



**Université Lille 2
Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Etat des connaissances concernant le traitement de la vaginose bactérienne
avant la publication des résultats de l'étude PREMEVA**

**Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2013 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Laurine MAREK - RINGART**

Jury

Président : Madame le Professeur HOUFFLIN - DEBARGE

Assesseurs : Monsieur le Professeur TRUFFERT

Monsieur le Professeur DERUELLE

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur SUBTIL

1. Sommaire

| | |
|--|----|
| 1. Sommaire..... | 12 |
| 2. Liste des abréviations..... | 14 |
| 3. Résumé..... | 15 |
| 4. Résumé de l'article PREMEVA..... | 17 |
| 5. Article..... | 19 |
| 5.1 Introduction..... | 19 |
| 5.2 Matériel et méthode..... | 21 |
| 5.3 Résultats..... | 25 |
| 5.3.1 Population étudiée..... | 25 |
| a- Taux d'antécédent de prématurité chez les patientes incluses..... | 25 |
| b- Niveau de risque des femmes incluses..... | 26 |
| c- Age gestationnel des femmes à l'inclusion..... | 28 |
| d- Exclusion des grossesses gémellaires..... | 29 |
| 5.3.2 Méthode de diagnostic de la VB..... | 30 |
| 5.3.3 Méthodes des essais..... | 31 |
| a- Nombre de sujets dépistés..... | 31 |
| b- Nombre de sujets inclus..... | 32 |
| c- Nombre de sujets inclus..... | 33 |
| 5.3.4 Traitement..... | 34 |
| a- Molécule utilisée et voie d'administration..... | 34 |
| b- Répétition éventuelle d'une cure..... | 35 |
| c- Traitement du bras contrôle..... | 37 |
| d- Durée du traitement..... | 38 |
| e- Observance..... | 39 |
| 5.3.5 Critère de jugement principal..... | 40 |
| 5.3.6 Résultats des essais..... | 41 |
| 5.4 Discussion..... | 44 |
| 6. Bibliographie..... | 50 |

| | |
|---|------------|
| ANNEXES..... | 53 |
| Annexe n°1 à 16: Fiches récapitulatives pour chaque essai..... | 54 |
| Annexe n°17 : Tableau synoptique..... | 125 |
| Annexe n°18 : Diagnostic de la vaginose bactérienne..... | 126 |

2. Liste des abréviations

AG : Age gestationnel

APS : Accouchement prématuré spontané

ATCD : Antécédent

BR : Bas risque

FCST : Fausse couche spontanée tardive

FIV : Fécondation in vitro

HR : Haut risque

HTA : Hypertension artérielle

IST : Infection sexuellement transmissible

MAP : Menace d'accouchement prématuré

MFIU : Mort fœtale in utero

NP : Non précisé

NS : Non significatif

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RPM : Rupture prématurée des membranes

SA : Semaines d'aménorrhée

SAPL : Syndrome des anticorps anti phospholipides

TV : Trichomonas vaginalis

VB : Vaginose bactérienne

3. Résumé

Position du problème

L'étude PREMEVA n'a pas montré d'intérêt à traiter la vaginose bactérienne (VB) par clindamycine en cours de grossesse pour prévenir la grande prématurité.

But

Afin de préparer la publication de PREMEVA, faire une analyse des essais ayant testé l'efficacité des antibiotiques en prévention de la prématurité. Comparer leurs résultats respectifs.

Matériel et méthodes

Revue des essais inclus dans deux méta-analyses récentes (Cochrane Database, Mc Donald 2011 ; Lamont, 2011) : caractéristiques de chaque essai, tableau synoptique et figures destinées à avoir une vue d'ensemble des essais réalisés.

Résultats

Seize essais réalisés entre 1991 et 2006 ont été revus. Le niveau de risque des patientes incluses dans ces essais est hétérogène, et PREMEVA fait partie de l'un des essais ayant les patientes à plus faible risque (prématurité=5.8%). Parmi les essais réalisés jusqu'ici, rien n'indique que les traitements testés seraient plus efficaces chez des patientes à plus haut risque. Huit essais concernaient la clindamycine et 7 le métronidazole, sans qu'un antibiotique apparaisse plus efficace que l'autre. Les résultats négatifs de PREMEVA discréditent l'efficacité de la clindamycine. Sept essais utilisaient la voie d'administration orale, plus « logique » que la voie vaginale utilisée dans 8 essais. Selon les résultats de PREMEVA, la voie orale ne semble pas donner de meilleurs résultats que la voie vaginale. De la même manière que deux essais réalisés au premier trimestre, PREMEVA n'indique pas qu'un traitement plus précoce au cours de la grossesse serait plus efficace. Enfin,

parmi les six essais qui ont évalué l'observance des patientes incluses, tous ont montré une observance satisfaisante des patientes, et deux étaient en faveur de l'efficacité du traitement antibiotique. Dans PREMEVA, l'observance des patientes était comparable à celle de ces essais antérieurs. Un défaut d'observance ne peut être invoqué pour expliquer la négativité des résultats.

Discussion

Les résultats de PREMEVA remettent profondément en cause l'efficacité d'un traitement antibiotique pour prévenir la prématurité en cas de vaginose bactérienne. Notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence de cause autre que celle de l'échec du traitement pour expliquer ce résultat négatif. Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité mérite d'être réexaminé.

4. Résumé de l'article PREMEVA

Objectif :

Pendant la grossesse, réduire le risque d'avortement tardif ou de naissance très prématurée spontanée associée à la vaginose bactérienne. Des méta analyses récentes ont suggéré qu'un traitement précoce avec la clindamycine pourrait réduire le risque de 50%.

Matériel et Méthode :

84530 patientes ont donné leur consentement pour réaliser un prélèvement vaginal et un score de Nugent avant 14 semaines d'aménorrhée (SA). Parmi celles qui avaient un score de Nugent ≥ 7 , un essai randomisé 2/1 a été réalisé dans 35 maternités françaises entre mai 2006 et juin 2011 auprès de 2869 femmes à faible risque d'accouchement prématuré. Les femmes étaient invitées à recevoir par voie orale soit de la clindamycine (n = 1904) soit un placebo (n = 956). Dans le groupe clindamycine, la moitié recevait une seule cure de quatre jours de 600 mg de clindamycine, et l'autre moitié recevait trois cures de quatre jours à un mois d'intervalle. Les trois groupes étaient en double aveugle et contrôlés par placebo. Le critère principal était la survenue d'un avortement tardif ou d'une grande prématurité spontanée (16-31⁺⁶ SA ; $1-\beta = 0.8$, $\alpha = 0,05$, test bilatéral pour détecter une réduction de 4% à 2% avec la clindamycine).

Résultats :

Dans le groupe placebo, le taux d'avortement tardif ou d'une grande prématurité spontanée était quatre fois inférieur à celui estimé (1%). Il ne différait pas

significativement entre le groupe clindamycine et le groupe placebo (22/1904 vs 10/956, 1.2 vs 1.0%, RR = 1.1 [0.5-2.5], p = 0.82). Les taux d'accouchement prématuré spontané avant 37 semaines (4.8 vs 4.1, p = 0,40), d'accouchement prématuré total (6.7 vs 5.8%) et la mortalité périnatale (0.6 vs 0.5%, p = 0,72) étaient également faibles dans les deux groupes. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe clindamycine (3.0 vs 1.3, p = 0,003), mais aucun n'était grave.

Conclusion :

Même prescrit dès le 1^{er} trimestre au cours de la grossesse, le traitement par la clindamycine ne peut pas réduire le risque d'avortement tardif ou de naissance très prématurée spontanée chez des femmes enceintes à faible risque de prématurité porteuses de vaginose bactérienne.

5. Article

5.1 Introduction

La prématurité est la première cause de morbidité et de mortalité périnatale (1). Son origine est mal connue lorsqu'elle est spontanée, ce qui survient dans deux tiers des cas environ (2). Depuis les années 1990, la vaginose bactérienne – remplacement des lactobacilles de la flore vaginale normale par une flore polymorphe principalement anaérobie – est associée à un doublement du risque de prématurité (3)(4). Ce lien pourrait être de nature causale, les troubles de la flore favorisant l'ascension des germes vers la cavité utérine et provoquant l'accouchement prématuré (5).

En cas de vaginose bactérienne pendant la grossesse, des traitements antibiotiques administrés par voie locale ou générale ont été testés afin de traiter la vaginose bactérienne et de diminuer le risque de prématurité qui lui est associé (6). Les essais de bonne qualité rassemblés dans la méta-analyse de la Cochrane Database, la plus récente, ne sont pas en faveur d'une efficacité de ces traitements. Toutefois, ils laissent penser que l'instauration d'un traitement avant 20 semaines pourrait être efficace, nécessitant la réalisation d'autres études. En France, la Haute Autorité de Santé a même recommandé qu'une vaginose bactérienne soit systématiquement recherchée et traitée en cas d'antécédent d'accouchement prématuré (7).

Un essai randomisé a été mené récemment en Nord-Pas de Calais dans le but de tester l'efficacité d'un traitement antibiotique par clindamycine pour diminuer le risque

de grande prématurité chez des patientes à faible risque de prématurité porteuses de vaginose bactérienne, il s'agit de l'essai PREMEVA. Les résultats préliminaires de cet essai ne sont pas en faveur d'un effet bénéfique d'un traitement puisque le risque d'accouchement prématuré spontané et d'avortement tardif entre 16 et 31+6j y étaient identiques en cas de traitement par clindamycine ou par placebo (22/1904 vs 10/956, 1.2 vs 1.0 %, $p=0.82$), sans effet non plus concernant le risque de prématurité avant 37 SA, qu'elle soit globale (128/1904 vs 56/956, 6.7 vs 5.8% $p=0.37$) ou seulement spontanée (91/1904 vs 39/956, 4.8 vs 4.1% $p=0.40$).

Le but du travail présenté ici est de faire une analyse des essais de bonne qualité réalisés antérieurement au nôtre, d'en réaliser un tableau synoptique comparatif utile à leur compréhension, et comparer les résultats de PREMEVA aux résultats des études antérieures, afin de préparer la discussion de la publication finale de PREMEVA.

5.2 Matériel et méthode

La sélection des articles que nous avons faite repose sur l'existence de méta-analyses antérieures de très bon niveau scientifique et qui concernaient les traitements de la vaginose bactérienne en prévention de l'accouchement prématuré. La première méta-analyse a été publiée en 2007 par McDonald et al (6) et concernait 15 essais (8–22) étudiant l'effet d'antibiotiques – quels qu'ils soient – sur la vaginose bactérienne pendant la grossesse (Tableau 1). La seconde - a été réalisée par l'équipe américaine de Lamont et al et a concerné 5 essais (13,19,21–23) concernant spécifiquement l'effet de la clindamycine sur le risque d'accouchement prématuré spontané (Tableau 1). Seul l'essai de Larsson et al. (23) sélectionné par Lamont en 2011 n'avait pas été sélectionné par McDonald en 2007, parce que sa publication en 2006 ne permettait pas à McDonald et al. d'avoir eu pleinement connaissance de ces données récentes au moment de leur travail.

Après recherche du texte originel publié pour chacun de ces 16 essais (8-23), tous ont fait l'objet d'une analyse détaillée selon le même plan. Nous avons ensuite réalisé une fiche récapitulative structurée pour chaque essai, puis un tableau synoptique permettant de regrouper les principales caractéristiques des essais et de pouvoir les comparer entre eux.

Les fiches récapitulatives (annexes n°1 à 16) caractérisent chaque étude de la manière suivante :

- Méthode : type d'étude
- Méthode utilisée pour poser le diagnostic de VB

- Population : principales caractéristiques ; critères d'inclusion et d'exclusion
- Intervention : traitement, avec sa posologie
- Critère de jugement principal
- Critères de jugement secondaires
- Résultats
- Résumé
- Commentaire personnel

Le tableau synoptique (annexe n°17) rassemble les caractéristiques suivantes pour chaque essai:

- Nom de l'étude, pays, année et revue de parutions
- Type de patientes incluses
- Exclusion des grossesses gémellaires
- Niveau de risque : antécédent de prématurité
- Niveau de risque : taux de prématurité chez les témoins
- Taux de prématurité spontanée chez les témoins
- Age gestationnel (AG) à l'inclusion
- Nombre de patientes dépistées au départ
- Prévalence de la VB dans la population étudiée
- Nombre de patientes incluses
- Répartition des groupes
- Critère de jugement principal
- Mode de diagnostic de la VB
- Traitement utilisé
- Voie d'administration

- Durée et posologie
- Répétition éventuelle du traitement
- Traitement du bras contrôle
- Présence ou non d'un contrôle en cours de grossesse de la persistance ou non de VB
- Type de randomisation
- Nombre de perdues de vue
- Résultats
- Diminution de la prématurité
- Observance
- Effets indésirables
- Ressemblances avec PREMEVA
- Différences avec PREMEVA

Cette analyse nous a permis de comparer PREMEVA point par point avec les autres études déjà existantes sur le même thème, et de la replacer dans son contexte, à savoir l'état des connaissances existant dans la littérature sur la vaginose bactérienne.

Pour réaliser cette analyse, il était impossible de séparer les populations à haut risque et à bas risque, souvent « mêlées » dans les essais. Nous avons considéré que les essais dont le taux de prématurité chez les témoins est d'au moins 12 %, étaient réalisés en situation de « haut risque », tandis que les essais dont le taux de prématurité chez les témoins est moindre, étaient en situation de « bas risque ». Nous avons choisi cette limite de 12% car c'est la médiane, que nous avons

calculée, du taux de prématurité chez les témoins pour les 16 essais (8-23) sélectionnés dans cette étude (figure 2).

