes de VB. Cette étude s'intéresse à deux types d'agents responsables de MST : *Clamidia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Les résultats montrent que :

- 48% des femmes atteintes de VB ont été infectées par l'une des deux types de MST
- 23% des femmes sans VB ont été infectées par l'une des deux types de MST

Ces résultats montrent que la probabilité d'attraper une MST augmente quand la flore vaginale est altérée. La présence dans leur vagin de lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène confèrent une défense importante contre les MST. Ces femmes sont significativement moins susceptibles d'être contaminées par *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*. (29)

Herpes Simplex Virus de type 2 (HSV2) est un herpès génital faisant parti des MST contagieuses. Une étude de Cherpès en 2005 identifie le HSV2 beaucoup plus souvent chez les femmes atteintes de VB ou avec une flore vaginale dite « intermédiaire » d'après le score de Nugent que chez les femmes avec une flore vaginale saine. Là encore, la diminution des lactobacilles joue un rôle crucial dans ce phénomène et va même augmenter l'excrétion de HSV2 par voie vaginale. La VB devient ainsi un facteur de risque majeur dans la transmission du HSV2. (30)

II-1-f-vi Les récides

Les facteurs de risque de VB pouvant être à l'origine de récides sont nombreux avec notamment le port d'un dispositif intra-utérin, le tabac, l'homosexualité, les douches vaginales. Les traitements antibiotiques utilisés contre la VB répondent souvent de manière défavorable. Ceci est dû notamment à la grande diversité bactérienne et à la présence de biofilms de bactéries retrouvés dans le vagin de femmes atteintes de VB.

Pour éviter les récides, les recommandations préconisent une prise d'antibiotique en cures répétitives (exemple du métronidazole local deux fois par semaine pendant 16 semaines) ce qui va diminuer le nombre de récide pendant le traitement. En revanche, une patiente sur deux va connaître des récides dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement. Les options thérapeutiques consistant à restaurer la flore vaginale sont de plus en plus utilisées devant les résultats décevants obtenus avec les antibiotiques.(16)

II-2 La mycose vaginale

II-2-a Définition de la mycose vaginale

La mycose vaginale porte le nom de candidose vulvo-vaginale (CVV) car l'agent causal de cette maladie est une levure dont le genre est *Candida*. L'espèce représentée dans 85 à 90% des mycoses vaginales est *Candida albicans*. Bien que, ces dernières années, on a vu apparaître bon nombre d'infections causées par différentes espèces non *albicans* telles que *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusei*. (31)

La candidose est le plus souvent une infection opportuniste d'origine endogène puisque *Candida* est une levure commensale qui colonise naturellement la peau, le tube digestif et les appareils reproducteurs dont le vagin où cette levure est présente en faible quantité.

La maladie va se déclarer quand la prolifération de *Candida* devient trop importante dans le vagin. La flore vaginale va alors passer de l'état commensal à l'état pathogène. Ce mécanisme peut s'expliquer par la baisse du système immunitaire de l'hôte face à la virulence de *Candida*. La candidose vulvo-vaginale va ainsi se mettre en place dans le vagin.

Une femme peut également attraper une mycose vaginale au cours d'un rapport sexuel avec une personne infectée par *Candida* mais cette forme de transmission de la maladie ne représente que 25% des cas. La transmission sexuelle n'est pas la principale cause de l'infection.(32)

II-2-b Les deux types de candidose vulvo-vaginale

Pour une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique, il faut distinguer deux types de mycoses vaginales.

II-2-b-i La candidose vulvo-vaginale simple

Elle se caractérise par un seul épisode de mycose, des signes cliniques peu intenses, une absence de complication, l'absence de *Candida* non *albicans*. La CVV simple survient chez une femme sans terrain sous-jacent.

II-2-b-ii La candidose vulvo-vaginale compliquée

On parle de CVV compliquée lorsqu'au moins une des situations suivantes est présente :

- la CVV est récidivante avec au moins 4 épisodes de CVV par an,
- la CVV engendre des signes cliniques sévères,
- la CVV est provoquée par des espèces de *Candida* non *albicans*,
- la CVV survient chez une femme avec un terrain sous-jacent comme une grossesse, un diabète non contrôlé, une immunodépression (femme atteinte du VIH ou chez les femmes sous corticothérapie) (32)

II-2-c Epidémiologie de la candidose vulvo-vaginale

La CVV est la deuxième cause d'infection vaginale après la vaginose bactérienne. Cette pathologie est un motif fréquent de consultation gynécologique puisqu'elle est diagnostiquée chez 40% des femmes présentant des plaintes vaginales.

L'incidence de cette maladie est élevée, en effet 70 à 75% des femmes avouent avoir vécu au moins un épisode de mycose vaginale au cours de leur vie.

Le taux de femmes porteuses de *Candida sp.* tout en étant asymptomatiques est estimé à 25 à 40%. De plus, 40 à 50% des femmes ayant vécu un premier épisode de candidose totalement guéri présentent au moins une récurrence de la maladie, il s'agit d'un réel problème que les cliniciens et biologistes ont du mal à traiter. (31)

La prévalence est le nombre de cas de maladie dans une population déterminée.

Les pays ayant le taux de prévalence le plus élevé pour la candidose sont l'Italie avec 45%, l'état du Michigan, le Nigeria, la Tanzanie et la Jordanie. A l'inverse, ceux ayant le taux de prévalence le plus bas, c'est à dire inférieur à 30%, sont la Belgique, la Turquie, l'Egypte et la Côte d'Ivoire.

En ce qui concerne la candidose vulvo-vaginale récurrente, les pays ayant la prévalence la plus importante sont l'état du Michigan avec 23%, la Suède avec 22% contre seulement 10% pour l'Italie.(32)

II-2-d Facteurs de virulence de *Candida*

Les levures du genre *Candida* possèdent différents mécanismes de virulence sur la flore vaginale comme illustrés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Mécanisme de virulence	Action pathogène
Sécrétion de « Secreted aspartyl proteinase » comme Sap 2	○ Clivage protéolytique des facteurs immunitaires ○ Adhérence et dégradation de la kératine de l'épithélium vaginal ○ Destruction directe des cellules épithéliales
Sécrétion de mycotoxines	○ Inhibent l'activité phagocytaire vaginale
Switch dimorphique c'est à dire transformation de la forme levure en filament mycélien	○ Permet d'échapper au système immunitaire ○ Les filaments mycéliens ont une forte adhérence à l'épithélium vaginal(32)
Formation de biofilm de <i>Candida</i> sur l'épithélium vaginal	○ Induction d'une réponse inflammatoire permanente avec production de cytokines et de médiateurs inflammatoires qui produisent chez la femme les symptômes d'une vaginite ○ Favorise les récurrences par <i>Candida albicans</i> et par les autres espèces de <i>Candida</i> qui eux aussi forment des biofilms, ce qui rend l'élimination de ces levures difficile (33)

Tableau 7 : Les mécanismes de virulence du *Candida* entraînent des actions pathogènes sur la flore vaginale

La sécrétion de Sap, l'adhérence de *Candida* sur l'épithélium vaginal, la sécrétion de mycotoxines et la formation de filaments mycéliens sont des facteurs de virulence plus ou moins connectés entre eux au sein de l'environnement vaginal mais la recherche n'a pas encore démontré le rôle d'un facteur clé dans le processus de candidose vulvo-vaginale.(32)

II-2-e Diagnostic de la candidose vulvo-vaginale

Le diagnostic de mycose vaginale est posé lorsqu'il y a présence de ces trois éléments :

- des signes cliniques,
- un examen macroscopique et microscopique avec présence de *Candida*,
- une culture positive à *Candida*.

Une culture positive à *Candida* n'affirme donc pas le diagnostic de CVV à elle seule puisque 25 à 40% des femmes sont porteuses de *Candida* et n'éprouvent aucun symptôme. (32)

II-2-e-i Signes cliniques

La CVV se manifeste par des symptômes vulvaires et vaginaux tels que prurit, brûlure, érythème, œdème, crevasse de la vulve et inconfort.(31)

Il y a aussi présence d'une leucorrhée qui est une sécrétion ou un écoulement blanchâtre, épais, comparable à du lait caillé. (32)

Tous ces symptômes provoquent chez la femme une dyspareunie c'est à dire une douleur d'intensité variable au moment de l'acte sexuel et une dysurie qui est une difficulté dans l'évacuation de l'urine. (18)

II-2-e-ii Examen macroscopique et microscopique

Le pH vaginal va être mesuré. Un pH normal est situé entre 3,8 et 4,5 tandis que celui d'une femme atteinte de mycose sera plus acide $pH \leq 3,8$.

Le test à la potasse (KOH 10%) va ensuite être réalisé, il permet d'éliminer l'hypothèse d'une CVV s'il est positif. Son principe est de mettre en évidence des amines (telles que la cadavérine, la putrescine) retrouvées dans la vaginose bactérienne. Si le test est positif, la patiente n'est pas atteinte de mycose vaginale.(34)

Puis le soignant réalise un examen microscopique de mise en évidence de *Candida* avec une coloration de Gram ou de chlorure de méthylrosaniline.(32)

II-2-e-iii La culture

La culture est la méthode la plus sensible dans la détection de *Candida sp.* Elle peut être réalisée soit sur une gélose de Sabouraud (voir photo de la Figure 14) soit sur un milieu chromogène *Candida* c'est à dire un milieu sélectif des levures qui contient un substrat spécifique de *Candida albicans* couplé à un chromogène. (35)

Les ensemencements seront ensuite incubés à 37°C dans un milieu aérobie pendant 24 à 48 h. (32)



Figure 14 : Culture de *Candida albicans* sur gélose de Sabouraud d'après le site <https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria-photos/candida-albicans-photos/candida-albicans-pure-culture.html>

La réalisation d'un test de sensibilité aux antifongiques sera mise en place en cas d'isolement répété d'espèces non *albicans* ou d'anomalie immunologique chronique chez la femme. Un disque de papier imprégné avec une concentration déterminée d'antifongique est déposé sur un milieu contenant la levure à tester. Après incubation, le diamètre des zones d'inhibition observées autour des disques permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice et la catégorisation clinique de la levure (sensible, intermédiaire, résistant) face à l'antifongique. Le tableau ci-dessous est un antifongigramme représentatif de la sensibilité/résistance de différentes souches de *Candida* pouvant être retrouvées dans le cas de CVV compliquée : (32)

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida lusitanae</i>
Fluconazole	S	S	S	S-DD à R	R	S
Itraconazole	S	S	S	S-DD à R	S-DD à R	S
Voriconazole	S	S	S	S I	S à I	S
Flucytosine	S	S	S	S	I à R	S
Amphotéricine B	S	S	S	S à I	S à I	S à R
Echinocandins	S	S	S	S	S	S

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

Tableau 8 : Sensibilité des espèces *Candida* aux antifongiques d'après le journal de Mycologie Médicale : *La candidose vulvovaginale* : revue, 2010, I. Amouri

En cas de CVV compliquée à *Candida* non *albicans*, la stratégie thérapeutique se fera en fonction de la résistance / sensibilité de la souche concernée.

II-2-f Traitement conventionnel de la mycose vaginale

Il est nécessaire de souligner l'importance de la mise en place d'un traitement uniquement en présence de symptômes et d'un prélèvement vaginal diagnostiqué comme positif à *Candida sp.*. On ne traite pas une femme asymptomatique chez laquelle on a détecté la présence de *Candida sp.* au cours d'un examen vaginal. La stratégie thérapeutique sera différente en fonction du type de candidose retrouvé chez la patiente.(18)

II-2-f-i Traitement de la candidose vulvo-vaginale simple

La candidose non compliquée est traitée avec succès dans 90% des cas.

Le traitement consiste le plus souvent à une prise d'antifongique oral de courte durée ou par la prise d'antifongiques locaux pendant un à sept jours. (18) Plusieurs médicaments oraux et topiques sont disponibles dans le traitement de la CVV, sans preuve d'efficacité supérieure d'une molécule ou d'une voie d'administration.(32)

Traitement de 1^{ère} intention : les antifongiques de la famille des Azolés

Antifongique	Forme galénique	Posologie
Clotrimazole MYCOHYDRALIN®	Crème	1% : une fois par jour sur 7 jours 2% : une fois par jour sur 3 jours 10% : dose unique
	Comprimé gynécologique	200mg : une fois par jour sur 3 jours 500mg : dose unique
Miconazole GYNO DAKTARIN®	Comprimé gynécologique	400mg : une fois par jour sur 3 jours
Fluconazole OROFLUCO®, BEAGYNE®	Voie orale	150mg : dose unique
Terconazole TERAZOL®	Crème	0,4% : une fois par jour sur 7 jours
Econazole	Ovule à libération prolongée	LP 150mg : dose unique
Fenticonazole LOMEXIN®	crème	2% : une fois par jour sur 7 jours
	Capsule molle vaginale	600mg : dose unique
Fenticonazole TERLOMEXIN®	Capsule molle vaginale	200mg : une fois par jour sur 3 jours
Sertaconazole MONAZOL®	crème	2% : une fois par jour sur 8 jours
	ovule	300mg : dose unique
Tioconazole GYNO TROSYD®	ovule	300mg : dose unique

Tableau 9 : Liste non exhaustive d'antifongiques de la famille des « azolés » utilisés dans la prise en charge de la CVV simple

Les imidazolés sont les premiers antifongiques azolés mis sur le marché, ils sont utilisés principalement par voie locale du fait de leur absorption digestive médiocre et de leur hépatotoxicité. Ce sont par exemple le Fenticonazole, le Sertaconazole, l'Econazole qui s'utilisent de nos jours sous forme de crème ou de capsule vaginale (voir tableau 9). Les triazolés ont succédé aux imidazolés car ils ont l'avantage de présenter un spectre d'activité élargi.

L'action des azolés consiste à inhiber une enzyme responsable de la synthèse de l'ergostérol (constituant essentiel de la membrane fongique). Cette famille est à éviter durant la grossesse, excepté le fluconazole chez lequel les données sont rassurantes chez la femme enceinte.

Pour les azolés pris par voie orale, les interactions médicamenteuses sont nombreuses car se sont des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome « CYP 450 ». Ils peuvent ainsi empêcher l'élimination de médicaments fortement métabolisés par le CYP 450 et ainsi augmenter leurs concentrations dans le sang à l'origine d'éventuels surdosages. Il conviendra donc aux professionnels de santé d'être vigilants avant d'instaurer un antifongique azolé pris par voie orale chez une patiente ayant déjà un traitement médicamenteux.

