

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2013

THESE N°

**INTERET DES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA
VAGINOSE BACTERIENNE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 13 décembre 2013

par

Camille PASTAUD

née le 21 Août 1984, à Brive-la-gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ Président

Mme le Docteur Christelle POUGET Juge

Mme le Docteur Catherine DUSSARTRE Juge



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2013

THESE N°

INTERET DES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA
VAGINOSE BACTERIENNE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 13 décembre 2013

par

Camille PASTAUD

née le 21 Août 1984, à Brive-la-gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Sylvie ROGEZ Président

Mme le Docteur Christelle POUGET Juge

Mme le Docteur Catherine DUSSARTRE Juge



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas (à compter du 1/11/13)	PHARMACOLOGIE
--	---------------



MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent (surnombre jusqu'au 12/11/13 inclus) CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour

PHARMACOTECHNIE

REMERCIEMENTS

**A ma Directrice de thèse, le Professeur Sylvie Rogez,
Professeur de Bactériologie-Virologie et praticien hospitalier,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et présider cette thèse,
Pour votre disponibilité, vos conseils, votre patience et votre écoute,
Pour l'ensemble des connaissances et du savoir que vous m'avez transmis au
cours de mes études,
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Au Docteur Christelle Pouget,
Maître de Conférences en Chimie organique et thérapeutique,**

Pour votre sympathie et votre disponibilité,
Pour l'honneur que vous me faites à participer au jury de cette thèse,
Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

**Au Docteur Catherine Dussartre,
Anatomo-pathologiste,**

Pour avoir accepté sans hésitation de siéger dans ce jury,
Pour votre gentillesse et votre disponibilité,
Je vous prie de recevoir tous mes remerciements.

UN GRAND MERCI,

A mes parents,

Pour m'avoir permis de mener à bien mes études, pour avoir toujours été à mes côtés quels que soient mes choix tout au long de mon parcours universitaire, pour l'écoute et le soutien que j'ai toujours trouvés et que je trouve encore auprès de vous.

A ma sœur, à mon frère,

Pour m'avoir soutenue, supportée et été solidaires durant ces six années d'études, pour avoir pu et toujours pouvoir compter sur vous à chaque instant.

A mes grands-parents,

Pour m'avoir aidée surtout lors de ma première année, pour m'avoir conseillée et m'avoir montré l'exemple, pour l'affection que vous m'avez tous portée. J'espère qu'ils sont tous fiers de moi, là où ils sont.

A Etienne,

Pour m'avoir encouragée, soutenue, poussée, supportée tout au long de la préparation de cette thèse, pour sa patience en toutes circonstances. Merci d'être là jour après jour.

A ma famille entière,

Pour tous les bons moments que nous pouvons partager.

A Elsa, Laure et Vanessa,

Pour toutes ces années de faculté passées à vos côtés. Dorénavant souvent loin des yeux mais toujours près du cœur.

A tous mes amis, d'enfance, d'HEC, d'ici ou d'ailleurs,

Pour ces excellents moments passés avec vous, en espérant encore en partager de très nombreux.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1. L'ECOSYSTEME VAGINAL

1.1 La microflore vaginale saine

1.2 Le déséquilibre de la microflore vaginale

1.3 Action des lactobacilles vis-à-vis des microorganismes potentiellement pathogènes

2. LA VAGINOSE BACTERIENNE

2.1 Epidémiologie

2.2 Microbiologie

2.3 Clinique

2.4 Vaginose bactérienne et complications obstétricales

2.5 Traitement

3. LES PROBIOTIQUES

3.1 Historique et définition

3.2 Au niveau intestinal

3.3 Au niveau vaginal

3.4 Probiotiques et vaginose bactérienne

3.5 L'exemple de deux souches probiotiques aux propriétés démontrées sur la flore vaginale : *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14

3.6 En pratique, à l'officine

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

De nombreuses bactéries coexistent dans l'organisme humain et constituent ce qu'il est convenu d'appeler la « flore normale ». Ces bactéries appartenant à diverses espèces sont inoffensives à l'état normal, et souvent douées d'un effet positif. Acquises rapidement après la naissance, ces flores évoluent continuellement et varient selon les conditions environnementales, alimentaires, hygiéniques, climatiques. A l'âge adulte, le nombre total de ces bactéries commensales (10^{14}) dépasse le nombre de cellules formant le corps humain (10^{13}), et leur présence est constante sur la peau, dans le naso-pharynx et la bouche, le tube digestif et l'appareil génital.

Parmi ces flores, la flore vaginale est particulièrement importante par sa dimension, sa diversité, son évolution en fonction de l'âge et son rôle. Cette flore est sous la dépendance de l'imprégnation œstrogénique, ce qui rend compte de ses variations. Elle joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse vis-à-vis de l'infection et l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin.

Beaucoup de femmes sont incommodées par des pertes vaginales malodorantes et des irritations urinaires qui sont le plus souvent dues à des infections. En effet, plus de 300 millions de femmes dans le monde souffrent de vaginose bactérienne, de vaginite à levure et d'infections du tractus urinaire étroitement liées à un déséquilibre de la microflore vaginale.

C'est ainsi que sera tout d'abord présenté l'écosystème vaginal avec un état des connaissances sur la microflore vaginale et son déséquilibre. Dans un second temps, nous étudierons plus particulièrement une pathologie touchant un grand nombre de femmes : la vaginose bactérienne. Enfin, nous exposerons une nouvelle orientation possible pour le traitement de cette pathologie : les probiotiques et leur efficacité sur l'écosystème vaginal.

1. L'écosystème vaginal

La flore commensale normale est constituée des bactéries normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elle est caractéristique de chaque espèce animale.

Chez l'homme, la flore commensale est composée de quatre flores principales : la flore cutanée, la flore respiratoire, la flore digestive et la flore génitale.

Sa composition précise est impossible à déterminer car elle comprend de nombreuses bactéries anaérobies impossibles à cultiver.

Elle présente un rôle important dans le contrôle des infections et la régulation de l'immunité.

La flore vaginale intervient dans la prévention des infections génitales et urinaires chez la femme [1].

1.1 La microflore vaginale saine

1.1.1 La physiologie vaginale

Le tractus génital féminin est constitué par une succession de cavités : trompes de Fallope, cavité utérine, vagin ; qui communiquent avec l'extérieur *via* la fente vulvaire. Cette structure permet l'évacuation des menstruations et le passage du fœtus à l'accouchement ; elle permet également les rapports sexuels mais aussi l'entrée de microorganismes potentiellement pathogènes [2].

Le vagin représenté sur la **Figure 1** est un conduit qui s'étend de la vulve au col de l'utérus. C'est une cavité « septique » contenant une flore microbienne normale. Il est constitué d'un épithélium stratifié en multicouches avec présence de glycogène dans la couche superficielle. La prolifération de cet épithélium et sa diminution évoluent avec le cycle menstruel [3].

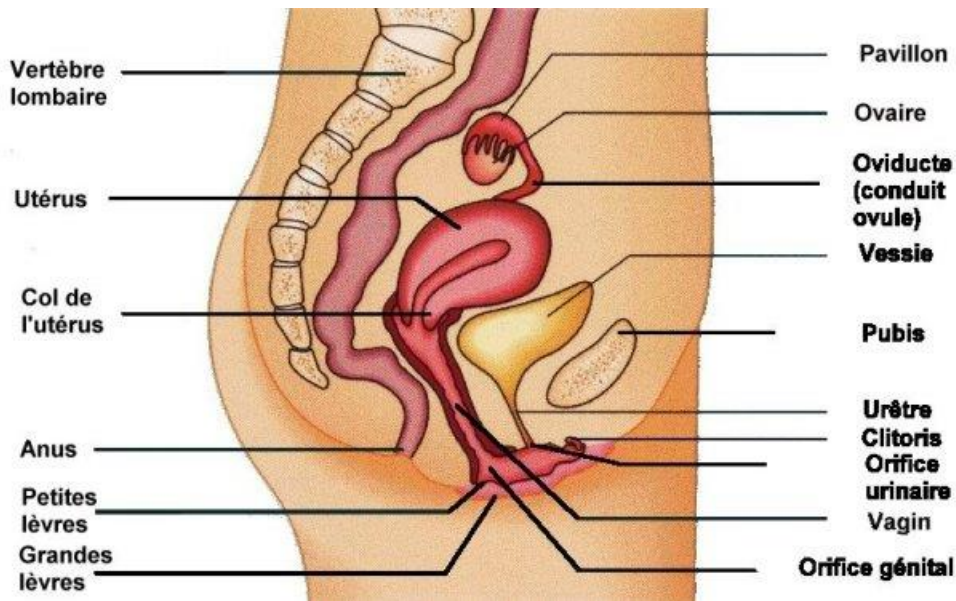


Figure 1 : Localisation du vagin au sein de l'appareil génital féminin.

Dans le lumen, un fluide vaginal se forme à partir de transsudat de l'épithélium, de sécrétions de glandes voisines et d'exsudat de l'utérus. Il est composé de sels, de protéines, de glucides (dont du glycogène de 4 à 15 g/L), de composés organiques à faible masse molaire (dont de l'acide lactique de 2 à 5 g/L) et de l'urée [4]. Le dépôt de glycogène dans l'épithélium est stimulé lors de taux élevés d'œstrogènes pendant la période post-pubertaire et de pré-ménopause [3]. Pour un vagin non excité sexuellement, le volume de fluide est de 1 à 4 millilitres [5]. Ainsi, par cette richesse de l'environnement vaginal, l'acquisition d'une flore microbienne naturelle est favorisée.

1.1.2 L'équilibre de la microflore

Le vagin est un carrefour reliant une zone stérile, l'utérus, à une zone septique, la peau avec l'anus pour voisin immédiat : une microflore d'origine intestinale et cutanée peut donc s'y installer [6]. Cette microflore vaginale forme des biofilms bactériens qui lui facilitent l'accès aux nutriments, lui permettent d'échapper aux cellules immunitaires et aux attaques antimicrobiennes, et lui assurent un meilleur contrôle de la multiplication bactérienne [7].

La composition de la microflore varie en fonction du cycle menstruel et de l'étape de la vie, principalement à cause de changements hormonaux et physiologiques (grossesse, fréquence des rapports sexuels...) mais aussi à la suite de la prise de certains médicaments tels les antibiotiques ou les contraceptifs [2].

Les lactobacilles dominent lorsque les taux d'œstrogènes sont élevés (disponibilité en glycogène importante à l'origine du métabolisme fermentaire des lactobacilles) [3]. En général, chez une femme pendant la période post-pubertaire et pré-ménopausée, 95 % des bactéries sont des lactobacilles constituant la microflore de Doderleïn (du nom du scientifique qui les a découverts). Les 5 % restants sont constitués d'espèces anaérobies (peptocoques et *Bacteroides*) et aérobies (streptocoques, corynéformes et entérobactéries). La teneur en lactobacilles est alors en général de 10^8 à 10^9 cellules par mL de fluide. Par contre, de la naissance à la puberté puis après la ménopause, les bactéries anaérobies dominent [8].

Le nombre d'espèces bactériennes présentes dans le vagin est aux alentours de 50, ce qui semble très faible par rapport aux 800 que l'on peut retrouver dans l'intestin [9].

1.1.3 La microflore de Doderleïn

En 1892, le Professeur Albert Sigmund Gustav Doderleïn (1860 – 1941) décrit pour la première fois la flore vaginale : il la pensait homogène et constituée de bactéries à Gram positif. Depuis ces bacilles sont encore souvent appelés de son nom (bacille de Doderleïn), bien que les essais d'identification et de classification de Beijerinck en 1901 en aient fait des lactobacilles dont on a commencé à différencier les espèces en 1960, pour en déterminer presque définitivement la composition ces dernières années grâce à la biologie moléculaire [10].

La microflore de Doderleïn est composée d'une à plusieurs espèces de lactobacilles (**Figure 2**). Rappelons qu'un lactobacille est une bactérie anaérobie en forme de bacille ou de cocobacille à Gram positif appartenant au groupe des bactéries lactiques [11].



Figure 2 : *Lactobacillus acidophilus*.

Avant les années 1980, les principales souches identifiées par méthode phénotypique étaient assignées à l'espèce *Lactobacillus (Lb.) acidophilus*. Or depuis, grâce aux méthodes d'analyse génomique, le groupe *Lb. acidophilus* a été séparé en deux groupes pour former six espèces du complexe *Lb. acidophilus* (*Lb. acidophilus* A1, *Lb. crispatus* A2, *Lb. amylovorus* A3, *Lb. gallinarum* A4, *Lb. gasseri* B1 et *Lb. johnsonii* B2) [12].

Ainsi, la composition de la microflore vaginale a été revue par identification génomique et les espèces les plus couramment rencontrées sont :

- majoritairement *Lb. crispatus*, *Lb. gasseri*, *Lb. jensenii* et *Lb. iners*,
- puis *Lb. vaginalis*, *Lb. ruminis*, *Lb. oris* et *Lb. reuteri* [13, 14, 15, 16, 17].

Le **Tableau I** présente les différentes espèces de lactobacilles isolées sur des prélèvements vaginaux.

	Antonio, 1999 [18] (étude sur 302 femmes)	Song, 1999 [15] (étude sur 91 femmes)	Boskey, 1999 [19] (données bibliographiques)
<i>Lb. crispatus</i>	32 %	52,7 %	présent
<i>Lb. jensenii</i>	23 %	-	présent
<i>Lb. 1086V</i>	15 %	-	-
<i>Lb. gasseri</i>	5 %	20,8 %	présent
<i>Lb. fermentum</i>	0,3 %	5,5 %	présent
<i>Lb. oris</i>	0,3 %	-	-
<i>Lb. ruminis</i>	0,3 %	-	-
<i>Lb. reuteri</i>	0,3 %	-	-
<i>Lb. vaginalis</i>	0,3 %	8,8 %	-
<i>Lb. plantarum</i>	-	3,3 %	-
<i>Lb. salivarius ssp.</i> <i>salicinius</i>	-	1,1 %	-
<i>Lb. salivarius ssp.</i> <i>salivarius</i>	-	1,1 %	-
<i>Lb. acidophilus</i>	-	-	présent
<i>Lb. cellobiosus</i>	-	-	présent
Non identifiées	-	6,6 %	présent
Autres bactéries que lactobacilles	23,5 %	-	-

Tableau I : Espèces de lactobacilles isolées de prélèvements vaginaux [20].

La concentration des lactobacilles au sein de cette microflore peut atteindre 10^7 Unités Formant Colonie (UFC) par mL de sécrétion vaginale. Leur présence assure l'équilibre écologique du vagin, notamment par leur pouvoir acidifiant (hydrolyse du glycogène en acide lactique), le pH vaginal étant maintenu entre 3,8 et 4,5 mesuré au niveau des culs-de-sac latéraux et antérieurs du vagin. Ce pH acide inhibe la multiplication de la plupart des pathogènes.

De plus, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sécrété par les lactobacilles peut exercer un effet inhibiteur sur *Gardnerella vaginalis* et les *Neisseriae*.

D'autre part, quelques espèces de bifidobactéries (microorganismes polymorphes, à Gram variable, apparentés au groupe des bactéries lactiques) ont aussi été isolées

mais moins fréquemment : *Bifidobacterium (Bf.) bifidum*, *Bf. breve*, *Bf. adolescentis* et *Bf. longum* [21].

La flore vaginale peut également être classée en trois groupes :

- Groupe I : les lactobacilles

On retrouve en général une à quatre espèces de lactobacilles chez chaque femme.

- Groupe II : les bactéries issues de la flore digestive

Ce groupe est observé chez 2 à 80% des femmes selon les bactéries impliquées.

On peut y retrouver les bactéries suivantes : *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus sp*, Entérobactéries (dont *Escherichia coli* K1), *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma sp*, *Candida albicans*.

- Groupe III : les bactéries issues de la flore oropharyngée

Il est présent chez 0,1 à 2% des femmes selon les bactéries en cause.

Elles sont principalement représentées par *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes* (Groupe A), *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Branhamella catharralis*.

Par ailleurs, il faut noter que *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* n'appartiennent pas à la flore vaginale et se multiplient au niveau de l'endocol.

1.1.4 Facteurs influençant la composition de la microflore vaginale

L'harmonie de la cohabitation entre la muqueuse vaginale et sa flore et entre les différentes espèces qui la constituent se révèle fragile. Lorsque la quantité de lactobacilles se réduit, les germes pathogènes peuvent se multiplier. De nombreux facteurs peuvent contribuer à perturber l'équilibre naturel de l'écosystème vaginal.

Ces facteurs incluent les différentes étapes du cycle menstruel, la grossesse, la prise de contraceptifs, la fréquence des rapports sexuels, les douches vaginales, l'utilisation d'antibiotiques ou de médicaments immunosuppresseurs [2].

Pendant le cycle menstruel, les variations hormonales peuvent entraîner des variations du pH vaginal [2].

Il semble pouvoir exister des différences de composition de la flore vaginale selon l'origine ethnique. La présence de certaines souches de *Lactobacillus* productrices de peroxyde d'hydrogène pourrait être plus importante chez les femmes américaines d'origine africaine [18]. Certaines études suggèrent que pour les femmes ne présentant pas de vaginose bactérienne, le pH vaginal est supérieur chez les femmes américaines d'origine africaine [23]. Ces études précisent que ces affirmations sont valides uniquement chez les femmes dont la flore vaginale n'est pas dominée par les *Lactobacillus* [24, 25].

1.1.5 Evolution de la microflore vaginale normale

La flore vaginale est évolutive et subit de nombreuses modifications en fonction de l'âge.

➤ Avant la puberté

A la naissance la flore est nulle, puis rapidement le vagin sera colonisé par des bactéries issues des fèces et des mains de la mère ou du personnel soignant mais cette flore est quantitativement pauvre. Elle est formée majoritairement de bactéries fécales et cutanées (*Escherichia coli*, staphylocoques). Le pH vaginal se situe entre 6 et 7.