Tableau 1. Publications sélectionnées dans les méta-analyses de McDonald et al (2007) puis Lamont et al (2011)

| | Mc Donald 2007 | Lamont 2011 |
|----|----------------|---------------|
| 1 | Duff 1991 | |
| 2 | Morales 1994 | |
| 3 | Hauth 1995 | |
| 4 | Joesoef 1995 | |
| 5 | Mc Donald 1997 | |
| 6 | Kekki 1999 | Kekki 2001 |
| 7 | Vermeulen 1999 | |
| 8 | Carey 2000 | |
| 9 | Porter 2000 | |
| 10 | Klebanoff 2001 | |
| 11 | Odendaal 2002 | |
| 12 | Guaschino 2003 | |
| 13 | Lamont 2003 | Lamont 2003 |
| 14 | Ugwumadu 2003 | Ugwumadu 2003 |
| 15 | Kiss 2004 | Kiss 2004 |
| 16 | | Larsson 2006 |

5.3 Résultats

A noter que dans cette partie, pour toutes les figures, les essais dans lesquels le traitement antibiotique a diminué le taux de prématurité en cas de VB –soit un effet « positif »- apparaîtront *en rouge*.

5.3.1 Population étudiée

a- Taux d'antécédent de prématurité chez les patientes incluses (Figure 1)

Pour classer les études selon le niveau d'antécédent de prématurité des femmes incluses, nous avons choisi la limite de 10% qui est la médiane de cette caractéristique pour les 16 essais (8-23).

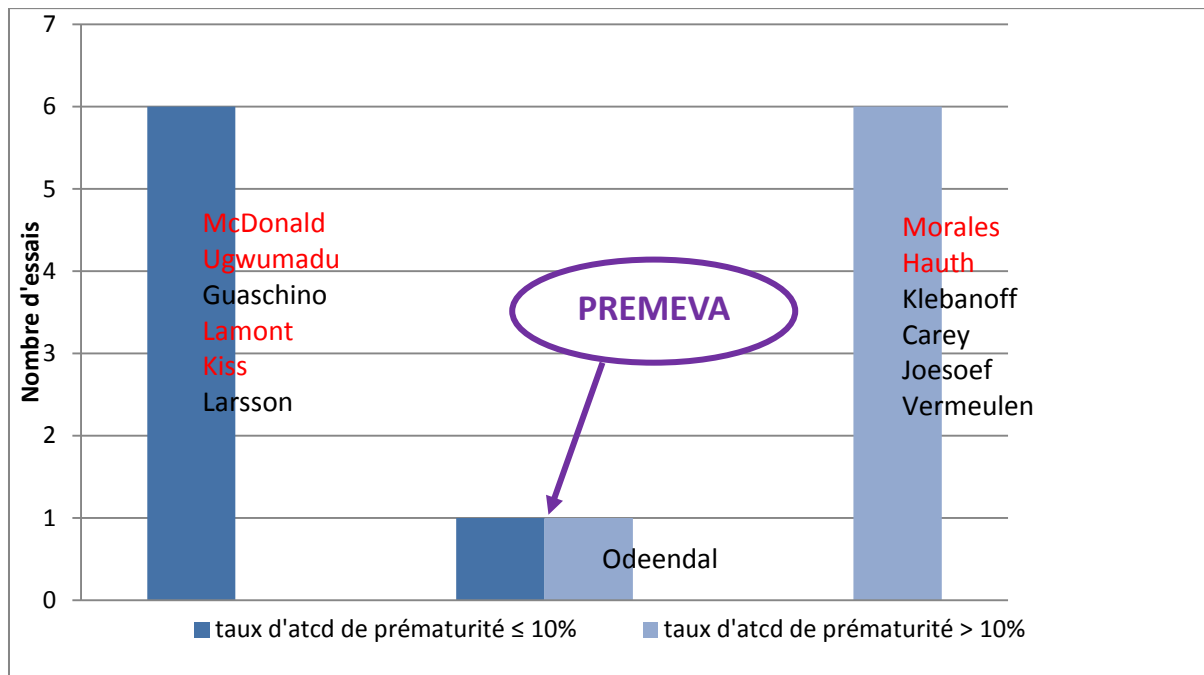
Six des 16 essais - soit 37,5% (12,19–23) - étudiaient une population de femmes ayant un taux d'antécédent de prématurité \leq à 10%, et six autres - soit 37,5% (9-11,14-16) - étudiaient une population de femmes ayant un taux d'antécédent de prématurité $>$ à 10%.

Un essai (Odendaal (18)) étudiait séparément les femmes à bas risque (nullipares) et celles à haut risque (100% de multipares avec antécédent de prématurité) - comme PREMEVA -, et enfin trois essais ne précisaient pas le taux d'antécédent de prématurité des femmes étudiées (8,13,17).

Cette analyse montre qu'il y a 4 essais « positifs » - *essais dans lesquels le traitement antibiotique a diminué le taux de prématurité en cas de VB-* (12, 19, 21,22) dont les femmes ont un taux d'antécédent de prématurité \leq à 10%, et 2 essais « positifs » (9,10) dont les femmes ont ce taux $>$ à 10%. Cela n'oriente donc pas vers une efficacité plus importante d'un traitement chez des femmes ayant des

antécédents d'accouchement prématuré.

Figure 1 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon le taux d'antécédent de prématurité chez les femmes incluses (médiane ATCD de prématurité = 10%).



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

b- Niveau de risque des femmes incluses (Figure 2)

Rappelons que nous avons défini que les essais dont le taux de prématurité chez les témoins est d'au moins 12 %, étaient réalisés en situation de « haut risque », tandis que les essais dont le taux de prématurité chez les témoins est moindre, étaient en situation de « bas risque » (12% étant la médiane du taux de prématurité chez les témoins pour les 16 essais (8-23) sélectionnés dans cette étude).

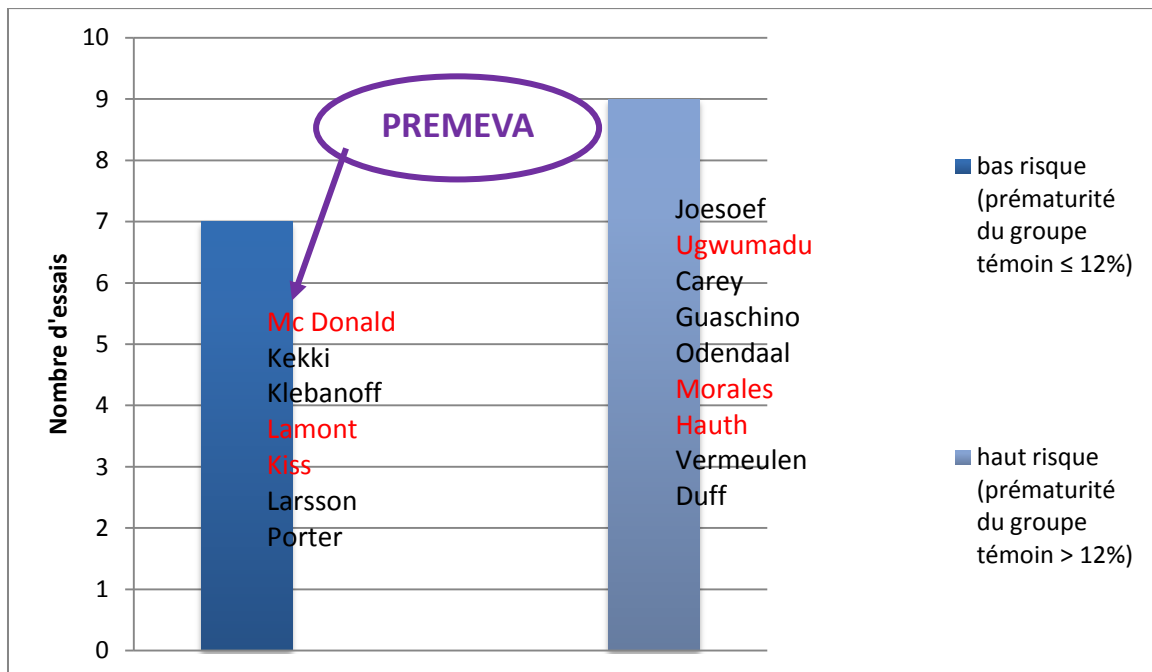
Après analyse des résultats des essais, sept parmi les 16 (12,13,16,17,21–23), soit 44%, avaient inclus des femmes à faible risque (taux de prématurité dans le groupe

témoin \leq à 12%). PREMEVA rejoint ce groupe d'essais, ayant une population à faible risque, avec un taux de prématurité chez les témoins à 5,8%.

Les neuf autres essais (8–11,14,15,18–20), y compris pour les nullipares d'Odendaal, avaient inclus des femmes à haut risque.

Cette analyse n'oriente pas vers une différence d'efficacité du traitement selon le niveau de risque des femmes incluses dans les études puisque que 3 essais (12, 21, 22) ayant un effet « positif » étudient une population à bas risque alors que 3 autres essais « positifs » (9,10,19) étudient une population à haut risque.

Figure 2 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon leur niveau de risque (médiane prématurité du groupe témoin= 12%)



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

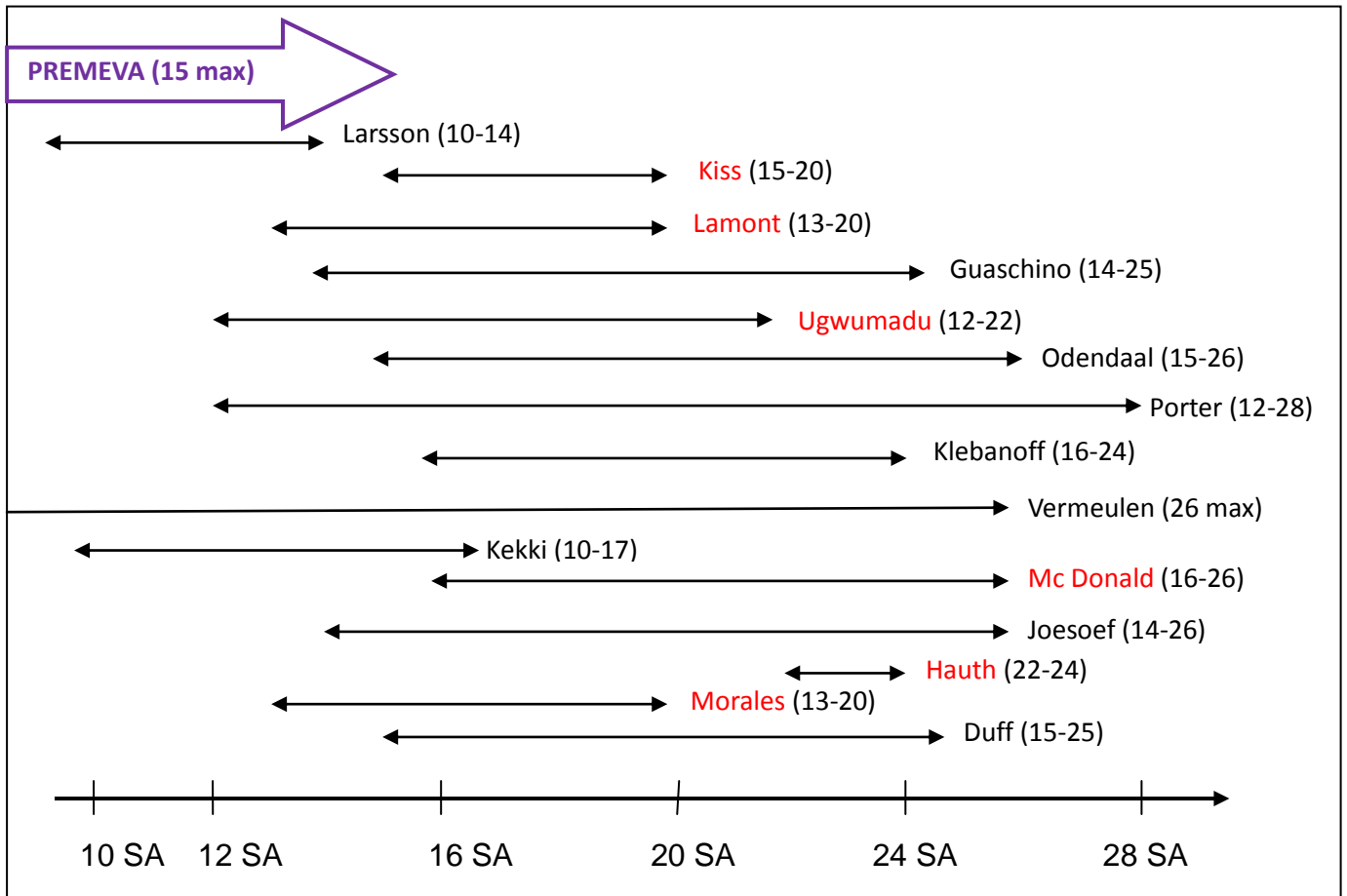
c- Age gestationnel des femmes à l'inclusion (Figure 3)

Il était compris entre 10 (13,23) et 28 SA (17). Dans l'essai PREMEVA il ne dépassait pas 14+6 SA.

A noter que pour deux études (9,14), l'AG à l'inclusion diffère de l'AG à l'administration du traitement : pour Vermeulen (14), le traitement était administré à 26 SA ; pour Morales (9) entre 16 et 20 SA.

Cette analyse n'oriente pas vers une efficacité plus importante du traitement selon le timing de son administration. En effet, entre les 6 essais « positifs » (9, 10, 12, 19, 21, 22) le terme à l'administration du traitement est très hétérogène.

Figure 3 : Représentation graphique de l'âge gestationnel des femmes à l'inclusion dans les essais antérieurs à PREMEVA (en semaines d'aménorrhée).