Les antifongiques azolés *per os* ont des effets indésirables communs notamment une grande hépatotoxicité et des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Une surveillance du bilan hépatique est requise pour les azolés pris au long cours par voie orale.(36)

Traitement de 2^{ème} intention : les antifongiques de la famille des polyènes

Antifongique	Forme galénique	Posologie
Nystatine 100 000 UI, néomycine 35 000 UI, polymyxine B 35 000 UI POLYGYNAX®	Capsule vaginale	une fois par jour sur 6 jours
Nystatine 100 000 UI, métronidazole 500mg, néomycine 65 000 UI TERGYNAN®	Comprimé vaginal	Une à deux fois par jour sur 10 jours
Amphotéricine B FUNGIZONE®	Suspension buvable	10% : 3 à 4 cuillères à café par jour

Tableau 10 : Liste non exhaustive d'antifongiques de la famille des « polyènes » utilisés dans la prise en charge de la CVV simple

L'amphotéricine B est un polyène extrait de *Streptomyces nodosus*. Son mécanisme d'action consiste à se fixer sur les stérols de la membrane cellulaire de champignons (ergostérol), la rendant perméable et provoquant la lyse de cette membrane. L'amphotéricine B exerce une action uniquement locale puisqu'elle n'est pratiquement pas absorbée par la muqueuse digestive. Autorisée au cours de l'allaitement, elle est cependant à éviter en cas de grossesse. Elle risque d'entraîner des troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhées. Un jaunissement passager des dents peut apparaître ainsi que des réactions allergiques chez les personnes présentant une hypersensibilité à cette molécule.(37)

La Nystatine est un polyène extrait de *Streptomyces noursei*. Son mécanisme d'action est similaire à l'amphotéricine B et elle n'est pas absorbée non plus par la muqueuse digestive. La Nystatine est déconseillée durant la grossesse et l'allaitement. Très peu d'effets secondaires sont à déplorer car le passage systémique est moindre.(38)

II-2-f-ii Traitement de la candidose vulvo-vaginale compliquée

La prise en charge d'une CVV compliquée à *Candida albicans* consiste à mettre en œuvre un traitement initial lequel sera immédiatement suivi d'un traitement d'entretien pendant 6 mois. Si une récurrence apparaît à la suite du cycle « traitement initial – traitement d'entretien », un nouveau cycle similaire devra être instauré.(18)

Traitement initial		
Antifongique	Forme galénique	Posologie
Fluconazole OROFLUCO®, BEAGYNE®	Voie orale	150mg : 3 doses à 72h d'intervalle
Traitement d'entretien		
Antifongique	Forme galénique	Posologie
Clotrimazole MYCOHYDRALIN®	Comprimé gynécologique	500mg : une dose par mois pendant 6 mois
Fluconazole OROFLUCO®, BEAGYNE®	Voie orale	150mg : une fois par semaine pendant 6 mois

Tableau 11 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la CVV compliquée à *Candida albicans*

Remarque importante concernant les ovules, capsules, comprimés vaginaux

Ces galéniques sont contre-indiquées avec les préservatifs masculins et les diaphragmes en latex à cause d'un risque de rupture. De plus, tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide, ces derniers sont ainsi déconseillés durant le traitement.

II-2-g Complications de la candidose vulvo-vaginale chez la femme

La candidose vulvo-vaginale va avoir un impact négatif sur la qualité de vie des femmes, d'autant plus si elle devient récidivante. Des enquêtes chez les femmes avec une CVVR le prouvent :

- 24% d'entre elles ont honte de cette maladie,
- 36% d'entre elles sont inquiètes sur les conséquences de l'infection,
- 71% d'entre elles se sentent frustrées par cette maladie,
- 79% d'entre elles ont des répercussions négatives sur leur vie sexuelle,
- 33% d'entre elles se sentent malades en permanence.

Tous ces chiffres montrent que cette maladie bénigne a des conséquences sur l'image de soi, sur la santé des patientes ainsi que sur leur vie sociale.

Le manque de résultats à long terme des traitements classiques pour assurer de manière significative une protection contre d'éventuelles récurrences contribue et participe à cet impact négatif de la CVVR sur la vie des femmes. Ces dernières années, les recherches s'accroissent sur le rôle des probiotiques dans cette pathologie et le bénéfice qu'ils pourraient apporter aux femmes souffrant de CVVR.
(39)

III. Les probiotiques et leur intérêt dans les infections vaginales

En tant que pharmacien d'officine, nous sommes de plus en plus sollicités par nos patients à délivrer des médecines alternatives. Les probiotiques font partie de ce groupe de médicaments qui présentent un intérêt grandissant dans notre société et que nous sommes de plus en plus amenés à délivrer aussi bien en préventif qu'en curatif, dans le cadre d'une prescription, d'un conseil associé ou d'une demande spontanée. Nous allons voir dans cette thèse les probiotiques utilisés fréquemment dans le traitement ou la prévention des infections vaginales récidivantes ainsi que les études qui viennent soutenir cette idée.(4)

III-1 Histoire des probiotiques

Au début du XX^{ème} siècle, Metchnikoff, professeur de microbiologie à l'institut Pasteur, réalise des travaux sur le bénéfice santé des laits fermentés (contenant des bactéries lactiques), c'est le début de l'histoire des probiotiques. Metchnikoff considère que l'auto-intoxication générée par les bactéries putréfiantes de l'intestin serait responsable du vieillissement et serait délétère pour l'hôte. Ce processus peut être stoppé grâce au remplacement par des bactéries acidifiantes que sont les bactéries lactiques vivantes. A partir de ce jour, les probiotiques ont été utilisés pour leur effet bénéfique sur le microbiote intestinal, ils sont indiqués dans le traitement et la prévention de maladies gastro-intestinales telles que les infections à *Clostridium difficile*. Aujourd'hui leur intérêt ne cesse de croître dans le monde médical et les indications des probiotiques se sont bien élargies. (5)

En 1899, Henri Tissier, pédiatre français, remarque la présence de bifidobactéries en grande quantité dans les selles d'enfants ne souffrant pas de diarrhées. Il recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de diarrhée pour rétablir l'équilibre de leur flore intestinale (4).

III-2 Qu'est-ce qu'un probiotique ?

III-2-a Définition

Le terme « probiotique » est issu des termes grecs « pros » et « bios » qui signifient « pour la vie ». Les probiotiques ont été définis plusieurs fois dans le temps, d'abord en 1965 par Daniel Lilly et Rosalie Stillwell qui parlent de « substances produites par les micro-organismes et qui favoriseraient la croissance d'autres micro-organismes ». Parker modifie cette définition en 1974, les probiotiques sont selon lui des « organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore ». Puis en 1989, Fuller désigne le probiotique comme « un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal ». (4)

C'est en 2001 que l'organisation des nations unies pour l'agriculture et l'alimentation ainsi que l'organisation mondiale de la santé adopte une définition plus large qui fut proposé par un groupe d'experts européens en définissant les probiotiques comme « **les micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte.** » (4)

Ils peuvent être intégrés dans différents types de produits tels que les aliments (les yaourts), les médicaments (Ultra-levure®, Lactéol®) et les compléments alimentaires (Lactibiane®).(40)

III-2-b Le groupe des probiotiques

Les probiotiques, naturellement présents chez l'homme, sont constitués de bactéries ou levures. Les plus représentés sont le groupe des bactéries lactiques qui vont fermenter les glucides et produire de l'acide lactique. Il y a aussi les bifidobactéries, qui dégradent le glucose en acide lactique et acide acétique. Les levures comme *Saccharomyces cerevisiae* et d'autres espèces de bactéries telles que *Escherichia coli*, les *Bacillus sp.* sont également utilisées comme probiotiques moins fréquemment.

Le tableau ci-dessous répertorie les principales espèces de probiotiques utilisées couramment : (4)

Groupe	Genre	Espèces
Les bactéries lactiques	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lb. rhamnosus</i> <i>Lb. acidophilus</i> <i>Lb. casei</i> <i>Lb. bulgaricus</i> <i>Lb. gasseri</i> <i>Lb. reuterii</i> <i>Lb. plantarum</i> <i>Lb. sporogenes</i>
	<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
	<i>Streptococcus</i>	<i>St. thermophilus</i>
	<i>Enterococcus</i>	<i>En. faecium</i>
	<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bf. longum</i> <i>Bf. breve</i> <i>Bf. infantis</i> <i>Bf. bifidum</i> <i>Bf. adolescentis</i>
Les <i>Bacillus</i>	<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
Les bactéries à gram négatif	<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>
Les levures	<i>Saccharomyces</i>	<i>Sa. cerevisiae</i> <i>Sa. cerevisiae var boulardii</i>

Tableau 12 : Groupe, genre et espèce de probiotiques utilisés couramment, d'après l'étude de Bernier *et al.* en 2010 intitulée : « les probiotiques en 2010 : une revue de la littérature »

III-2-c Statut réglementaire des probiotiques

Il n'existe pas de réglementation pour les noms commerciaux et pour le marketing des probiotiques. Ainsi les compagnies peuvent recevoir le label de « probiotique » comme elles le désirent sans que le produit ne soit contrôlé par des études valables sur l'être humain.

Pour certains produits, il y a une différence majeure entre ce que le marketing affirme et ce qui a été testé dans la recherche. Certains produits ne respectent pas le type de micro-organismes vivants qu'ils devraient contenir ni la quantité nécessaire pour obtenir l'effet bénéfique sur la santé. (40)

Les probiotiques sont, pour la grande majorité d'entre eux, des compléments alimentaires hormis Ultra-levure® et Lactéol® qui sont des médicaments.

En ce qui concerne l'étiquetage, les probiotiques sont soumis, comme les médicaments, à des règles d'étiquetage particulières. Un certain nombre d'informations doivent figurer sur le conditionnement externe du probiotique notamment :

- la dose et la durée minimale pour bénéficier de l'effet
- le nom exact du ou des probiotiques (genre + espèce + souche)
- la concentration du ou des probiotiques dans la préparation
- les recommandations de conservation et d'utilisation (attention certains probiotiques devront être conservés au frigo)
- l'adresse de la société commerciale

La figure ci-dessous illustre le probiotique « Lactibiane » du laboratoire PILEJE : (4)

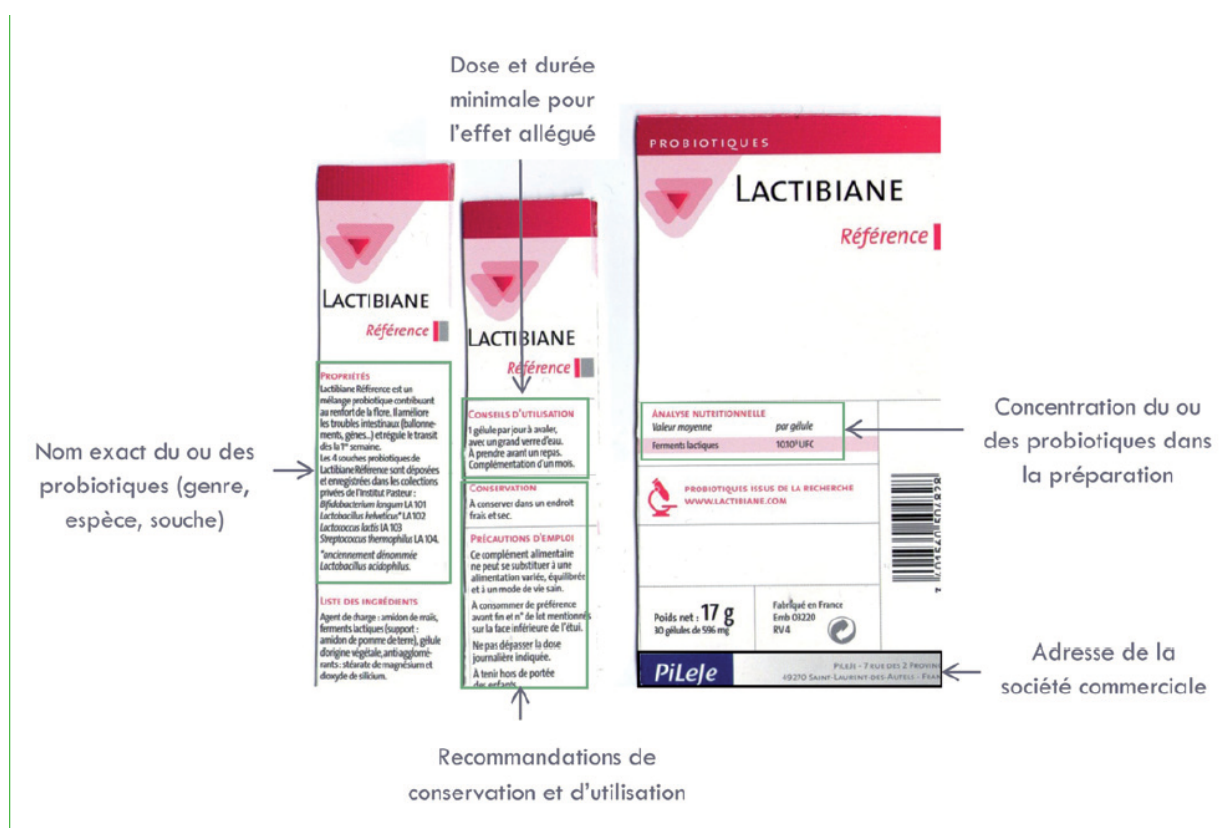


Figure 15 : Eléments présents sur le conditionnement des probiotiques (4)

II-3 Mécanisme d'action des probiotiques

Au sein du tube digestif, les effets des probiotiques résultent de leurs interactions avec les nutriments, la flore endogène, les cellules épithéliales et les cellules immunitaires. Ils peuvent exercer un rôle à la fois préventif et curatif sur bon nombre de pathologies digestives mais aussi extra-digestives. L'action des probiotiques ne repose pas sur un mécanisme unique mais sur une multitude d'effets.(4)

III-3-a Action au niveau du système digestif

Action	Mécanisme
<i>Digestion du lactose</i>	Les probiotiques apportent une enzyme la « lactase » qui va aider à la digestion du lactose chez les personnes intolérantes
<i>Action immunologique</i>	Ils vont interagir avec les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale en augmentant le nombre de monocytes, cytokines pro ou anti-inflammatoires et de macrophages. Ce qui va augmenter la présentation des antigènes aux LB et ainsi augmenter la sécrétion des IgA. Les IgE vont diminuer, ce qui peut expliquer le rôle bénéfique des probiotiques sur l'allergie.
<i>Rôle trophique sur la muqueuse</i>	Induction d'une hypo-réponse aux antigènes alimentaires Ils stimulent la motricité colique, la production d'acides gras à chaînes courtes ainsi que la production du mucus
<i>Rôle détoxifiant</i>	Ils neutralisent un certain nombre de substances toxiques ou carcinogènes