Cependant, au cours des six premières semaines de la vie, la muqueuse vaginale est imprégnée d'œstrogènes maternels et la flore vaginale peut compter des lactobacilles [26].

Pendant l'enfance la flore restera toutefois pauvre. Elle est donc constituée de micro-organismes d'origine cutanée et fécale ; mais la découverte occasionnelle de *Trichomonas vaginalis*, de *Neisseria* ou de mycoplasmes doit faire suspecter une hygiène déficiente, voire un abus sexuel : une infection vaginale de la petite fille doit conduire à la recherche de l'origine de la contamination [26].

➤ A la puberté

On entre dans la phase d'imprégnation œstrogénique débutante et la sécrétion d'œstrogènes s'accompagne de la colonisation progressive du vagin par une flore d'adulte. La synthèse de glycogène due à la sécrétion d'œstrogènes va constituer le substrat préférentiel des lactobacilles, avec production d'acétate et lactate, donnant un pH acide (voisin de 4,5) qui assure l'élimination d'éventuels agents pathogènes. Les espèces les plus actives à cet effet sont *Lactobacillus crispatus* et *Lactobacillus jensenii*. La sécrétion d'autres substances sélectives bactéricides telles que les bactériocines contribuent à la défense de la muqueuse génitale [27].

➤ Chez la femme adulte

Cette évolution se confirme mais va subir des variations liées aux différentes étapes de la vie génitale de la femme. La flore vaginale normale stimule le système immunitaire et la sécrétion probable de peptides antibactériens de type « défensine » va compléter les systèmes de défense chez la femme saine.

Cependant, l'écosystème vaginal est fragilisé après les menstruations, l'accouchement et les rapports sexuels, par la présence d'un stérilet ou d'autres facteurs, tels que l'usage de la douche vaginale.

Le cycle menstruel modifie la flore vaginale et le pH de la cavité vaginale, qui augmente en s'approchant de 6, pendant les règles. Après les règles, la muqueuse vaginale perd sa couche intermédiaire : le pH revient à 4,5. La muqueuse se reconstitue, se remet à sécréter du glycogène et la population de lactobacilles augmente, ce qui a pour effet d'abaisser le pH.

La grossesse, le post-partum constituent aussi des facteurs de variations de la flore vaginale et peuvent s'accompagner de risques infectieux (disparition notable voire complète des lactobacilles).

➤ Après la ménopause

La flore génitale s'appauvrit au fur et à mesure que l'imprégnation hormonale diminue et qu'un état d'atrophie vaginale s'installe en l'absence d'usage d'œstrogènes de substitution locaux [28]. Apparaît également un appauvrissement de la sécrétion en glycogène, d'où une augmentation du pH aux alentours de 7. La flore redevient similaire à celle de l'enfance.

1.2 Le déséquilibre de la microflore vaginale

1.2.1 Les facteurs de déséquilibre

Les lactobacilles dominent la microflore normale, mais ils coexistent avec une multitude d'autres espèces dont des pathogènes potentiels. Une rupture de cet équilibre peut être un facteur qui induit des infections [29].

Les causes de déséquilibre sont multiples :

- hormonales dans les cas de troubles de la sécrétion glyco-génique lors d'une grossesse, d'alcalinisation du milieu vaginal lors des périodes de menstruation, de la prise de contraceptifs oraux et de la ménopause,
- physiques dues à certaines habitudes sexuelles, une mauvaise hygiène intime, l'utilisation de spermicides (toxiques pour les lactobacilles), de diaphragmes, de dispositifs intra-utérins (leur utilisation fait augmenter le pH vaginal) et parfois de tampons,
- pathologiques dans le cas de patientes diabétiques ou immunodéficientes,
- iatrogènes induites par des traitements par des antibiotiques (en particulier ceux de la famille des bêta-lactamines et des cyclines), par des corticoïdes ou immunosuppresseurs, par la prise d'ovules, par l'utilisation d'antiseptiques, par la radiothérapie et par des interventions chirurgicales [6, 30].

Malgré la multiplicité des causes, l'origine réelle des déséquilibres de la microflore vaginale reste inconnue dans la majorité des cas [31].

1.2.2 Mécanisme des infections

Le mécanisme des infections vaginales peut s'expliquer par une cascade de changements de population. Les facteurs cités précédemment induisent en parallèle une augmentation du pH et une diminution des lactobacilles, laissant alors à la plupart des pathogènes la possibilité de se développer [32].

En effet, le pH est un bon indicateur de l'équilibre ou du déséquilibre de la microflore:

- en absence d'infection, le pH est voisin de 4 sauf en période de menstruation où il augmente,

- dans les cas infectieux de vaginose bactérienne, de vaginite parasitaire (due à *Trichomonas vaginalis*) ou de vaginite à lactobacilles (due à des lactobacilles ayant perdu leur pouvoir antipathogène), le pH est supérieur à 4,5,
- dans le cas infectieux de vaginite à levure, le pH est inférieur à 4 [20].

1.3 Action des lactobacilles vis-à-vis des microorganismes potentiellement pathogènes

Pour une femme saine, les lactobacilles constituent l'essentiel de la flore et jouent un rôle protecteur vis-à-vis des microorganismes potentiellement pathogènes. Des études *in vitro* ont montré des effets inhibiteurs des lactobacilles isolés du milieu vaginal contre des pathogènes :

- *Candida albicans* est inhibé par le peroxyde d'hydrogène produit par les lactobacilles, une peroxydase et du thiocyanate (cette action a été révélée par la méthode de détection du diamètre d'inhibition sur double couche de gélose) [33] ;
- *Gardnerella vaginalis* et les germes anaérobies sont sensibles aux acides organiques et/ou au peroxyde d'hydrogène sécrétés par les lactobacilles (ce phénomène a été mis en évidence par la technique de diffusion des surnageants de cultures déposés dans des puits) [34] ;
- *Escherichia coli* est inhibé par simple acidification du milieu par les lactobacilles (ces essais ont été réalisés en co-cultures) [35].

Les différents mécanismes mis en jeu sont décrits dans la **Figure 3** :

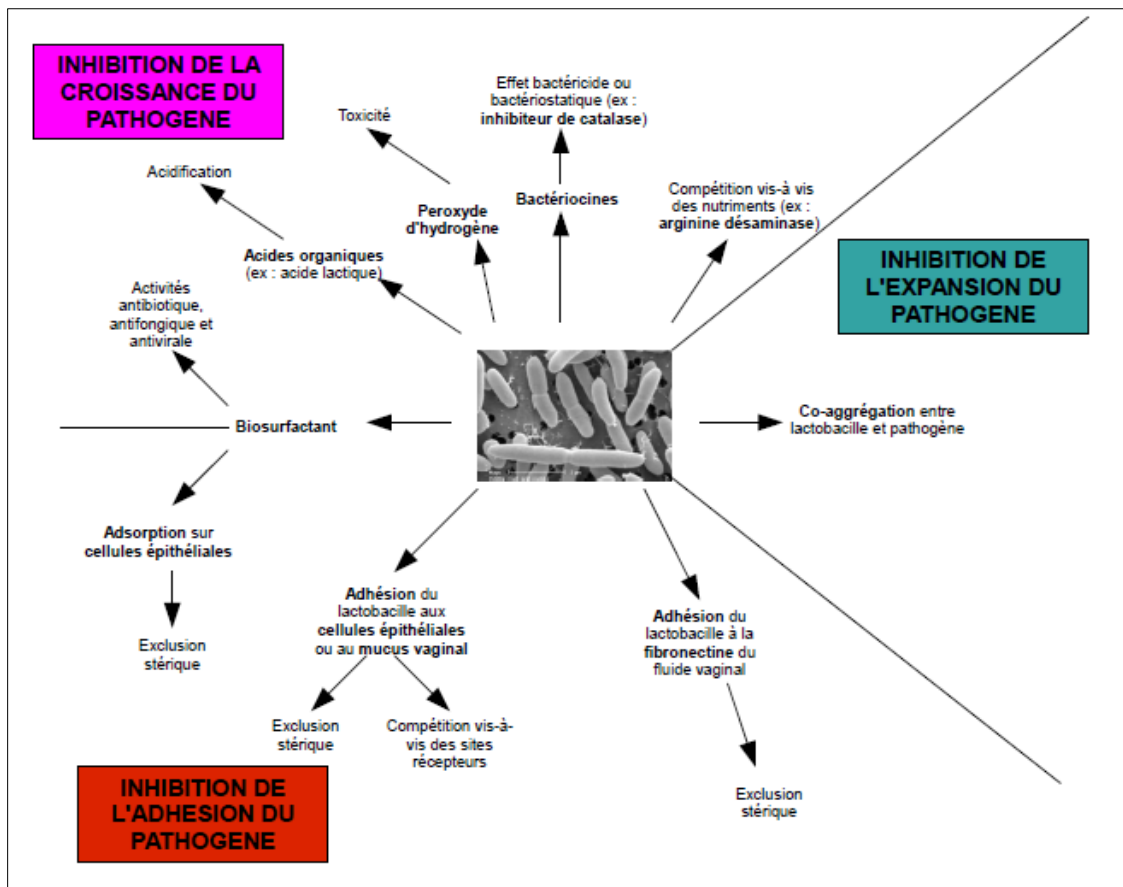


Figure 3 : Mécanismes mis en jeu par les lactobacilles vaginaux pour inhiber les pathogènes [20].

1.3.1 Inhibition de la croissance des pathogènes par production de peroxyde d'hydrogène

La production de peroxyde d'hydrogène semble être une caractéristique de grande importance des lactobacilles vaginaux. En effet, 96 % des femmes saines ont une flore à lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène contre 3,5 % des femmes atteintes de vaginose bactérienne [36].

Le peroxyde d'hydrogène est produit par certains lactobacilles en aérobiose. Ces derniers ne possèdent pas d'hème et n'utilisent pas le système cytochrome pour l'oxydation terminale pendant le processus respiratoire mais une oxydase flavoprotéinique qui réduit l'oxygène en peroxyde d'hydrogène. Les conditions pour

lesquelles ce dernier est produit *in vivo* dans le milieu vaginal où la pression partielle en oxygène est faible, ne sont pas encore connues.

La toxicité du peroxyde d'hydrogène est due au pouvoir oxydant de la molécule elle-même ou de ses métabolites OH^\cdot (radical hydroxyle) et $\text{O}_2^\cdot-$ (anion superoxyde) produits par des agents réducteurs (ions halogénures du type Cl^-) et des enzymes peroxydases qui sont présentes dans le fluide vaginal. Les réactions sont décrites dans la **Figure 4**. Ces molécules peuvent agir sur les protéines (inactivation des enzymes cytoplasmiques), les lipides membranaires (augmentation de la perméabilité membranaire) et les acides nucléiques (induction de mutations de l'ADN). Par contre, l'autodestruction des lactobacilles est évitée pour ceux possédant une NADH peroxydase qui transforme le peroxyde d'hydrogène [20, 37].

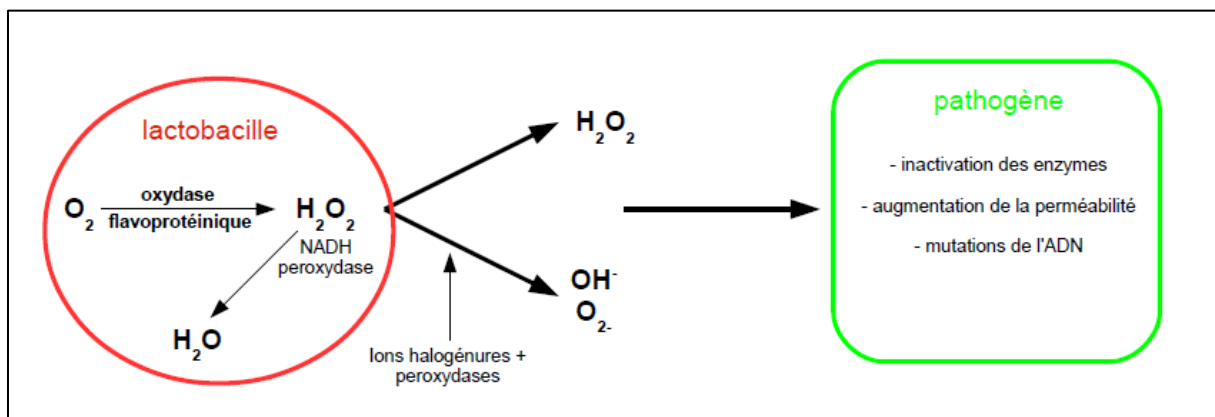


Figure 4 : Modes d'action sur les pathogènes du peroxyde d'hydrogène et de ses dérivés produits par les lactobacilles.

1.3.2 Inhibition de la croissance des pathogènes par production d'acides organiques

La production d'acides organiques est une autre caractéristique importante des lactobacilles. Le pH normal du vagin est de l'ordre de 4.

La principale molécule responsable de l'acidification du vagin est l'acide lactique. Elle est synthétisée via la fermentation lactique du glycogène présent dans le fluide vaginal par les lactobacilles (produisant les formes D- et/ou L- lactate) et par

l'épithélium (produisant seulement la forme L-lactate). Or, les sécrétions vaginales contiennent plus de 50 % de D-lactate. Ainsi, les lactobacilles sont la première source d'acide lactique dans le vagin [38].

D'autres acides organiques peuvent être produits par fermentation lactique comme l'acide acétique qui est dix fois moins concentré que l'acide lactique dans le milieu vaginal.

Les acides organiques produits peuvent diffuser passivement à travers la membrane sous leur forme non dissociée. Ils acidifient le cytoplasme après dissociation et inhibent l'activité enzymatique cellulaire des pathogènes acidosensibles [38]. Le mode d'action est décrit dans la **Figure 5**.

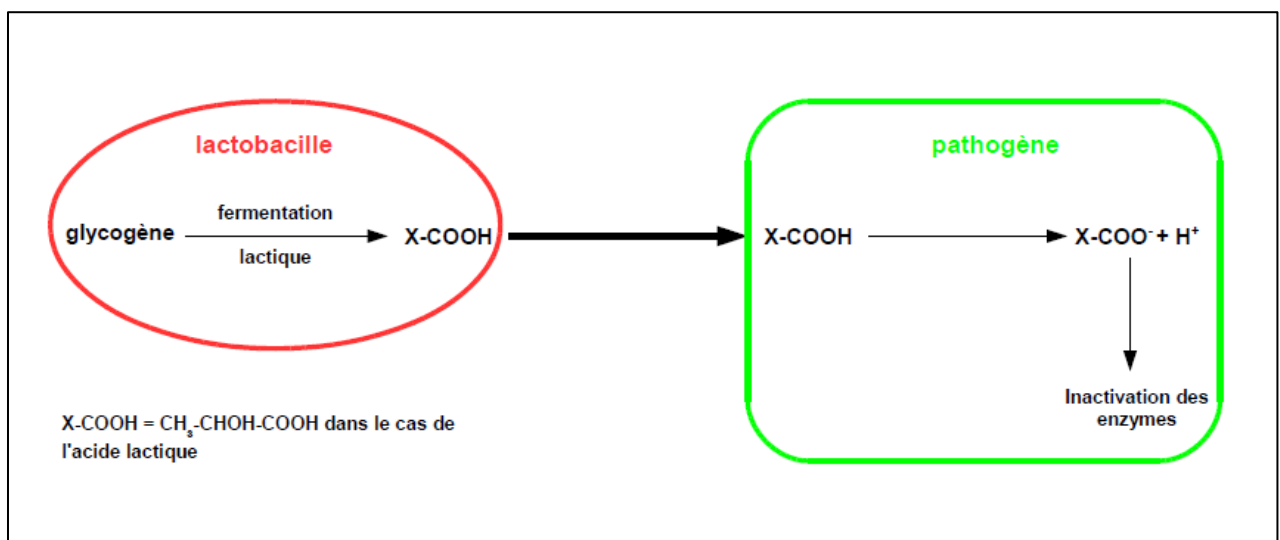


Figure 5 : Mode d'action sur les pathogènes des acides organiques produits par les lactobacilles [38].

1.3.3 Inhibition de la croissance des pathogènes par d'autres mécanismes

D'autres molécules bactéricides peuvent être produites par les lactobacilles :

- les bactériocines (peptides ou protéines de faible masse molaire possédant un spectre d'activité bactéricide restreint),

- des substances proches des bactériocines appelées « bacteriocin-like » (substances incomplètement définies qui ont un spectre d'activité plus large que les bactériocines).

Le mécanisme d'action des bactériocines est décrit dans la **Figure 6**. Elles s'ancrent sur la paroi, forment des pores et induisent ainsi la fuite du contenu cytoplasmique [39]. Peu de bactériocines sont pour l'instant complètement caractérisées chez les lactobacilles vaginaux [40].