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

d- Exclusion des grossesses gémellaires

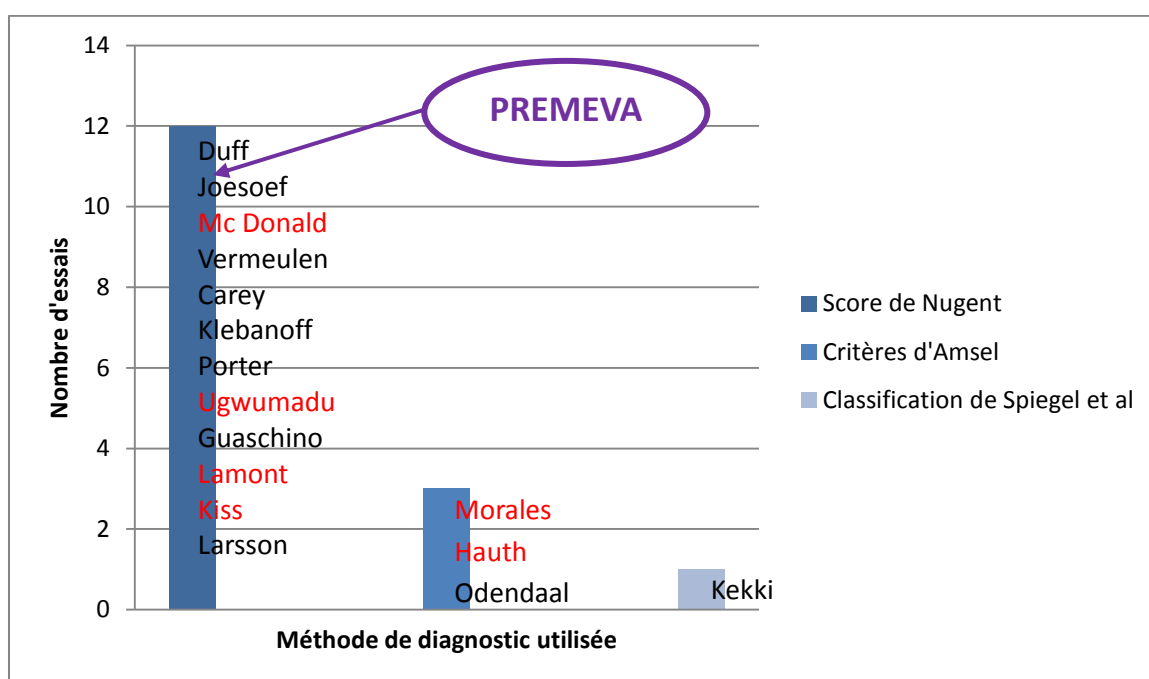
Les grossesses gémellaires étaient exclues dans tous les essais (100,0%). Dans l'essai PREMEVA, elles étaient incluses.

5.3.2 Méthode de diagnostic de la VB (annexe n°18, figure 4)

La majorité des essais, 12 des 16 (75%) (8, 11, 12, 14-17, 19-23), comme dans PREMEVA, utilisaient le score de Nugent pour établir le diagnostic de VB ; trois essais (19%) (9,10,18) ont eux utilisé le score d'Amsel ; et un seul (Kekki, 13) la classification de Spiegel et al.

Quatre des essais « positifs » ont utilisé le score de Nugent (12, 19, 21, 22) tandis que les deux autres utilisaient les critères d'Amsel (9,10).

Figure 4 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon la méthode de diagnostic de VB utilisée



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

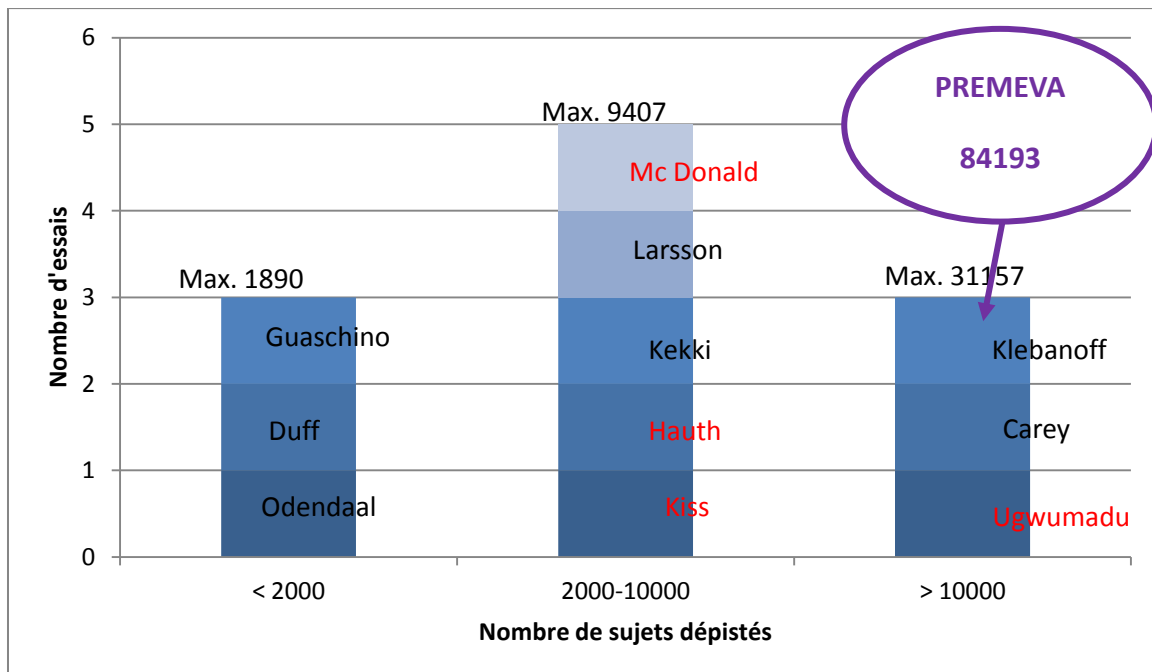
5.3.3 Méthodes des essais

a- Nombre de sujets dépistés (Figure 5)

Il varie de 1005 (18) pour le plus petit nombre de patientes dépistées à 31157 (16) pour le nombre le plus élevé. A noter cependant que 5 des essais (9,11,14,17,21) ne précisent pas ce nombre. Dans l'essai PREMEVA, 84193 patientes ont été dépistées.

On note que les essais « positifs » dépistaient tous au moins 2000 patientes (10, 12, 19, 22), cependant 5 essais ne fournissent pas ce chiffre donc il est difficile de tirer une conclusion quant à ce paramètre.

Figure 5 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA en fonction du nombre de sujets *dépistés*.



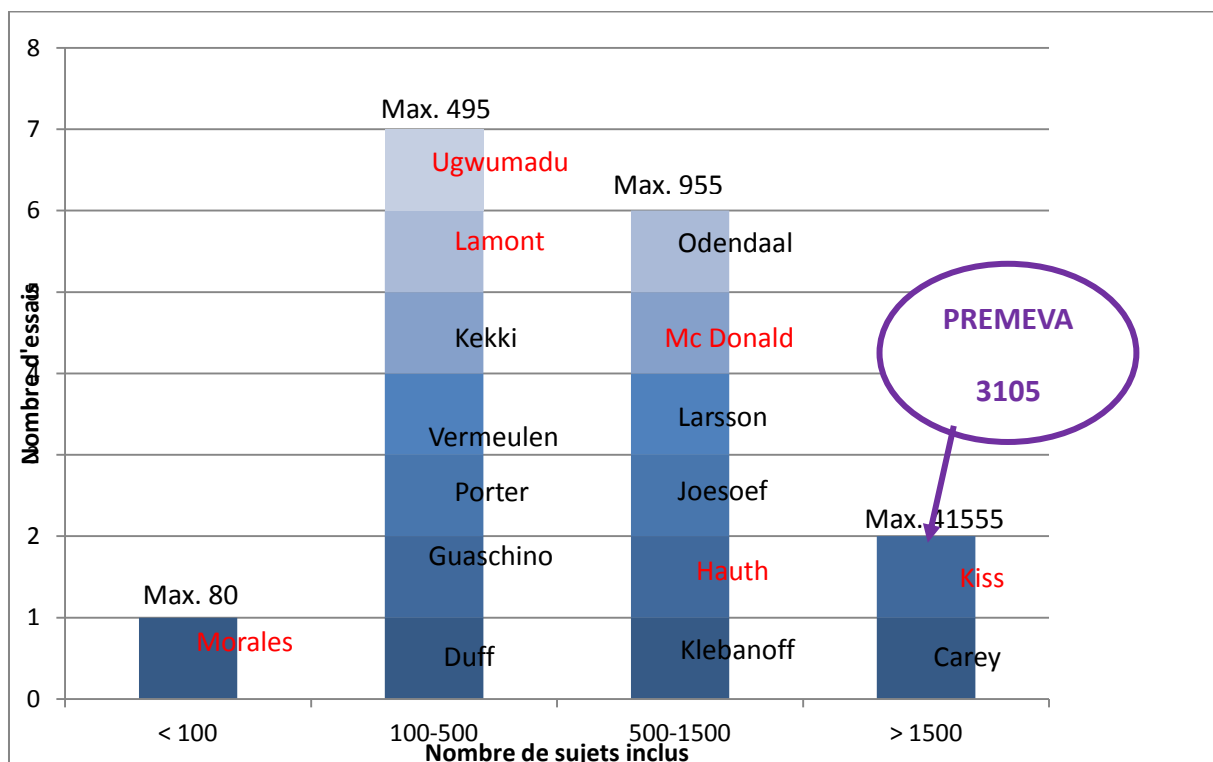
En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

b- Nombre de sujets inclus (Figure 6)

De 80 (9) à 4155 (22) patientes ont été incluses dans ces essais. Dans l'essai PREMEVA 3105 patientes ont été incluses (2869 dans le groupe bas risque et 236 dans le groupe haut risque).

Les essais « positifs » (9, 10, 12, 19, 21,22) sont hétérogènes pour ce critère puisqu'ils font autant partie des essais ayant de petits effectifs que de ceux en ayant de plus grands. Cela ne semble donc pas être un facteur prédictif des résultats des essais.

Figure 6 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA en fonction du nombre de sujets *inclus*.



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

c- Randomisation

Onze des 16 essais (69%) ont utilisé la méthode du double aveugle contre placebo (8, 10-16, 18, 19, 21) avec des groupes équilibrés par blocs, et une stratification par centre pour les essais multicentriques ; tandis que deux essais (12,5%) ont été randomisés avec des groupes équilibrés mais ne sont pas en aveugle, sans placebo pour le groupe témoin (20,22).

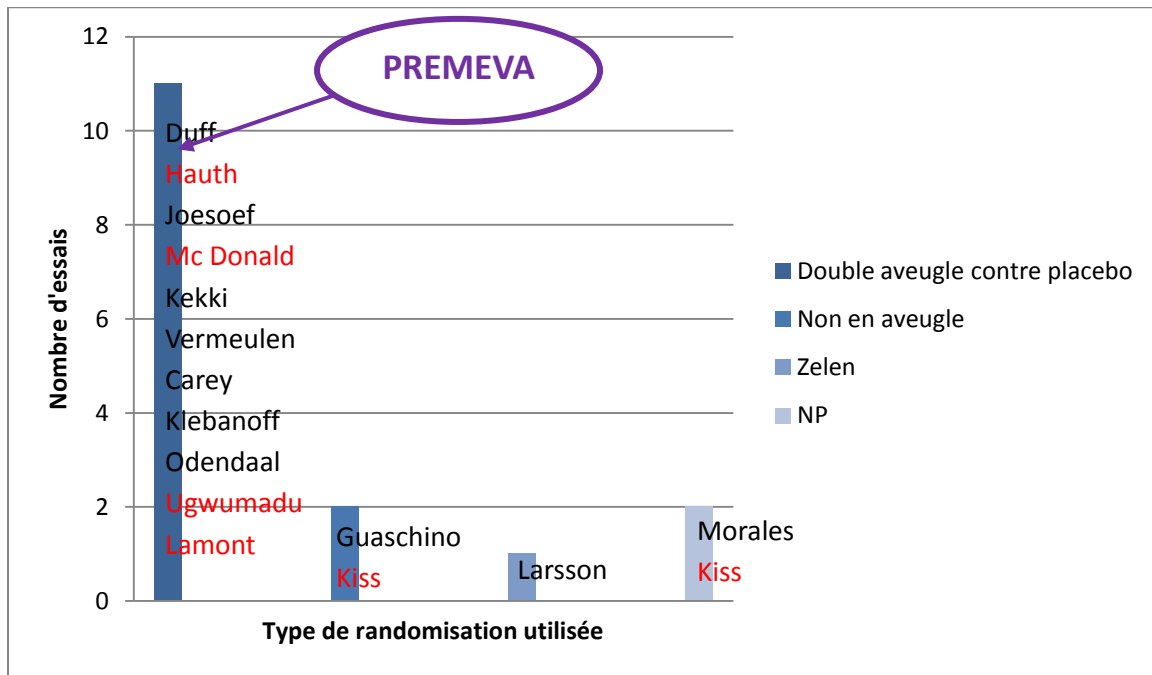
Un essai (6%), celui de Larsson (23), a utilisé une randomisation selon Zelen (24), qui consiste à tirer au sort le traitement des patientes mais à leur permettre de changer de groupe de traitement si elles le désirent. Ces changements de groupe diminuent d'autant la puissance des comparaisons qu'ils sont plus nombreux.

Deux essais (12,5%) ne précisent pas leur type de randomisation (9,17).

Dans l'essai Premeva, l'étude a été randomisée en double aveugle contre placebo avec des groupes stratifiés par niveau de risque et équilibrés par blocs de six patientes.

Les essais « positifs » (9, 10, 12, 19, 21,22) sont hétérogènes pour ce critère puisqu'ils sont réalisés aussi bien avec une randomisation en double aveugle que sans aveugle. Cela ne semble donc pas être un facteur prédictif des résultats des essais.

Figure 7 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon le type de randomisation utilisée.