Tableau 13 : Action digestive des probiotiques

III-3-b Protection contre les pathogènes

Action	Mécanisme
<i>Diminution du pH</i>	Les probiotiques créent un milieu hostile à l'implantation et à la prolifération de bactéries pathogènes par modification du pH intestinal et par la formation d'acides gras à chaînes courtes qui acidifient le milieu
<i>Effet barrière anti-pathogène</i>	Ils s'opposent à l'implantation des micro-organismes pathogènes par compétition sur les sites d'adhérence à la muqueuse intestinale
<i>Production de substances anti-microbiennes</i>	Ils produisent les bactériocines, les défensines, des acides organiques et le peroxyde d'hydrogène

Tableau 14 : Action des probiotiques contre les pathogènes

III-4 Notion de souche de probiotique

La recherche confère aux probiotiques un certain nombre d'effets potentiellement bénéfiques pour la santé. Cependant, ces effets ne peuvent être attribués qu'aux souches testées et non à l'ensemble du groupe des bactéries lactiques. La documentation d'effets bénéfiques sur la santé doit être conduite avec les souches spécifiques vendues dans le produit. Les résultats des études menées sur des souches spécifiques ne peuvent servir d'évidence en faveur d'un effet bénéfique de souches non testées. (40)

III-4-a Identification des souches

Chaque souche de probiotique aura un véhicule spécifique pour transporter la substance dont on attend un bénéfice ainsi, les effets peuvent être différents si on utilise un autre véhicule d'une autre souche.(40)

Une souche probiotique va être identifiée comme ceci :



Ces caractères alphanumériques font partie de la nomenclature des micro-organismes de la communauté scientifique. Ils sont spécifiques à chaque micro-organisme.(40)

Exemple : *Lactobacillus rhamnosus* GG ou *Lactobacillus Casei* DN-114 001

III-4-b Caractéristiques des souches probiotiques

Il est important d'imposer des caractéristiques aux souches probiotiques pour que d'une part elles puissent atteindre leur site d'action et s'y implanter et d'autre part qu'elle soit dépourvu de toute pathogénicité pour l'hôte.

Nous retrouvons dans le schéma ci-dessous un résumé des caractéristiques que doivent posséder les souches probiotiques :

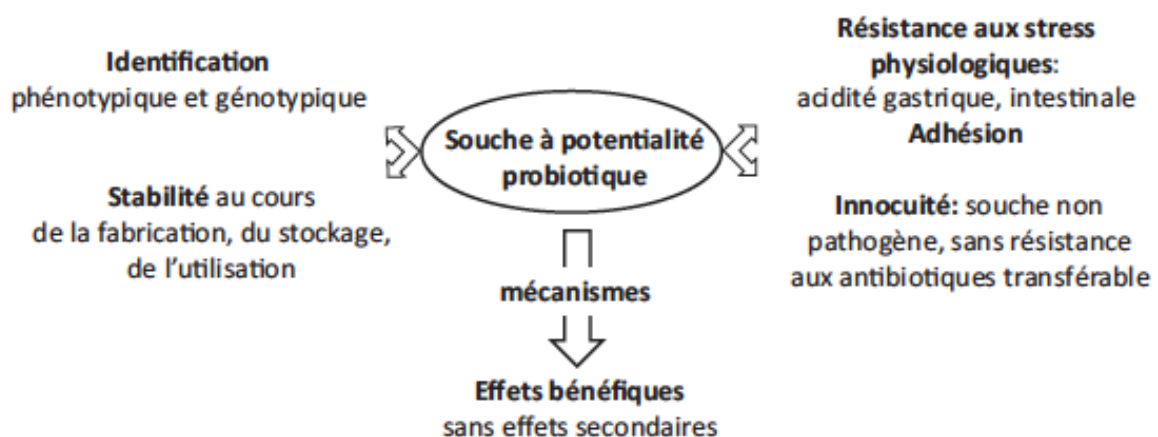


Figure 16 : Caractéristiques des souches probiotiques (5)

La souche probiotique doit être de préférence d'origine humaine. Elle doit être caractérisée par une identification à la fois phénotypique et génotypique car c'est la souche du probiotique qui va procurer l'effet bénéfique à l'hôte.

La souche va subir un processus de conception puis va être conservée et enfin utilisée par le patient, durant tout ce cheminement elle va devoir rester stable.

Une fois la souche ingérée, elle va se retrouver dans le système digestif qui est un milieu hostile où elle va devoir résister aux stress physiologiques tels que le pH acide de l'estomac et de l'intestin, les sels biliaires. Pour rester en place dans l'intestin où elle va exercer son action, la souche va devoir faire preuve d'une adhérence maximale à la muqueuse intestinale.

Son mécanisme lui confère un effet bénéfique sur la santé du patient et la souche devra être dépourvu de tout effet nocif ou toxique. En effet, elle devra être dénuée de pathogénicité, elle ne devra en aucun cas être de nature infectieuse et elle ne devra pas être porteuse ou en mesure d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques.(5)

III-4-c Sélection des souches probiotiques

De 1987 à 2002, les critères de sélections des probiotiques comprenaient :

- La production de substances antimicrobiennes telles que les bactériocines et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
- L'adhérence aux cellules épithéliales
- L'activité inhibitrice contre les pathogènes de la VB démontrée *in vitro*

Le concept d'adhérence a conduit à isoler des souches hautement adhérentes aux cellules épithéliales dans l'espoir qu'elles persisteraient mieux chez l'hôte. Très peu d'étude établissent une corrélation entre ce concept d'adhérence prouvé *in vitro* et la persistance du probiotique chez l'hôte *in vivo*. Il est donc difficile de dire qu'il s'agit d'un critère de sélection amenant au succès clinique de tous les probiotiques. De plus, alors que le peroxyde d'hydrogène est toxique pour *G. vaginalis* à des concentrations élevées, il n'est pas toujours efficace contre les biofilms de *G. vaginalis*. (41)

Aujourd'hui, la capacité à persister dans le vagin et à produire des métabolites bénéfiques pour l'hôte est plus importante que les scores d'adhérences aux cellules épithéliales. Ce processus implique la capacité à survivre au pH, à s'adapter aux changements hormonaux et aux organismes déjà présents dans le vagin. Exemple avec la combinaison probiotique *Lb. rhamnosus* GR-1 et *Lb. reuteri* RC-14 qui est détectée dans le vagin encore 19 jours après l'administration vaginale alors que *Lb. rhamnosus* GG était détecté seulement 5 jours après son administration vaginale.(41)

III-4-d Doses à administrer et voie d'administration

Les doses de probiotique suffisantes pour atteindre l'effet bénéfique vont varier selon la souche et le produit. La récupération fécale de *Lactobacillus sp.* après l'administration de plusieurs doses à des sujets adultes a été étudiée par des méthodes de culture. Une dose de 10^{10} UFC/g était nécessaire pour assurer une récupération fécale optimale. Cependant, la détection fécale n'est pas une mesure optimale et ne reflète pas les résultats cliniques car le nombre de bactéries viables qui vont atteindre et coloniser l'intestin dépend de nombreux facteurs autres que la dose. Ces facteurs peuvent être la formulation du probiotique, la co-administration de nourriture ou de produits laitiers (qui vont protéger le probiotique de l'acidité gastrique), le pH gastrique de la personne, la motilité intestinale et la composition antérieure du microbiote intestinal qui varie d'une personne à une autre. (42)

Beaucoup de produits contiennent 10^6 ufc/g d'organismes viables mais certains produits se sont révélés plus efficace à des doses inférieures tandis que d'autres nécessitent des doses plus élevées. Il est donc impossible d'établir un dosage général pour tous les probiotiques. Chaque probiotique devra subir des études chez l'homme pour définir une dose optimale d'efficacité. (40)

Lorsque l'administration orale est prévue, la capacité du probiotique à survivre au passage dans le système gastro-intestinal devra être examiné correctement car il s'agit d'un critère de sélection important. Bien qu'il soit peut être plus logique d'administrer les probiotiques par voie vaginale directe, la voie orale peut être préférée pour son aspect pratique lorsque les probiotiques sont prescrits sur le long terme.(41)

III-5 Effets indésirables des probiotiques

L'efficacité et les effets secondaires des probiotiques peuvent varier en fonction de la souche, du produit, de la marque et même selon les différents lots d'une même marque. Ainsi il peut y avoir des différences de production d'un fabricant à un autre ou des différences dans le temps chez le même fabricant. (40)

Peu d'études se focalisent sur l'aspect sécuritaire du probiotique car cela fait plusieurs décennies que nous les utilisons, ceci est une preuve indirecte de leur innocuité. De plus, les probiotiques ont été classés dans le groupe des compléments alimentaires sûrs. Par conséquent de nombreux probiotiques ont reçu le statut GRAS « Generally regarded as safe ».

Cette classification a été fréquemment généralisée à toutes les souches de probiotiques mais on retrouve des bactéries du genre *Lactobacillus sp.*, *Pediococcus sp.*, *Enterococcus sp.* et *Bifidobacterium sp.* sur des sites d'infection. Ces effets néfastes des probiotiques sont très rares chez les patients en bonne santé, on les retrouve d'avantages chez les patients immunodéprimés. C'est en raison de leur grande ressemblance morphologique avec des bactéries pathogènes qu'ils sont souvent les moins suspectés sur les sites infectieux. De plus, la résistance aux antibiotiques de certaines souches a augmenté la complexité de leur éradication.(43)

III-5-a Le risque infectieux

La désignation du statut GRAS pour la plupart des probiotiques a éclipsé le problème de la **translocation des probiotiques**. En effet, les probiotiques doivent avoir une bonne adhérence à la muqueuse intestinale pour assurer leur mécanisme d'action mais cette adhérence peut augmenter le risque de translocation bactérienne. (42) Il s'agit du passage de bactéries endogènes viables du tractus gastro-intestinal aux sites extra-intestinaux. Par conséquent, les probiotiques puissants peuvent avoir une pathogénicité accrue. Cette capacité de translocation peut être mesurée par la récupération de bactéries viables au niveau des ganglions lymphatiques régionaux, de la rate, du foie, de la circulation sanguine et d'autres tissus. Puis les bactéries peuvent être transférées vers d'autres organes et provoquer une bactériémie, une septicémie et une défaillance multi-viscérale. Cette translocation bactérienne peut être causée par une barrière intestinale défectueuse, une immunosuppression ou une prématurité intestinale. (43)

Chez les sujets sains, le système immunitaire va éliminer les bactéries susceptibles de se déplacer à travers l'épithélium et la muqueuse intestinale. Ainsi la plupart des études dans lesquelles les probiotiques ont été administrés à forte dose n'ont trouvé aucun cas de translocation chez les sujets en bonne santé.(43)

Chez les sujets immunodéprimés, les mécanismes de défense peuvent être altérés ce qui favorise la translocation bactérienne. Ainsi des souches de lactobacilles ont été identifiées en tant qu'agents causaux de caries dentaires, d'infections urinaires ou des voies aériennes, d'infection du chorion ou de l'amnios, d'endométrite, de méningite ou encore d'abcès abdominaux, hépatiques ou spléniques. Généralement, ces infections sont corrélées avec des maladies antérieures telles qu'une chirurgie récente, une greffe d'organe, une valvulopathie, un diabète, le SIDA, un cancer avec des traitements immunosuppresseurs, un traitement antibiotique. (43)

En 2006, Boyle *et al.* regroupent les principaux facteurs de risque de développer une septicémie liée aux probiotiques (42):

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risques mineurs
- Immunodépression incluant une altération de l'état général ou un cancer - Enfants prématurés	- Cathéter veineux central - Barrière épithéliale intestinale altérée : diarrhée chronique, maladie inflammatoire intestinale - Administration des probiotiques par une jéjunostomie - Administration concomitante d'antibiotique à large spectre et de probiotiques résistants aux antibiotiques - Probiotiques avec une adhérence élevée à la muqueuse intestinale ou probiotiques connus pour leur virulence - Maladies valvulaires cardiaques (seulement pour le groupe des <i>Lactobacillus</i>)

Tableau 15 : Facteurs de risque de développer une septicémie aux probiotiques

La présence d'un seul facteur de risque majeur ou de plusieurs facteurs de risque mineurs impose d'éviter l'utilisation de probiotiques chez ces personnes ou de les utiliser avec prudence.(42)

La mortalité associée aux infections dues aux probiotiques est généralement très rare y compris chez les individus immunodéprimés souffrant d'une endocardite, de bactériémie ou d'autres infections. Un traitement antibiotique approprié est la plupart du temps suffisant mais, dans certains cas, les patients peuvent développer un choc septique pouvant les conduire au décès qui est d'avantages lié à la maladie sous-jacente qu'à la septicémie créée par le probiotique.(42)

Il est très difficile de prouver que les bactéries probiotiques soient infectieuses car elles ont depuis toujours présentées un taux d'infection faible et sont rarement suspectées dans les infections surtout chez les patients en bonne santé. De plus leur morphologie ressemble aux bactéries pathogènes (exemple du *Lactobacillus sp.* qui ressemble aux *Corynebacterium sp.*, *Clostridium sp.*, *Streptococcus sp.*). (43)

L'isolement de **bactéries probiotiques résistantes aux antibiotiques** est un sujet particulièrement préoccupant pour diverses raisons :

- s'il y a résistance aux antibiotiques, l'infection nécessitera des doses plus élevées et/ou plusieurs antibiotiques pour l'éradiquer,
- les souches probiotiques peuvent posséder la capacité de translocation et provoquer des infections sur d'autres sites sensibles sans que les antibiotiques ne puissent les contrer,
- cette capacité de résistance aux antibiotiques pourrait être génétique et transférée à d'autres micro-organismes pathogènes les rendant résistants aux antibiotiques à leur tour.