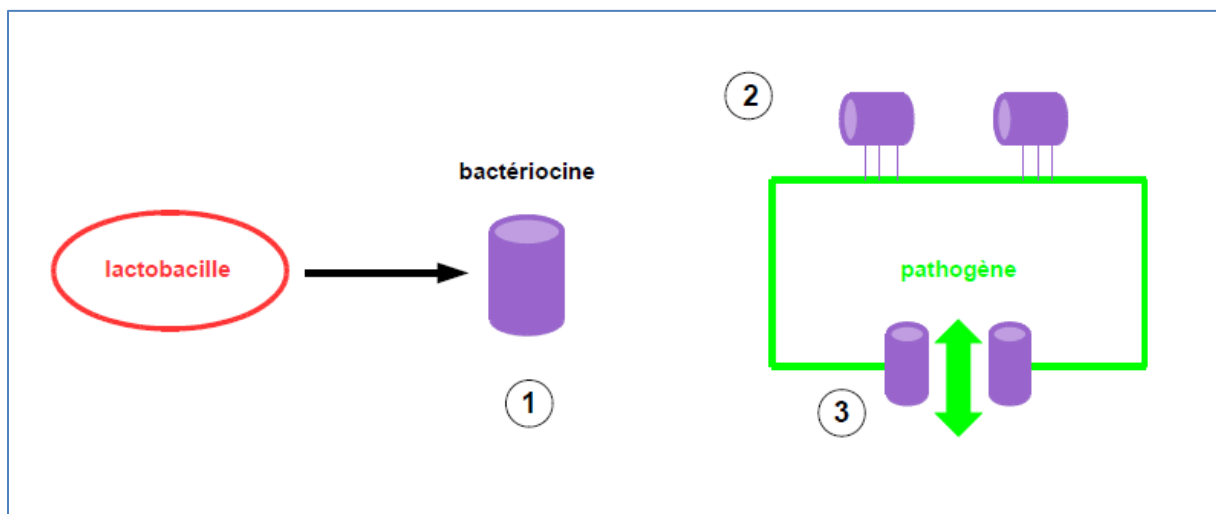


Figure 6 : Mode d'action sur les pathogènes des bactériocines produites par les lactobacilles [39].

1 – 2 – 3 = étapes de l'action des bactériocines produites par les lactobacilles sur les pathogènes.

Les lactobacilles peuvent inhiber certains pathogènes (flore anaérobie de la vaginose autre que *Gardnerella vaginalis*) par compétition nutritionnelle comme dans le cas des souches possédant l'activité arginine désaminase. Cette enzyme catalyse la transformation irréversible de l'arginine en citrulline et ammonium apportant ainsi du carbone, de l'azote et de l'énergie aux cellules. Elle réduit donc la disponibilité en arginine dans le milieu pour les pathogènes qui la métabolisent normalement via l'arginine décarboxylase en polyamines caractéristiques de la vaginose bactérienne [41, 42]. Le mécanisme est décrit dans la **Figure 7**.

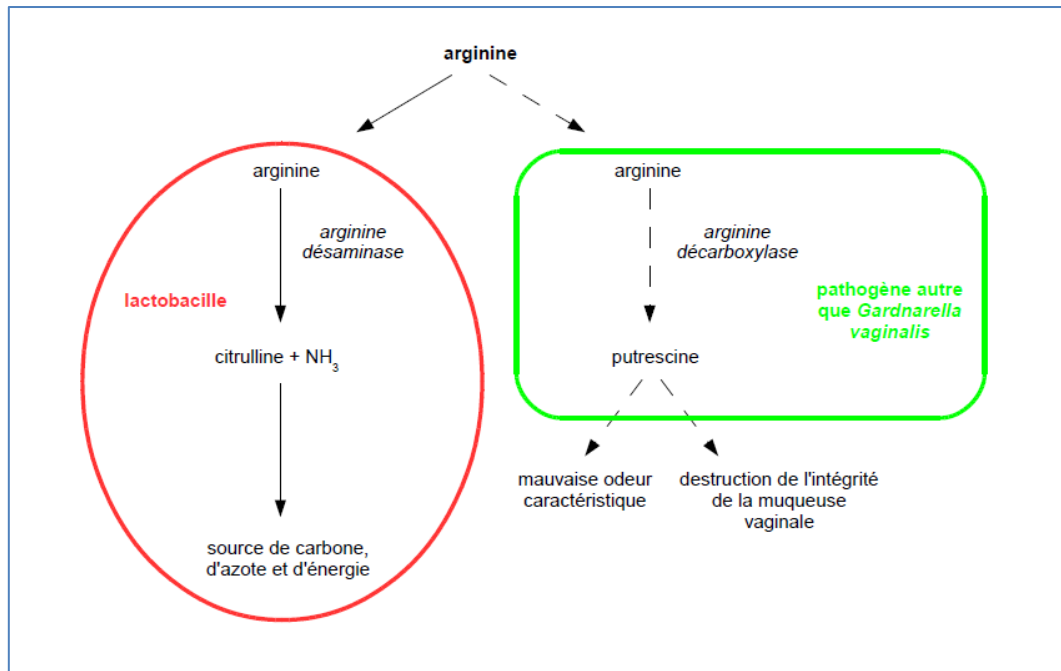


Figure 7 : Inhibition des pathogènes par compétition nutritionnelle vis-à-vis de l'arginine consommée par les lactobacilles [20].

1.3.4 Inhibition de l'adhésion des pathogènes

L'adhésion aux cellules vaginales se fait soit de manière non spécifique par des interactions électrostatiques ou hydrophobes, soit de manière spécifique par des récepteurs impliquant des glycoprotéines ou des acides lipotéichoïques à la surface des bactéries et des glycolipides sur les cellules vaginales [43]. Le mécanisme est décrit dans la **Figure 8**. En général, la compétition des lactobacilles avec les pathogènes est plutôt due à un encombrement stérique qu'à un blocage spécifique d'un site récepteur des pathogènes [44].

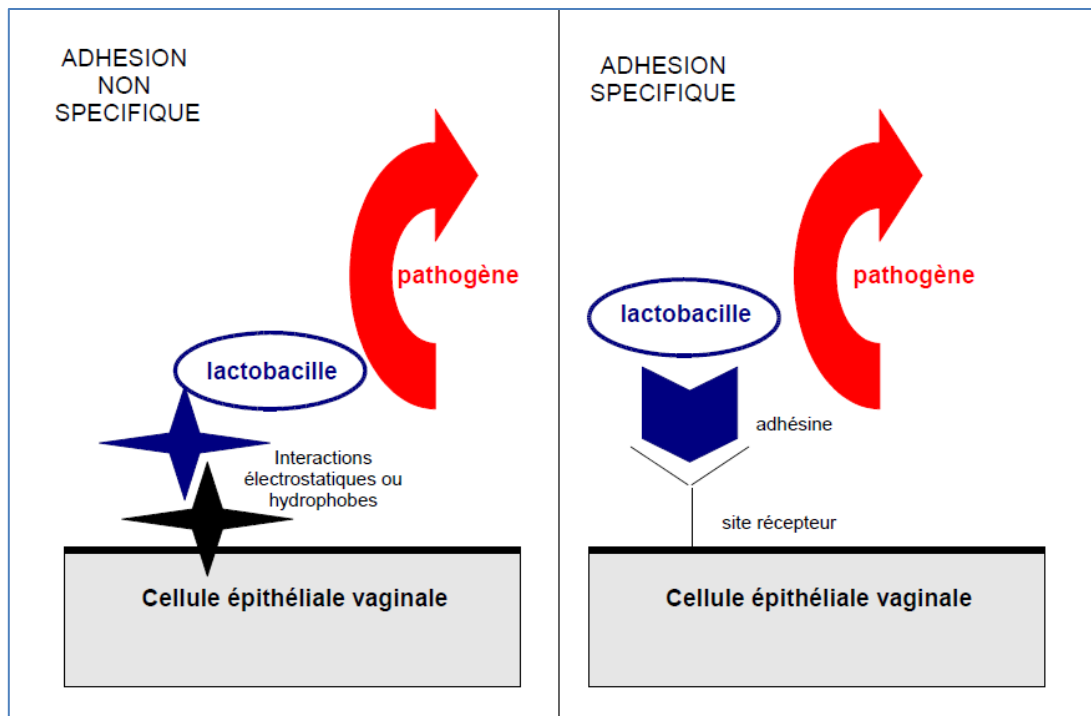


Figure 8 : Mécanisme d'inhibition de la fixation des pathogènes par un effet barrière dû à l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium vaginal [20].

L'adhésion des bactéries peut aussi se faire sur une matrice de fibronectine. Cette dernière est une glycoprotéine de masse molaire élevée, qui est présente sous forme soluble dans le fluide vaginal et qui forme à la surface de l'épithélium des polymères, structure de base pour l'attachement des microorganismes. Des souches de lactobacilles vaginaux ont montré des capacités à adhérer de façon spécifique à la fibronectine, empêchant ainsi les pathogènes de s'installer par encombrement stérique [45]. Le mécanisme est décrit dans la **Figure 9**.

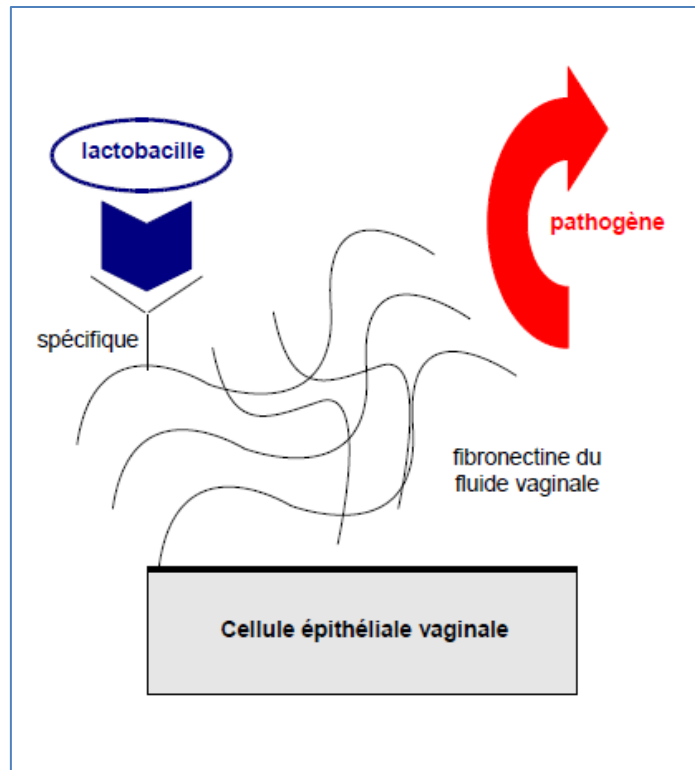


Figure 9 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par adhésion des lactobacilles à la fibronectine [20].

Par ailleurs, certains lactobacilles sont capables de synthétiser des molécules jouant un rôle de biosurfactant à la surface de la muqueuse et empêchant ainsi l'adhésion de certains uropathogènes. Ces biosurfactants sont des molécules amphiphiles du type glycolipide ou lipopeptide, qui agissent sur les tensions de surface aux interfaces. Ils participent à l'adhésion des bactéries qui les produisent et créent une barrière compétitive vis-à-vis de l'adhésion des pathogènes. Le mécanisme est décrit dans la **Figure 10**. Certaines de ces molécules peuvent aussi avoir une activité antibiotique en désintégrant les parois des bactéries [46, 47].



Figure 10 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles [20].

1.3.5 Inhibition de l'expansion des pathogènes

L'agrégation de bactéries entre elles est un mécanisme à l'origine de la formation de biofilms. Certains lactobacilles sont capables de s'autoagrèger entre eux mais peuvent aussi coagrèger avec des microorganismes pathogènes. Ils créent ainsi un microenvironnement particulier autour du pathogène avec une concentration plus importante des substances inhibitrices dirigées contre celui-ci [42, 48]. Les molécules impliquées dans l'agrégation sont soit localisées à la surface des cellules (acides lipotéichoïques, protéines ou glucides), soit sécrétées par celles-ci (peptides ou protéines solubles) [49].

Les lactobacilles peuvent aussi agir indirectement sur les pathogènes en modulant le système immunitaire de l'hôte. Peu de données sont disponibles sur la modulation immunitaire au sein de l'écosystème vaginal mais il semble que certains lactobacilles vaginaux puissent stimuler la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et TGF β) [11]

2. La vaginose bactérienne

On estime que chaque année, un milliard de femmes sont atteintes par une infection urinaire ou une infection génitale basse [50]. La vaginose bactérienne est une des affections génitales les plus fréquentes. Elle est la cause la plus prévalente de pertes vaginales et malodorantes. Il s'agit d'une infection normalement bénigne, en dehors de la grossesse. En revanche, dans cette dernière situation, elle est responsable de prématurités et de chorio-amniotites, ainsi que d'avortements spontanés, ce qui doit conduire à un dépistage chez certaines femmes enceintes.

La vaginose bactérienne apparaît comme un dysmicrobisme de la flore vaginale dans laquelle la flore lactobacillaire est remplacée par une flore polymorphe abondante (développement anormal de différents microorganismes tels que *Gardnerella vaginalis* ou *Atopobium vaginae*).

La cause sous-jacente de la vaginose bactérienne n'est pas encore entièrement connue, mais certains facteurs tels que des douches ou des sprays vaginaux, un statut socio-économique moins élevé, l'usage d'un dispositif intra-utérin et de nouveaux ou de multiples partenaires sexuels semblent accroître le risque de perturbations de l'écosystème vaginal [51].

La vaginose joue également un rôle favorisant dans l'acquisition de certaines infections sexuellement transmissibles (IST) comme la gonococcie ou la chlamydie (probablement par diminution de la flore lactobacillaire protectrice) et dans l'acquisition et le développement de l'infection par le VIH.

Bien que connue et étudiée depuis des années, cette pathologie, fruit d'un déséquilibre de la microflore vaginale normale, demeure mystérieuse dans sa pathogénie, en particulier dans ses formes récidivantes. C'est au cours de ces formes que la prise en charge thérapeutique et préventive s'avère la plus difficile, même si des résultats encourageants commencent à être obtenus avec les correcteurs de la flore vaginale (notamment avec les probiotiques).

2.1 Epidémiologie

La vaginose bactérienne est une infection très fréquente. Cette pathologie affecterait environ 3 millions de femmes chaque année dans le monde [52]. Cependant, il est très difficile de discerner son exacte prévalence car les chiffres diffèrent beaucoup en fonction des localisations géographiques, de l'âge des patientes, de leur origine socio-économique, des types de consultations et de l'état de gravidité.

Dans le cadre d'études portant sur des patientes de cabinet privé, la prévalence allait de 4 à 17%, tandis que chez les patientes fréquentant les cliniques de gynécologie (dont une proportion accrue de femmes n'ayant qu'un faible revenu et ne disposant pas d'assurance), elle était de 23% [53, 54].

Chez les étudiantes de niveau collégial, la prévalence allait de 4% à 25%, tandis qu'elle n'atteignait pas moins de 61% chez les femmes se présentant à des cliniques axées sur les maladies transmissibles sexuellement [55-58].

Chez les femmes enceintes, les études ont documenté des taux de prévalence semblables à ceux constatés au sein des populations de femmes n'étant pas enceintes, soit de 6% à 32% [59-63].

Une étude canadienne portant sur des patientes en maternité a signalé une prévalence globale de 14 % en ce qui concerne la vaginose bactérienne [64].

2.2 Microbiologie

Rappelons que la microflore vaginale est majoritairement constituée de lactobacilles. Ces bactéries forment un biofilm protecteur, qui en tapissant l'épithélium vaginal, constitue avec ce dernier un écosystème symbiotique assurant une protection naturelle du tractus génital féminin qui s'oppose à toute tentative d'invasion d'un microorganisme infectieux. La protection est complétée par toute une panoplie de mécanismes sophistiqués tels que la production d'acide lactique qui maintient un pH entre 3,8 et 4,5 ou encore la production de peroxyde d'hydrogène dont l'activité

antiseptique est forte vis-à-vis des bactéries catalase négatives, anaérobies ou des virus.

Dans la vaginose bactérienne, ce microbiote (en particulier les lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène) est remplacé quantitativement et qualitativement par une flore majoritairement anaérobie dont *Atopobium vaginae*, des bactéries des genres *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera*, *Papillibacter*, *Mobiluncus* et de trois nouvelles bactéries de l'ordre des Clostridiales (uniquement retrouvées chez les patientes atteintes de vaginose bactérienne, et provisoirement nommées BVAB – Bacterial Vaginosis Associated Bacteria – 1, 2 et 3) [65, 66]. La présence de cet ensemble bactérien associé à *Gardnerella vaginalis* est maintenant considéré comme spécifique de la vaginose bactérienne.

D'après une étude récente, il apparaît que *Gardnerella vaginalis* serait la bactérie la plus virulente [67]. En effet, à elle seule, elle est à la fois capable d'adhérer aux cellules de l'épithélium vaginal, de former un biofilm et de posséder une forte activité cytotoxique.

La flore lactobacillaire est également sujette à de nombreux changements lors d'une vaginose bactérienne. Ainsi, *Lactobacillus iners*, à l'inverse des autres lactobacilles est toujours présent au cours des vaginoses bactériennes [68].

Il faut considérer que la vaginose bactérienne s'accompagne soit de modifications quantitatives de la flore lactobacillaire, soit de modifications qualitatives de cette flore sans modifications quantitatives.

2.3 Clinique

2.3.1 Diagnostic

La première description clinique de la vaginose bactérienne a été faite par Gardner et Dukes dans les années 1950 [69]. Ils décrivaient cliniquement cette pathologie par la présence de pertes vaginales grises, homogènes, adhérentes, abondantes et malodorantes ; une élévation du pH vaginal ; et la présence de bactéries adhérentes

aux parois des cellules vaginales mise en évidence après un examen au microscope d'un étalement sur lame des sécrétions vaginales. De plus, ces deux auteurs ont identifié *Gardnerella vaginalis* comme une bactérie associée à la vaginose bactérienne. A la suite de ces travaux, c'est l'équipe d'Amsel qui a proposé en 1983 quatre critères permettant de poser le diagnostic de vaginose bactérienne : les critères d'Amsel [56].

Le tableau clinique de la vaginose bactérienne est souvent très évocateur et suffit à poser le diagnostic. Classiquement, on considère que trois des quatre critères d'Amsel signent la vaginose bactérienne [56] :

- leucorrhées blanc-grisâtre, fluides, homogènes et adhérent à la muqueuse vaginale,
- odeur de « poisson pourri », soit spontanée, soit après addition d'une goutte de potasse à 10% aux sécrétions vaginales (« sniff-test »),
- pH vaginal supérieur à 4,5 (le pH vaginal doit toujours être mesuré dans les culs-de-sac latéraux ou antérieurs, jamais au niveau du cul-de-sac postérieur ou du col),
- présence de *clue-cells* à l'examen direct des sécrétions vaginales (cellules exocervicales tapissées de petits bacilles donnant un aspect clouté aux cellules).