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

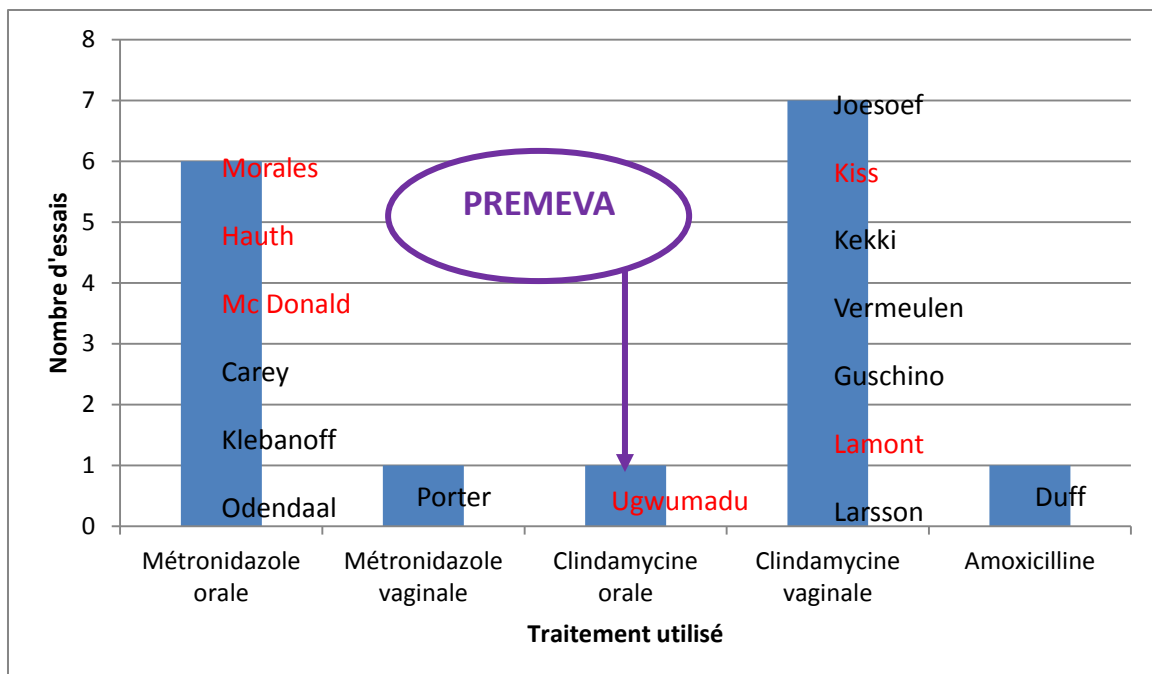
5.3.4 Traitement

a- Molécule utilisée et voie d'administration (Figure 8)

Six des 16 essais (9,10,12,15,16,18) ont utilisé le métronidazole par voie orale (38%); un essai, celui de Porter (17) utilisait le métronidazole par voie vaginale (6%); un essai, celui d'Ugwumadu (19) utilisait, comme dans PREMEVA, la clindamycine orale (6%), sept essais (11,13,14,20–23) utilisaient la clindamycine vaginale (44%) et un essai, celui de Duff (8) utilisait l'amoxicilline (6%). A noter que l'essai de Kiss (22) ne compare pas l'efficacité d'une molécule à un placebo mais le fait de connaître ou de ne pas connaître les résultats du prélèvement vaginal. Dans cet essai 50% des patientes qui avaient une vaginose ont reçu le traitement par clindamycine vaginale.

Les essais « positifs » sont également hétérogènes pour ce critère puisqu'ils utilisent aussi bien le métronidazole par voie orale (9, 10, 12) que la clindamycine par voie orale (Ugwumadu, 19) et la clindamycine par voie vaginale (21, 22). Il n'y a donc pas de traitement qui semble plus efficace qu'un autre pour diminuer la prématurité en cas de vaginose bactérienne.

Figure 8 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon le traitement utilisé.



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

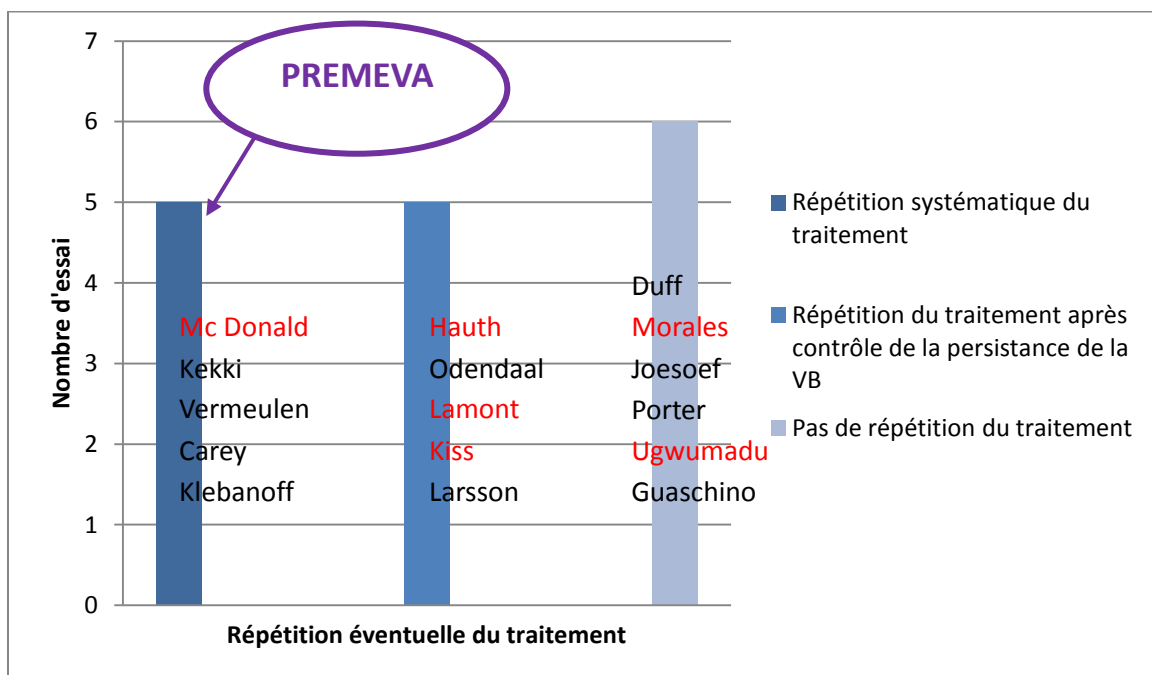
b- Répétition éventuelle d'une cure (Figure 9)

Dans dix des seize essais, une deuxième cure du traitement était administrée (10,12–16,18,21–23) ; dont 5 après contrôle de persistance de la VB (10,18,21–23) (pour les cinq autres, la répétition du traitement était systématique).

Dans l'essai Premeva, dans le groupe bas risque, 1/3 des femmes recevaient un placebo, 1/3 une seule cure de clindamycine et 1/3 trois cures de façon systématique. Dans le groupe haut risque, la moitié recevait une seule cure et l'autre trois de façon systématique également.

Ici encore, les essais « positifs » (9,10, 12, 19, 21,22) se répartissent de façon hétérogène entre les différentes façons de procéder concernant la répétition éventuelle du traitement. La répétition du traitement ne semble donc pas plus efficace dans la diminution de la prématurité en cas de vaginose bactérienne.

Figure 9 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA en fonction la répétition éventuelle du traitement.



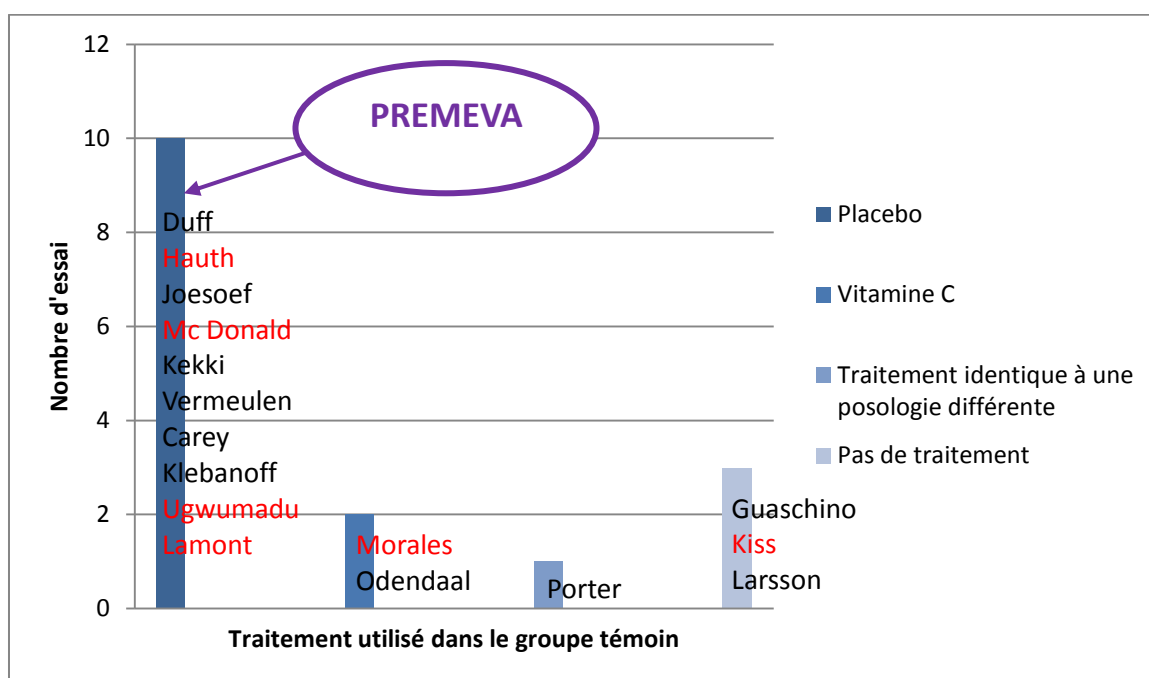
En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

c- Traitement du bras contrôle (Figure 10)

Dans dix des 16 essais (62,5%), on utilisait un placebo (8,10–16,19,21) ; deux (12,5%) utilisaient de la vitamine C (9,18); trois (19%) n'étaient pas en aveugle et n'administraient pas de traitement dans le bras contrôle (20,22,23) ; un essai (6%), celui de Porter (17), administre le même traitement mais à une posologie différente. Dans PREMEVA, un placebo était utilisé dans le bras contrôle.

Les essais « positifs » se retrouvent aussi bien parmi les essais utilisant un placebo (10, 12, 19,21) que parmi ceux utilisant de la vitamine C (Morales, 9) et ceux n'utilisant aucun traitement (Kiss, 22). Cela ne semble donc pas être un facteur prédictif des résultats des essais.

Figure 10 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon le traitement utilisé dans le groupe témoin.



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

d- *Durée du traitement (Figure 11)*

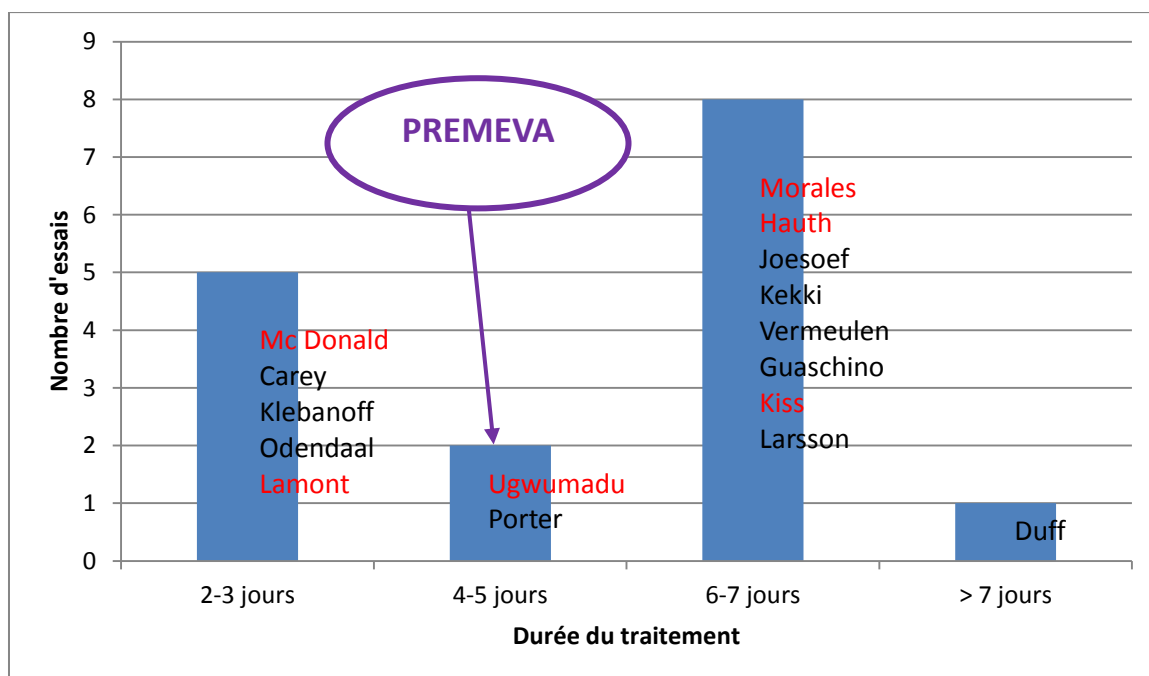
La durée du traitement va de deux (12,15,16,18) à 14 jours (pour Duff,(8)).

Dans PREMEVA, les patientes recevaient le traitement pendant 4 jours.

A noter qu'Ugwumadu (19), le seul essai à utiliser également de la clindamycine orale, l'administrait pendant 5 jours.

Les essais « positifs » (9, 10, 12, 19, 21, 22) se répartissent de façon hétérogène concernant la durée du traitement ; celle ci ne semble donc pas influencer sur l'efficacité du traitement dans la réduction de la prématurité en cas de vaginose bactérienne.

Figure 11 : Représentation graphique de la répartition des essais antérieurs à PREMEVA selon la durée du traitement.