La résistance aux antibiotiques pourrait s'expliquer par la capacité des lactobacilles à abaisser le pH de l'environnement en produisant de l'acide lactique qui ira entraver l'efficacité de certains antibiotiques tels que les aminosides par exemple. Il a également été suggéré que les souches de probiotiques aient acquis leur potentiel de résistance de manière génétique. (43)

Ainsi, il serait intéressant de déterminer le potentiel de pathogénicité de chaque souche avant l'administration, qu'elles soient testées pour déterminer leur profil de résistance aux antibiotiques, évaluées pour leurs effets secondaires au cours d'études réalisées chez l'homme et évaluées pour les incidents survenant chez le consommateur après la vente. Ainsi, l'étiquetage GRAS devrait être obtenu en fonction de l'utilisation du probiotique et ne pas être donné à tous les probiotiques surtout si ceux-ci sont connus pour induire des effets préjudiciables chez les patients immunodéprimés par exemple. De sorte que les effets négatifs des probiotiques ne l'emportent pas sur les avantages, des examens plus approfondis doivent être effectués sur l'évaluation de leur sécurité et le rôle qu'ils tiennent dans les infections. (40)

III-5-b Autres effets indésirables : métaboliques et immunologiques

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans de nombreuses **activités métaboliques**, notamment la digestion complexe des hydrates de carbone, le métabolisme des lipides et l'homéostasie du glucose. Il y a donc un risque d'effets métaboliques néfastes si l'utilisation des probiotiques vient manipuler le microbiote même si cette manipulation reste temporaire. Mais à ce jour, la probabilité d'avoir des effets indésirables métaboliques significatifs reste faible. (42)

Le microbiote intestinal est important pour stimuler le **développement immunitaire** normal, en particulier le développement du tissu lymphoïde de l'intestin. La présence du microbiote intestinal est nécessaire pour de nombreuses fonctions immunitaires, y compris la production d'anticorps, la tolérance aux antigènes alimentaires et la formation de centres germinatifs dans les follicules lymphoïdes. Toute manipulation du microbiote par les probiotiques peut avoir des effets immunomodulateurs importants. L'effet à long terme de ces manipulations sur l'hôte est difficile à prédire mais pour le moment il y a très peu d'études qui soutiennent l'hypothèse que les probiotiques puissent provoquer un développement immunitaire défavorable. (42)

III-6 Prébiotiques, symbiotiques et œstrogènes

III-6-a Les prébiotiques et symbiotiques

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires que l'on ne peut digérer mais qui peuvent entrer en fermentation et ainsi affecter l'hôte de façon bénéfique. Ce sont des composés oligosaccharidiques qui ressemblent au glycogène de par leur structure chimiquement proche et qui vont enrichir le mucus vaginal déjà très riche en oligosaccharides. Ce sont des substrats sélectifs qui favorisent la croissance des bactéries que l'on souhaite multiplier, ils vont donc nourrir de manière sélective les bactéries commensales et ainsi stimuler leur croissance au détriment des bactéries pathogènes. Exemple dans la vaginose bactérienne, ils vont favoriser la croissance des lactobacilles susceptibles de reconstituer un écosystème sain. (16)

On retrouve les prébiotiques dans l'alimentation comme dans les biscuits, céréales, chocolat, pâte à tartiner. Les prébiotiques les plus communs sont l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactose.(40)

Les acidifiants tels que l'acide lactique ou l'acide ascorbique font partie des prébiotiques. Ils vont être administrés localement dans la prévention des récives d'infections vaginales mais leur action sur le long terme n'est pas démontrée pour le moment. Ils exercent un effet bénéfique sur la flore lactobacillaire et la plupart des femmes s'en servent quand elles ressentent les premiers symptômes de la vaginose bactérienne comme une odeur nauséabonde caractéristique.(16)

Les symbiotiques sont un mélange de prébiotiques et probiotiques dont le but est de favoriser la survie et l'activité de bactéries à activité probiotique, principalement les lactobacilles et les bifidobactéries. Ils exercent à la fois un effet pro et prébiotique. (5)

III-6-b Les œstrogènes

Les œstrogènes locaux peuvent être utilisés dans la vaginose bactérienne car, comme nous l'avons vu précédemment, la flore lactobacillaire est dépendante de l'imprégnation hormonale vaginale. L'œstrogène augmente l'activité épithéliale vaginale qui va déposer du glycogène sur les cellules superficielles. Le glycogène est métabolisé par les lactobacilles en acide lactique entraînant une acidité vaginale ($\text{pH} < 4,5$). Cette acidité est importante pour contrôler la prolifération des bactéries associées à la vaginose bactérienne.

Une étude de Wilson *et al.* en 2007 vient soutenir cette théorie en présentant les résultats ci-dessous :

- lorsque les niveaux d'œstradiol sont bas comme en début de cycle menstruel chez la femme ou en début de grossesse, on observe une augmentation de VB, tandis que lorsqu'ils augmentent au cours du cycle ou pendant la grossesse, on observe une rémission spontanée des VB,
- de même chez les femmes ménopausées ou péri-ménopausées qui ont des taux faibles d'œstrogènes et des taux élevés de VB contrairement aux femmes sous traitement hormonal substitutif qui ont d'avantages de lactobacilles vaginaux et moins de VB,
- chez les femmes sous pilule contraceptive (enrichie en œstrogène) on a une diminution du risque de développer une VB contrairement aux femmes sans contraception. (44)

III-7 Intérêt des probiotiques dans la prise en charge de la vaginose bactérienne

Lors d'un épisode de VB isolé, le traitement conventionnel consiste à la prise d'un antibiotique durant 7 jours. Les résultats cliniques démontrent un taux de guérison raisonnable immédiatement après le traitement de 70 à 80%. L'antibiotique va agir contre les bactéries anaérobies de la VB mais n'aura aucun effet sur la déplétion en lactobacilles retrouvée chez les femmes atteintes de VB. Le taux de récurrence est de 33% trois mois après l'arrêt de l'antibiotique et de 49 à 66% un an après l'arrêt. Ce taux important de récurrence est dû à la grande diversité bactérienne et à la présence de biofilms de bactéries retrouvés dans le vagin de femmes atteintes de VB.(22)

Chez les femmes récidivantes, les recommandations préconisent une prise d'antibiotique en cures répétitives (exemple du métronidazole local deux fois par semaine pendant 3 à 6 mois) ce qui va diminuer le nombre de récurrence pendant le traitement. En revanche, une patiente sur deux va connaître des récurrences dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement (16) sans compter les effets secondaires et inconvénients désagréables de ce traitement comme la destruction des lactobacilles et le risque de surinfections par des micro-organismes pathogènes. De plus, les agents pathogènes vaginaux, en particulier *G. vaginalis* et les bactéries anaérobies présentent une résistance accrue aux antibiotiques. (45)

Les options thérapeutiques consistant à restaurer la flore vaginale sont de plus en plus utilisées devant les résultats décevants obtenus avec les antibiotiques. D'après C. Neut, la restauration de la flore lactobacillaire est indispensable pour que son équilibre reprenne et pour éviter les rechutes face aux traitements conventionnels. (9) Le potentiel des probiotiques pour améliorer le taux de guérison obtenu avec les antibiotiques est très attrayant. Des essais cliniques ont été menés dans le but d'évaluer l'efficacité de l'intervention probiotique dans le **traitement** de la VB. D'autres études cliniques vont s'intéresser à l'efficacité des probiotiques quand ils sont pris dans la **prévention** de la VB chez des femmes récidivantes.

III-7-a Etudes sur les probiotiques dans le **traitement** de la VB

➤ Probiotiques associés aux antibiotiques

Ces études sont toutes réalisées sur des femmes atteintes de VB, le but est de découvrir si le fait d'ajouter un probiotique au traitement traditionnel de la VB permet d'augmenter le taux de guérison.

L'étude de Martinez *et al.* (46) est réalisée en double aveugle contre placebo. Malgré son petit effectif, les résultats sont significatifs : les probiotiques oraux pendant 1 mois permettent d'augmenter l'efficacité d'un traitement traditionnel de 37,5%.

L'étude de Petricevic *et al.* (47) est similaire à l'étude précédente mais son effectif est plus grand (171 patientes), la prise de probiotique est beaucoup plus courte (7 jours) et la voie d'administration change (voie vaginale) mais les résultats aboutissent à la même conclusion : les probiotiques vaginaux augmentent l'efficacité d'un traitement par antibiotique de 48%.

L'étude de Anukam *et al.* (48) est réalisée avec les même probiotiques oraux que celle de Martinez *et al.*, l'effectif est plus important et l'antibiotique utilisé n'est pas le même. Une prise de probiotique durant 1 mois augmente l'efficacité des antibiotiques de 48%.

Etude	Souches	Description	Plan de prise	Résultats
Martinez et al., 2009 (46)	<i>Lb. rhamnosus</i> GR-1 et <i>Lb. reuteri</i> RC-14 en capsules orales	64 patientes atteintes de VB réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 32 patientes - groupe placebo de 32 patientes	Toutes les femmes reçoivent 2g de tinidazole en dose unique orale supplémentée soit avec 2 capsules de placebo ou 2 capsules de probiotiques tous les matins pendant 1 mois.	Au bout d'1 mois de traitement : - 87,5% de femmes guéries dans le groupe probiotique - 50% de femmes guéries dans le groupe placebo
Petricevic et al., 2008 (47)	<i>Lb. casei</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> , en capsule vaginale	171 patientes atteintes de VB réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 83 patientes - groupe témoin de 88 patientes	Toutes les femmes reçoivent 2300mg de clindamycine pendant 7 jours suivi d'une capsule vaginale de probiotique ou placebo pendant 7 jours	A la suite du traitement : - 83% de femmes guéries dans le groupe probiotique - 35% de femmes guéries dans le groupe placebo
Anukam et al., Mars 2006 (48)	<i>Lb. rhamnosus</i> GR-1 et <i>Lb. reuteri</i> RC-14 en capsules orales	120 patientes atteintes de VB réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 60 patientes - groupe placebo de 60 patientes	Toutes les femmes reçoivent 500mg de métronidazole orale 2 fois par jour de J1 à J7 suivi d'une capsule de probiotique ou placebo deux fois par jour de J1 à J30.	A J30 : - 88% de femmes guéries dans le groupe probiotique - 40% de femmes guéries dans le groupe placebo

Tableau 16 : Les probiotiques dans le traitement de la VB d'après les études de Martinez *et al.* (46), Petricevic *et al.* (47) et Anukam *et al.* (48)

Malgré les quelques limites de ces études, les résultats montrent que les probiotiques ont leur place dans la stratégie thérapeutique de la VB. En effet, chez les femmes atteintes de VB, les probiotiques oraux ou vaginaux augmentent de 37 à 48% le taux de guérison obtenu avec un traitement traditionnel par antibiotique. La restauration de la flore vaginale par les probiotiques est donc très utile en association avec le traitement antibiotique chez les patientes atteintes de vaginose bactérienne.

III-7-b Etudes sur les probiotiques dans le **traitement et la prévention** de la VB

Les études de ce chapitre vont être axées sur la place des probiotiques dans le traitement et la prévention de la VB. Les femmes choisies sont atteintes de VB et vont être traitées soit par probiotiques seuls ou par une association antibiotique-probiotique. La durée des études étant supérieure aux études précédentes, cela nous permet de voir si des récives apparaissent suite au traitement instauré.

➤ Probiotiques seuls

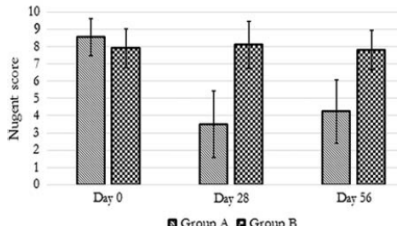
Etude	Souches	Description	Plan de prise	Résultats												
Vicariotto et al., 2014 (45)	<i>Lb. fermentum</i> LF15 et <i>Lb. plantarum</i> LP01 en comprimés vaginaux à libération lente	35 patientes atteintes de VB réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 24 femmes - groupe placebo de 11 femmes	Chaque femme reçoit 1 comprimé vaginal par jour pendant 7 jours puis 1 comprimé vaginal tous les 3 jours pendant 3 semaines puis 1 comprimé vaginal par semaine pendant 1 mois. Les comprimés vaginaux sont des probiotiques pour le groupe probiotique et des placebos pour le groupe placebo.	Sur ce graphique, Groupe A correspond au groupe probiotique et Groupe B au groupe placebo. Le score de Nugent est l'outil de diagnostic de la VB, s'il est compris entre 7 et 10 c'est évocateur d'une VB.  <table><caption>Nugent scores data</caption><thead><tr><th>Day</th><th>Group A (Probiotic)</th><th>Group B (Placebo)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Day 0</td><td>~8.5</td><td>~8.5</td></tr><tr><td>Day 28</td><td>~3.5</td><td>~8.0</td></tr><tr><td>Day 56</td><td>~4.5</td><td>~7.5</td></tr></tbody></table> Après 28 jours de traitement : - 91,7% de patientes guéries (score<7) dans le groupe probiotique Après 56 jours de traitement : - 83,3% de patientes sans récurrence (score<7) dans le groupe probiotique	Day	Group A (Probiotic)	Group B (Placebo)	Day 0	~8.5	~8.5	Day 28	~3.5	~8.0	Day 56	~4.5	~7.5
Day	Group A (Probiotic)	Group B (Placebo)														
Day 0	~8.5	~8.5														
Day 28	~3.5	~8.0														
Day 56	~4.5	~7.5														
Vujic et al., 2013 (22)	<i>Lb. rhamnosus</i> GR-1, <i>Lb. reuteri</i> RC-14 en capsules orales	544 patientes atteintes de VB réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 395 femmes - groupe placebo de 149 femmes	Chaque femme reçoit 2 capsules orales de probiotique ou de placebo en fonction de son groupe pendant 6 semaines	Après 6 semaines de traitement : - 61,5% de patientes guéries dans le groupe probiotique - 26,9% de patientes guéries dans le groupe placebo. Après 12 semaines : - 51,1% de patientes sans récurrence dans le groupe probiotique - 20,8% de patientes sans récurrence dans le groupe placebo												

Tableau 17 : Les probiotiques utilisés seuls dans le traitement et la prévention de la VB d'après les études de Vicariotto et al. (45) et Vujic et al. (22)

L'étude de Vicariotto *et al.* (45) est réalisée en double aveugle et contre placebo. La prise de probiotiques vaginaux se fait durant 2 mois. Les résultats de cette étude montrent que 91,7% de patientes sont guéries (Nugent < 7) au bout d'un mois de traitement probiotique et 83,3% de patientes restent sans récurrence à l'issue des 2 mois de traitement. Ces résultats ne sont pas significatifs car on obtient également de très bons résultats avec un traitement antibiotique en seulement 7 jours (70 à 80% d'efficacité). De plus, parmi les 91,7% de patientes guéries (Nugent < 7), 33,3% de femmes avaient un score de Nugent compris entre 4 et 6 révélateurs d'une flore vaginale altérée avec une déplétion en lactobacilles. Les résultats de l'étude apparaissent immédiatement à la fin du traitement (2 mois), l'effectif est petit et la répartition est inégale entre les deux groupes de l'étude.