En pratique, l'examen direct n'est presque jamais réalisé au cabinet du praticien et le diagnostic sera établi sur les trois premiers critères. Ces critères ont une sensibilité évaluée entre 70 et 92% et une spécificité de 94 à 99% [70, 71]. La sensibilité est très inférieure chez la femme immuno-déprimée.

Le diagnostic clinique peut être confirmé par l'examen direct des sécrétions vaginales et le score de Nugent [72]. En explorant par examen direct microscopique, après coloration de Gram, un étalement sur lame des sécrétions vaginales, on peut établir le score de Nugent (calculé à partir du **Tableau II**) qui divise la flore vaginale en trois groupes :

- groupe 1 (score compris entre 0 et 3) : flore normale à prédominance de lactobacilles,

- groupe 2 (score compris entre 4 et 6) : flore intermédiaire avec des lactobacilles peu abondants et associés à d'autres morphotypes bactériens en petite quantité. Il s'agit d'une flore vaginale altérée,
- groupe 3 (score compris entre 7 et 10) : les lactobacilles ont disparu au profit d'une flore anaérobie abondante et polymorphe. Il s'agit d'une flore évocatrice d'une vaginose bactérienne.

Score	Morphotype <i>Lactobacillus</i> (bacilles à Gram positif à bords parallèles)	Morphotype <i>Gardnerella</i> et <i>Bacteroides</i> (bacilles à Gram variable, corynéformes, polymorphes)	Morphotype <i>Mobiluncus</i> (bacilles à Gram variable, incurvés)
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Tableau II : Le score de Nugent [72].

0 = absence ; 1+ = < un morphotype présent (par champ), 2+ = un à quatre morphotypes présents, 3+ = cinq à trente morphotypes présents, 4+ = > trente morphotypes présents.

Il est nécessaire d'additionner les scores des trois morphotypes pour obtenir le score de Nugent.

Cet examen est actuellement l'examen de référence du diagnostic de la vaginose bactérienne. Du fait de son faible coût, cet examen présente l'avantage d'être réalisable dans pratiquement tous les laboratoires avec une très bonne reproductibilité inter-laboratoires.

Toutefois, le score de Nugent présente quelques limites. La modification de la flore lactobacillaire peut être soit quantitative soit qualitative. Dans ce cas, il persiste un

nombre important de lactobacilles mais ceux-ci sont inefficaces. Le score de Nugent peut donc être inférieur à 7 (score intermédiaire) avec une vaginose bactérienne réelle. Les signes cliniques priment alors.

2.3.2 Signes cliniques

Les signes cliniques de la vaginose bactérienne sont pauvres et les signes inflammatoires sont généralement absents. La majorité des femmes ne présente même pas de symptômes [73]. La découverte de la vaginose bactérienne est alors fortuite à l'occasion d'un examen systématique.

Chez la femme non enceinte, il s'agit d'un marqueur d'un déséquilibre écologique local dont la prise en charge thérapeutique ne semble pas nécessaire.

Chez la femme enceinte, la vaginose bactérienne, même asymptomatique, revêt une importance toute autre surtout en cas d'antécédents de prématurité ou d'avortement spontané. Le traitement est alors vivement recommandé.

Comme vu précédemment dans les critères d'Amsel, on retrouve dans les signes cliniques une leucorrhée profuse, blanc-grisâtre et homogène adhérant uniformément à la muqueuse vaginale.

Le prurit ou les brûlures vulvovaginales sont modérés ou absents ainsi que la dyspareunie. Il faut cependant signaler que la vaginose bactérienne peut s'accompagner de vulvite subaiguë récidivante souvent confondue avec une candidose ou une dermatose vulvaire. Les traitements « classiques » (antifongiques locaux ou dermocorticoïdes) sont alors peu ou pas efficaces.

Le tableau clinique est dominé par la malodeur vaginale. Celle-ci est due à la production par certaines bactéries anaérobies d'amines aromatiques à partir de l'arginine. Ces amines aromatiques (cadavérine, putrescine, triméthylamine) se caractérisent par une odeur de « poisson pourri » classique au cours de la vaginose bactérienne. Cette odeur est exacerbée après un rapport sexuel car le sperme, très alcalin, augmente la volatilité de ces amines aromatiques.

Chez les femmes très récidivantes, cette malodeur peut devenir phobique, les patientes ayant l'impression de sentir mauvais en permanence et d'indisposer leur entourage. On constate même une cessation complète de l'activité sexuelle chez certaines femmes en raison de la gêne, voire de la honte ressentie.

2.4 Vaginose bactérienne et complications obstétricales

Pendant la grossesse, la vaginose bactérienne est liée à un risque de complications obstétricales (rupture prématurée des membranes, prématurité, chorioamniotite, naissance d'enfants de petit poids) [74].

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer les risques accrus que fait courir une vaginose bactérienne à une femme enceinte. Une quantité très élevée d'endotoxines a été retrouvée dans les sécrétions vaginales et le mucus cervical des femmes avec une vaginose bactérienne, liée à la présence de lipopolysaccharides chez les bactéries anaérobies à Gram négatif qui se multiplient au cours de cette pathologie [75]. Cette endotoxine va entraîner une production de cytokines (IL-1, IL-6, TNF) qui activent la production de prostaglandines locales à l'origine de contractions utérines [75, 76]. La vaginose bactérienne pourrait ainsi induire un travail prématuré, même en l'absence d'infection génitale haute.

Mais le principal mécanisme par lequel elle peut intervenir repose sur l'ascension à partir de la cavité vaginale des bactéries qui lui sont associées dans le chorioamnios et le liquide amniotique. L'inflammation des membranes (chorioamniotite) et l'infection du liquide étant, elles, reconnues comme responsables d'accouchement prématuré [77].

Une étude récente montre que la vaginose bactérienne présente un risque relatif de prématurité compris entre 2,4 et 5,3 et un risque d'avortement spontané de 6,6 [78].

La prévention de ces complications passe par le dépistage. Le dépistage systématique de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte sans antécédents particuliers est inutile [79]. En revanche, la Haute Autorité de Santé recommande un

dépistage de la vaginose bactérienne chez toutes les femmes enceintes ayant des antécédents de prématurité dès le premier trimestre de grossesse, à renouveler tous les trimestres en cas de positivité [80]. Il apparaît en outre qu'un dépistage précoce permet un traitement précoce dont l'efficacité préventive est supérieure à un traitement tardif [81].

2.5 Traitement

2.5.1 En théorie

Le traitement de la vaginose bactérienne doit être mis en place dans certains cas, une fois son diagnostic établi. Des conseils généraux peuvent être donnés afin de tenter de préserver la flore lactobacillaire normale : éviter les douches vaginales, les bains moussants et le recours à des solutions antiseptiques pour la toilette gynécologique. Le traitement de la vaginose bactérienne est indiqué chez :

- les femmes symptomatiques,
- les femmes devant subir certaines interventions chirurgicales,
- certaines femmes enceintes (comme vu précédemment).

En l'absence de grossesse, le traitement a pour but principal la suppression des symptômes et des signes de l'infection. Selon les recommandations formulées soit par le Centre de contrôle des maladies infectieuses d'Atlanta, soit par le Groupe d'efficacité clinique britannique, le traitement repose sur le métronidazole [82, 83] :

- 500 milligrammes par voie orale, deux fois par jour pendant sept jours ou
- deux grammes par voie orale en une prise unique ou
- gel intravaginal à 0,75%, une ou deux fois par jour, pendant cinq jours (en France seuls existent des ovules à 500 milligrammes).

Le traitement proposé en alternative fait appel à la clindamycine : 300 milligrammes par voie orale deux fois par jour pendant sept jours ou crème vaginale à 2% une fois par jour pendant sept jours (non commercialisée en France).

Tous ces traitements entraînent des taux de guérison, quatre semaines après la fin du traitement, de 70 à 80% dans des études comparant des populations témoins traitées par placebo et des populations traitées par le métronidazole par voie orale pendant sept jours [84, 85]. La prise unique de deux grammes donne des résultats légèrement moins bons mais l'observance est meilleure [84, 85].

Outre son faible coût, un autre avantage du métronidazole réside dans son inactivité sur les lactobacilles : il autorise donc une restauration de la flore normale [83, 86].

La clindamycine est efficace *in vitro* sur toutes les espèces bactériennes associées à la vaginose bactérienne, mais aussi, malheureusement sur les lactobacilles [82].

D'autres facteurs peuvent intervenir dans le choix d'une thérapeutique outre l'efficacité et le coût :

- certains préfèrent utiliser la voie intra-vaginale pour éviter les effets secondaires (troubles digestifs) parfois observés après la prise orale [83]. De ce point de vue, la rareté des présentations à usage local est à noter en France ;
- les risques de colite pseudomembraneuse avec la clindamycine, bien que faibles, doivent être connus [83] ;
- le traitement des partenaires sexuels n'ayant pas apporté de bénéfices, il n'est pas recommandé de le faire en routine parallèlement au traitement de la vaginose bactérienne [82, 83]. Certains y restent favorables dans le cas de récurrences [84].

Le secnidazole peut également être utilisé en traitement de la vaginose bactérienne : il est alors très efficace en dose unique *per os* de deux grammes dans le cas d'épisodes isolés.

Les traitements antibiotiques sont nécessaires mais insuffisants car *Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae* sont capables de produire des biofilms qui rendent l'action des antibiotiques peu efficace.

Si l'efficacité de l'ensemble de ces traitements est grande à court terme, il en va différemment à plus long terme où les rechutes sont fréquentes [85]. Les antibiotiques s'opposent à la multiplication bactérienne anormale qui caractérise la

vaginose bactérienne. Cependant, celle-ci résulte d'un déséquilibre de la flore, et c'est à la cause de ce déséquilibre qu'il faudrait s'attaquer. Une attitude rationnelle consisterait à tenter de restaurer une flore vaginale normale et la maintenir au sein d'un écosystème favorable [3, 86]. Différents traitements suivant cette voie ont été proposés, dont les probiotiques que nous étudierons dans le chapitre suivant.

Les causes de récurrences sont nombreuses. Si certaines sont avérées, elles ne permettent pas d'élucider tous les cas de récurrences et donc d'entreprendre une prévention efficace. Parmi les causes classiques de récurrence, citons le port d'un dispositif intra-utérin, le tabac, l'homosexualité ou les douches vaginales [87, 88]. Parmi les facteurs favorisant les récurrences, des pistes microbiologiques semblent sérieuses : diversité microbologique de la vaginose bactérienne avec inégale réponse aux traitements antibiotiques, existence de biofilms pathologiques résistants aux antibiotiques... La réponse antibiotique est pour l'instant nécessaire mais souvent insuffisante pour éviter les récurrences. L'utilisation d'antibiotiques en cures répétitives (par exemple utilisation du métronidazole local deux fois par semaine pendant seize semaines) diminue le nombre de récurrences pendant le traitement mais une patiente sur deux récidive dans les trois mois qui suivent la fin du traitement [89]. Ces résultats décevants ainsi que la physiopathologie de cette infection conduisent à utiliser de plus en plus souvent des produits correcteurs de la flore vaginale (dont les probiotiques).

Concernant la grossesse, le traitement est recommandé chez toutes les femmes enceintes symptomatiques. Bien que la vaginose bactérienne soit associée à de nombreux risques pendant la grossesse incluant des risques de prématurité, actuellement le seul bénéfice établi du traitement de cette pathologie est la réduction des symptômes et des signes de l'infection vaginale [82]. Les potentiels autres effets bénéfiques du traitement incluent la diminution du risque de complications infectieuses de la vaginose bactérienne durant la grossesse ainsi que la diminution du risque d'autres infections telles que l'infection par le VIH.

Le CDC d'Atlanta recommande pour le métronidazole une posologie inférieure à celle préconisée en l'absence de grossesse soit : 250 milligrammes par voie orale trois fois par jour pendant sept jours, avec pour alternatives le schéma classique (500 milligrammes par voie orale deux fois par jour pendant sept jours) ou la clindamycine

à 300 milligrammes par voie orale deux fois par jour pendant sept jours [82]. La voie intra-vaginale n'est pas recommandée en raison de l'inefficacité observée avec la crème de clindamycine dans la prévention de la prématurité mais également en raison du possible risque d'infections génitales hautes [82, 90].

Par ailleurs, une étude randomisée a montré que le traitement des patientes asymptomatiques avec vaginose bactérienne devait être envisagé avant une interruption volontaire de grossesse pour prévenir les risques d'endométrite [91]. Il est recommandé de réaliser un dépistage systématique de la vaginose bactérienne avant cette intervention et de la traiter quand elle est diagnostiquée [82, 83].

Les résultats des études cliniques prouvent que le traitement du ou des partenaires sexuels des femmes atteintes de vaginose bactérienne ne permet pas d'obtenir une meilleure réponse au traitement. Il n'est donc pas recommandé [82].

Les visites de suivi concernant l'efficacité du traitement ne sont pas nécessaires si les symptômes disparaissent. Les récurrences étant courantes, il est recommandé aux femmes de consulter si les symptômes apparaissent de nouveau.

2.5.2 En pratique

- Le métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique, antiparasitaire appartenant à la famille des nitro-5-imidazolés.

Comme vu précédemment, le métronidazole est le principe actif le plus couramment utilisé pour le traitement de la vaginose bactérienne. Rappelons donc ses différents schémas thérapeutiques pour cette indication :

- 500 milligrammes par voie orale, deux fois par jour pendant sept jours,
- deux grammes par voie orale en une prise unique,
- gel intravaginal à 0,75%, une ou deux fois par jour, pendant cinq jours.

En France, nous retrouvons le métronidazole dans la spécialité Flagyl®. Elle existe sous plusieurs présentations :

- Flagyl® comprimés pelliculés : dosages à 250 et 500 milligrammes
- Flagyl® ovules : dosage à 500 milligrammes
- Flagyl® suspension buvable : dosage à 4%
- Flagyl® solution injectable : dosage à 0,5%.

La spécialité Flagyl® est inscrite sur la liste I et remboursée à 65% pour les formes orales et 35% pour les ovules.

Dans le cas du traitement de la vaginose bactérienne, seules les formes comprimés et ovules nous intéresseront.

Les principaux effets secondaires de Flagyl® sont résumés dans le **Tableau III** :

Troubles gastro-intestinaux	Diarrhées, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, dyspepsie, constipation, langue saburrale, sécheresse de la bouche, dysgueusie, notamment la perception d'un goût métallique, inflammation de la muqueuse buccale
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Eosinophilie transitoire, neutropénie
Affections cutanées et sous-cutanées	Bouffées vasomotrices, urticaire, prurit
Troubles du système immunitaire	Œdème angioneurotique, exceptionnellement choc anaphylactique
Troubles cardiovasculaires	Palpitations et douleurs thoraciques
Troubles neurologiques	Crises convulsives, neuropathie périphérique sensorielle, ataxie transitoire, étourdissements, somnolence, insomnie, céphalées et méningite aseptique
Troubles psychiatriques	Troubles psychotiques y compris confusion et hallucinations, humeur dépressive
Troubles oculaires	Troubles visuels transitoires, notamment diplopie, myopie, vision trouble, diminution de l'acuité visuelle, altération de la vision des couleurs
Troubles généraux	Fièvre
Autres effets	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération de <i>Candida albicans</i> dans le vagin, sécheresse vaginale et sensation de brûlure - Bouffées congestives et céphalées occasionnelles spécialement dans le cas d'ingestion concomitante d'alcool, altération du goût des boissons alcoolisées - Coloration brun-rougeâtre des urines (causée par la présence de pigments hydrosolubles provenant du métabolisme du métronidazole)

Tableau III : Principaux effets indésirables de Flagyl®.

Concernant les interactions médicamenteuses, les patientes atteintes de vaginose bactérienne et traitées par Flagyl® doivent être prévenues qu'elles doivent s'abstenir d'ingérer des boissons alcoolisées ainsi que des médicaments contenant de l'alcool

(sirops...) pendant le traitement et pendant au moins un jour après la fin de ce dernier. En effet, l'emploi concomitant de ces produits peut provoquer un effet antabuse pouvant se manifester par des bouffées vasomotrices, des vomissements et de la tachycardie. Cette réaction semble être causée par l'inhibition de l'oxydation de l'acétaldéhyde, principal métabolite de l'alcool.

➤ La clindamycine

La clindamycine est un antibiotique appartenant à la famille des lincosamides.

Cette molécule représente le traitement alternatif des vaginoses bactériennes. Dans ce cas, elle est utilisée à 300 milligrammes par voie orale deux fois par jour pendant sept jours ou en crème vaginale à 2% une fois par jour pendant sept jours.

En France, la clindamycine est commercialisée sous le nom de spécialité Dalacine® et existe sous différentes formes galéniques et dosages :

- Dalacine® gélules : dosages à 75, 150 et 300 milligrammes
- Dalacine® solution injectable : dosages à 600 et 900 milligrammes
- Dalacine T Topic® solution pour application cutanée.

Il n'existe donc pas sur le marché français de forme à usage gynécologique.

La Dalacine® sous forme orale est inscrite sur la liste I et remboursée à 65% par la Sécurité Sociale.

Concernant les effets indésirables de la Dalacine®, ils sont résumés dans le **Tableau IV** :

Troubles digestifs	Douleurs abdominales, diarrhée persistante, nausées, vomissements, oesophagite
Troubles hématologiques	Neutropénie, leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique
Troubles cutanés et allergiques	Réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et anaphylaxie, rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, prurit, éruptions cutanées, urticaire
Hépatotoxicité	Ictère, perturbations des transaminases

Tableau IV : Principaux effets indésirables de Dalacine®.