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

e- *Observance (Figure 12)*

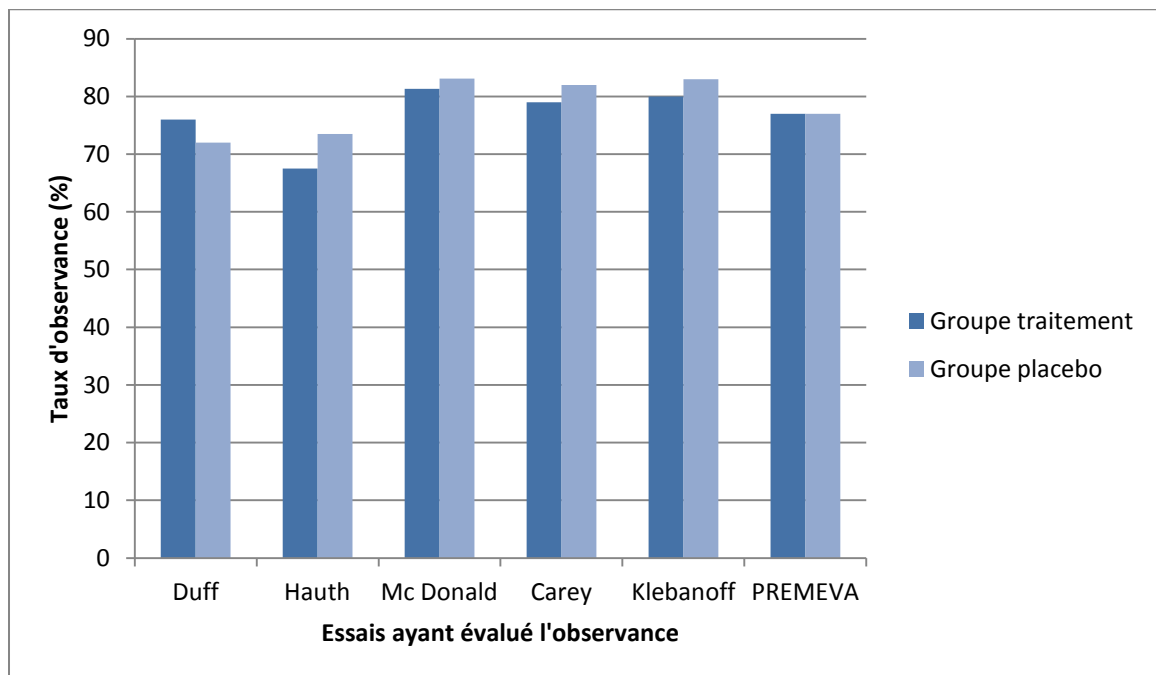
Elle n'est évaluée que dans six des seize (37,5%) essais étudiés (8,10,12,14–16) :

- Duff estime son observance correcte si au moins 32 comprimés sur les 43 au total avaient été pris, celle ci était de 76% dans le groupe traitement (obtenue pour 87% des patientes) et 72% dans le groupe placebo (obtenue pour 83% des patientes)
- Hauth et Mc Donald estimaient leur observance par le compte des comprimés restant. Hauth estimait son observance à 67,5% dans le groupe traitement et 73,5% dans le groupe témoin. Mc Donald l'estimait respectivement à 81,3% Et 83,1%.
- Chez Carey et Klebanoff, l'observance était estimée à la visite de contrôle. Elle était complète pour 78,8% dans le groupe traitement et 81,8% dans le groupe placebo pour Carey ; et respectivement pour 79,7% et 83,2% chez Klebanoff.
- Vermeulen ne précisait pas le moyen utilisé et précisait simplement que 4 patientes dans le groupe traitement et 8 dans le groupe témoin n'avaient pas pris le traitement du tout.

Au total on peut, pour les cinq essais le permettant, estimer leur observance globale à 77,7%. Tandis que dans PREMEVA, celle ci était estimée à 77% pour les deux groupes, après avoir interrogé par téléphone 247 patientes consécutives.

L'observance de PREMEVA est donc proche de l'observance moyenne des essais antérieurs l'ayant évaluée, ce qui n'est pas en faveur d'un défaut d'observance pour expliquer les résultats.

**Figure 12 : Représentation graphique du taux d'observance (%)
des essais antérieurs à PREMEVA.**



5.3.5 Critère de jugement principal

Dans quinze essais le critère principal de jugement est la prématurité avant 37 SA. Un seul essai, celui de Duff (7) utilise uniquement la disparition de la VB comme critère de jugement. Dans PREMEVA, le critère de jugement principal était la survenue d'un avortement spontané tardif ou d'un accouchement prématuré spontané (APS) (16-32 SA).

Pour 6 essais (parmi les 15 utilisant la réduction de la prématurité avant 37 SA comme critère de jugement principal), les auteurs ont associé un autre critère à ce critère de jugement principal, sans qu'il soit pour autant considéré comme critère « secondaire » :

- La disparition de la VB (10)
- La diminution du petit poids de naissance (<2500g) (11)

- La diminution de la morbidité et des infections du péri-partum (13,14)
- La diminution des admissions pour menace d'accouchement prématuré (MAP) (14)
- La diminution des FCS tardives de 13 à 23 SA (19,23)

5.3.6 Résultats des essais (Tableau 2, Figure 13)

Sur les 16 essais, six seulement (37,5%) retrouvent un effet bénéfique du traitement de la vaginose bactérienne sur la réduction de la prématurité (9,10,12,19,21,22).

L'essai PREMEVA ne met pas en évidence de réduction de la prématurité pour tous les niveaux de risques et tous les schémas thérapeutiques.

L'analyse du tableau 2 ne permet pas de dégager une tendance ou une caractéristique qui serait plus en faveur d'une réduction de la prématurité en cas de VB.

L'analyse de la figure 13 montre qu'il n'y a pas de différence pour les résultats entre les essais à bas risque et haut risque ; en effet trois essais « positifs » (12, 21, 22) sont réalisés dans une population à bas risque et les trois autres (9,10,19) dans une population à haut risque.

PREMEVA représente 2860 patientes sur 5940 au total ; soit un poids de 48% parmi toutes ces études ; son impact est donc réel puisque cet essai représente presque la moitié des effectifs sur le thème vaginose bactérienne et prématurité dans l'analyse de la littérature que nous avons réalisée.

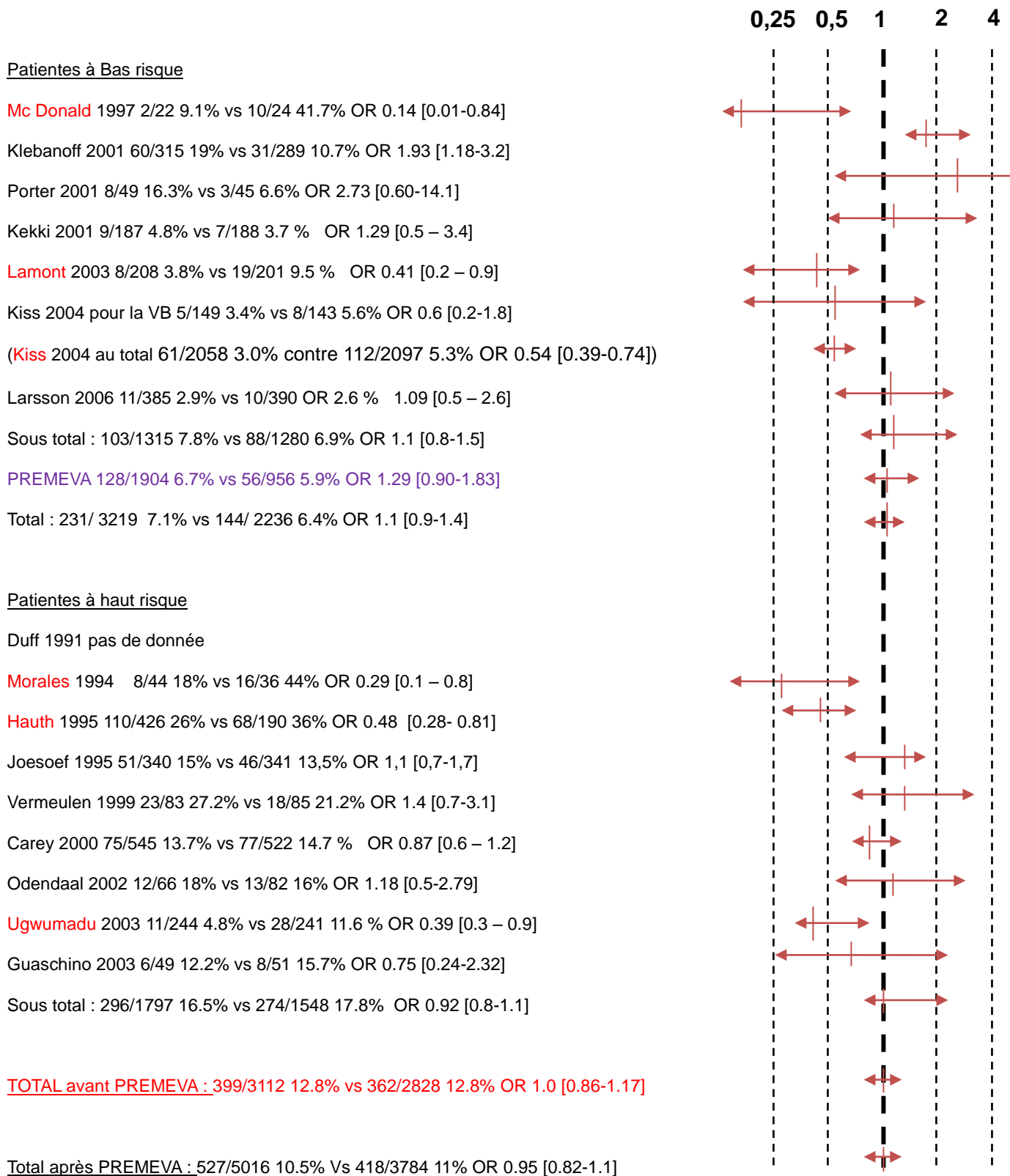
Après analyse des 16 essais sélectionnés (8-23), la tendance était à l'absence de

réduction de la prématurité en traitant la vaginose bactérienne et les résultats de PREMEVA viennent confirmer ces chiffres.

Tableau 2 : Caractéristiques des six essais ayant obtenu une réduction de la prématurité

| Caractéristiques | Niveau de risque | Traitement utilisé | AG à l'administration (SA) | Durée (jours) | Répétition des cures | Observance |
|------------------|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|---|
| Morales | Uniquement HR | Métronidazole orale | 16-20 | 7 | Non | Non précisé (NP) |
| Hauth | Effet positif uniquement chez les femmes à HR | Métronidazole et Erythromycine | 22-24 | 7 métro 14 erythro | Oui si persistance de VB | 65+/-39% groupe traitement; 72+/-34% groupe témoin |
| Mc Donald | Effet positif uniquement chez les femmes à HR | Métronidazole orale | 24 | 2 | Oui systématiquement | 81,3% groupe traitement ; 83,1% groupe témoin |
| Ugwumadu | Tout niveau de risque | Clindamycine orale | 12-22 | 5 | Non | NP |
| Lamont | Tout niveau de risque | Clindamycine vaginale | 13-20 | 3 | Oui si persistance de VB | NP |
| Kiss | Surtout des BR | Clindamycine vaginale | 15-20 | 6 | Oui si persistance de VB | NP |
| PREMEVA | BR | Clindamycine orale | 14 maximum | 4 | Oui pour 1/3 des femmes | 77% |

Figure 7 : Représentation graphique des résultats concernant la diminution de la prématurité des essais antérieurs à PREMEVA.



En rouge = essais ayant montré une diminution de la prématurité grâce au traitement.

5.4 Discussion

Notre analyse des différents essais de la littérature a tenté d'éclairer la discussion à venir des résultats de l'étude PREMEVA. D'une part, elle a permis de situer l'étude au sein des données actuelles des essais menés chez des femmes porteuses de VB. D'autre part, elle a permis d'orienter notre réflexion pour expliquer la négativité des résultats.

En ce qui concerne le niveau de risque des patientes incluses dans les essais, la médiane du taux de prématurité observé dans leur groupe placebo s'élevait à 12%. Comme le taux de prématurité était seulement de 5.8% dans le groupe placebo de PREMEVA, notre revue indique que notre essai a été mené chez des patientes à très faible risque. Ceci s'explique certainement par l'exclusion des patientes ayant un antécédent de prématurité dans PREMEVA. En effet, le risque de prématurité est d'autant plus élevé que les antécédents de prématurité sont élevés (25). Dans les 16 essais que nous avons colligés, il existe une corrélation entre la fréquence des antécédents de prématurité et le taux de prématurité observé dans le groupe témoin ($r=0.72$, $p<0.01$, données non montrées). Les deux seuls essais parmi 16 qui observaient un taux de prématurité plus faible que le nôtre dans le groupe placebo étaient ceux de Kekki (13) et Kiss (22). Dans l'étude de Kekki (13) le taux de 3.7 % de prématurité du groupe placebo s'expliquait également par le fait que les patientes ayant un antécédent de prématurité étaient exclues de l'étude. En ce qui concerne l'essai de Kiss (22), le taux de prématurité était de 5.3% seulement. Cet essai s'adressait à des patientes non sélectionnées, mais dont seulement 3.3 % avaient un antécédent de prématurité, ce qui est très faible comparativement à la médiane du nombre de

patientes ayant un antécédent d'accouchement prématuré dans les essais que nous avons revus, et qui atteignait 10%.

Parmi les 6 études ayant montré un effet du traitement antibiotique, 3 parmi 7 ont montré un effet chez des patientes à faible risque (prématurité < 12%) et 3 parmi 8 ont montré un effet chez des patientes à haut risque (prématurité $\geq 12\%$). Au vu de ces données et bien que McDonald ait observé un effet positif uniquement chez les femmes à haut risque de son essai, il n'est pas possible de suspecter que le traitement de la vaginose serait plus efficace chez les patientes à haut risque que les patientes à bas risque. Dans ces conditions, il n'est pas légitime de se servir de cet argument pour expliquer l'échec du traitement par clindamycine dans PREMEVA.

En ce qui concerne l'antibiotique utilisé dans les essais, notre revue a montré qu'il y avait eu autant d'essais réalisés avec le métronidazole (n=7) (9,10,12,15–18) qu'avec la clindamycine (n=8)(11,13,14,19–23). Parmi ces essais, 3 réalisés avec le métronidazole parmi 7 (9,10,12) et 3 réalisés avec la clindamycine parmi 8 (19,21,22) montraient une réduction de la prématurité. Il n'existe donc aucun argument en faveur d'un antibiotique plutôt que l'autre et PREMEVA tend à discréditer l'efficacité de la clindamycine.