L'étude de Vujic *et al.* (22) est réalisée à grande échelle (544 patientes) et la prise des probiotiques oraux se déroulent durant 6 semaines. Une efficacité de 61% à l'issue de 6 semaines de traitement est visible après le traitement par probiotique, ce qui est mieux que le groupe placebo mais les antibiotiques en seulement 7 jours offrent une meilleure efficacité (70 à 80%). En ce qui concerne la prévention des récurrences, 6 semaines après l'arrêt du traitement la moitié du groupe probiotique a récidivé, ce qui est mieux que le groupe placebo mais moins bien qu'avec un antibiotique (33% de récurrence 3 mois après arrêt des antibiotiques).

Ces études ne semblent pas suffisantes pour affirmer que les probiotiques utilisés seuls ont un rôle dans le traitement et la prévention de la VB. En effet, les résultats sont contrastés, ils vont varier en fonction de la voie d'administration, des souches testées. Ils montrent un taux de guérison correct par rapport au placebo mais insuffisant si nous comparons aux antibiotiques qui restent plus efficace dans le traitement d'un épisode de VB isolé. Ces études étaient mal conduites et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour prouver que les probiotiques seuls ont un intérêt dans le traitement et la prévention de la VB.

➤ Probiotiques associés aux antibiotiques

Etude	Souches	Description	Plan de prise	Résultats
Larsson et al., 2008 (49)	<i>Lb. gasseri</i> EB01-DSM 14869, <i>Lb. rhamnosus</i> PB01-DSM 14870 en capsules vaginales	100 patientes atteintes de VB réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 50 femmes - groupe témoin de 50 femmes	Toutes les femmes reçoivent une cure de 7 jours de clindamycine en crème vaginale. Puis les femmes du groupe probiotique prennent une cure d'1 capsule vaginale de probiotiques pendant 10 jours renouvelée après chacune des 3 prochaines menstruations. Le groupe témoin procèdera au même plan de prise mais les capsules vaginales sont des placébos.	Après 1 mois de traitement : - 78% de femmes guéries dans le groupe témoin - 77% de femmes guéries dans le groupe probiotique Au bout de 6 mois: - 64,9% de femmes guéries dans le groupe probiotique - 46,2% de femmes guéries dans le groupe témoin

Tableau 18 : Les probiotiques associés aux antibiotiques dans le traitement et la prévention de la VB d'après l'étude de Larsson et al. (49)

L'étude de Larsson et al. (49) est réalisée à l'aveugle et contrôlée par placebo. Le traitement consiste à l'administration d'antibiotiques suivis de probiotiques vaginaux durant 4 mois. Les résultats apparaissent à l'issue du 1^{er} mois de traitement, ils ne montrent pas de différence entre le groupe probiotique et le groupe témoin ainsi les probiotiques n'améliorent pas l'efficacité du traitement de la VB dans cette étude. Pour les femmes totalement guéries, le traitement par probiotique durant 3 cycles menstruels rallongent de manière significative le temps de rechute c'est à dire que d'avantage de femmes restent indemnes à la fin du suivi de 6 mois. Le taux de guérison s'est amélioré au 6^{ème} mois passant de 46% à 65%, soit une différence de près de 20% entre le groupe ayant eu l'association probiotique-antibiotique et le groupe antibiotique seul.

Cette étude est la preuve que l'ajout du probiotique au traitement conventionnel n'améliore pas forcément la guérison par rapport à l'antibiotique seul cependant le risque de récurrence est considérablement diminué grâce au probiotique.

III-7-c Etudes sur les probiotiques dans la **prévention** de la VB

Les études de ce chapitre sont réalisées sur des femmes asymptomatiques avec des antécédents de récurrences de VB. Le but est de voir si la prise de probiotique en prévention permet de faire diminuer le taux de rechute de VB.

Etude	Souches	Description	Plan de prise	Résultats
Bohbot et al., 2017 (17)	<i>Lb. crispatus</i> IP 174178 en capsules vaginales appelées Physioflore®	78 patientes avec antécédents de VB récurrentes. Pour s'assurer que les patientes soient asymptomatiques en début d'étude, elles vont prendre 500mg de métronidazole per os deux fois par jour pendant 7 jours	Les patientes vont être divisées en 2 groupes. Elles vont recevoir 1 capsule vaginale de probiotique ou placebo par jours pendant 14 jours durant 4 cycles menstruelles	Après 4 mois : - 80% de femmes sans récurrence dans le groupe probiotique - 60% de femmes sans récurrence dans le groupe placebo. De plus, la 1 ^{ère} récurrence de VB est survenue environ 1 mois + tard dans le groupe probiotique que dans le groupe placebo
Ya et al., 2010 (50)	<i>Lb. rhamnosus</i> , <i>Lb. acidophilus</i> et <i>St. thermophilus</i> en capsules vaginales	120 patientes avec antécédents de VB récurrentes réparties en 2 groupes : - groupe probiotique de 58 femmes - groupe placebo de 62 femmes	Les patientes vont recevoir 1 capsule vaginale pendant 7 jours, puis rien pendant 7 jours puis à nouveau 1 capsule vaginale pendant 7 jours. Les capsules vaginales contiennent des probiotiques pour le groupe probiotique ou du placebo pour le groupe placebo.	Durant 2 mois : - 84,2% de femmes sans récurrence dans le groupe probiotique - 55% de femmes sans récurrence dans le groupe placebo. De 2 mois à 11 mois : - 89,4% de femmes sans récurrence dans le groupe probiotique - 72,3% de femmes sans récurrence dans le groupe placebo

Tableau 19 : Les probiotiques dans la prévention de la VB d'après les études de Bohbot *et al.* (17) et de Ya *et al.* (50)

L'étude de Bohbot *et al.* (17) est réalisée à double aveugle, contrôlée par placebo. Les femmes asymptomatiques reçoivent un traitement antibiotique avant le début de l'étude pour s'assurer qu'elle ne soit pas atteinte d'un épisode de VB. Puis elles vont être traitées par des probiotiques vaginaux durant 4 mois. A l'issue du traitement les résultats sont encourageants car les femmes sous probiotique diminuent leur taux de rechute de 20% par rapport au groupe placebo et le délai avant la 1^{ère} rechute est plus long de 1 mois. Mais les résultats obtenus avec les antibiotiques seuls par cure de 3 à 6 mois sont également très bons durant le traitement. Cette étude n'est donc pas significative car les résultats apparaissent immédiatement à la suite du traitement, il aurait été intéressant d'étudier le nombre de récurrences 3 mois après le traitement et de le comparer avec les 50% de récurrence obtenus 3 mois après un traitement par antibiotique. Dans cette étude, on préférera la cure de probiotique non pas pour sa meilleure efficacité dans la prévention des rechutes mais pour son absence d'effet secondaire contrairement aux cures d'antibiotiques sur le long terme.

L'étude de Ya *et al.* (50) va observer le taux de rechute sur une durée bien supérieure à l'étude précédente. En effet, les patientes prennent une cure de probiotique de 21 jours et l'étude va s'intéresser aux récurrences de VB jusqu'à 11 mois après la fin du traitement. Les résultats indiquent un taux de récurrence de 55% avec le placebo au bout de 2 mois, ce qui est équivalent au 50% de récurrence retrouvées 3 mois après un traitement par antibiotique. En ce qui concerne les probiotiques, les résultats sont nettement plus satisfaisants, en effet seulement 16% de récurrence dans les 2 mois et 11% de récurrence sur les 11 mois de l'étude. Les probiotiques en cure préventive chez les femmes avec des antécédents de VB réduisent de 29% le taux de rechute retrouvé avec une cure préventive d'antibiotique ou de placebo.

La prophylaxie probiotique est bien tolérée et réduit les récurrences de VB chez les femmes avec des antécédents. Les résultats des études sont très encourageants et les probiotiques seuls en cure de quelques semaines à quelques mois peuvent être administrés en préventif chez des femmes ayant des récurrences de VB plusieurs fois par an afin d'espacer dans le temps et diminuer les récurrences de VB.

III-8 intérêt des probiotiques dans la prise en charge de la candidose vulvo-vaginale

La candidose vulvo-vaginale non compliquée est traitée avec succès dans 90% des cas. Le traitement consiste le plus souvent à une prise d'antifongique oral de courte durée ou par la prise d'antifongiques locaux pendant un à sept jours.

La question des probiotiques dans la prise en charge de la candidose vulvo-vaginale s'est posée lorsque l'émergence de récurrences de CVV est apparue. En effet, le traitement conventionnel de la CVV récidivante n'apporte pas aujourd'hui une protection suffisante pour éviter la survenue de récurrences post-traitement et entraîne sur le long cours des effets secondaires préjudiciables pour les femmes concernées.

Le traitement conventionnel de la CVVR consiste en une dose de 150mg de fluconazole une fois par semaine pendant 6 mois, cette stratégie est un succès car 91% des femmes demeurent asymptomatiques durant les 6 mois de traitement mais deux problèmes se posent :

- Le premier est qu'il s'agit d'un traitement suppressif qui freine la croissance mais n'assure pas l'éradication de la levure. Ainsi, 57% des patientes connaissent une ou plusieurs récurrences dans le mois suivant l'arrêt du traitement et 60 à 70% des femmes rechutent dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement. (39)
- Le second problème concerne les effets secondaires d'un traitement par azolés. Ils peuvent entraîner des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements) qui ne sont pas toujours préoccupants mais peuvent conduire à une diminution de l'observance du patient et à un échec thérapeutique. L'effet secondaire le plus grave est l'hépatotoxicité des azolés surtout lorsqu'ils sont utilisés sur le long terme comme c'est le cas dans la CVVR où la stratégie thérapeutique recommande une ou plusieurs cures de 6 mois. Les azolés entraînent également un risque d'interactions médicamenteuses car ce sont des inhibiteurs du CYP 450 qui peuvent provoquer le surdosage d'autres médicaments pris durant la même période par le patient, c'est une problématique chez les patients polymédicamentés. (36)

Face à ces différentes problématiques, la recherche s'intéresse de plus en plus à l'utilité des probiotiques pour venir en aide aux femmes atteintes de CVV en publiant plusieurs études dont certaines vont être référencées dans cette thèse.

Un article de revue réalisé par Falagas *et al.* (51) référence toutes les études sur les probiotiques dans le traitement et la prévention de la candidose vulvo-vaginale avant 2006. Les résultats de ces études sont contrastés :

- certains soutiennent l'efficacité des lactobacilles administrés par voie orale ou vaginale pour prévenir la colonisation et l'infection vaginale par *C. albicans*, exemple avec l'étude de Reid *et al.* en 2003 qui trouve une augmentation des lactobacilles et une diminution des *C.albicans* dans le groupe probiotique par rapport au groupe placebo, (52)
- tandis qu'un petit nombre d'essais cliniques ne corroborent pas ces résultats, exemple avec l'étude de Pirodda *et al.* en 2004 qui trouve 87% de femmes guéries dans le groupe placebo contre 76% dans le groupe probiotique (53)

Néanmoins, la plupart de ces essais cliniques avaient des problèmes méthodologiques tels qu'une petite taille d'échantillon, aucun groupe témoin, ou incluaient des femmes dont les CVV récidivantes n'étaient pas confirmées. Les auteurs de ces articles n'ont pas pu tirer de conclusions définitives.

Cette thèse s'intéresse volontairement aux études réalisées après 2006 et répertorie les plus pertinentes pour notre sujet. Ainsi, il convient de distinguer deux types d'études :

- celles s'intéressant à la place des probiotiques lorsqu'ils sont utilisés dans le **traitement** de femmes atteintes de CVV
- celles s'intéressant à la place des probiotiques lorsqu'ils sont utilisés chez des femmes asymptomatiques avec des antécédents de CVV récidivantes en **prévention** des récurrences

III-8-a Etudes sur les probiotiques dans le traitement de la CVV

➤ Probiotiques seuls

Etude	Souches	Description	Plan de prise	Résultats
Vicariotto et al., 2012 (31)	<i>Lb. fermentum</i> LF10 et <i>Lb. acidophilus</i> LA02 en comprimés vaginaux effervescents à libération lente	30 patientes atteintes de CVV vont être traitées uniquement par les probiotiques	1 comprimé par jour pendant 7 jours puis 1 comprimé tous les 3 jours pendant 3 semaines puis 1 comprimé par semaine	Au bout de 2 mois : 88,5% de patientes asymptomatiques

Tableau 20 : Les probiotiques utilisés seuls dans le traitement de la CVV d'après l'étude de Vicariotto et al. (31)

Les résultats de cette étude de Vicariotto et al. (31) sur les probiotiques seuls (88,5% d'efficacité) sont similaires à ceux retrouvés avec les antifongiques seuls (90% d'efficacité) dans le traitement d'un épisode isolé de CVV simple.

Les femmes de cette étude ont reçu des probiotiques durant 2 mois, ce qui est plus contraignant qu'un traitement par antifongique d'une semaine. De plus, une prise ponctuelle d'antifongiques n'entraîne pas d'effet secondaire notable comme c'est le cas avec les antifongiques sur le long cours (6 mois et plus). Ainsi cette étude nous montre que l'intérêt de choisir les probiotiques seuls dans le traitement de la CVV non compliquée est très limité.

Les études qui utilisent des probiotiques seuls dans le traitement de la CVV sont peu nombreuses et souvent mal conduites comme c'est le cas avec cette étude de Vicariotto et al. (31), il aurait été intéressant de suivre l'évolution sur plusieurs mois et de voir le taux de femmes récidivantes suite à ce traitement par probiotiques seuls et de le comparer avec des femmes ayant reçues un antifongique seul par exemple. En effet, 40 à 50% des femmes ayant vécu un premier épisode de candidose totalement guéri présentent au moins une récurrence de la maladie. Il serait donc intéressant de conduire d'autres études avec un effectif de femmes plus important, des études cas-témoins et surtout des études qui suivent les femmes sur une durée plus importante. Nous ne pouvons pas aujourd'hui tirer de conclusion définitive sur l'intérêt des probiotiques utilisés seuls dans le traitement de la CVV simple.