Il faut noter que des diarrhées dues à une pseudo-colite membraneuse peuvent survenir pendant ou après un traitement par la clindamycine (même plusieurs semaines après l'arrêt du traitement). De telles diarrhées peuvent être graves si elles ne sont pas traitées par un antibiotique actif contre *Clostridium difficile* producteur de toxines (métronidazole, glycopeptides, acide fusidique). Ces diarrhées imposent l'arrêt immédiat de la clindamycine.

Précisons que le traitement alternatif par secnidazole existe en France dans la spécialité SecnoI®. Elle se présente sous forme de granulés en sachet monodose (deux grammes de secnidazole par sachet).

Les résultats décevants des traitements antibiotiques lors des récurrences de vaginose bactérienne ainsi que la physiopathologie de cette infection entraînent de plus en plus souvent à utiliser des produits correcteurs de la flore vaginale.

3. Les probiotiques

Nous avons étudié dans le chapitre précédent la vaginose bactérienne en détail et vu que cette pathologie résultait d'un déséquilibre de la microflore vaginale. Des microorganismes pathogènes se développent alors au détriment des lactobacilles. C'est pourquoi, afin de pouvoir rétablir l'équilibre de cette flore, il peut sembler intéressant d'introduire des souches de lactobacilles exogènes possédant des propriétés probiotiques.

Les probiotiques suscitent aujourd'hui un intérêt non démenti pour aider à protéger et à améliorer la santé et le confort de vie des personnes aux défenses fragilisées. Leur effet rééquilibrant, directement lié à la souche, permet notamment d'augmenter l'immunité et de renforcer la barrière des muqueuses humaines. L'écosystème vaginal peut tirer parti de ces bénéfiques.

3.1 Historique et définition

Le terme "probiotique" est un mot relativement nouveau qui signifie "en faveur de la vie" et qui est actuellement utilisé pour désigner des bactéries associées à des effets bénéfiques chez l'homme et les animaux.

L'observation originale du rôle positif joué par quelques bactéries sélectionnées est attribuée à Eli Metchnikoff, d'origine russe, lauréat du Prix Nobel qui travaillait à l'Institut Pasteur au début du siècle dernier et qui a suggéré que "la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles" [92]. Il avait observé que les paysans bulgares qui consommaient une quantité importante de lait fermenté vivaient plus longtemps et en meilleure santé. En orientant ses recherches vers leur alimentation, il découvrit dans le lait fermenté une bactérie unique, capable de produire de l'acide lactique. Il émit l'hypothèse que cette bactérie aidait à la digestion et renforçait le système immunitaire. Pour vérifier cette hypothèse, il but alors chaque jour de sa vie du lait fermenté.

A cette époque, Henry Tissier, pédiatre français, a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhée contenaient un petit nombre de bactéries caractérisées par une morphologie particulière en forme de Y. Ces bactéries "bifides" étaient au contraire abondantes chez les enfants sains [93]. A son avis, ces bactéries pourraient être administrées aux patients souffrant de diarrhée pour aider à rétablir une flore intestinale saine.

Ce sont Metchnikoff et Tissier qui ont été les premiers à avancer dans leurs travaux des propositions scientifiques au sujet de l'utilisation probiotique des bactéries, même si le mot "probiotique" n'a été forgé qu'en 1960, pour désigner des substances produites par des microorganismes qui favorisaient la croissance d'autres microorganismes [94].

Afin de souligner la nature microbienne des probiotiques, Fuller [95] a redéfini le terme comme suit : "Un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal".

Une définition très semblable a été proposée par Havenaar et Huis in't Veld [96] "une culture viable composée d'une bactérie ou d'un mélange de bactéries qui, lorsqu'elle est appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène".

Une définition plus récente, qui n'est probablement pas la dernière est : "microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte" [97].

Cette définition a été révisée plusieurs fois, notamment par la « FAO » et l'« OMS » (Food and Agriculture Organization of the United Nations / Organisation Mondiale de la Santé) en 2001 : les probiotiques sont « des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte » [98, 99].

Les observations de Metchnikoff et de Tissier étaient attrayantes mais la découverte des antibiotiques avant et après la première guerre mondiale a provoqué un désintérêt pour ce nouveau concept. Quelques rares études ont été menées. Malheureusement, les résultats n'ont pas toujours été positifs et la grande partie des observations étaient anecdotiques.

Le concept probiotique a donc été considéré comme scientifiquement non démontré et il n'a guère suscité d'intérêt pendant des décennies, mis à part quelques recherches concernant l'alimentation des animaux, afin de trouver des substituts sains des anabolisants.

Au cours des trente dernières années toutefois, la recherche dans le domaine probiotique a fait des progrès considérables en ce qui concerne la sélection et la caractérisation des cultures probiotiques spécifiques et la justification des allégations santé liées à leur consommation. L'essor récent du concept d'aliments fonctionnels a fortement relancé l'intérêt porté aux probiotiques.

3.2 Au niveau intestinal

Les principales souches commercialisées en tant que probiotiques appartiennent en majorité aux genres *Lactobacillus* sp. et *Bifidobacterium* sp. Elles sont précisées dans le **Tableau V**.

Espèces de lactobacilles	Espèces de bifidobactéries	Autres bactéries lactiques	Autres microorganismes
<i>Lb. acidophilus</i> La5 (Chr Hansen)	<i>Bf. breve</i> Yakult (Yakult)	<i>Streptococcus thermophilus</i> 1131 (Meiji Milk)	<i>Saccharomyces boulardii</i> Ultra-levure® (Biocodex)
<i>Lb. acidophilus</i> NCFM (Rhodia)	<i>Bf. lactis</i> Bb12 (Chr Hansen)	<i>Enterococcus faecium</i> SF68 (Cernelle)	
<i>Lb. bulgaricus</i> 2038 (Meiji Milk)	<i>Bf. longum</i> BB536 (Morinaga)		
<i>Lb. casei</i> CRL431 (Chr Hansen)	<i>Bf. animalis</i> DN173010 (Danone)		
<i>Lb. casei</i> DN114001 (Danone)			
<i>Lb. casei</i> Shirota (Yakult)			
<i>Lb. johnsonii</i> La1 (Nestlé)			
<i>Lb. plantarum</i> 299v (ProViva)			
<i>Lb. reuteri</i> (BioGaia)			
<i>Lb. rhamnosus</i> GG (Valio)			

Tableau V : Principales souches de probiotiques intestinaux commercialisés en Europe [100, 101].

Le **Tableau VI** montre certains produits commerciaux contenant des souches de probiotiques vendus en France et les indications pour lesquelles ils sont conseillés. Des effets positifs nombreux et variés sont ainsi attribués à ces microorganismes. Beaucoup de ces effets ont été démontrés avec des études cliniques chez l'homme. Cependant d'autres ne sont pas avérés ou simplement basés sur des tests *in vitro* ou des essais chez les animaux. Par ailleurs, la plupart des mécanismes d'action impliqués dans ces effets restent loin d'être élucidés.

Produit	Souche	Effet revendiqué
Activia[®] Danone	<i>Bf. animalis</i> DN173010	Aide à réguler le transit
Actimel[®] Danone	<i>Lb. casei</i> DN114001	Renforce les défenses naturelles de l'organisme
Yakult	<i>Lb. casei</i> Shirota	Régule le transit et renforce les défenses naturelles
Bion[®] transit Merck	<i>Lb. plantarum</i> 299v	Evite l'inconfort intestinal et les ballonnements
Lacteol[®] Axcan Pharma	<i>Lb. acidophilus</i>	Evite la diarrhée
Ultra-levure[®] Biocodex	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Evite la diarrhée

Tableau VI : Exemples de probiotiques commercialisés et leurs utilisations.

Les effets positifs des probiotiques au niveau intestinal sont multiples :

- Amélioration de la digestion du lactose : par action de la β -galactosidase bactérienne qui hydrolyse le lactose [102] ;
- Réduction du taux de cholestérol sanguin : qui serait dû à l'assimilation du cholestérol par les bactéries et/ou l'hydrolyse des sels biliaires conjugués [103] ;
- Diminution des allergies alimentaires : par diminution de la perméabilité intestinale très augmentée en période de réactivité allergique et donc diminution du passage des protéines alimentaires [104] ;
- Réduction du risque de diarrhée : grâce à la production d'acide lactique, de peroxyde d'hydrogène, de bactériocines, des actions anti-toxines ou la stimulation du système immunitaire [105] ;
- Traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique...) : certaines études ont suggéré des effets positifs de certaines souches de probiotiques dans la prévention des rechutes de colite ou encore de maladie de Crohn [106, 107]. Cependant des études supplémentaires sont encore nécessaires en vue de l'application clinique des probiotiques dans le traitement de ces pathologies ;
- Prévention du cancer du côlon et autres cancers : par dégradation des carcinogènes, production de composés antimutagéniques, modification des enzymes fécales carcinogéniques et stimulation du système immunitaire

[108]. Les preuves expérimentales directes manquent mais il existe de nombreuses preuves indirectes ouvrant des perspectives pour l'application des probiotiques dans la prévention de certains types de cancer.

Afin de satisfaire à la définition des probiotiques, les microorganismes doivent survivre, être actifs et persister temporairement dans le tractus digestif. Ils doivent aussi posséder des effets positifs pour l'hôte. Or, toutes ces propriétés sont propres à chaque souche et ne peuvent être extrapolées à une autre souche de la même espèce [109]. L'activité probiotique est donc « souche-spécifique ». Les microorganismes potentiellement probiotiques doivent être sélectionnés selon différents critères décrits dans le **Tableau VII**.

Critères de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> - Souche pour l'usage humain d'origine humaine (isolé du tractus intestinal d'un homme sain) ou alimentaire (utilisé dans les produits fermentés) - Souche déposée dans une collection de cultures reconnue internationalement - Souche caractérisée par des techniques phénotypiques et génotypiques - Historique de non pathogénicité - Pas de déconjugaison excessive des sels biliaires au risque d'induire des lyses cellulaires - Pas de transmission possible de gènes de résistance aux antibiotiques - Pas de dégradation excessive du mucus
Critères fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance à l'acidité et aux enzymes gastriques - Tolérance à la bile et aux enzymes digestives - Adhésion aux cellules intestinales et persistance dans le tractus gastrointestinal - Immunostimulation - Production de substances antimicrobiennes et antagonisme vis-à-vis des pathogènes - Effets sur la santé documentés
Critères technologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini - Conservation des propriétés probiotiques après production

Tableau VII : Critères de sélection des probiotiques à application intestinale

[99].

La dose recommandée de consommation de probiotiques est de 10^9 à 10^{10} bactéries par jour afin d'avoir en général 10^8 à 10^9 bactéries vivantes accédant au duodénum et capables d'exercer leurs effets [110]. L'apport de probiotiques doit être régulier, car des études ont montré qu'ils disparaissent du tractus au bout d'une à deux semaines après arrêt de l'administration. En effet, quand *Lb. rhamnosus* GG a été donné à 76 volontaires sous différentes formes (poudre lyophilisée ou produit fermenté) à raison de 5.10^{10} à 5.10^{11} cellules par jour pendant 28 jours, la souche a été retrouvée dans les fèces dès les premiers jours. Mais après l'arrêt de l'administration, elle a disparu des fèces chez 10 % des patients au bout de quatre jours et chez 70 % au bout de sept jours [111].

3.3 Au niveau vaginal

L'application des probiotiques au niveau vaginal est une voie en pleine expansion. L'écosystème vaginal est moins complexe que l'écosystème intestinal. En effet, seul un groupe de bactéries composé de lactobacilles et constituant la flore de Doderleïn domine à 95% : il joue un rôle essentiel dans la protection de la muqueuse vis-à-vis des pathogènes. Dans les années 1930, Mohler et Brown furent les premiers à proposer un traitement des vaginites et de la vaginose avec une culture de bacilles de Doderleïn.

Depuis, différentes études ont montré l'efficacité de l'application de souches de lactobacilles exogènes au niveau vaginal pour lutter contre les infections urinaires, la vaginose bactérienne et les vaginites :

- Bruce *et al.* en 1992 ont administré une gélule à 2.10^9 cellules de souches de *Lb. Casei* GR-1 et *Lb. fermentum* B-54 par semaine pendant un an à dix patientes souffrant d'infections urinaires récidivantes. A la suite de ce traitement, la moitié de ces femmes n'ont plus déclaré de récurrences [112].
- Hallen *et al.* en 1992 ont traité 28 femmes présentant une vaginose bactérienne avec des gélules contenant 10^8 à 10^9 cellules d'une souche de *Lb. acidophilus* (suppositoires vaginaux Vivag[®], Pharma-Vinci, Danemark)

deux fois par jour pendant six jours de sorte que la période de menstruation arrive plus d'une semaine après la fin de l'administration. Suite à ce traitement, plus de 50 % des femmes traitées ont vu leurs prélèvements vaginaux normalisés avec élimination de *Bacteroides* sp. alors que ce n'était le cas pour aucune des femmes du groupe placebo [113].

- D'après une étude de Hilton *et al.* en 1992, treize patientes présentant de nombreuses récurrences de vaginites ont consommé pendant six mois quotidiennement 200 mL de lait fermenté avec une souche de *Lactobacillus acidophilus* (yaourt Colombo[®], Methuen, Massachusetts) présente à 10^8 cellules par mL. Elles ont présenté par la suite moins de récurrences que le groupe placebo [114].

De ce fait, la définition originelle des probiotiques proposée par Fuller en 1989 dans laquelle l'application probiotique était réservée au côlon, s'est généralisée à divers compartiments de l'hôte dont le vagin [99].

Des études ont montré que les probiotiques intestinaux comme *Lb. acidophilus* NCFM *et Lb. rhamnosus* GG sont peu efficaces au niveau vaginal. En effet, Reid en 2000 a montré que *Lb. acidophilus* NCFM présentait de moins bons résultats sur des modèles vaginaux *in vitro* que des souches isolées d'écosystèmes vaginaux (adhésion à des cellules épithéliales vaginales, exclusion compétitive vis-à-vis de pathogènes urogénitaux et inhibition de leur croissance) [115]. De plus, Gardiner *et al.* en 2002 ont identifié par analyse génomique dans des prélèvements vaginaux les souches des lactobacilles préalablement administrées au niveau du vagin à 10^9 cellules pendant trois jours consécutifs. Les souches issues d'isolements vaginaux ont persisté dans le vagin jusqu'à 19 jours après le traitement alors que *Lb. rhamnosus* GG n'a été détecté que jusqu'à cinq jours [116].

Ainsi, chaque biotope exerce une pression de sélection : un crible de sélection spécifique au milieu vaginal est donc nécessaire. Cependant, les critères fonctionnels appliqués au niveau vaginal sont moins exigeants qu'au niveau intestinal car les souches ne doivent pas, par exemple, résister au pH acide et tolérer la bile. Le **Tableau VIII** présente ces différents critères.

Critères de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> - Souche isolée du vagin d'une femme saine - Historique de non pathogénicité - Pas de transmission possible de gènes de résistance aux antibiotiques - Pas de dégradation excessive du mucus
Critères fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Adhésion aux cellules vaginales et persistance dans le vagin - Production de substances antimicrobiennes (notamment de peroxyde d'hydrogène) et antagonisme vis-à-vis des pathogènes (notamment compétition d'adhésion) - Effets sur la santé documentés
Critères technologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité au cours des procédés de fabrication et du produit fini - Conservation des propriétés probiotiques après production - Relargage rapide des souches en dehors de la matrice après introduction dans le vagin

Tableau VIII : Proposition des critères de sélection des probiotiques à application vaginale [3, 41, 99, 117].

3.4 Probiotiques et vaginose bactérienne

Comme étudié précédemment, nous avons pu voir que parfois le traitement antibiotique classique d'une vaginose bactérienne ne s'avérait pas suffisant et qu'il pouvait être intéressant de le compléter par un traitement correcteur de la flore vaginale à base de probiotiques.

En effet, dans le cas de la vaginose bactérienne, qui est rappelons-le une pathologie touchant l'équilibre de la flore vaginale, l'idée de remplacer une flore défaillante par une flore de remplacement semble être séduisante.

Pour faire face aux problèmes de récurrences, de plus en plus de chercheurs commencent à étudier l'utilisation des probiotiques comme un moyen d'espacer voire d'éviter les récurrences de vaginoses bactériennes.

Ces recherches ont notamment été possible suite au développement de nouvelles méthodes analytiques permettant une meilleure connaissance des espèces bactériennes qui composent la flore vaginale et de leurs mécanismes d'action. En effet, nous savons aujourd'hui que les flores vaginales et intestinales sont liées. Des

chercheurs ont ainsi montré, par exemple, qu'une colonisation simultanée du vagin et du rectum par des bactéries productrices de H₂O₂ était associée à une plus faible prévalence des vaginoses bactériennes que lors d'une colonisation du vagin seul [118].

In vitro, les qualités de certaines souches de lactobacilles renforcent l'impression d'une implication possible de ces microorganismes dans la prévention des récives de vaginose bactérienne.

In vivo, comme nous allons le voir les résultats d'efficacité des probiotiques restent contrastés.