Dans ces essais, le métronidazole a principalement été utilisé par voie orale (6 essais parmi 7) et la clindamycine par voie vaginale (7 essais parmi 8). Concernant le métronidazole, seuls 3 essais (9,10,12) parmi les 6 réalisés par voie orale ont montré un effet positif sur la prématurité, les 3 autres étaient négatifs (l'essai réalisé avec le métronidazole par voie vaginale était également négatif). Ceci vient renforcer l'idée qu'une voie d'administration inadéquate – vaginale - n'est pas la cause principale de

l'échec des traitements antibiotiques pour diminuer la prématurité.

Cependant, dans la mesure où ces comparaisons entre antibiotiques et voies d'administrations sont biaisées par le fait que le métronidazole a surtout été utilisé par voie orale et la clindamycine par voie vaginale, une des originalités de PREMEVA réside dans le fait que la clindamycine y soit utilisée par voie orale, ce qui n'avait été le cas qu'une seule fois auparavant (Ugwumadu, (19)). Dans les essais menés avec la clindamycine par voie vaginale, 2 avaient montré un effet positif sur la prématurité (21,22), et 5 n'avaient pas montré d'effet (11,13,14,20,23). En ce qui concerne la clindamycine utilisée par voie orale, le seul essai publié montrait une diminution significative du risque de prématurité (5.3% vs 15.7%, $p=0.0003$), ce qui était très encourageant. Malheureusement, PREMEVA est le second essai évaluant l'intérêt de la clindamycine par voie orale. Comme il vient de montrer l'absence d'efficacité de ce traitement par la voie orale, l'argument que la clindamycine prescrite par voie orale pourrait réduire la prématurité vient donc de se trouver nettement affaibli.

En ce qui concerne le moment du traitement pendant la grossesse, il existe des arguments théoriques semblant montrer qu'un traitement précoce a plus de chance d'être efficace sur la prématurité qu'un traitement tardif. D'une part, les essais rassemblés dans la méta-analyse de McDonald indiquent que les traitements administrés avant 20 SA sont associés à une diminution du risque de prématurité < 37 SA (OR=0.72 (0.55-0.95)). D'autre part, l'association entre vaginose bactérienne et prématurité est d'autant plus forte que la vaginose a été recherchée plus précocement (26). Notre revue indique que deux essais seulement ont testé l'efficacité d'un traitement antibiotique au premier trimestre de la grossesse (13,23). Aucune des deux

études n'a mis en évidence d'effet positif du traitement (il s'agissait dans les deux cas d'un traitement par clindamycine(13,23)). Dans ces conditions, PREMEVA est la troisième étude qui teste l'efficacité d'un traitement au premier trimestre. Cet essai ayant été négatif, l'idée qu'un traitement précoce pourrait être plus efficace qu'un traitement tardif se trouve fortement remise en question.

En ce qui concerne la durée du traitement, elle est en moyenne de 5,6 jours pour les 16 études confondues que nous avons analysées, alors que dans PREMEVA elle était de 4 jours, donc plus courte. Cela pourrait être une explication à son échec ; pourtant si l'on regarde les essais ayant montré une diminution de la prématurité leur durée moyenne de traitement était de 5 jours, contre 6 jours pour les essais n'ayant pas montré d'effet. Cela n'est donc pas en faveur d'une efficacité plus importante d'un traitement plus long.

L'échec de PREMEVA pourrait encore s'expliquer par une mauvaise observance du traitement chez les femmes enceintes de l'étude. Les 6 essais qui ont évalué l'observance des patientes (8,10,12,14–16) ne précisent pas toujours la méthode utilisée, et celle-ci diffère selon les essais: compte des comprimés remis à la fin de l'étude (8,10,12), interrogatoire des patientes à la visite de contrôle (15,16). Dans ces études, l'observance moyenne est de 77.7 %, avec des extrêmes entre 65 (Hauth,10) et 83.2% (Klebanoff, 16). Parmi ces six essais, deux seulement étaient en faveur de l'efficacité du traitement antibiotique (10,12). Dans PREMEVA, l'observance a été évaluée en interrogeant 247 patientes consécutives par téléphone, dont 12 étaient injoignables. L'observance a été estimée à 77 % IC95 [71 –

81] en considérant à l'extrême que les 12 femmes non joignables n'avaient pas pris leur traitement. Cette observance est donc proche de celle qui avait été estimée dans les études antérieures, et il aurait été étonnant de mesurer une observance supérieure (27). Dans ces conditions, notre revue indique qu'un défaut d'observance ne peut pas être invoqué pour expliquer l'échec du traitement antibiotique par clindamycine pour réduire la prématurité.

Les essais réalisés jusqu'ici étaient de taille variable, avec un nombre de patientes compris entre 80 (Morales, 9) et 4155 (Kiss, 22) selon les études. La base de dépistage des patientes porteuses de vaginose bactérienne elle-même était très variable, avec des extrêmes allant de quelques centaines à plus de 30000.

Le fait que l'étude PREMEVA concerne un très grand nombre de patientes incluses apporte un complément utile aux essais antérieurs. D'une part, bien que le taux de grande prématurité dans le groupe placebo ait été très inférieur aux 4% prévus lors de l'élaboration de l'étude, la similitude des taux d'avortement tardif/grande prématurité (1.2 vs 1.0 %) et des taux de prématurité globale (6.7 vs 5.8%) rend très improbable le fait qu'un manque de puissance soit à l'origine de cette absence de différence. D'autre part, il a été montré à plusieurs reprises que la publication d'essais de petite taille était soumise à davantage de biais de publication que les essais de grande taille (28). En effet, les plus petits essais ont plus de chance d'être publiés s'ils montrent un effet significatif, ce qui a tendance à surestimer l'effet dans les méta-analyses. Dans ces conditions, il est possible que les essais de grande taille, comme PREMEVA, apportent une preuve que l'utilisation de tests et de traitements « en population générale » est sans effet, alors que leur évaluation préalable dans

des essais plus modestes avait été prometteuse.

Au total, la revue des essais randomisés de bonne qualité concernant vaginose bactérienne et prématurité nous a permis d'être systématiques et de les comparer avec PREMEVA sur toutes ses caractéristiques. Elle n'a pas mis en évidence de défaut de méthode qui pourrait expliquer l'échec de la clindamycine, telle qu'elle était utilisée dans PREMEVA, pour réduire la prématurité.

Par ailleurs, le faible taux de prématurité observé chez les femmes porteuses de vaginose bactérienne du groupe placebo dans PREMEVA – 5.8% par rapport aux taux de 6.6 % de notre pays (29) - nous invite à remettre en cause le doublement du risque de prématurité lié chez les femmes porteuses de vaginose bactérienne. Une nouvelle analyse de la littérature est nécessaire, accompagnée de recherches complémentaires qui pourront être faites dans le cadre de l'étude PREMEVA2.

6. Bibliographie

1. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med.* 1985 Jan 10;312(2):82–90.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
3. Guaschino S, De Seta F, Piccoli M, Maso G, Alberico S. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006 Dec;113 Suppl 3:46–51.
4. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994 Jan 29;308(6924):295–8.
5. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1500–7.
6. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000262.
7. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce (septembre 2001). [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/12979589v0030i0402003247](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/12979589v0030i0402003247) [Internet]. [cited 2013 Sep 14]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10340/resultatrecherche/3](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/10340/resultatrecherche/3)
8. Duff P, Lee ML, Hillier SL, Herd LM, Krohn MA, Eschenbach DA. Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991 Mar;77(3):431–5.
9. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Aug;171(2):345–347; discussion 348–349.
10. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 28;333(26):1732–6.
11. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumampouw H, Linnan M, Norojono W, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Nov;173(5):1527–31.
12. McDonald HM, O’Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J*

Obstet Gynaecol. 1997 Dec;104(12):1391–7.

13. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 1):643–8.
14. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Jul;106(7):652–7.
15. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 2000 Feb 24;342(8):534–40.
16. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16;345(7):487–93.
17. Porter K. Prospective randomized trial of once versus twice a day metronidazole-vaginal in obstetrical population identified with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jan;
18. Odendaal H. Preterm Labour - is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J.* 2002 Mar;
19. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Mar 22;361(9362):983–8.
20. Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Frate GD, Tibaldi C, Santo DD, et al. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Oct 10;110(2):149–52.
21. Lamont RF, Duncan SLB, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol.* 2003 Mar;101(3):516–22.
22. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ.* 2004 Aug 14;329(7462):371.
23. Larsson P-G, Fåhraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U, Premature

study group of the Southeast Health Care Region of Sweden. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006 Jun;113(6):629–37.

24. Zelen M. Randomized consent designs for clinical trials: an update. *Stat Med.* 1990 Jun;9(6):645–56.

25. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1216–21.

26. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar;188(3):752–8.

27. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011.

28. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep 13;315(7109):629–34.

29. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012 Apr;41(2):151–66.

ANNEXES

Annexe n°1 : Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy

Duff – 1991 (Obstetrics and Gynecology, 77: 431, 1991)

l) Caractéristiques

METHODE

Etude conduite dans 2 centres étasuniens (University of Washington medical center and Madigan army medical center) de mai 1987 à septembre 1988.

Etude randomisée, équilibrée par blocs de 6, analyse en intention de traiter, en double aveugle, contre placebo.

DIAGNOSTIC de la Vaginose bactérienne (VB)

Fait sur frottis vaginal par le score de Nugent **et** présence des critères d'Amsel.

POPULATION

•Critères d'inclusion :

Patientes dont l'âge gestationnel était compris entre 15 et 25 SA, recrutées à leur première consultation prénatale en cas de présence de VB.

•Principales caractéristiques :

- Pourcentage d'antécédent de prématurité : NP
- Pourcentage de primipares : NP
- Pourcentage de prématurité dans l'étude chez les témoins : NP

•Critères d'exclusion : allergie à la pénicilline, usage d'antibiotique dans les semaines précédant l'inclusion, antécédent de colite aux antibiotiques, diabète insulino-dépendant, cerclage cervical, grossesse multiple, hypertension artérielle (HTA) traitée, HTA gravidique, anomalies fœtales diagnostiquées avant l'inclusion, âge gestationnel au-delà de 25 SA, grossesse non suivie dans la région, patiente ne parlant pas ou ne lisant pas correctement l'anglais.

INTERVENTION

Un groupe traité par **amoxicilline 500mgx3/jour** pendant 14 jours et un groupe par placebo selon le même schéma.

Contrôle du frottis vaginal (score de Nugent) 15 jours après l'arrêt du traitement, entre 34 et 36 SA et au moment de l'admission quand le travail commençait.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Absence de vaginose bactérienne selon les critères d'Amsel et le score de Nugent sur le frottis réalisé 2 semaines après la fin du traitement.

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Accouchement prématuré (limite d'âge gestationnel non précisé par les auteurs), poids de naissance < 2500g, rupture prématurée des membranes (RPM) (non définie par les auteurs), chorioamniotite (diagnostiquée par des signes et symptômes cliniques), endométrite du postpartum, sepsis néonatal suspecté ou confirmé.

RESULTATS

L'étude comprend 108 patientes, 54 dans chaque groupe.

Il n'y a pas de différence significative pour :

- Les données démographiques (sur l'âge maternel, la race, le niveau d'éducation, statut marital, le revenu familial moyen, usage de tabac ou alcool, la gravidité, l'âge des premiers rapports sexuels, nombre de partenaires sexuels, les antécédents d'infections vaginales et infections sexuellement transmissibles (IST))
- l'observance : 76% des patientes dans le groupe amoxicilline et 72% dans le groupe placebo ont pris au moins 32 des 42 capsules à prendre au total.
- les effets indésirables : 17 femmes dans chaque groupe en ont eu au moins un (parmi nausée, vomissement, diarrhée, rash cutané, malaise, réaction vagale, démangeaisons vaginales).

17% et 11% respectivement dans le groupe amoxicilline et placebo ont eu une guérison spontanée de la VB entre le dépistage initial et l'inclusion dans l'étude.

Il y a eu 15 perdues de vue dans le groupe amoxicilline (27,8%) et 12 dans le groupe placebo (22,2%).

Après le traitement, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour le critère principal : 41% (16/39) de guérison dans le groupe amoxicilline vs 20% (8/42) dans le groupe placebo, $p > 0,05$.

Ni lors des contrôles à 34-36 semaines (persistance de VB dans environ 62% vs 76%) et lors de l'accouchement (persistance de VB dans environ 30% vs 60%).

Il n'y a pas non plus de différence significative pour les critères secondaires. **Les auteurs ne fournissent pas de détails sur ces résultats.**

l) Résumé :

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'amoxicilline dans le traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse.

Il s'agit d'une étude thérapeutique, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, réalisée de mai 1987 à septembre 1988 à Washington. Le diagnostic de la VB était fait sur l'étude des sécrétions vaginales à l'aide du score microscopique de Nugent ainsi que sur des critères cliniques (d'Amsel). 108 femmes enceintes de 15 à 25 SA ont été incluses. Les 2 groupes étaient équilibrés en nombre (54 dans chaque) et ne présentaient pas de différences significatives concernant les données démographiques. Elles recevaient soit de l'amoxicilline à la dose de 500mg trois fois par jour pendant 14 jours, soit un placebo. Elles bénéficiaient d'un contrôle deux semaines après la fin du traitement, puis à 34-36 SA, enfin à l'accouchement.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant la guérison de la VB selon les critères microscopiques et cliniques. Après le traitement, 59% des patientes du groupe amoxicilline présentaient encore une VB, contre 80% dans le groupe placebo, avec un $p > 0,05$. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans la fréquence des complications obstétricales.

L'amoxicilline n'est donc pas un traitement adapté dans le traitement de la VB chez les femmes enceintes.

II) Commentaires :

Etude intéressante car c'est **la première étude thérapeutique, randomisée, contre placebo** concernant le traitement de la vaginose bactérienne chez la femme enceinte.

L'échantillon est petit et ne permettait pas de juger d'une différence entre les groupes concernant la **prématurité**, qui **n'a pas été rapportée**.