➤ Probiotiques associés aux antifongiques

Etude	Souches	Description	Plan de prise	Résultats
Martinez et al., 2009 (54)	<i>Lb. rhamnosus</i> GR-1 et <i>Lb. reuteri</i> RC-14 en capsules orales	55 patientes atteintes de CVV séparées en 2 groupes : - groupe témoin de 26 femmes - groupe probiotique de 29 femmes	A J1, toutes les patientes reçoivent 150mg de fluconazole oral. Puis pendant 1 mois, deux capsules orales par jour de probiotiques pour le groupe probiotique et de placebo pour le groupe témoin.	Après 1 mois de traitement : - 89,7% de patientes guéries dans le groupe probiotiques - 61,5% de patientes guéries dans le groupe témoin
Kovachev et al., 2015 (55)	<i>Lb. acidophilus</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> , <i>St. thermophilus</i> et <i>Lb. delbrueckii</i> en doses vaginales	436 patientes atteintes de CVV séparées en 2 groupes : - groupe témoin de 207 femmes - groupe probiotique de 209 femmes	A J1, toutes les patientes reçoivent : 150mg de fluconazole oral et 600mg de fenticonazole en globule vaginal. A J5, le groupe probiotique reçoit 10 doses vaginales de probiotiques.	Au bout de 35 jours : - 95,2% de patientes guéries dans le groupe probiotique - 63,3% des patientes guéries dans le groupe témoin
Palacios et al., 2016 (56)	<i>Lb. plantarum</i> l1001 en comprimé vaginal	55 patientes atteintes de CVV séparées en 2 groupes : - groupe témoin de 22 femmes - groupe probiotique de 33 femmes	Toutes les femmes reçoivent 500mg de clotrimazole en comprimé vaginal puis le groupe probiotique uniquement reçoit un comprimé de probiotique trois fois par semaine pendant 2 mois	Au cours des 3 mois de l'étude : - 67,8% de patientes sans récurrence dans le groupe probiotique - 41,2% de patientes sans récurrence dans le groupe témoin

Tableau 21 : Les probiotiques associés aux antifongiques dans le traitement de la CVV d'après les études de Martinez *et al.* (54), de Kovachev *et al.* (55) et de Palacios *et al.* (56)

Le traitement conventionnel de la CVV simple consiste le plus souvent en une prise d'antifongique oral de courte durée ou par la prise d'antifongiques locaux pendant un à sept jours. 90% des femmes seront guéries à la fin du traitement mais 40 à 50% des femmes vivront un second épisode de candidose à la suite de ce traitement.

Ces trois études sont effectuées sur des femmes atteintes de CVV simple. Ce sont des études cas-témoin c'est à dire que pour chaque étude, un groupe de femme sera traité de manière conventionnelle avec des antifongiques seuls et un groupe de femmes sera traité par l'association antifongiques-probiotiques. Le but de ces études est de voir si le fait d'ajouter des probiotiques au traitement antifongique a un intérêt dans le traitement de la CVV simple.

L'étude de Martinez *et al.* (54) est réalisée en double aveugle. Les résultats de cette étude sont encourageants, les probiotiques améliorent de 28% l'efficacité de l'antifongique dans le traitement de la CVV.

L'étude de Kovachev *et al.* (55) est réalisée sur 436 femmes, ce qui représente un grand échantillon très représentatif de la population. Les auteurs de l'étude choisissent volontairement de prescrire deux antifongiques, à la fois le fluconazole qui entraîne 90% d'efficacité et le fenticonazole pour traiter les 10% de femmes résistantes au fluconazole. Les résultats de l'étude montrent une augmentation d'efficacité de l'association antifongiques-probiotiques de 31,9% par rapport au groupe avec les antifongiques seuls.

Ces deux études s'accordent sur le fait que les probiotiques augmentent l'efficacité d'un traitement antifongique de 30% en moyenne dans le traitement de la CVV simple. Une association probiotique-antifongique est donc très intéressante. Malheureusement, la durée d'observation de ces deux études n'excède pas 1 mois, il aurait été intéressant de suivre les femmes plus longtemps afin de détecter les récurrences dans les groupes avec ou sans probiotique.

L'étude de Palacios *et al.* (56) a pour but d'observer les récurrences. En effet, durant les 3 mois de l'étude, les auteurs vont répertorier les cas de récurrences. Ils trouvent 67,8% de patientes sans récurrence dans le groupe antifongique-probiotique contre seulement 41,2% dans le groupe antifongique seul. Soit une diminution des récurrences de 26% grâce à l'ajout du probiotique.

Bien que ces trois études possèdent quelques limites (petit échantillon, pas de double-aveugle), elles soutiennent l'idée que l'association probiotique-antifongique est une association bénéfique dans le traitement de femmes atteintes de CVV simple. En effet les probiotiques vont augmenter l'efficacité de l'antifongique mais aussi limiter les récurrences.

Le pharmacien pourra ainsi proposer une cure de probiotiques à des patientes atteintes de CVV en association avec un traitement antifongique de manière à augmenter l'efficacité de l'antifongique et prévenir les récurrences. Malgré le peu d'étude concernant les probiotiques dans le traitement de la CVV, ils peuvent être tout de même utilisés à cette fin de manière empirique car leurs effets secondaires sont très rares mais il est préférable de les associer aux antifongiques.

III-8-b Etudes sur les probiotiques dans la prévention de la CVV

La CVV récidivante fait partie des CVV compliquées entraînant chez la femme au moins 4 épisodes de candidose par an. Cette maladie omniprésente dans la vie de ces femmes n'entraîne pas de graves complications mais plutôt une dégradation de l'image de soi avec de la honte, des répercussions sur la vie sexuelle et la sensation d'être malade en permanence. Le traitement conventionnel proposé consiste en des cures d'antifongiques de 6 mois à répéter lors d'apparition de récurrences. Les antifongiques au long cours entraînent un risque d'hépatotoxicité et des récurrences fréquentes qui apparaissent à l'arrêt de la cure de 6 mois (57% de récurrences 1 mois après et 60 à 70% de récurrences dans les 2 mois après).

Le but de ces deux études est de prouver que les probiotiques peuvent faire diminuer ce taux de récurrence chez les femmes atteintes de CVVR. Ainsi les femmes choisies sont asymptomatiques au début de l'étude avec des antécédents de CVVR.

Etude	Probiotiques	Description	Plan de prise	Résultats
Murina et al., 2014 (33)	<i>Lb. fermentum</i> LF10 et <i>Lb. acidophilus</i> LA02 en comprimés vaginaux effervescents à libération lente	58 patientes asymptomatiques diagnostiquées avec une CVVR ayant reçu une semaine avant le début de l'étude 200mg de fluconazole oral pendant 3 jours	1 comprimé vaginal tous les 2 jours pendant 10 jours puis 1 comprimé vaginal chaque semaine pendant 10 semaines	72,4% des femmes n'ont présenté aucune récurrence au cours des 7 mois
AM Kern et al., 2012 (39)	<i>Lb. casei</i> , <i>Lb. rhamnosus</i> , <i>Lb. döderleini</i> en gélules vaginales appelées Gynophilus®	409 patientes asymptomatiques diagnostiquées avec une CVVR : 288 vont être traitées par les probiotiques et 121 non traitées	1 gélule matin et soir pendant 7 jours puis 1 gélule le soir pendant 14 jours	Non traitées (n = 121) p < 0,0001 Au moins 1 récurrence 71,1 % Sans récurrence 28,9 % 1,36 ± 1,30 récurrences au cours des 6 derniers mois Gynophilus® (n = 288) Au moins 1 récurrence 43,4 % Sans récurrence 56,6 % p = 0,0005 0,86 ± 1,31 récurrences au cours des 6 derniers mois

Tableau 22 : Les probiotiques dans la prévention de la CVV d'après les études de Murina et al. (33) et de AM Kern et al. (39)

Murina *et al.* (33) prescrivent aux patientes 200mg de fluconazole oral une semaine avant le début de l'étude pour s'assurer qu'elles soient asymptomatiques au début de l'essai clinique puis les probiotiques sont pris par les patientes pendant 2 mois et demi.

Les résultats de l'étude sont très encourageants. En effet, tout au long des 7 mois de l'étude, seulement 27,6% des femmes font des récurrences grâce à une cure de probiotique de 2 mois et demi. Ce taux est moitié moins important que celui trouvé avec les antifongiques en cure de 6 mois (60 à 70%).

L'étude de AM Kern *et al.* (39) est réalisée à grande échelle. En effet, 409 patientes vont être réparties en 2 groupes, certaines recevront les probiotiques (groupe Gynophilus), d'autres ne recevront rien (groupe non traité). Le résultat est émis à l'issue de 6 mois d'observation, 71% des femmes vont récidiver dans le groupe non traité, ce qui est comparable aux 70% de récidivantes à l'issue d'une cure de 6 mois d'antifongiques. En ce qui concerne le groupe Gynophilus®, les résultats sont meilleurs, en effet seulement 43,4% des patientes vont connaître des récurrences.

Malgré les limites que peuvent connaître ces deux études (pas de double aveugle, ni de contrôle placebo, petit échantillon, conflits d'intérêts), les résultats sont nettement positifs en faveur de l'utilisation d'un probiotique pour prévenir les récurrences de CVVR. En effet, lorsqu'on compare avec des patientes non traitées ou traitées avec des cures d'antifongiques, la diminution des récurrences grâce à une cure de probiotique est de l'ordre de 27% à 42%. Les probiotiques sont donc très efficaces dans la prévention des récurrences chez les femmes avec des antécédents de CVVR.

Il convient tout de même de souligner que les différentes souches probiotiques ont des propriétés et des effets différents sur *C. albicans* ; Ainsi les résultats des études testant une souche ne doivent pas être extrapolés à d'autres souches. Par conséquent, il est compliqué de tirer des conclusions fiables des études existantes.

Dans la mesure où il n'existe actuellement pas de traitement efficace pour guérir une CVVR, les probiotiques sont des traitements prometteurs pour les patientes qui souhaitent s'orienter vers des méthodes thérapeutiques alternatives et mieux tolérées sur le long cours. Les probiotiques peuvent aussi être proposés aux patientes en cas d'effets indésirables ou de contre-indications aux antifongiques.

Exemple de situations :

- femmes ne tolérant pas les cures répétées d'ovules azolés
- femmes présentant des nausées et vomissements avec le fluconazole oral
- femmes avec des problèmes hépatiques préexistants ne pouvant supporter l'hépatotoxicité du fluconazole au long cours
- femmes sous traitement anticoagulant AVK qui auront la contrainte de contrôler plus fréquemment l'INR car il y a un risque hémorragique y compris avec un azolé local
- femmes ayant des traitements contre-indiqués avec l'azolé : cisapride (anti reflux gastrique), terféndine et astémizole (anti-histaminiques), pimozide (antipsychotique), quinidine (anti-arythmique), erythromycine (antibiotique)

III-9 Quelques spécialités disponibles à l'officine

➤ **Intima candida® (57) : Association probiotiques et prébiotiques**



Principes Actifs

- ⇒ *Lb. fermentum* LF08
- ⇒ *Lb. acidophilus* LA02
- ⇒ Fructo oligo-saccharides
- ⇒ Arabinogalactane
- ⇒ Gomme de Tara

Indications

- ⇒ Traitement des candidoses vulvo-vaginales
- ⇒ En accompagnement et en relais des traitements antifongiques
- ⇒ Prévention des récurrences d'infections vaginales
- ⇒ Inconforts et sécheresses vaginales causées par candida

Posologie

- ⇒ CVV : 1 tablette vaginale le soir pendant 5 jours puis 1 tablette tous les 3 jours
- ⇒ CVVR : 1 tablette vaginale le soir tous les 2 jours pendant 10 jours puis 1 tablette par semaine

Ne pas ingérer

➤ **Ergyphilus intima® (58) : probiotiques**



Principes Actifs

- ⇒ *Lb. acidophilus* DSM 21717
- ⇒ *Lb. gasseri* LMG 26661
- ⇒ *Lb. rhamnosus* GG ATCC 53103
- ⇒ *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892
- ⇒ *Lb. fermentum* CECT 5716

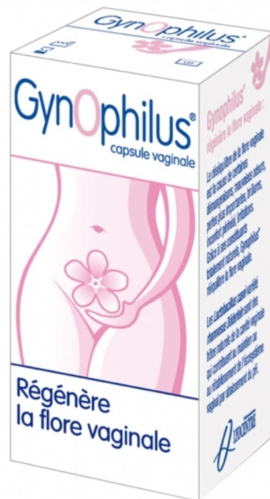
Posologie

Indications

- ⇒ Désagréments vaginaux et urinaires

- ⇒ 2 gélules par jour per os pendant 30 jours en préventif
- ⇒ 4 gélules par jour per os pendant 7 jours puis 2 gélules par jour per os pendant 15 jours en cas de gênes ou de prises d'antibiotiques

➤ **Gynophilus® (59): probiotique**



Principes Actifs

- ⇒ *Lb. casei*,
- ⇒ *Lb. rhamnosus*,
- ⇒ *Lb. döderleini*

Posologie

- ⇒ 1 capsule vaginale 2 fois par jour pendant 7 jours en phase d'attaque puis 1 fois par jour sur 14 jours en phase d'entretien

Indications

- ⇒ Rééquilibre de la flore vaginale en relais d'un traitement antimycosique ou antibiotique
- ⇒ En association avec un traitement oral

➤ **Geliofil® (60): prébiotique**



Principes Actifs

- ⇒ Acide lactique
- ⇒ Glycogène

Posologie

- ⇒ Traitement de la VB : un gel vaginal par jour pendant 7 jours
- ⇒ Maintien de l'équilibre vaginal : un gel vaginal tous les 3 jours pendant 3 mois
- ⇒ Après un antibiotique : un gel vaginal par jour pendant 4 à 5 jours
- ⇒ Si les symptômes sont fréquents au moment des règles : un tube par jour pendant 1 à 2 jours à la fin des règles

Indications

- ⇒ Odeurs gênantes
- ⇒ Pertes anormales
- ⇒ Inconfort vaginal

➤ **Physioflor®(61) : association probiotiques et prébiotiques**



Principes Actifs

- ⇒ *Lb. crispatus* IP174178
- ⇒ Acide ascorbique
- ⇒ Fructo-oligosaccharides

Existe en comprimés à libération prolongée et en gélules

Indications

- ⇒ Soulage l'inconfort
- ⇒ Elimine les désagréments intimes : irritations, démangeaisons, odeurs désagréables, pertes inhabituelles

Posologie

- ⇒ Gélule vaginale : 1 par jour au coucher pendant 7 jours
- ⇒ Comprimé vaginal : 1 au coucher à renouveler 4 jours plus tard

➤ **Lactibiane Cnd 10M® et Lactibiane Cnd 5M® (62) : probiotique**



Principes Actifs

- ⇒ *Lb. helveticus candidis* LA 401

Existe concentré à 5 milliards (5M) ou 10 milliards (10M) par gélule

Posologie

- ⇒ 10M : phase d'attaque 2 gélules par jour voie orale pendant 7 jours
- ⇒ 5M : phase d'entretien 1 gélule par jour voie orale pendant 40 jours

Indications

- ⇒ Restaure l'équilibre des flores intestinales et vaginales
- ⇒ Préserve le confort intime des femmes
- ⇒ Lutte contre les mycoses vaginales et leurs récives

III-10 Conseils hygiéno-diététiques pour préserver une flore vaginale saine

III-10-a L'hygiène intime

III-10-a-i éviction des douches vaginales

Afin de préserver une flore vaginale saine, l'utilisation de douches vaginales devra être évitée. Une étude de C. Neut *et al.* en 2006 vient confirmer cette explication en illustrant ses résultats dans le tableau ci-dessus.