Il ressort de quelques études de petite taille que le traitement vaginal par des préparations à base de lactobacilles est plus efficace que le placebo pour aboutir à la guérison clinique d'une vaginose bactérienne aiguë. Il existe peu d'études ayant comparé l'application vaginale de lactobacilles en monothérapie avec d'autres traitements :

- Une première étude a rapporté le cas de 255 femmes qui ont été randomisées après 3 jours de traitement à la clindamycine par voie locale, la moitié ont utilisé des tampons vaginaux contenant des lactobacilles et l'autre moitié un placebo. Après une semaine comme après un mois, on n'a pas trouvé de différences significatives en ce qui concerne la guérison clinique et l'apparition de candidose [119].
- Une autre étude, de petite taille, incluait 32 patientes, dont 24 enceintes. Un traitement local pendant six jours avec des comprimés vaginaux contenant de l'estriol et *Lactobacillus acidophilus*, a été comparé à un placebo. Les cas de guérison clinique et microbiologique étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité activement. Le taux d'abandon était très élevé (53%) et la mise en aveugle n'était pas claire [54].
- Une étude contrôlée randomisée de petite taille incluant 40 patientes a comparé le traitement vaginal par des capsules contenant des lactobacilles pendant cinq jours, avec l'administration quotidienne de deux fois 500 milligrammes de métronidazole par voie orale pendant cinq jours. Après deux semaines, n'a pas été constaté de différence au niveau de l'effet clinique ; après quatorze semaines, il a été observé moins d'échecs cliniques dans le

groupe traité localement ; risque relatif = 0,27 (intervalle de confiance à 95% de 0,09 à 0,83) [119]. Il n'a pas été observé de différence significative quant aux échecs microbiologiques [54].

- Une étude contrôlée randomisée incluant 125 patientes a permis la comparaison du métronidazole par voie orale pendant sept jours à l'association de métronidazole et de *Lactobacillus* par voie orale pendant sept jours. Dans le groupe traité par l'association, il a été observé moins d'échecs bactériologiques ; risque relatif = 0,33 (intervalle de confiance à 95% de 0,14 à 0,77). Aucune donnée concernant les échecs cliniques n'a été mentionnée [119, 54].
- Une étude contrôlée randomisée incluant 190 patientes a comparé un traitement antibiotique standard à l'association de ce traitement antibiotique et d'un traitement local par *Lactobacillus* pendant les sept jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Après quatre semaines, il a été relevé significativement plus fréquemment une amélioration bactériologique importante dans le groupe traité par *Lactobacillus* (83 contre 35% ; $p < 0,001$) [120].

Des résultats encourageants ont été obtenus dans la prévention des récurrences de vaginose bactérienne avec des souches de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et de *Lactobacillus reuteri* [121]. Une étude *versus* placebo utilisant des capsules gynécologiques contenant des *Lactobacillus gasseri* et des *Lactobacillus rhamnosus* dix jours par mois pendant trois mois de suite après les règles a montré un allongement du délai de récurrence dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (étude sur 76 patientes au total) [122].

Une étude indienne [123] a montré qu'un traitement oral (deux capsules par jour pendant dix jours) par probiotiques sur des femmes atteintes de vaginose bactérienne avérée permettait de réduire significativement leurs symptômes ($p < 0,001$).

Un essai clinique [124] randomisé sur 310 femmes enceintes atteintes de vaginose bactérienne a prouvé l'efficacité d'un traitement oral par un probiotique (100 grammes deux fois par jour pendant une semaine) contenu dans un yaourt comparativement à un traitement classique par clindamycine (300 milligrammes deux

fois par jour pendant une semaine). Selon les résultats de cette étude, les probiotiques pourraient permettre de réduire les naissances prématurées.

Une étude italienne [125] portant sur 49 femmes atteintes de vaginose bactérienne a prouvé que l'administration vaginale de *Lactobacillus rhamnosus* permettait de stabiliser l'écosystème vaginal et de réduire la récurrence des vaginoses bactériennes. Les femmes traitées recevaient soit 500 milligrammes de métronidazole par voie orale deux fois par jour pendant une semaine, soit le même schéma suivi d'une application intra-vaginale de 40 milligrammes de *Lactobacillus rhamnosus* une fois par semaine pendant six mois.

Un essai clinique randomisé en double aveugle [126] portant sur 450 femmes atteintes de vaginose bactérienne a prouvé que l'association d'un traitement classique par métronidazole à un traitement par probiotiques en voie vaginale (*Lactobacillus acidophilus*) ne permet pas de réduire significativement les récurrences de vaginose bactérienne par rapport à l'association métronidazole-clindamycine.

Une étude chinoise [127] portant sur 115 femmes a démontré que le traitement de la vaginose bactérienne par métronidazole oral ou par probiotiques vaginaux a dans les deux cas une bonne efficacité. Cependant, les probiotiques permettent de maintenir une flore vaginale équilibrée plus longtemps et ainsi de diminuer les récurrences de vaginose bactérienne.

Grâce à toutes ces études, nous pouvons voir qu'il est encore difficile de se faire une opinion précise sur l'efficacité des probiotiques sur la vaginose bactérienne. Toutefois, les associations métronidazole/probiotiques semblent prometteuses. A notre connaissance, les études actuellement disponibles sont, en effet, très hétérogènes tant concernant les souches de lactobacilles utilisées et les voies d'administration que les patientes concernées. Il n'existe pour le moment aucun consensus en particulier sur le mode, la durée ou le rythme d'administration.

Il apparaît donc nécessaire de poursuivre la recherche clinique dans cette voie afin d'obtenir des preuves scientifiques plus solides quant à l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne.

3.5 L'exemple de deux souches probiotiques aux propriétés démontrées sur la flore vaginale : *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14

Lactobacillus rhamnosus GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 sont issus de souches naturellement présentes dans la cavité vaginale. Ces probiotiques sont conformes au consensus scientifique entourant leur appellation.

Ces deux souches d'origine humaine font partie des principaux lactobacilles isolés dans la flore vaginale humaine.

3.5.1 Aptitudes physiologiques et pharmacologiques

Lactobacillus rhamnosus GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 ont démontré :

- Des propriétés de résistance à l'acidité gastrique et biliaire et leur aptitude à coloniser l'intestin [128]
- Des capacités à produire des facteurs inhibant le développement de germes pathogènes [129]
- Leur innocuité totale [130].

Ces deux souches ont prouvé leur capacité à coloniser la cavité vaginale et à inhiber le développement des germes pathogènes lorsqu'elles sont administrées par voie orale.

La souche *Lactobacillus reuteri* RC-14 a démontré une capacité à inhiber la croissance des entérocoques et l'aptitude à produire un biosurfactant qui forme une barrière contre la colonisation pathogène [131].

Très peu de souches de probiotiques ont une action efficace contre les *Candida* car ceux-ci résistent à l'acidité et au peroxyde d'hydrogène. La souche *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, mise en culture avec des *Candida*, induit une régression du gène impliqué dans leur filamentation, phénomène agissant dans la prolifération de ce champignon [132].

Ces deux souches résistent aux antibiotiques utilisés en cas de vaginose bactérienne.

3.5.2 De la flore intestinale à la flore vaginale

Lactobacillus rhamnosus GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 survivent au passage intestinal et ont démontré leur capacité de migration vers le tractus génital après une prise orale.

Le côlon est un réservoir de lactobacilles et de germes pathogènes qui vont secondairement coloniser le vagin [119]. La colonisation rectale par les lactobacilles est un phénomène important pour le maintien d'une flore vaginale saine. Par leurs propriétés directes, la présence et le développement des probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 permettent de limiter la prolifération des germes pathogènes intestinaux [119].

Deux études ont montré le tropisme vaginal des souches *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 après une administration orale :

- En 2001, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 ont été administrés par voie orale à dix femmes pendant quatorze jours. Le morphotype lactobacillaire de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 a été identifié par ribotypage. Les prélèvements vaginaux réalisés avant la première prise orale n'ont pas révélé la présence de ces souches. Une semaine plus tard, les analyses ont identifié *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 dans les prélèvements vaginaux de toutes les femmes de l'étude [128].
- Une autre étude de 2004 confirme que la prise orale de ces deux souches conduit à une augmentation significative de la population lactobacillaire vaginale [133].

3.5.3 Efficacité

- Etude contrôlée et randomisée évaluant les effets sur la flore vaginale d'une supplémentation orale de probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 chez 64 femmes saines [130]

Pendant soixante jours, 32 femmes ont reçu soit une gélule quotidienne contenant *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14, soit un placebo.

Les analyses bactériologiques à l'inclusion ont montré que la flore vaginale était souvent altérée malgré l'absence de symptomatologie (25% de vaginose bactérienne asymptomatique avec un score de Nugent de 7-10).

La prise orale pendant un mois d'une gélule par jour contenant *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 a entraîné de façon significative une multiplication lactobacillaire de la flore vaginale et une réduction de la prolifération des levures par rapport au placebo.

La colonisation vaginale en lactobacilles a été retrouvée chez 94% des femmes ayant pris des probiotiques.

- Etude contrôlée, randomisée évaluant les effets sur la flore vaginale d'une supplémentation orale en *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 chez des patientes sous antibiothérapie par voie générale [134]

Vingt-quatre patientes traitées par antibiothérapie générale pour une infection des voies aériennes supérieures ou respiratoires pendant dix jours ont reçu de manière concomitante pendant 21 jours soit deux gélules de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 par jour, soit un placebo.

Les résultats ne sont pas significatifs mais montrent une tendance du score de Nugent à être stable dans le groupe probiotiques et à augmenter dans le groupe placebo.

Trois femmes sur douze ont développé une vaginose bactérienne dans le groupe placebo, aucune dans le groupe probiotiques.

- Etude randomisée en double-aveugle contre placebo sur l'action de probiotiques pour améliorer l'état de la flore vaginale de femmes ménopausées [135]

Soixante-douze femmes ménopausées au score de Nugent entre 4 et 6 ont été divisées en deux groupes de 35 et 37 sujets recevant pendant quatorze jours soit $2,5 \times 10^9$ UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 par voie orale, soit un placebo.

Les résultats ont significativement ($p = 0,0001$) montré une réduction du score de Nugent d'au moins deux points un jour après la fin de la prise chez :

- 21 des 35 sujets (60%) du groupe « probiotiques »
- 6 des 37 sujets (16%) du groupe placebo.

Les auteurs soulignent que l'administration de ces souches de probiotiques par voie orale représente une modalité de restauration remarquable de la flore vaginale normale des femmes ménopausées.

- Etude contrôlée, randomisée *versus* placebo réalisée chez des femmes en pré-ménopause ayant une vaginose bactérienne et traitées par métronidazole *per os*, avec ou sans supplément oral de probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 [136]

Les 125 femmes incluses ont été traitées par métronidazole (500 milligrammes deux fois par jour) du premier au septième jour de l'étude. En même temps et pendant un mois, elles ont reçu soit un supplément de probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14, soit un placebo.

Cliniquement, les écoulements vaginaux et les odeurs caractéristiques de vaginose bactérienne étaient moins présents dans le groupe probiotiques (8%) que dans le groupe placebo (32%) ($p = 0,005$). A la fin de l'étude, plus aucune femme du groupe probiotique n'avait de vaginose bactérienne contre 30% dans le groupe placebo ($p = 0,003$).

L'association de ces deux souches de probiotiques a donc contribué à améliorer la prise en charge de la vaginose bactérienne traitée par métronidazole.

- Etude contrôlée en double aveugle contre placebo de l'effet de la supplémentation en probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 sur 64 femmes présentant une vaginose bactérienne et traitées par tinidazole [137]

Après un traitement monodose par tinidazole (antibiotique antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés), les femmes ont reçu pendant quatre semaines une supplémentation soit des deux souches probiotiques, soit d'un placebo.

A la fin de l'étude, le taux de guérison a été significativement plus élevé dans le groupe probiotiques que dans le groupe placebo ($p = 0,001$).

De plus, 75% des femmes avaient retrouvé une flore vaginale normale contre 34,4% dans le groupe placebo.

En conclusion, les études cliniques menées sur l'association des souches *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* RC-14 ont donc démontré :

- Qu'elles contribuent à maintenir l'équilibre de la flore vaginale saine et à restaurer l'équilibre de la flore fragilisée.
- Qu'elles se montrent actives par voie orale.
- Qu'elles optimisent les traitements des infections génitales basses les plus fréquentes comme la vaginose bactérienne.

3.6 En pratique, à l'officine

Comme étudié précédemment, les probiotiques à visée intestinale sont déjà largement présents sur le marché. Quant aux probiotiques réservés à la sphère gynécologique, ils se développent actuellement de plus en plus.

Nous allons donc effectuer un tour d'horizon des probiotiques pouvant être utilisés en gynécologie (et plus précisément dans le traitement de la vaginose bactérienne) qui sont maintenant à notre disposition.

3.6.1 Marché des probiotiques à visée gynécologique

Le **Tableau IX** permet un rapide aperçu du marché actuel des spécialités à base de probiotiques utilisées en gynécologie.

Nom de spécialité / Forme galénique	Composition	Posologie
Medigyne [®] , gélule vaginale	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i>	Une gélule au coucher pendant 8 à 10 jours
Florgynal [®] Tampon Probiotique	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LN113, <i>Lactobacillus gasseri</i> LN40 et <i>Lactobacillus fermentum</i> LN99	S'utilise comme un tampon périodique habituel
Bion [®] Flore Intime, gélule <i>per os</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 et <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	Une gélule par jour pendant 28 jours
Bioprotus [®] Flore Intime, stick <i>per os</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> et <i>Lactobacillus salivarius</i>	Un stick par jour pendant 14 jours
BactiGyn [®] , gélule vaginale	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> et <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Une gélule par jour pendant 5 jours
Orogyn [®] , gélule <i>per os</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> et <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Une gélule par jour pendant 15 jours
Gynophilus [®] , capsule vaginale	<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> <i>Döderleini</i>	Phase d'attaque : une capsule vaginale 2 fois par jour pendant une semaine. Phase d'entretien : une capsule vaginale une fois par jour pendant 2 semaines
Léro Gynelys [®] , capsule <i>per os</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i>) et canneberge	Une capsule par jour pendant 3 semaines
Urell Flore [®] , gélule <i>per os</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Lactobacillus salivarius</i>	Une gélule par jour pendant 15 jours minimum
Gynbiotic [®] Pro, solution orale	<i>Lactobacillus helveticus</i> LAFTI L10, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 et canneberge	Un flacon par jour (de préférence le matin)
Gynebiotic [®] Intima, tablette vaginale	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et canneberge	Une tablette le soir au coucher pendant 10 jours
Hydralin Flora [®] , capsule vaginale	<i>Lactobacillus plantarum</i> P17630	Une capsule le soir pendant 6 jours

Tableau IX : Marché des probiotiques à visée gynécologique.

3.6.2 Focus sur certaines spécialités

3.6.2.1 Medigyne®

Commercialisé par le laboratoire Saforelle (Iprad Santé), Medigyne® (**Figure 11**) se présente sous forme de gélules vaginales à base de probiotiques naturels.



Figure 11 : Conditionnement des gélules probiotiques Medigyne®.

➤ Indications

Son indication première est le soulagement de l'inconfort vaginal : odeurs désagréables, démangeaisons, pertes inhabituelles...Il permet de restaurer et maintenir une flore vaginale saine.

➤ Composition

Deux souches de lactobacilles entrent dans la composition de Medigyne® : *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus gasseri*.

➤ Posologie et mode d'administration

En dehors des règles, il faut placer une capsule de Medigyne® au fond du vagin chaque jour au coucher pendant 8 à 10 jours. Si nécessaire, il est possible de prolonger l'utilisation de Medigyne®.

Sans hormones, il convient également aux femmes enceintes.

➤ Efficacité

80 % des patientes présentent une diminution des symptômes à huit jours (odeurs désagréables, démangeaisons intimes...) d'après les données du laboratoire (étude clinique en ouvert sur 25 patientes âgées de 18 à 70 ans traitées pendant huit jours par une gélule intravaginale au coucher dès le premier jour suivant les règles).

Près de 2/3 des patientes ne présentent pas de récurrence de vaginose bactérienne à six mois après trois cures de dix jours de traitement avec Medigyne[®] [126]. C'est une étude prospective, monocentrique, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 100 femmes de 18 ans et plus présentant une vaginose bactérienne symptomatique, réparties en deux groupes de 50, traitées par clindamycine en crème pendant sept jours puis, pendant dix jours ou jusqu'à la survenue des règles, pour le premier groupe, par une gélule par jour d'une association de lactobacilles (*Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus gasseri*) et, pour le second, par une gélule par jour de placebo pendant trois cycles successifs. Les résultats montrent que le pourcentage d'absence de récurrence avec Medigyne[®] est de 64,9% (n=24/37) et celui avec placebo de 46,2% (n=18/39) (p=0,06).

3.6.2.2 Florgynal[®] Tampon Probiotique

Florgynal[®] Tampon Probiotique (**Figure 12**) est un tampon imprégné de probiotiques commercialisé par Saforelle (Iprad Santé).



Figure 12 : Diverses présentations de Florgynal® Tampon Probiotique.

➤ Indications

Ces tampons visent à restaurer et rééquilibrer la flore vaginale afin d'éviter des troubles tels que des démangeaisons, sensations de brûlures, odeurs désagréables...

Ce sont les seuls tampons périodiques qui agissent pendant les périodes menstruelles en libérant des probiotiques afin de restaurer la flore vaginale.

➤ Composition

Florgynal® Tampon Probiotique est un tampon en viscose imprégné de lactobacilles lyophilisés (*Lactobacillus rhamnosus* LN113, *Lactobacillus gasseri* LN40 et *Lactobacillus fermentum* LN99).

➤ Posologie et mode d'administration

Florgynal® Tampon Probiotique s'utilise comme un tampon périodique habituel au moment des règles à raison d'au moins trois tampons Florgynal® par jour pendant trois mois.

Les tampons existent sous diverses présentations : avec ou sans applicateurs, normal, mini, super (en fonction du flux des menstruations).

➤ Efficacité

Selon le laboratoire, ces tampons ont une efficacité prouvée sur différents aspects :

- réduction de l'inconfort vaginal : démangeaisons, irritations...
- protection du vagin contre les déséquilibres bactériens
- restauration de la flore naturelle
- amélioration de la guérison en complément d'un traitement anti-infectieux.