On peut regretter une analyse statistique grossière puisqu'au contraire de l'affirmation des auteurs, il existe une différence statistiquement significative en faveur de l'amoxicilline pour la fréquence de la VB, qui est diminuée quinze jours après l'arrêt du traitement dans le groupe amoxicilline (59 vs 80%, OR 0.35 [0.14-0.91], $p < 0.05$). Cette différence significative est également retrouvée dans la revue de la Cochrane Data Base.

Au final :

Cette étude est donc précurseur en ce qui concerne le traitement de la VB et invite à réaliser des études de plus grande ampleur, mais en utilisant un autre traitement.

Annexe n°2: Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo controlled, double blind study
Morales – 1994 (American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1994; 171:345-9)

l) Caractéristiques :

METHODE

Etude conduite de Janvier 1989 à Juin 1992, randomisée, en double aveugle, contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

Diagnostic clinique de la VB par les critères d'Amsel :

- Ecoulement grisâtre homogène
- pH vaginal >4,5
- présence de clue cells en milieu humide
- odeur d'amine à l'ajout d'hydroxyde de potassium 10%

Et par l'absence d'infection à trichomonas à l'examen microscopique.

POPULATION

• Critères d'inclusion : Patientes enceintes (grossesses uniques) atteintes de VB recrutées entre 13 et 20 SA, et traitées entre 16 et 20 SA ; ayant des antécédents d'accouchement prématuré (idiopathique ou par RPM) à leur grossesse précédente.

• Principales caractéristiques (différences NS) :

- parité moyenne : 2,4 +/- 1,2 dans le groupe traitement ; 2,2 +/- 1,1 dans le groupe placebo
- antécédent d'au moins un avortement spontané : 20% (respectivement 20,5 et 19,5)
- antécédent de plus d'une naissance prématurée : 45% (respectivement 50% et 38,8%)
- à la dernière grossesse : 77,5% de prématurité par travail spontané idiopathique (respectivement 75% et 80,6%) et 22,5% par RPM (respectivement 25% et 19,4%).

• Critères d'exclusion :

- infection à trichomonas
- pathologie maternelle cardiaque, respiratoire, rénale, hépatique, endocrinienne ou rhumatologique.
- Consommation de cocaïne pendant la grossesse précédente ou celle en cours.
- Antécédent de prématurité avec infection intra-amniotique ou urinaire documentée, ou avec béance du col
- Antibiotique utilisé dans les 2 semaines précédant l'inclusion
- Anomalies fœtales incompatibles avec la vie ou hydramnios
- Métorragie au second trimestre
- Bactériurie asymptomatique diagnostiquée au premier dépistage

INTERVENTION

Traitement par **métronidazole à la dose de 250mg x3/jour** pendant 7 jours ; ou par vitamine C pour le groupe placebo, selon le même schéma d'administration.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité (naissance < 37 SA).

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Naissance < 34 SA, hospitalisation pour MAP, petit poids de naissance < 2500g, RPM (non définie par les auteurs).

RESULTATS

L'étude comprend 94 patientes. Il y a eu 14 (14,9%) femmes exclues de l'analyse dont 5 (5,3%) perdues de vue, 6 (6,4%) n'ayant pas pris correctement le traitement et 3 (3,2%) ayant reçu d'autres antibiotiques.

Parmi les 80 patientes restant dans l'analyse, 44 sont dans le groupe métronidazole et 36 dans le groupe placebo, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour :

- Les données démographiques (âge, parité, race, consommation tabagique, antécédent d'avortement spontané et accouchement prématuré, métrorragies au 3^{ème} trimestre)
- Pas de précision concernant l'observance et les effets indésirables

Résultats principaux et secondaires :

| | Métronidazole N=44 | Placebo (vit C) N=36 | Significativité |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|
| Hospitalisation pour MAP | 12 (27%) | 28 (78%) | P<0,05 |
| Accouchement < 34SA | 2(5%) | 4 (11%) | NS |
| Accouchement < 37 SA | 8 (18%) | 16 (39%) | P< 0,05 |
| Poids de naissance < 2500g | 6 (14%) | 12 (33%) | P< 0,05 |
| RPM | 2 (5%) | 12 (33%) | P< 0,05 |

II) Résumé :

Le but de cette étude est de déterminer si un traitement de la vaginose bactérienne (VB) par métronidazole réduit le risque de prématurité chez des patientes ayant eu un accouchement prématuré (par travail prématuré ou rupture prématurée des membranes) à leur grossesse précédente.

C'est une étude thérapeutique randomisée, réalisée en double aveugle contre placebo de Janvier 1989 à Juin 1992 aux Etats-Unis. Le diagnostic de la VB était affirmé sur des critères cliniques (critères d'Amsel).

80 femmes enceintes parmi 94 éligibles ont été incluses dans l'étude entre 13 et 20 SA. Les patientes recevaient soit du métronidazole à la dose de 250mgx3/jour pendant sept jours, soit de la vitamine C selon le même schéma. Les 2 groupes étaient à peu près équilibrés en nombre (44 dans le groupe traitement et 36 dans le groupe placebo) et ne présentaient pas de différence significative concernant les

données démographiques.

En comparaison au groupe placebo, les patientes du groupe métronidazole ont eu moins d'hospitalisations pour travail prématuré, 12 (27%) contre 28 (78%) ; de naissance prématurées < 37 SA, 8 (18%) contre 16 (39%), $p < 0.05$ OR=0.29[0.11-0.76] ; de poids de naissance < 2500 grammes, 6 (14%) contre 12 (33%) ; et de rupture prématurée des membranes, 2 (5%) contre 12 (33%). La différence concernant les naissances prématurées < 34 SA n'a pas atteint la signification statistique, 2 (5%) vs 4 (11%).

Le traitement de la vaginose bactérienne par métronidazole est efficace dans la réduction de la prématurité chez les patientes ayant des antécédents de prématurité à la grossesse précédente.

III) Commentaires :

Cette étude utilise le métronidazole par voie orale qui est d'après les résultats efficace sur la réduction de la prématurité dans une population à haut risque.

Quelques critiques :

- Etude de petite taille, mais avec une puissance correcte chez des patientes à très haut risque, puisque le nombre de sujets nécessaires a été atteint. Il était de 45 par groupe pour réduire de 40% une prématurité < 37 SA estimée initialement à 40 % avec une puissance de 80 %.
- Mais ce nombre de sujets nécessaires a peut être été sous estimé. Un calcul réalisé sur EPI INFO montre que ce nombre est aux alentours de 144 par groupe.
- La méthode de randomisation n'est pas décrite.
- L'analyse n'est pas « en intention de traiter » puisque sur les 94 patientes incluses, seulement 80 ont été analysées.
- Curieusement, le taux de prématurité < 37 SA semble avoir été sous estimé dans le groupe placebo (16 parmi 36 = 44 % - et non 39 % comme écrit dans le tableau 2)).

Remarques

- Cette étude n'a inclus que des patientes à haut risque
- Les auteurs ne précisent pas pourquoi ils ont choisi le métronidazole.

Au final :

Ces résultats sont tout de même significatifs et apportent du crédit à l'idée que le traitement de la VB par un traitement anti-anaérobie (métronidazole) pourrait réduire le risque de prématurité.

Annexe n°3: Reduced incidence of preterm delivery with métronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis
Hauth – 1995 (The new england journal of medicine, 1995; 333: 1732-6)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude conduite de Mai 1989 à Décembre 1993 parmi les 5000 femmes suivies dans des cliniques de santé publique dans le comté de Jefferson en Alabama.

Etude thérapeutique randomisée, par blocs de 2/1 (2 femmes dans le groupe traitement pour une femme dans le groupe placebo), en intention de traiter, en double aveugle.

POPULATION

• Critères d'inclusion

Patientes enceintes de 22 à 24 SA ayant des antécédents d'accouchement prématuré spontané ou pesant moins de 50kgs avant la grossesse.

• Principales caractéristiques :

- Nombre de primipares : 19% dans le groupe traitement et 16% dans le groupe placebo
- Antécédent d'accouchement prématuré : 64% dans le groupe traitement, 60% dans le groupe placebo.

• Critères d'exclusion : allergie au métronidazole ou à l'érythromycine, âge gestationnel incertain, grossesse multiple, saignement vaginal pendant la grossesse, complication médicale de la grossesse (diabète, insuffisance rénale chronique), présence de bactériurie asymptomatique, présence de traitement par antibiotiques dans les 4 semaines précédant l'inclusion.

INTERVENTION

Métronidazole 250mgx3/jour pendant 7 jours et érythromycine 333mgx3/jour pendant 14 jours pour un groupe et un placebo selon le même schéma pour l'autre.

Contrôle du frottis vaginal 2 à 4 semaines après la fin du traitement, et administration d'une deuxième cure en cas de persistance de VB.

DIAGNOSTIC de la VB (indépendant du groupe de randomisation)

Critères d'Amsel et coloration de GRAM (on parle de « flore mixte » avec peu de lactobacilles, corrélation de 90% entre les deux techniques).

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité < 37 SA chez les femmes à haut risque.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Réduction de la prématurité chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne.
Augmentation du risque de prématurité en cas de VB chez les femmes déjà à haut risque.

RESULTATS

L'étude comprend 624 patientes : 433 (69.4 %) dans le groupe traitement et 191 (30.6 %) dans le groupe placebo.

Il y a eu 8 perdues de vue : 7 (1,6%) dans le groupe traitement et une (0,5%) dans le groupe placebo.

Il n'y a pas de différence significative pour :

- Les données démographiques (poids, antécédent d'accouchement prématuré, race, primiparité, IMC, âge maternel, âge gestationnel à l'inclusion et au deuxième examen, consommation d'alcool, tabac et drogues).
- l'observance (pourcentage de comprimés pris : 65+/-39% ou 72+/-34% selon le groupe traitement ou placebo pour le premier traitement, puis 70+/-31% ou 75+/-33 % selon le groupe traitement ou placebo pour le second traitement administré en cas de persistance de la VB)

Pas de renseignement concernant les effets indésirables.

Principaux résultats :

Diminution significative du pourcentage de femmes porteuses de VB de 40.7 % à 15.1% dans le groupe traitement ($p < 0,001$), alors que ce pourcentage est stable dans le groupe placebo (45.6 vs 43.6 %, $p = 0.71$). Même constatation pour le chlamydiae et le trichomonas vaginalis (TV) qui sont réduits dans le groupe traitement, alors que les streptocoques B et les candidas sont inchangés.

Tableau regroupant le nombre d'accouchement < 37 SA :

| | Groupe traitement (n=426) | Groupe placebo (n=190) | Valeur de p | Risque relatif (intervalle de confiance) |
|--|---------------------------|------------------------|-------------|--|
| Toutes les femmes étudiées | 110/426 (26%) | 68/190 (36%) | 0,01 | 1,4 (1,1-1,8) |
| Femmes non atteintes de VB | 56/254 (22%) | 26/104 (25%) | 0,55 | 1,1 (0,8-1,7) |
| Femmes atteintes de VB | 54/172 (31%) | 42/86 (49%) | 0,006 | 1,6 (1,1-2,1) |
| Atteintes de VB et ayant un atcd de prématurité | 47/121 (39%) | 32/56 (57%) | 0,02 | 1,5 (1,1-2) |
| Atteintes de VB et poids < 50KG avant la grossesse | 7/51 (14%) | 10/30 (33%) | 0,04 | 2,4 (1-5,7) |

26% des femmes traitées par M+E accouchèrent avant 37SA contre 36% dans le groupe placebo ($p = 0,01$). Cette diminution du risque était observé uniquement chez les femmes atteintes de VB : 31% contre 49% ($p = 0,006$) d'accouchement prématuré

respectivement dans les groupe M+E et placebo. Alors que chez les femmes non atteintes de VB, il n'y avait pas de diminution des accouchements prématurés ($p=0,55$).

Concernant les femmes atteintes de VB, l'analyse confirme que celles-ci étaient plus à risque d'accoucher prématurément (37% contre 23%, $p<0,001$ avant 37 SA ; 19% contre 11%, $p=0,006$ avant 34 SA ; 11% contre 6%, $p=0,04$ avant 32 SA).

Dans le groupe des patientes non porteuses de VB, le taux de prématurité < 37 est identique selon les groupes (22 vs 25, $p=0.55$) mais il est en défaveur du traitement si on considère la prématurité < 34 (13.4 vs 4.8%, $p=0.02$) et devient non significatif (NS) si on considère la prématurité < 32 SA (7.1 vs 3.8, $p=0.25$). Un effet délétère du traitement est envisagé chez les patientes non porteuses de VB.

II) Résumé :

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si un traitement par Métronidazole et Erythromycine réduit le risque de prématurité chez des femmes à haut risque (antécédent de prématurité ou poids antérieur à la grossesse inférieur à 50kg) atteintes ou non de vaginose bactérienne.

C'est une étude thérapeutique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, réalisée de Mai 1989 à Décembre 1993 en Alabama.

624 femmes enceintes de 22 à 24 SA ont été incluses. La randomisation était en bloc de 2/1. Les femmes traitées recevaient de la métronidazole à la dose de 250mgx3/jour pendant sept jours ainsi que de l'érythromycine à la dose de 333mgx3/jour pendant 14 jours. Toutes les femmes bénéficiaient d'un contrôle 2 à 4 semaines après le traitement pour vérifier l'absence de VB (une nouvelle cure était réalisée en cas de positivité). Le diagnostic de la VB était fait sur les critères d'Amsel ainsi qu'à l'aide de la coloration de Gram.

178 femmes (29%) accouchèrent prématurément. 110 des 426 femmes du groupe M+E accouchèrent prématurément contre 68 des 190 du groupe placebo (26% contre 36%, $p=0,01$). L'association entre le traitement par M+E et la diminution du risque de prématurité n'était observée que parmi les 258 femmes atteintes de VB

(31% contre 49% dans le groupe placebo, $p=0,006$). Concernant les femmes non atteintes de VB le taux de prématurité n'était pas significativement différent. Le taux le plus bas de prématurité parmi les femmes atteintes de VB réparties dans le groupe M+E était observé chez les femmes les plus à risque par leur antécédent d'accouchement prématuré (39% de prématurité dans le groupe M+E contre 57% dans le groupe placebo, $p=0,02$) et leur poids inférieur à 50kg avant la grossesse (14% contre 33%, $p=0,04$).