HYGIÈNE INTERNE : DOUCHE VAGINALE			
Fréquence	Vaginose, critères de Nugent (R.R.)	Lactobacilles H2O2 + : absent (R.R.)	Présence de <i>Gardnerella vaginalis</i> (R.R.)
Jamais	1	1	1
> 1 fois/mois	1,1	1,1	1,3
> 1 fois/semaine	2,1	1,9	1,7

Douche vaginale après menstrues : risque relatif pour vaginose bactérienne : 5,11.

Tableau 23 : déséquilibre de la flore de Döderlein après une douche vaginale (39)

En effet, nous pouvons voir que plus la fréquence des douches vaginales augmente, plus on détecte de vaginose bactérienne à *Gardnerella vaginalis*.

De plus les douches vaginales altèrent le système de défense antimicrobienne le plus important du lactobacille en supprimant sa production en peroxyde d'hydrogène. On s'aperçoit que les lactobacilles sans peroxyde d'hydrogène augmentent quand la fréquence des douches vaginales augmente.(9)

Les résultats d'une étude de Hawes *et al.* suggèrent également que l'acquisition de VB peut être évitée en supprimant les douches vaginales.(63)

Cette constatation s'explique par l'action détergente de l'eau ou du savon envoyés en interne dans le vagin qui pourrait détruire une grande quantité de lactobacilles et ainsi leur empêcher de produire le peroxyde d'hydrogène et l'acide lactique.

Le pH vaginal serait perturbé et deviendrait propice au développement de pathogènes. Il s'agit d'un réel problème car l'essentiel de la défense microbienne génitale est assuré par ces lactobacilles. Des bactéries pathogènes, type *Gardnerella vaginalis*, peuvent ainsi apparaître et engendrer une vaginose bactérienne.

Une toilette efficace doit ainsi se limiter à la vulve et ne doit pas être trop fréquente, une seule toilette par jour est suffisante. (64)

III-10-a-ii utilisation d'un savon intime spécifique

« L'application d'un produit d'hygiène intime à un pH donné n'influencera ni le mécanisme cellulaire, ni le mécanisme de sécrétion lactique ». Cette hypothèse a été démontrée par l'étude de l'équipe INSERM de C. Neut *et al.* en 2003 qui s'est aperçu que l'utilisation biquotidienne pendant deux mois d'un produit d'hygiène intime à pH alcalin n'a modifié ni le pH vaginal, ni le pH vulvaire, ni leur composition.

Ainsi, pour préserver l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin externe, le pH d'un produit d'hygiène intime a peu d'intérêt et la patiente devra d'avantage s'intéresser à sa composition, notamment à l'absence de substances délétères pour la flore de Döderlein.(65)

Il est donc important que le produit d'hygiène intime choisi par la patiente respecte la flore vulvaire et vaginale et lui apporte un confort génital.

Un produit d'hygiène intime sera appliqué directement sur la vulve et sur les régions péri-anales mais en aucun cas dans le vagin. Nous avons vu dans la partie précédente l'effet détergent du savon envoyé en interne dans le vagin.(65) Les savons, détergents et antiseptiques utilisés pour se laver à l'intérieur du vagin peuvent causer des dommages chimiques et augmenter le pH vaginal encourageant la croissance de pathogènes intervenants dans la vaginose bactérienne.(66)

La femme devra éviter l'emploi 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 surtout lorsqu'il est utilisé quotidiennement.

Le produit choisi devra être spécifique aux peaux sensibles, hypoallergénique, sans parfum, sans savon, avec un pH avoisinant celui de la vulve c'est à dire environ 6.

Il pourra contenir éventuellement des adoucissants, des assainissants, des composants anti-irritations comme la sauge.(67)

III-10-b Moyen de contraception

Avonts et al. en 1990 ont réalisé une étude de cohorte sur une période de deux ans. Ils ont suivi un groupe de femmes utilisant un dispositif intra-utérin (DIU) et un groupe de femmes utilisant une contraception orale. Au cours des deux ans, 50% des femmes sous DIU ont eu au moins un épisode de vaginose bactérienne contre seulement 20% des femmes sous contraception orale. Cette étude se conclue par le fait que la vaginose bactérienne symptomatique est associée à l'utilisation d'un DIU. (68) Les patientes sous dispositifs intra-utérins ou diaphragmes subissent une augmentation de leur pH vaginal (pH > 4,5) et sont donc plus sujettes aux vaginoses bactériennes.(1)

La mycose vaginale est hormono-dépendante. En effet l'adhérence de *Candida albicans* à l'épithélium vaginal est augmentée en présence de glycogène qui est une source de carbone pour la levure. Comme le glycogène est stimulé par les œstrogènes, une mycose va apparaître plus facilement au cours de la grossesse (pic d'œstrogènes) ou en cas de prise d'une contraception orale riche en œstrogènes.(32)

Concernant les spermicides, méthode de contraception d'avantage utilisée aux Etats Unis et au Japon qu'en France (69), une étude de McGroarty *et al.* en 1992 vient prouver le lien entre leur utilisation et le risque accru de contracter la vaginose bactérienne.(70) les résultats de cette étude montre que les femmes en bonne santé possèdent 96% de lactobacilles ayant la capacité de produire du peroxyde d'hydrogène contre 74,6% chez les utilisatrices de spermicide. En effet, les lactobacilles sont extrêmement sensibles à de faibles concentrations de nonoxynol-9 qui est le composant actif de nombreuses préparations spermicides.

III-10-c Médicaments et maladies

L'antibiothérapie à large spectre locale ou systémique est fréquemment incriminée dans l'apparition d'infection vaginale en post-traitement. En effet, l'antibiotique va éliminer les bactéries de la flore de Döderlein (notamment les lactobacilles) qui servaient de barrière contre la colonisation des levures ou autres pathogènes au niveau du vagin. (32)

Les antibiotiques les plus souvent incriminés sont de la famille des macrolides ou tétracyclines souvent prescrits dans les infections gynécologiques. Mais la plupart des grandes familles d'antibiotiques peuvent causer cet effet indésirable, seul le métronidazole et les quinolones sont moins actifs sur la flore vaginale.(1) Une étude de Hawes *et al.* prouve que la candidose vulvo-vaginale a souvent été associée à une prise d'antibiotique en systémique.(63)

Les personnes diabétiques seront sujettes aux candidoses pour deux raisons :

- le glucose est un substrat pour *Candida albicans* qui va lui permettre d'assurer sa croissance, d'adhérer aux cellules épithéliales vaginales et d'activer l'expression de ses facteurs de virulence,
- l'hyperglycémie diminue la phagocytose des pathogènes et leur élimination par les neutrophiles.(32)

L'effet du stress sur la vaginose bactérienne a été étudié par Nansel *et al.* en 2006, cette étude clinique prouve qu'« un effet faible mais significatif du stress sur la vaginose bactérienne a été observé » et « il est à noter que l'effet du stress était plus important sur l'incidence de la vaginose bactérienne par rapport à la prévalence ». Ce qui suggère que l'effet du stress est lié au développement de la VB plutôt qu'au maintien de la maladie dans le temps. Les résultats de l'étude le prouvent avec un score de stress perçu moyen de 2,63 chez les femmes dépourvues de VB contre 2,71 chez les femmes atteintes de VB. (71)

III-10-d Pratiques sexuelles

Une étude de Hawes *et al.* prouve que les femmes ayant régulièrement de nouveaux partenaires sexuels ont 2,5 fois plus de risque de développer une vaginose bactérienne. Ainsi, cette étude montre que la fréquence des rapports sexuels n'est pas un facteur de risque de vaginose bactérienne mais l'exposition à de nouveaux partenaires sexuels en est un. Il est possible que l'exposition à des partenaires sexuels multiples perturbe l'écosystème vaginal ou augmente le risque d'acquérir de nouveaux pathogènes entraînant une VB.(63)

Une étude de cohorte réalisée en 2013 par Brown *et al.* s'intéresse à l'association entre les pratiques intra-vaginales et le risque d'infection vaginale. Il existe de plus en plus de preuves que les pratiques intra-vaginales et les produits peuvent causer des dommages sur les voies vaginales et rectales. On entend par pratiques intra-vaginales une variété de comportements comme l'essuyage, le lavage intra-vaginal avec du savon ou encore l'insertion de produits comme les lubrifiants sexuels, la vaseline. Ces pratiques sont très répandues car, dans cette étude, 81% des femmes ont pratiqué soit une douche vaginale, soit l'introduction de produits dans leur vagin au cours de la dernière année et près de la moitié d'entre elles ont pratiqué une douche vaginale au cours du dernier mois. Les lubrifiants sexuels sont les produits les plus utilisés (70%) bien devant la vaseline (17%) et les huiles (13%).

Les femmes de cette étude qui ont signalé une insertion intra-vaginale de vaseline au cours du dernier mois étaient 2,2 fois plus susceptible d'être infectées par la vaginose bactérienne. Il est possible que le pH alcalin de la vaseline favorise la croissance des pathogènes. En ce qui concerne les lubrifiants et les huiles, cette étude n'a pas trouvé d'association entre leur utilisation et le risque de contracter la vaginose bactérienne. Les interventions comportementales qui ont été menées pour que les femmes arrêtent les douches intra-vaginales pourraient être adaptées à d'autres types de pratiques vaginales telles que l'insertion de vaseline dans le vagin qui devrait être remplacé par des pratiques moins nocives.(66)

III-10-e Ethnie

Ravel *et al.* en 2011 réalise une étude sur 396 femmes nord américaines asymptomatiques représentant quatre groupes ethniques : blanc, noir, hispanique et asiatique. En comparant leur flore vaginale, les résultats de l'étude permettent de réaliser le tableau ci-dessous.(72)

Groupe ethnique	Lactobacilles	pH vaginal
Blanc	89,7%	4,2
Asiatique	80,2%	4,4
Noire	61,9%	4,7
Hispanique	59,6%	5

Tableau 24: Pourcentage de lactobacilles et pH vaginal de femmes issues de quatre groupes ethniques

Dans ce tableau, nous pouvons voir que le pH vaginal diminue si les lactobacilles augmentent et inversement. Ce qui est cohérent puisque les lactobacilles sont responsables de l'acidification du milieu, ce dernier devenant hostile aux pathogènes. Les femmes blanches et asiatiques ont plus de lactobacilles et un pH vaginal < 4,5 ce qui est significatif d'une flore vaginale en meilleure santé que les femmes noires et hispaniques.

CONCLUSION

Le rétablissement d'un écosystème vaginal sain par l'application de souches bénéfiques de probiotiques est une stratégie prometteuse dans le traitement et la prévention des infections vaginales récidivantes.

De nos jours, le manque de méthodologie et le nombre insuffisant d'études réalisées à ce sujet ne nous permettent pas de tirer de conclusions définitives sur la place exacte des probiotiques dans la prise en charge des infections vaginales récidivantes.

Cependant, les probiotiques peuvent être utilisés de manière empirique chez les individus non immunodéprimés car leurs effets secondaires sont rares et les résultats obtenus avec les traitements conventionnels antibiotiques et antimycosiques sont la plupart du temps décevants et entraînent de nombreuses récurrences.

L'ajout des probiotiques augmenterait l'efficacité des traitements classiques de la vaginose bactérienne et de la mycose vaginale et cette association semble prometteuse dans la prévention des récurrences. De plus les probiotiques utilisés en cure plusieurs fois par an offrent une bonne efficacité dans la prévention des récurrences chez des patientes atteintes d'infections vaginales récurrentes. Les probiotiques pourraient être une alternative chez des femmes ne supportant pas ou ayant des contre-indications aux traitements antibiotiques ou antifongiques au long cours.

Il existe un large choix de probiotiques que le pharmacien pourra proposer avec ou sans prescription du médecin. Suivant la demande du patient (préventif ou curatif), il devra choisir la voie d'administration (orale ou vaginale) la plus adaptée à la situation, expliquer la posologie, les conditions d'utilisations et devra associer à sa dispensation des conseils hygiéno-diététiques afin de prévenir les récurrences et améliorer la guérison.

Annexe 1 : La défense interne de l'immunité innée

Les cellules immunitaires intervenant dans l'immunité innée peuvent être :

- ⇒ des **cellules phagocytaires** comme les neutrophiles, éosinophiles, monocytes, macrophages. Ces cellules vont entraîner la lyse du pathogène par un mécanisme nommé « phagocytose » qui consiste à internaliser et digérer le pathogène.
- ⇒ des **cellules du tissu conjonctif** que sont les mastocytes qui contiennent dans leur cytoplasme de nombreux médiateurs inflammatoires (type histamine) qui seront libérés lors du contact avec le pathogène et provoqueront une réponse inflammatoire.
- ⇒ Des **cellules Natural Killer (NK)** ou cellules tueuses qui sont capables de lyser les pathogènes.
- ⇒ Des **cellules dendritiques** qui font parties de la famille des leucocytes. Lorsqu'elles deviennent matures, elles vont être des cellules présentatrices de l'antigène permettant ainsi à l'immunité acquise de s'initier.