3.6.2.3 Bioprotus® Flore Intime

Bioprotus® Flore Intime (**Figure 13**) est une solution naturelle commercialisée par les laboratoires Carrare qui se présente sous forme de sticks aidant à préserver le confort intime de la femme.



Figure 13 : Conditionnement de Bioprotus® Flore Intime.

➤ Indications

Bioprotus® Flore Intime possède plusieurs actions :

- aide à restaurer la flore après des perturbations
- contribue à limiter les récurrences
- protège la flore féminine lors de la prise de traitements pouvant la déséquilibrer
- soutient les défenses naturelles.

Toutes ces actions permettent aux patientes de retrouver une flore vaginale saine et équilibrée.

➤ Composition

Bioprotus® Flore Intime est composé de cinq souches de lactobacilles (**Tableau X**) qui ont été sélectionnées pour leurs actions spécifiques et complémentaires au niveau de la sphère vaginale.

L'ensemble de ces cinq souches présentent une bonne stabilité lors du passage de l'estomac et adhèrent aux cellules épithéliales. Elles sont référencées dans des banques européennes reconnues. Leur profil génétique est bien caractérisé et elles ne présentent pas de résistance acquise aux antibiotiques.

Souche	Actions
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14	<ul style="list-style-type: none"> - Produit du peroxyde d'hydrogène toxique pour les germes pathogènes intervenant dans les vaginoses bactériennes - Inhibe la croissance d'<i>Escherichia coli</i> - Dégrade l'oxalate responsable des calculs urinaires - Stimule l'immunité
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la croissance de <i>Gardnerella vaginalis</i> - Inhibe la croissance d'<i>Escherichia coli</i> - Possède une action anti-inflammatoire
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la croissance d'<i>Escherichia coli</i> - Renforce la barrière épithéliale - Possède une action anti-inflammatoire
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibe la croissance d'<i>Escherichia coli</i> - Renforce l'immunité - Possède une action anti-inflammatoire
<i>Lactobacillus helveticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Favorise la disparition de <i>Candida albicans</i> - Stimule l'immunité - Possède une action anti-inflammatoire

Tableau X : Souches de probiotiques entrant dans la composition de Bioprotus® Flore Intime (sources : laboratoires Carrare).

De plus, à ces probiotiques vient s'ajouter l'Inuline de chicorée. Il s'agit d'une fibre alimentaire extraite de racines de chicorée par un procédé naturel. En plus de sa valeur nutritionnelle, cette fibre exerce une action bénéfique en servant de nourriture aux ferments lactiques et en favorisant ainsi leur développement et leur implantation.

➤ Posologie, mode d'administration

En traitement d'entretien : un stick par jour (à diluer dans un verre d'eau à température ambiante) durant 14 jours et à renouveler régulièrement.

En cas de perturbations : un stick par jour durant un mois.

Il est recommandé de prendre Bioprotus[®] Flore Intime au cours d'un repas.

3.6.2.4 Orogyn[®]

Orogyn[®] (**Figure 14**) est un complément alimentaire sous forme de gélules orales commercialisé par le laboratoire CCD.



Figure 14 : Conditionnement de Orogyn[®].

➤ Indications

Ce complément alimentaire vise à rééquilibrer la flore vaginale perturbée (grossesse, ménopause, antibiotiques...) et permet de limiter la survenue de désagréments.

➤ Composition

Ces gélules contiennent quatre souches de lactobacilles : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*. Une gélule contient 5.10^9 lactobacilles.

➤ Posologie, mode d'administration

Une gélule par jour à avaler avec un verre d'eau. Il est également possible de prendre deux gélules par jour pendant quinze jours pour assimilation rapide. La cure peut être renouvelée plusieurs fois dans l'année si nécessaire.

3.6.2.5 Gynebiotic® Pro

Gynebiotic® Pro (**Figure 15**) est un complément alimentaire naturel et bio, sous forme de flacons, commercialisés par les laboratoires Aragan.



Figure 15 : Conditionnement de Gynebiotic® Pro.

➤ Indications

Restaure et maintient l'équilibre de la flore vaginale, que ce soit en mesure préventive ou en accompagnement d'un traitement prescrit en cas de crise (comme une vaginose bactérienne).

➤ Composition

Un flacon de cette spécialité contient de la poudre de jus de canneberges dans le bouchon et deux souches de probiotiques dans la fiole (*Lactobacillus helveticus* LAFTI L10 et *Lactobacillus rhamnosus* R0011).

➤ Posologie, mode d'administration

Un flacon par jour, de préférence le matin au petit-déjeuner. Après avoir libéré les probiotiques, diluer le contenu d'un flacon dans un verre d'eau.

Il est recommandé de conserver cette spécialité au réfrigérateur (probiotiques vivants) et de la consommer aussitôt après ouverture.

3.6.3 Conseils hygiéno-diététiques

Chez la femme à flore vaginale fragilisée ou sous traitement d'une vaginose bactérienne, des gestes simples permettent de diminuer les risques de récurrence. Le pharmacien officinal se doit de les rappeler aux patientes concernées, même si ces conseils hygiéno-diététiques nous paraissent évidents.

Pour réduire les risques d'infections génitales basses et donc de vaginose bactérienne :

- Eviter de porter des vêtements serrés et/ou en matière synthétique. Choisir des sous-vêtements en coton qui limitent la transpiration et peuvent être lavés à 60°C ;
- Privilégier des produits à pH neutre lors de la toilette intime. Ne pas laver l'intérieur du vagin et se limiter à la vulve. Rincer et sécher soigneusement avec une serviette propre et douce. Eviter l'utilisation de gants de toilettes ou d'éponges qui sont des réservoirs de germes. S'essuyer et se laver de l'avant à l'arrière afin d'éviter la contamination de la vulve et du vagin par les germes présents au niveau de l'anus ;

- Préférer les serviettes hygiéniques aux tampons périodiques pendant les règles ;
- Porter un préservatif qui permet la limitation des contaminations bactériennes et de l'irritation causée par le sperme ;
- Uriner sans se retenir et systématiquement après chaque rapport sexuel ;
- Pratiquer une activité physique régulière ;
- Boire à sa soif et le plus régulièrement possible ;
- Consommer des aliments riches en fibres qui facilitent le transit (fruits et légumes, légumineuses, céréales complètes) et privilégier les yaourts, source de ferments lactiques.

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

La prise de compléments alimentaires à base de probiotiques doit faire partie du conseil associé aux ordonnances médicales correspondant à un traitement de vaginose bactérienne.

Pour terminer, il est important de noter que les prébiotiques représentent également une voie d'avenir dans ce domaine. Ils peuvent constituer un complément intéressant aux probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne. Les prébiotiques sont des substances qui favorisent la croissance des bactéries ayant un effet positif pour leur hôte. Dans le cas de la vaginose bactérienne, des substances acidifiantes permettant le développement des lactobacilles peuvent être utilisées (Geliofil[®], Prevegine[®] ...).

CONCLUSION

Comme nous avons pu l'observer tout au long de cet exposé, l'écosystème vaginal est un écosystème compliqué, à l'équilibre fragile. Un traitement par antibiotique, une modification hormonale ou physiologique peuvent provoquer une rupture de cet équilibre et entraîner l'apparition d'une vaginose bactérienne.

Ce dysmicrobisme de la flore vaginale dans lequel la flore lactobacillaire normale est remplacée par une flore polymorphe abondante affecterait tout de même près de trois millions de femmes chaque année dans le monde [52].

Les signes cliniques de cette pathologie sont le plus souvent muets et généralement la vaginose bactérienne passe inaperçue, sauf chez les femmes connaissant de multiples récurrences. Ce sont ces formes récurrentes qui sont alors traitées par métronidazole dans la majorité des cas. Les résultats de ces traitements sont majoritairement décevants, d'où l'intérêt grandissant porté aux probiotiques vaginaux.

Ces microorganismes vivants qui produisent un effet bénéfique chez leur hôte et qui sont déjà utilisés largement au niveau intestinal, semblent également pouvoir apporter de nombreux avantages au niveau vaginal.

De nombreuses études tendent déjà à prouver l'effet bénéfique des probiotiques vaginaux dans le traitement de la vaginose bactérienne et dans la prévention de ses récurrences, même si l'on a encore besoin de davantage de preuves cliniques de leur efficacité.

A l'heure actuelle, il existe sur le marché pharmaceutique de nombreux probiotiques à visée gynécologique pouvant être utilisés dans le traitement de la vaginose bactérienne. Nous pouvons les trouver sous diverses formes galéniques : gélules *per os*, capsules vaginales, tampons imprégnés...

Il incombe ainsi au pharmacien d'officine de penser à conseiller ces probiotiques lorsqu'une patiente présente une prescription pour un traitement de vaginose bactérienne (Flagyl® par exemple) ou plus largement lorsqu'une patiente demande conseil au sujet de troubles gynécologiques (mycose vaginale...).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : Kovachev S. Vaginal ecosystem. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2011 ; 50(3) : 41-9.
- [2] : Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras*. 2010 ; 56 (3) : 370-4.
- [3] : MacGroarty J. Probiotic use of lactobacilli in the human female urogenital tract. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1993 ; 6 : 252-264.
- [4] : Owen D, Katz D. A vaginal fluid simulant. *Contraception*. 1999 ; 59 : 91-95.
- [5] : Valore E, Park C, Igreti S, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 ; 187(3) : 561-568.
- [6] : Berrebi A, Ayoubi J. Le déséquilibre de la flore vaginale. *Genesis : Gynécologie obstétrique – Endocrinologie*. 1999 ; 44 : 1-4.
- [7] : Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr*. 2001 ; 73 (suppl) : 437-443.
- [8] : Askienazy-Elbhar M. Flore vaginale et infections génitales. Validité de deux marqueurs : pH vaginal et score de la flore. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000 ; 28 : 502-508.
- [9] : Waigankar SS, Patel V. Role of probiotics in urogenital healthcare. *J Midlife Health*. 2011 ; 2 (1) : 5-10.
- [10] : Rogosa A, Sharpe M. Species differentiation of human vaginal lactobacilli. *J Gen Microbiol*. 1960 ; 23 : 197-201.
- [11] : Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 ; 189 : 1202-1208.
- [12] : Vasquez A, Jakobsson T, Ahrne S, Forsum U, Molin G. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy swedish women. *J Clin Microbiol*. 2002 ; 40 (8) : 2746-2749.

- [13] : Antonio M, Hawes S, Hillier S. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *The J Infect Dis.* 1999 ; 180 : 1950-1956.
- [14] : Falsen E, Pascual C, Sjoden B, Ohlen M, Collins M. Phenotypic and phylogenetic characterization of a novel *Lactobacillus* species from human sources : description of *Lactobacillus iners* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1999 ; 49 : 217-221.
- [15] : Song Y, Kato N, Matsumiya Y, Liu C, 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.* 1999 ; 37 (9) : 3062-3064.
- [16] : Vallor A, Antonio M, Hawes S, Hillier S. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli : role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis.* 2001 ; 184 : 1431-1436.
- [17] : Tarnberg M, Jakobsson T, Jonasson J, Forsum U. Identification of randomly selected colonies of lactobacilli from normal vaginal fluid by pyrosequencing of the 16S rDNA variable V1 and V3 regions. *APMIS.* 2002 ; 110 (11) : 802-810.
- [18] : 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.* 1999 ; 180 (6) : 1950-6.
- [19] : 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.* 1999 ; 67 (10) : 5170-5.
- [20] : Lepargneur J, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002 ; 31 : 485-494.
- [21] : Korshunov V, Gudieva Z, Efimov B, Pikina A, Smeianov V, Reid G, Korshunova O, Tiutiunnik V, Stepin I. The vaginal *Bifidobacterium* flora in women of reproductive age. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1999 ; 4 : 74-78.
- [22] : Eschenbach DA, Thwinn SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge and microflora. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 30 : 901-7.



- [23] : Stevens-Simon C, Jamison J, McGregor JA, Douglas JM. Racial variation in vaginal pH among healthy sexually active adolescents. *Sex Transm Dis.* 1994 ; 21 : 168-72.
- [24] : Royce RA, Jackson TP, Thorp JMJ, Hillier SL, Rabe LK, Pastore LM, Savitz DA. Race/ethnicity, vaginal flora patterns, and pH during pregnancy. *Sex Transm Dis.* 1999 ; 26 : 96-102.
- [25] : Fiscella K, Klebanoff MA. Are racial differences in vaginal pH explained by vaginal flora? *Am J Obstet Gynecol.* 2004 ; 191 : 747-50.
- [26] : Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. *Antibiotiques.* 2007 ; Volume 9, Issue 2, Pages 139-144.
- [27] : Neut C. Flore vaginale : normale – anormale ? Communication RICAI. 2006
- [28] : Mitchell H. Vaginal discharge - causes, diagnosis, and treatment. *BMJ.* 2004 ; 328 (7451) : 1306-8.
- [29] : Maggi L, Mastromarino P, Macchia S, Brigidi P, Pirovano F, Matteuzi D, Conte U. Technological and biological evaluation of tablets containing different strains of lactobacilli for vaginal administration. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000 ; 50 : 389-395.
- [30] : Barbes C, Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDS.* 1999 ; 13 (12) : 747-751.
- [31] : Mardh P. Définition et épidémiologie des vaginoses bactériennes. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1993 ; 88 (3bis) : 195-197.
- [32] : Pybus V, Onderdonk A. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 1999 ; 1 : 285-292.
- [33] : Fitzsimmons N, Berry D. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus* : evidence for the involvement of a peroxidase system. *Microbios.* 1994 ; 80 : 125-133.



- [34] : MacLean N, MacGroarty J. Growth inhibition of metronidazole-susceptible and metronidazole-resistant strains of *Gardnerella vaginalis* by lactobacilli *in vitro*. *Appl Environ Microbiol.* 1996 ; 62 (3) : 1089-1092.
- [35] : Juarez M, Ocana V, Wiese B, Nader-Macias M. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Microbiol.* 2003 ; 52 (12) : 1117-1124.
- [36] : Eschenbach D, Davick P, Williams B, Klebanoff S, Young-Smith K, Citchlow C, Holmes K. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1989 ; 27 : 151-256.
- [37] : Ocana V, Ruiz-Holgado A, Nader-Macias M. Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* by H₂O₂-producing *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* isolated from the human vagina. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 ; 23 : 87-92.
- [38] : Boskey E, Cone R, Whaley K, Moench T. Origins of vaginal acidity : high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod.* 2001 ; 16 (9) : 1809-1813.
- [39] : Ocana V, Nader-Macias M. Production of antimicrobial substances by lactic acid bacteria II : screening bacteriocin-producing strains with probiotic purposes and characterization of *Lactobacillus* bacteriocin. *Methods Mol Biol.* 2004 ; 268 : 347-354.
- [40] : Ocana V, Ruiz-Holgado A, Nader-Macias M. Characterization of a bacteriocin-like substance produced by a vaginal *Lactobacillus salivarius* strain. *Appl Environ Microbiol.* 1999 ; 65 (12) : 5631-5635.
- [41] : Famularo G, Pieluigi M, Coccia R, Mastroiacovo P, DeSimone C. Microecology, bacterial vaginosis and probiotics : perspectives for bacteriotherapy. *Med Hypothesis.* 2001 ; 56 (4) : 421-430.
- [42] : Mastromarino P, Brigidi P, Macchia S, Maggi L, Pirovano F, Trinchieri V, Conte U, Matteuzi D. Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets. *J Appl Microbiol.* 2002 ; 93 (5) : 884-893.



- [43] : Boris S, Suarez J, Vazques F, Barbes C. Adherence of human vaginal Lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun.* 1998 ; 66 (5) : 1985-1989.
- [44] : Boris S, Barbes C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect.* 2000 ; 2 (5) : 543-546.
- [45] : Nagy E, Froman G, Mardh P. Fibronectin binding of *Lactobacillus* species isolated from women with and without bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 1992 ; 37 : 38-42.
- [46] : Velraeds M, VanDeBelt-Gritter B, VanDerMei H, Reid G, Busscher H. Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a *Lactobacillus acidophilus* biosurfactant. *J Med Microbiol.* 1998 ; 47 (12) : 1081-1085.
- [47] : Velraeds M, VanDeBelt-Gritter B, Busscher H, Reid G, VanDerMei H. Inhibition of uropathogenic biofilm growth on silicone rubber in human urine by lactobacilli – a teleologic approach. *World J Urol.* 2000 ; 18 (6) : 422-426.
- [48] : Ocana V, Nader-Macias M. Vaginal lactobacilli : self- and co-aggregating ability. *Br J Biomed Sci.* 2002 ; 59 (4) : 183-190.
- [49] : Boris S, Suarez J, Barbes C. Characterization of the aggregation promoting factor from *Lactobacillus gasseri*, a vaginal isolate. *J Appl Microbiol.* 1997 ; 83 (4) : 413-420.
- [50] : Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care.* 2002 ; 5 (1) : 3-8.
- [51] : Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 ; (4) : CD006289.
- [52] : Wang J. Bacterial vaginosis. *Prim Care Update Ob Gyns.* 2000 ; 7 (5) : 181-185.
- [53] : Bump RC, Zuspan FP, Buesching WJ 3rd, Ayers LW, Stephens TJ. The prevalence, six-month persistence, and predictive values of laboratory indicators of



bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis) in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 ; 150 (8) : 917-24.

[54] : Hill LH, Ruperalia H, Embil JA. Nonspecific vaginitis and other genital infections in three clinic populations. *Sex Transm Dis.* 1983 ; 10 (3) : 114-8.

[55] : Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach D, Schoenknecht F, Holmes KK. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N Engl J Med.* 1980 ; 303 (11) : 601-7.

[56] : Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis : diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983 ; 74 : 14–22.

[57] : Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginoses. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 ; 158 (4) : 819-28.