Toutes ces cellules immunitaires contiennent dans leur membrane des récepteurs « les Toll-Like Receptors » (ou TLR) qui reconnaissent le pathogène comme étranger avant de s'activer. Le résultat qui suit est une inflammation provoquée par les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines libérées lors de ce phénomène. L'inflammation provoque chez l'hôte des symptômes systémiques (tels que la fièvre par exemple).

Remarque : Le système du complément intervient dans l'immunité innée. Il s'agit d'un ensemble de protéines qui vont recouvrir la membrane du pathogène pour favoriser sa phagocytose par les macrophages, on parle d'« opsonisation ». (13)

Annexe 2 : Les différents types d'anticorps

Il existe cinq classes d'anticorps :

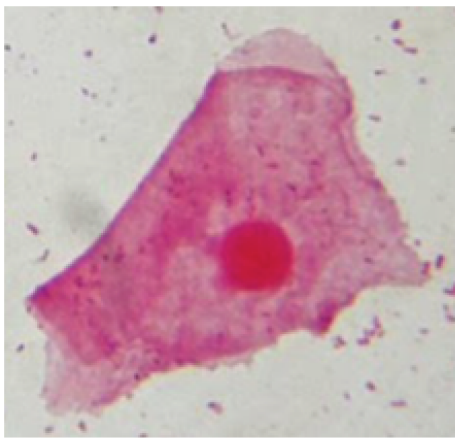
- les **IgG** sont les principaux anticorps situés dans le sang et les tissus. Ces anticorps favorisent l'opsonisation du pathogène, la neutralisation du microbe pour l'empêcher de se lier aux cellules de l'hôte et l'agglutination des antigènes entre eux pour qu'ils soient facilement phagocytés.
- Les **IgM** sont les premiers anticorps à être produits lorsque le corps reconnaît un nouvel antigène. Ils sont très efficaces pour activer le système du complément.
- Les **IgA** sont situés dans les sécrétions extracellulaires (salive, larve, mucus). Tout comme les IgG, ils favorisent la neutralisation et l'agglutination des antigènes.
- Les **IgD** sont situés dans le sérum. Ils possèdent un récepteur qui leur permet de se fixer à la surface des LB « naïfs », c'est à dire des LB n'ayant jamais rencontré d'antigène.
- Les **IgE** sont impliqués dans les réactions allergiques. Ils provoquent la libération d'histamine et d'autres substances intervenant dans les allergies.(13)

Annexe 3 : D'où vient l'odeur nauséabonde de la VB ?

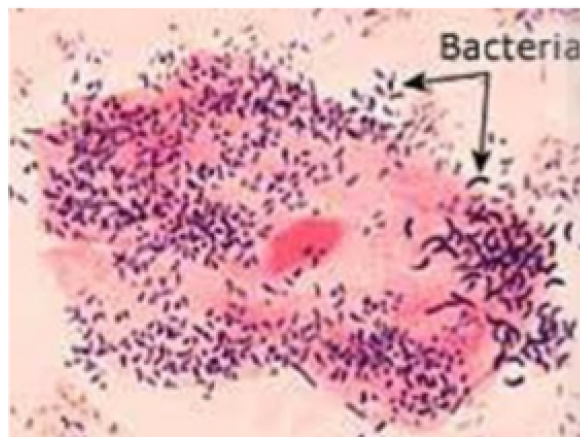
Les lactobacilles possèdent une enzyme nommée arginine désaminase. Cette enzyme est capable de métaboliser l'arginine en citrulline et ammoniacque qui vont être bénéfique pour les lactobacilles. L'arginine consommée dans cette réaction par les lactobacilles ne sera pas utilisée par les pathogènes.

Lorsqu'une femme est atteinte de vaginose, ses lactobacilles vaginaux sont remplacés par *Gardnerella vaginalis* et de nombreuses bactéries anaérobies. Ces dernières vont décarboxyler l'arginine pour synthétiser des polyamides comme la putrescine, cadavérine, triméthylamine par exemple qui seront à l'origine de l'odeur et d'une alcalinisation du milieu ($\text{pH} > 4,5$). (1)

Annexe 4 : Images de « clue-cells »



Cellule épithéliale vaginale normale



cellule épithéliale vaginale tapissée de
petits bacilles « *clue-cells* »

Figure 17 : Différence entre une cellule vaginale normale et une « *clue-cells* » d'après le site <https://www.youtube.com/watch?v=9W8MC89k6r0>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. 9 mars 2008 Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/114512>
2. Ling Z. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. 7 Sept 2010 - PubMed - NCBI Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20819230>
3. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. Microbiology. févr 2010
4. Faure S. Que savons-nous des probiotiques ? - 2013. ScienceDirect Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370013003698>
5. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. J Anti-Infect. 1 juin 2014
6. Boskey ER, Telsch KM, Whaley KJ, Moench TR, Cone RA. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. Infect Immun. oct 1999
7. Song YL, Kato N, Matsumiya Y, Liu CX, Kato H, Watanabe K. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. J Clin Microbiol. sept 1999
8. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. J Infect Dis. déc 1999
9. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques. 1 mai 2007
10. Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. J Appl Microbiol. mai 2011
11. McGroarty JA, Reid G. Detection of a *Lactobacillus* substance that inhibits *Escherichia coli*. Can J Microbiol. août 1988
12. Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun. mai 1998
13. Fonctionnement du système immunitaire. Disponible sur: http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/piq/html/web/Fonctionnement_syste_me_immu.htm
14. Famularo G, Perluigi M, Pieluigi M, Coccia R, Mastroiacovo P, De Simone C. Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy. Med Hypotheses. avr 2001

15. Shipitsyna E, Roos A, Datcu R, Hallén A, Fredlund H, Jensen JS, *et al.* Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age--sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? PloS One. 2013;
16. Bohbot J-M, Lepargneur J-P. La vaginose en 2011: encore beaucoup d'interrogations. Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 janv 2012
17. Bohbot JM, Daraï E, Bretelle F, Bami G, Daniel C, Cardot JM. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. J Gynecol Obstet Hum Reprod; 28 Nov 2017.
18. van Schalkwyk J, Yudin MH. Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne. J Obstet Gynaecol Can. 1 déc 2016
19. FLAGYL comprimé et suspension buvable - EurekaSanté par VIDAL
20. DALACINE - EurekaSanté par VIDAL
21. SECNOL - EurekaSanté par VIDAL
22. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbancovic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 mai 2013
23. Sweet RL. Gynecologic conditions and bacterial vaginosis: implications for the non-pregnant patient. Infect Dis Obstet Gynecol. 2000
24. Schoeman J, Steyn PS, Odendaal HJ, Grové D. Bacterial vaginosis diagnosed at the first antenatal visit better predicts preterm labour than diagnosis later in pregnancy. J Obstet Gynaecol. 1 janv 2005.
25. Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity--a review. Arch Gynecol Obstet. 1990.
26. Eckert LO, Moore DE, Patton DL, Agnew KJ, Eschenbach DA. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. Infect Dis Obstet Gynecol. 2003
27. Sha BE, Zariffard MR, Wang QJ, Chen HY, Bremer J, Cohen MH, *et al.* Female genital-tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*. J Infect Dis. 1 janv 2005
28. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtshayalye LA, Yang LP, *et al.* Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. AIDS Lond Engl. 10 sept 1998

29. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mars 2003
30. Chernes TL, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, Hillier SL. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B *Streptococcus* colonization. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2005
31. Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis: a pilot study. J Clin Gastroenterol. oct 2012
32. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. J Mycol Médicale. 1 juin 2010
33. Murina F, Graziottin A, Vicariotto F, De Seta F. Can *Lactobacillus fermentum* LF10 and *Lactobacillus acidophilus* LA02 in a slow-release vaginal product be useful for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis?: A clinical study. J Clin Gastroenterol. déc 2014
34. Prélèvements génitaux Disponible sur: <http://www.microbiologie-medicale.fr/produits-pathologiques/prelevement-genitaux.html>
35. Milieu chromogène *Candida* ID2 | Biotechnologies-ST2S Disponible sur: <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/media-gallery/detail/99/388>
36. VIDAL - Azolés : Classification Vidal
37. VIDAL - Amphotéricine B
38. VIDAL - Nystatine
39. AM Kern, JM Bohbot. Traitement préventif de la candidose vulvovaginale récidivante par probiotique vaginal : résultats de l'étude observationnelle Candiflore Mars 2012
40. Guarner F. probiotics-french-2011.pdf Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf> Octobre 2011
41. Roderick A. Probiotic strategies for the treatment and prevention of bacterial vaginosis: Expert Opinion on Pharmacotherapy: Vol 11, No 18. 17 Nov 2010
42. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am J Clin Nutr. juin 2006
43. Liong M-T. Safety of probiotics: translocation and infection. Nutr Rev. avr 2008
44. Wilson JD, Lee RA, Balen AH, Rutherford AJ. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. Int J STD AIDS. mai 2007

45. Vicariotto F, Mogna L, Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* déc 2014
46. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis ECP, *et al.* Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol.* févr 2009
47. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oct 2008
48. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, *et al.* Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect.* mai 2006
49. Larsson P-G, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health.* 15 janv 2008
50. Ya W, Reifer C, Miller LE. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* août 2010
51. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother.* août 2006
52. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, *et al.* Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 20 mars 2003
53. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, *et al.* Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ.* 4 sept 2004
54. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, *et al.* Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol.* mars 2009
55. Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins.* mars 2015
56. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* oct 2016

57. Intima® CandidaAragan - Compléments alimentaires naturellement frais. Disponible sur: <http://www.aragan.fr/index.php/produit/intima-candida/>
58. ERGYPHILUS Intima ERGYPHILUS Fem (Pour la Belgique) - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires. Disponible sur: https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergyphilus-intima_BQ.php
59. VIDAL - GYNOPHILUS LP cp vaginal
60. GELIOFIL® Classic - EurekaSanté par VIDAL
61. Physioflor Laboratoires IPRAD Disponible sur: <https://www.laboratoiresiprad.com/produits/physioflor/>
62. VIDAL - LACTIBIANE CND 5 M géI
63. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, *et al.* Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. J Infect Dis. nov 1996
64. La bonne fréquence pour faire votre toilette intime, mesdames! [Internet]. Medisite. Disponible sur: <http://www.medisite.fr/hygiene-intime-la-bonne-frequence-pour-faire-votre-toilette-intime-mesdames.4545679.283540.html>
65. Bohbot JM. 2010. Les produits de SOINS intimes pour femmes et le PH [Internet]. Disponible sur: <http://www.danger-sante.org/ph-produit-hygiene-intime/>
66. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. Obstet Gynecol. avr 2013
67. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Les probiotiques en pratique à l'officine. Actual Pharm. 1 sept 2013
68. Avonts D, Sercu M, Heyerick P, Vandermeeren I, Meheus A, Piot P. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study. Sex Transm Dis. mars 1990
69. CONTRACEPTION : Les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? Disponible sur : inpes.santepubliquefrance.fr/70000/dp/11/dp111026.pdf
70. McGroarty JA, Tomeczek L, Pond DG, Reid G, Bruce AW. Hydrogen peroxide production by Lactobacillus species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9. J Infect Dis. juin 1992
71. Nansel TR, Riggs MA, Yu K-F, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. Am J Obstet Gynecol. févr 2006
72. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 mars 2011



Faculté de Médecine et de Pharmacie

TITRE DE LA THESE

LA PLACE DES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS VAGINALES RECIDIVANTES : CAS DE LA MYCOSE ET DE LA VAGINOSE BACTERIENNE

AUTEUR

REMAUDIERE Marion

RESUME

La muqueuse vaginale est habitée à la fois par des micro-organismes fongiques et bactériens qui coexistent normalement avec l'hôte de manière étroitement régulée et commensale. Néanmoins, dans certaines circonstances (hygiène intime inadaptée, prise de certains médicaments), cette coexistence passive peut devenir un état pathologique, suivi d'une maladie symptomatique. Ainsi un microbiote aberrant, avec une déplétion sévère en lactobacilles pourrait augmenter le risque de vaginose bactérienne et de mycose vaginale. Bien que les traitements de ces deux maladies soient relativement efficaces, ils vont supprimer les pathogènes à l'origine des désagréments vaginaux mais ne restaurent pas la flore vaginale, ce qui aboutit à de nombreuses récurrences. Les conséquences chez ces femmes sont la plupart du temps bénigne (image de soi altérée, conséquence sur la vie sociale et intime) mais peuvent être graves comme un risque d'accouchement prématuré chez la femme enceinte atteinte de vaginose bactérienne. Les probiotiques, grâce à leur capacité pour restaurer la flore vaginale, sont apparus comme une alternative mais les études réalisées sur la place des probiotiques dans la prise en charge de ces maladies sont souvent mal conduites et pas assez nombreuses pour pouvoir tirer de conclusions définitives sur ce sujet.

MOTS CLES

Flore vaginale, vaginose bactérienne, probiotiques, candidose vulvo-vaginale, mycose vaginale

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.





**TITRE DE LA THESE**

**LA PLACE DES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES  
INFECTIONS VAGINALES RECIDIVANTES : CAS DE LA MYCOSE ET  
DE LA VAGINOSE BACTERIENNE**

**AUTEUR**

REMAUDIERE Marion

**RESUME**

La muqueuse vaginale est habitée à la fois par des micro-organismes fongiques et bactériens qui coexistent normalement avec l'hôte de manière étroitement régulée et commensale. Néanmoins, dans certaines circonstances (hygiène intime inadaptée, prise de certains médicaments), cette coexistence passive peut devenir un état pathologique, suivi d'une maladie symptomatique. Ainsi un microbiote aberrant, avec une déplétion sévère en lactobacilles pourrait augmenter le risque de vaginose bactérienne et de mycose vaginale. Bien que les traitements de ces deux maladies soient relativement efficaces, ils vont supprimer les pathogènes à l'origine des désagréments vaginaux mais ne restaurent pas la flore vaginale, ce qui aboutit à de nombreuses récurrences. Les conséquences chez ces femmes sont la plupart du temps bénigne (image de soi altérée, conséquence sur la vie sociale et intime) mais peuvent être graves comme un risque d'accouchement prématuré chez la femme enceinte atteinte de vaginose bactérienne. Les probiotiques, grâce à leur capacité pour restaurer la flore vaginale, sont apparus comme une alternative mais les études réalisées sur la place des probiotiques dans la prise en charge de ces maladies sont souvent mal conduites et pas assez nombreuses pour pouvoir tirer de conclusions définitives sur ce sujet.

**MOTS CLES**

Flore vaginale, vaginose bactérienne, probiotiques, candidose vulvo-vaginale, mycose vaginale