[58] : Embree J, Caliando JJ, McCormack WM. Nonspecific vaginitis among women attending a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis.* 1984 ; 11 (2) : 81-4.

[59] : Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH et al, for the Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med.* 1995 ; 333 (26) : 1737-42.

[60] : Paavonen J, Heinonen PK, Aine R, Laine S, Gronroos P. Prevalence of nonspecific vaginitis and other cervicovaginal infections during the third trimester of pregnancy. *Sex Transm Dis.* 1986 ; 13 (1) : 5-8.

[61] : Kurki T, Sivonen A, Renkonen O-V, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992 ; 80 (2) : 173-7.

[62] : Platz-Christensen JJ, Pernevi P, Hagmar B, Andersson E, Brandberg A, Wiquist N. A longitudinal follow-up of bacterial vaginosis during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 ; 72 (2) : 99-102.

[63] : Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, Andrews WW. The preterm prediction study : significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 ; 173 (4) : 1231-5.



- [64] : Wenman WM, Tataryn IV, Joffres MR, Pearson R, Grace MGA, Albritton WL, Prasad E. Demographic, clinical and microbiological characteristics of maternity patients : a Canadian clinical cohort study. *Can J Infect Dis.* 2002 ; 13 (5) : 311-8.
- [65] : Ling XZ, Kong MJ, Liu F, Zhu BH, Chen YX, Wang ZY, Lil L, Nelson KE, Xia Y, Xiang C. Molecular analysis of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics.* 2010 ; 11 : 488.
- [66] : Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005 ; 353 : 1899–911.
- [67] : Patterson JL, Stull-Lane A, Girard PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation, and cytotoxicity suggest a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology.* 2010 ; 156 : 392–9.
- [68] : Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vanechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiol.* 2009 ; 2 (9) : 116.
- [69] : Gardner HL, Dukes CD. Haemophilus vaginalis vaginitis. A newly defined specific infection previously classified “nonspecific” vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1955 ; 69 : 962–76.
- [70] : Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, McGregor JA, Sweet RL. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1996 ; 88 : 573–6.
- [71] : Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infections in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 ; 190 (4) : 1005–10.
- [72] : Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991 ; 29 (2) : 297-301.



- [73] : Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2004 ; 104 : 267–72.
- [74] : Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birth weight and perinatal infections. *BJOG.* 2006 ; 113 : 1419–25.
- [75] : Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I, Thomsen P, Wiqvist N. Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 ; 169 (5) : 1161-6.
- [76] : Mattsby-Baltzer I, Platz-Christensen JJ, Hosseini N, Rosén P. IL-1beta, IL-6, TNFalpha, fetal fibronectin, and endotoxin in the lower genital tract of pregnant women with bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 ; 77 (7) : 701-6.
- [77] : Brunham RC, Holmes KK, Embree JE. Sexually transmitted diseases in pregnancy. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Eds. Sexually Trasmitted Diseases. New York : Mc Graw Hill 1990 ; 771-802.
- [78] : Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009 ; 116 (10) : 1315–24.
- [79] : Guise JM. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med.* 2001 ; 20 (3 Suppl) : 62–72.
- [80] : HAS. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néo-natal précoce. Recommandations Anaes ; 2001.
- [81] : Guerra B, Ghi T, Quarta S, Morselli-Labate AM, Lazzarotto T, Pilu G, Rizzo N. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 ; 128 (1–2) : 40–5.
- [82] : Workowski KA, Berman S ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 ; 59 (RR-12) : 1-110.



- [83] : Hay P, Radcliffe K, Ahmedjushuf I, Cowan F, Fitzgerald M, Wilson J. National guideline for the management of bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect.* 1999 ; 75 Suppl 1 : S16-8.
- [84] : Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis.* 1999 ; 28 Suppl 1 : S57-65.
- [85] : Hay PE. Therapy of bacterial vaginosis. *J Antimicrob Chemother.* 1998 ; 41 (1) : 6-9.
- [86] : Lefèvre JC. Vaginoses bactériennes. Données bactériologiques récentes : de la physiopathologie au traitement. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1993 ; 6 : 251-64.
- [87] : Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006 ; 193 : 1478–89.
- [88] : Ness RB, Hillier SL, Richter HE, Soper DE, Stamm C, McGregor J, Bass DC, Sweet RL, Rice P. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol.* 2002 ; 100 : 765.
- [89] : Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, Soper D, Ohmit SE, Hillier SL. Suppressing antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 ; 194 : 1283–9.
- [90] : McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase : results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 ; 170 (4) : 1048-59.
- [91] : Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol.* 1990 ; 75 (1) : 52-8.
- [92] : Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In : Chalmers Mitchell P. *The prolongation of life : Optimistic studies.* London : Heinemann, 1907, 161-83.



- [93] : Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *CR Soc Biol.* 1906 ; 60 : 359-361.
- [94] : Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics : growth promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965 ; 147 : 747-748.
- [95] : Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989 ; 66 : 365–378.
- [96] : Havenaar R, Huis in't Veld JHJ. Probiotics: A general view. In : Wood BJB : The Lactic Acid Bacteria, Vol. 1 : The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease, Chapman & Hall, New York, NY, 1992. p 209–224.
- [97] : Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998 ; 39 : 237-238.
- [98] : Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M. Scientific Concepts of Functional Foods in Europe - Consensus Document. *Br J Nutr.* 1999 ; 81 : 1-27.
- [99] : FAO/WHO working group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. [en ligne]. In : World Health Organization. Site disponible sur : www.who.int (page consultée le 22/03/13).
- [100] : Mombelli B, Gismondo M. The use of probiotics in medical practice. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 ; 16 (4) : 531-536.
- [101] : Playne M, Salminen S. Health benefits of probiotics : human studies and clinical trials. *Nutrafoods.* 2002 ; 1 (1) : 5-11.
- [102] : De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2001 ; 73 (2 Suppl) : 421S-429S.
- [103] : Zhang F, Hang X, Fan X, Li G, Yang H. Selection and optimization procedure of synbiotic for cholesterol removal. *Anaerobe.* 2007 ; 13 (5-6) : 185-92.
- [104] : Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rantala I, Virtanen E, Arvilommi H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology.* 1993 ; 105 (6) :1643-50.



- [105] : Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 ; 17 (5) : 755-73.
- [106] : Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004 ; 53 (1) : 108-14.
- [107] : Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 ; 23 (11) : 1567-74.
- [108] : Rafter J. Lactic acid bacteria and cancer : mechanistic perspective. *Br J Nutr*. 2002 ; 88 Suppl 1 : S89-94.
- [109] : AFSSA. Alimentation infantile et modification de la flore intestinale. Rapport du groupe de travail. [en ligne]. In : California Dairy Research Foundation. Site disponible sur : www.usprobiotics.org (page consultée le 22/03/2013).
- [110] : Sanders M, Huis in't Veld J. Bringing a probiotic-containing functional food to the market : microbiological, product, regulatory and labeling issues. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1999 ; 76 : 293-315.
- [111] : Goldin B, Gorbach S, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 1992 ; 37 (1) : 121-128.
- [112] : Bruce A, Reid G, McGroarty J, Taylor M, Preston C. Preliminary study on the prevention of recurrent urinary tract infection in adult women using intravaginal lactobacilli. *Int Urogynecol J*. 1992 ; 3 : 22-25.
- [113] : Hallen A, Jarstrand C, Pahlson C. Treatment of bacterial vaginosis with lactobacilli. *Sex Transm Dis*. 1992 ; 19 (3) : 146-148.
- [114] : Hilton E, Isenberg H, Alperstein P, France K, Borenstein M. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med*. 1992 ; 116 : 353-357.



- [115] : Reid G. In vitro testing of *Lactobacillus acidophilus* NCFM as a possible probiotic for the urogenital tract. *Int Dairy J.* 2000 ; 10 : 415-419.
- [116] : Gardiner G, Heinemann C, Bruce A, Beuerman D, Reid G. Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *L. rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 ; 9 (1) : 92-96.
- [117] : Parent D, Bossens M, Bayot D, Kirkpatrick C, Graf F, Wilkinson F, Kaiser R. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli acidophili* and a low dose of estriol : a placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittel Forschung.* 1996 ; 46 (1) : 63-73.
- [118] : Antonio MA et al. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2005 ; 192 (3) : 394-8.
- [119] : Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 ; Jul 8 ; (3) : CD006055.
- [120] : Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG.* 2008 ; 115 : 1369-74.
- [121] : Abad CL, Safdar N. The role of *lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. *J Chemother.* 2009 ; 21 (3) : 243–52.
- [122] : Larsson PG, 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.* 2008 ; 8 : 3.
- [123] : Sudha MR, Maurya AK. Effect of oral supplementation of the probiotic capsule UB-01BV in the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Benef Microbes.* 2012 ; 1 ; 3 (2) : 151-5.



- [124] : Hantoushzadeh S, Golshahi F, Javadian P, Khazardoost S, Aram S, Hashemi S, Mirarmandehi B, Borna S. Comparative efficacy of probiotic yoghurt and clindamycin in treatment of bacterial vaginosis in pregnant women: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 ; 25 (7) : 1021-4.
- [125] : Marccone V, Rocca G, Lichtner M, Calzolari E. Long-term vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 ; 110 (3) : 223-6.
- [126] : Bradshaw CS, Pirotta M, De Guingand D, Hocking JS, Morton AN, Garland SM, Fehler G, Morrow A, Walker S, Vodstrcil LA, Fairley CK. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis : randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One.* 2012 ; 7 (4) : e34540.
- [127] : Ling Z, Liu X, Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, Nelson KE, Huang S, Zhang S, Wang Y, Yuan J, Li L, Xiang C. The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics. *Microb Ecol.* 2012 Dec 19. [Epub ahead of print]
- [128] : Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001 ; 30 (1) : 49-52.
- [129] : Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2005 ; 192 (3) : 394 - 8.
- [130] : Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R, Bruce AW. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003 ; 35 (2) : 131-4.
- [131] : Heinemann C, van Hylckama Vlieg JE, Janssen DB, Busscher HJ, van der Mei HC, Reid G. Purification and characterization of a surface-binding protein from *Lactobacillus fermentum* RC-14 that inhibits adhesion of *Enterococcus faecalis* 1131. *FEMS Microbiol Lett.* 2000 ; 190 (1) : 177-80.



- [132] : Reid G, Kim SO, Köhler GA. Selecting, testing and understanding probiotic microorganisms. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006 ; 46 (2) : 149-57.
- [133] : Morelli L, Zonenenschain D, Del Piano M, Cognein P. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2004 ; 38 (6 Suppl) : S107-10.
- [134] : Reid G, Hammond JM, Bruce AW. Effect of *lactobacilli* oral supplement on the vaginal microflora of antibiotic treated patients : randomized, placebo-controlled study. *Nutraceut Food.* 2003 ; 8 : 145-8.
- [135] : Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral *lactobacilli* to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 ; 141 (1) : 54-7.
- [136] : Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, Reid G. 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.* 2006 ; 8 (6) : 1450-4.
- [137] : Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis EC, Reid G. 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.* 2009 ; 55 (2) : 133-8.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	9
INTRODUCTION	10
1. L'ECOSYSTEME VAGINAL.....	11
1.1 La microflore vaginale saine	11
1.1.1 La physiologie vaginale	11
1.1.2 L'équilibre de la microflore	12
1.1.3 La microflore de Doderleïn	13
1.1.4 Facteurs influençant la composition de la microflore vaginale saine	16
1.1.5 Evolution de la microflore vaginale normale	17
1.2 Le déséquilibre de la microflore vaginale.....	19
1.2.1 Les facteurs de déséquilibre	19
1.2.2 Mécanisme des infections	19
1.3 Action des lactobacilles vis-à-vis des microorganismes potentiellement pathogènes.....	20
1.3.1 Inhibition de la croissance des pathogènes par production de peroxyde d'hydrogène.....	21
1.3.2 Inhibition de la croissance des pathogènes par production d'acides organiques.....	22
1.3.3 Inhibition de la croissance des pathogènes par d'autres mécanismes	23
1.3.4 Inhibition de l'adhésion des pathogènes	25
1.3.5 Inhibition de l'expansion des pathogènes	28
2. LA VAGINOSE BACTERIENNE	29
2.1 Epidémiologie	30
2.2 Microbiologie.....	30
2.3 Clinique.....	31
2.3.1 Diagnostic.....	31
2.3.2 Signes cliniques.....	33
2.4 Vaginose bactérienne et complications obstétricales	35
2.5 Traitement	36
2.5.1 En théorie	36
2.5.2 En pratique	39



3. LES PROBIOTIQUES	44
3.1 Historique et définition	44
3.2 Au niveau intestinal.....	46
3.3 Au niveau vaginal	50
3.4 Probiotiques et vaginose bactérienne.....	52
3.5 L'exemple de deux souches de probiotiques aux propriétés démontrées sur la flore vaginale : <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 et <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	56
3.5.1 Aptitudes physiologiques et pharmacologiques.....	56
3.5.2 De la flore intestinale à la flore vaginale	57
3.5.3 Efficacité	58
3.6 En pratique, à l'officine.....	61
3.6.1 Marché des probiotiques à visée gynécologique	61
3.6.2 Focus sur certaines spécialités.....	63
3.6.2.1 Medigyne®	63
3.6.2.2 Florgynal® Tampon Probiotique.....	64
3.6.2.3 Bioprotus® Flore Intime.....	66
3.6.2.4 Orogyn®	68
3.6.2.5 Gynebiotic® Pro	69
3.6.3 Conseils hygiéno-diététiques.....	70
CONCLUSION.....	72
BIBLIOGRAPHIE	73
TABLE DES MATIERES.....	87
TABLE DES FIGURES	89
TABLE DES TABLEAUX	90
SERMENT DE GALIEN	91



TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Localisation du vagin au sein de l'appareil génital féminin	12
Figure 2 : <i>Lactobacillus acidophilus</i>	14
Figure 3 : Mécanismes mis en jeu par les lactobacilles vaginaux pour inhiber les pathogènes.....	21
Figure 4 : Modes d'action sur les pathogènes du peroxyde d'hydrogène et de ses dérivés produits par les lactobacilles	22
Figure 5 : Mode d'action sur les pathogènes des acides organiques produits par les lactobacilles.....	23
Figure 6 : Mode d'action sur les pathogènes des bactériocines produites par les lactobacilles.....	24
Figure 7 : Inhibition des pathogènes par compétition nutritionnelle vis-à-vis de l'arginine consommée par les lactobacilles	25
Figure 8 : Mécanisme d'inhibition de la fixation des pathogènes par un effet barrière dû à l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium vaginal	26
Figure 9 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par adhésion des lactobacilles à la fibronectine.....	27
Figure 10 : Mécanisme d'inhibition de l'adhésion des pathogènes par un effet barrière des biosurfactants produits par les lactobacilles	28
Figure 11 : Conditionnement des gélules probiotiques de Medigyne®	63
Figure 12 : Diverses présentations de Florgynal® Tampon Probiotique	65
Figure 13 : Conditionnement de Bioprotus® Flore Intime.....	66
Figure 14 : Conditionnement de Orogyn®	68
Figure 15 : Conditionnement de Gynebiotic® Pro	69



TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Espèces de lactobacilles isolées de prélèvements vaginaux.....	14
Tableau II : Le score de Nugent	33
Tableau III : Principaux effets indésirables de Flagyl®	41
Tableau IV : Principaux effets indésirables de Dalacine®	43
Tableau V : Principales souches de probiotiques intestinaux commercialisés en Europe.....	47
Tableau VI : Exemples de probiotiques commercialisés et leurs utilisations	48
Tableau VII : Critères de sélection des probiotiques à application intestinale	49
Tableau VIII : Proposition de critères de sélection des probiotiques à application vaginale	52
Tableau IX : Marché des probiotiques à visée gynécologique.....	62
Tableau X : Souches de probiotiques entrant dans la composition de Bioprotus® Flore Intime.....	67



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes 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 les 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.



PASTAUD Camille (2013)

Intérêt des probiotiques dans le traitement de la vaginose bactérienne.

RESUME

L'écosystème vaginal est un écosystème compliqué, à l'équilibre fragile. Un traitement par antibiotique, une modification hormonale ou physiologique peuvent provoquer une rupture de cet équilibre et entraîner l'apparition d'une vaginose bactérienne. Les signes cliniques de cette pathologie sont le plus souvent muets et généralement la vaginose bactérienne passe inaperçue, sauf chez les femmes connaissant de multiples récurrences. Ce sont ces formes récidivantes qui sont alors traitées par métronidazole dans la majorité des cas. Les résultats de ces traitements sont majoritairement décevants, d'où l'intérêt grandissant porté aux probiotiques vaginaux. Ces microorganismes vivants qui produisent un effet bénéfique chez leur hôte et qui sont déjà utilisés largement au niveau intestinal, semblent également pouvoir apporter de nombreux avantages au niveau vaginal.

MOTS-CLES

Vaginose bactérienne – Probiotiques – Flore vaginale – Lactobacilles – Metronidazole

Use of probiotics in treatment of bacterial vaginosis.

ABSTRACT

The balance of the vaginal microbial flora is delicate. A lot of factors such as an antibiotic treatment, hormonal or physiological changes can trigger an imbalance of this flora and a bacterial vaginosis. A lot of women are asymptomatic except in case of recurrences. The commonest therapy of bacterial vaginosis recurrences includes oral metronidazole. However, there are several side effects, disadvantages and increasing drugs resistances with these therapies. That's why the use of vaginal probiotics is seriously considered. These live microorganisms which confer a health benefit on their host are widely used for intestinal diseases, and seem to be very helpful too for all urogenital infections.

KEYWORDS

Bacterial vaginosis – Probiotics – Vaginal flora – Lactobacilli – Metronidazole

DISCIPLINE Pharmacie

Université de Limoges, Faculté de Pharmacie

2 rue du Docteur Marcland

87000 Limoges