Les auteurs concluent que le traitement par métronidazole et érythromycine réduit le risque de prématurité chez les femmes à haut risque d'accouchement prématuré et porteuses de VB.

III) Commentaires

Quelques critiques :

Le mélange des critères d'inclusion tel qu'ATCD d'accouchement prématuré et poids < 50 kg (40 % des patientes) nuit à la cohérence et à la compréhension de l'étude

Les résultats sont complexes car chaque sous groupe est encore stratifié selon des données rajoutées au fur et à mesure, puis chacune de ces données est analysée.

Ces résultats mettent en évidence l'efficacité d'un traitement par métronidazole et érythromycine sur la réduction de la prématurité chez des femmes à risques (tels que définis plus haut) et atteintes de VB mais **seulement après des analyses postérieures à la réalisation de l'étude.**

Aucune donnée n'est publiée concernant le risque d'accouchement < 34 ou < 32 des patientes à haut risque porteuses de VB, ce qui est très gênant.

Les effectifs observés des deux groupes (433-191) sont assez éloignés d'une répartition 2/3 – 1/3 (416-208) mais un test du χ^2 réalisé par nos soins montre que cette différence peut être aléatoire.

Remarques :

Il s'agit de patientes à très haut risque de prématurité dans tous les cas car le taux

de prématurité chez les femmes du groupe placebo est au minimum de 25 % (groupe sans VB)

Les auteurs justifient bien le choix de l'antibiothérapie. Il aurait été intéressant de faire un sous groupe traité uniquement par métronidazole afin de savoir si l'ajout d'érythromycine était significativement bénéfique.

Les critères microbiologiques de la VB restent mal précisés (on parle de « flore mixte » avec peu de lactobacilles)

Un effet délétère du traitement est envisagé chez les patientes non porteuses de VB.

Au final :

Cette étude – malgré ses limites en rapport avec la complexité des résultats – milite en faveur d'un rôle bénéfique de l'association métronidazole-érythromycine sur le risque d'accouchement prématuré < 37 chez les femmes à haut risque de prématurité et porteuses de vaginose bactérienne, avec une réduction très importante du risque de 36 à 26 % (OR=0.48 [0.28-0.81]) (alors que l'inclusion a eu lieu tardivement, entre 22 et 24 SA)

Annexe n°4: Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis :
effects on preterm delivery and low birth weight

Joesoef -1995 (American journal of Obstetrics and Gynecology, 1995; 173: 1527-31)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude multicentrique réalisée en Indonésie de Mars 1992 à Mai 1993 (trois maternités à Jakarta et quatre à Surabaya).

Etude thérapeutique, randomisée par blocs de 6 patientes, en double aveugle contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

Analyse des sécrétions vaginales : vaginose bactérienne en cas de score de Nugent ≥ 7 et de pH vaginal supérieur à 4,5

POPULATION

• Critères d'inclusion :

Femmes enceintes de 14 à 26 SA, atteintes de vaginose bactérienne.

• Principales caractéristiques :

- Nombre de primipares : 29% dans le groupe clindamycine, 27% dans le groupe placebo
- Antécédents d'accouchement prématuré ou de petit poids de naissance : 12% dans le groupe clindamycine, 10% dans le groupe placebo

• Critères d'exclusion : allergie à la clindamycine, grossesse multiple, diabète, hypertension, pathologie cardiaque ou rénale traitée, traitement antérieur par tocolytiques ou corticoïdes, traitement antibiotique dans les deux semaines précédant l'inclusion, âge < 15 ans, anomalie utérine ou fœtale connue, béance cervicale.

INTERVENTION

Un groupe traité par **clindamycine crème 2% vaginale**, une application le soir au

coucher pendant sept jours et l'autre groupe traité par placebo selon le même schéma.

Contrôle du frottis vaginal, pour vérifier l'éradication de la VB deux semaines après la fin du traitement et après 34 SA.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité (<37 et <32SA) et des petits poids de naissance (<2500 grammes).

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Eradication de la vaginose bactérienne.

RESULTATS

L'étude comprend 745 patientes, il y a eu 64 perdues de vue (8,6%), les groupes se répartissent donc ainsi : 340 dans le groupe clindamycine et 341 dans le groupe placebo. 44 % des patientes ont été incluses avant 20 SA.

Il n'y a pas de différence significative pour :

- les données démographiques (âge maternel, niveau d'éducation, parité, âge gestationnel à l'inclusion, antécédent d'accouchement prématuré ou de petit poids de naissance, tabagisme maternel ou du conjoint pendant la grossesse, infection à chlamydia /gonocoque/ trichomonas, dépenses mensuelles du ménage, hémocrite).
- les effets indésirables : 2,7% des femmes du groupe clindamycine et 1,8% dans le groupe placebo se plaindront d'irritation vulvo-vaginale (démangeaisons, brûlures, augmentation du volume des leucorrhées).

Pas de donnée fournie concernant l'observance.

Le taux d'accouchement prématuré avant 37 SA était légèrement plus élevé dans le groupe traité par clindamycine 51/340 (15%) que dans le groupe placebo 46/341 (13,5%), mais cette association n'est pas statistiquement significative (OR 1,1 [0,7-1,7]).

Le taux d'accouchement prématuré avant 32 SA était également plus élevé dans le

groupe traité par clindamycine 16/340 (4,7%) que dans le groupe placebo 9/341 (2,6%), cette association n'est pas statistiquement significative (OR 1,8 [0,8-4,2]).

Le taux de petits poids de naissance était plus élevé dans le groupe traité par clindamycine 30/334 (9,0%) que dans le groupe placebo 23/338 (6,8%), mais cette association n'est pas statistiquement significative (OR 1,3 [0,8-2,4]).

Même après ajustement sur l'âge maternel, son niveau d'éducation, l'existence de tabagisme chez le mari pendant la grossesse, l'âge gestationnel à l'inclusion, la présence de Chlamydia et de trichomonas, les résultats ne sont pas significatifs.

Concernant le critère de jugement secondaire, la clindamycine était tout de même plus efficace que le placebo dans le traitement de la VB :

- 85,5% de guérison contre 55,5% dans le groupe placebo (RR 1,5 [1,4-1,7]) deux semaines après le traitement.
- 85,4% contre 62,4% (RR1,4 [1,2-1,5]).

II) Résumé :

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement de la vaginose bactérienne pendant la grossesse par clindamycine en crème vaginale sur la réduction de la prématurité et du petit poids de naissance.

C'est une étude thérapeutique multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo réalisée en Indonésie de Mars 1992 à Mai 1993.

745 femmes enceintes de 14 à 26 SA atteintes de VB (diagnostic fait par l'analyse des sécrétions vaginales pour un score de Nugent ≥ 7 et un pH supérieur à 4,5) ont été incluses dans l'étude. Elles recevaient soit de la clindamycine crème 2% à la posologie d'une application par jour, le soir au coucher, pendant sept jours, soit un placebo selon le même schéma. Les deux groupes étaient équilibrés en nombre et ne présentaient pas de différence significative concernant les données démographiques. Il y avait 9% de perdues de vue.

Les taux d'accouchement prématuré avant 37 SA et avant 32 SA étaient plus élevés

dans le groupe traité par clindamycine (15%, respectivement 4,7%) que dans le groupe placebo (13,5% et 2,6%), cette association n'est pas statistiquement significative (OR 1,1 et IC95% 0,7-1,7 ; et OR 1,8 et IC95% 0,8-4,2). Le taux de petits poids de naissance était plus élevé dans le groupe traité par clindamycine (9%) que dans le groupe placebo (6,8%), cette association n'est pas statistiquement significative (OR 1,3 et IC95% 0,8-2,4).

Le traitement de la vaginose bactérienne par clindamycine crème vaginale ne réduit pas les accouchements prématurés ou les petits poids de naissance. Ce traitement est efficace pour la vaginose bactérienne mais pas sur le traitement de l'atteinte associée du tractus génital supérieur.

Les auteurs concluent qu'un traitement systémique doit être requis pour éradiquer les infections du tractus génital supérieur et réduire les accouchements prématurés.

III) Commentaires :

Bonne méthode et nombre élevé de patientes incluses.

Plusieurs explications sont données par les auteurs à leur échec :

- Le timing de l'administration du traitement peut être trop tardif puisque c'est la VB précoce qui semble être à l'origine de la prématurité. Hors ici environ 60% des patientes sont traitées après 20 SA.
- La voie d'administration ne traite pas l'infection de l'appareil reproductif haut qui est probablement déjà atteint et qui est le mécanisme entraînant la prématurité.

Remarque : Choix de l'antibiotique et notamment de la voie d'administration non justifié.

Critiques :

- Nombreuses perdues de vue (9%).
- Nombre de sujets nécessaires non rapporté

Au final :

D'après les résultats de cette étude, la clindamycine en voie vaginale ne semble pas être efficace si l'on veut réduire la prématurité.

Annexe n°5 : Impact of métronidazole therapy on preterm birth in women with vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial.
McDonald – 1997 (British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1997; 104: 1391-7)

I) Caractéristiques

METHODE

Etude conduite dans quatre centres prénataux australiens d’Août 1990 à Février 1995.

Etude thérapeutique, randomisée par blocs de 16 patientes par centre, analyse en intention de traiter, en double aveugle, contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

Analyse des sécrétions vaginales : diagnostic de vaginose bactérienne par le score de Nugent et par la présence d’une forte croissance de *Gardnerella vaginalis* en culture.

POPULATION

• Critères d’inclusion

Femmes enceintes de 24 SA présentant une vaginose bactérienne (57 %) ou bien la présence de *Gardnerella vaginalis* au prélèvement vaginal (dépistage entre 16 et 26 SA).

• Principales caractéristiques :

- Antécédents de prématurité : 22 (5%) dans le groupe métronidazole et 24 (5,5%) dans le groupe placebo, soit 46 (5,2%) globalement.
- Nombre de primipares : 139 (31,7%) dans le groupe métronidazole et 144 (35,4%) dans le groupe placebo

• Critères d’exclusion : grossesse multiple, âge < 17 ans, fécondation in vitro (FIV), allergie au métronidazole, VB symptomatique nécessitant un traitement, rupture des membranes, cerclage cervical, diabète insulino-dépendant, placenta prævia, traitement par antibiotique pour vaginite dans les deux semaines précédant l’inclusion, difficultés de langage, impossibilité de reconsulter pour le contrôle à 28

SA.

INTERVENTION

Traitement par **métronidazole à la dose de 400mgx2/jour** pendant 2 jours ou par placebo selon le même schéma.

Contrôle du frottis vaginal effectué vers 28SA ; en cas de persistance de VB, les femmes recevaient à nouveau le traitement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Prématurité spontanée avant 37 SA (pas plus de précision apportée par les auteurs).

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE

RPM (avant travail, pas plus de précision apportée par les auteurs), admission en réanimation néonatale et durée de l'hospitalisation dans ce service.

RESULTATS

L'étude comprend 879 femmes : 439 dans le groupe métronidazole et 440 dans le groupe placebo. Il y a eu 22 (2,5%) perdues de vue : 10 (2,3%) dans le groupe métronidazole et 12 (2,7%) dans le groupe placebo. L'âge gestationnel au dépistage est de 19 SA, l'âge gestationnel à la randomisation de 24 SA.

Il n'y a pas de différence significative concernant :

- Les données démographiques (race, âge maternel, parité, statut économique et social, antécédent d'avortement au deuxième trimestre, antécédent de prématurité, âge gestationnel à l'inclusion et à la randomisation, frottis vaginal positif au dépistage)
- L'observance (81,3% dans le groupe métronidazole et 83,1% dans le groupe placebo)
- Les effets indésirables : 27/429 (6,2%) dans le groupe métronidazole et 16/428 (3,7%) dans le groupe placebo (parmi nausée, vomissement, diarrhée, céphalée, mycose vaginale, lombalgie).

Les principaux résultats :

- Les résultats de cette étude résultent d'une analyse intermédiaire car après inclusions de 2/3 du nombre de sujets nécessaires, l'impact du traitement sur la réduction de la prématurité s'avérait moins important que prévu. De nouveaux calculs montrèrent alors qu'il faudrait 10 fois plus d'inclusions que prévu, l'étude fut donc interrompue faute de moyens.
- Ces résultats sont obtenus après exclusion des femmes non compliantes; les résultats sont statistiquement identiques en prenant en compte toutes les femmes incluses.
- Concernant toutes les femmes étudiées : pas de réduction de la prématurité spontanée : 4,7% (20/429) dans le groupe M contre 5,6% (24/428) avec un OR à 0,82 et un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,43 et 1,57.
- Pas non plus de réduction de la prématurité par RPM : 2,8 (12/249) contre 3,3% (14/428), OR 0,85 IC95% [0,36-1,98]
- **Concernant uniquement les femmes atteintes de VB : pas de réduction de la prématurité spontanée** (4,5% (11/242) contre 6,3% (15/238) ; OR 0,71 IC95% [0,30-1,68]; ni de la prématurité par RPM (2,5% (6/242) contre 4,2% (10/238) ; OR 0,58 IC95% [0,17-1,8])
- **Dans le sous groupe « antécédent d'accouchement prématuré » (5%) : mise en évidence d'une réduction du risque de prématurité spontanée dans le groupe métronidazole** (2/22 (9,1%) vs 10/24 (41,7%) ; OR 0,14 IC95% [0,01-0,84]). En revanche pas de réduction du risque de prématurité par RPM dans ce sous groupe.
- Parmi ces femmes aux antécédents d'accouchement prématuré, le nombre d'admission en réanimation pour leur bébé et la durée de leur hospitalisation étaient étudiés; il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.
- Parmi les femmes ayant pris correctement leur traitement et ayant 1) un antécédent de prématurité ou 2) ayant un antécédent de prématurité et une VB ; il y avait une diminution significative de la prématurité spontanée dans le groupe métronidazole.

II) Résumé :

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact du traitement de la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes sur la prématurité.

C'est une étude thérapeutique, randomisée, avec analyse en intention de traiter, en double aveugle contre placebo, réalisée dans quatre centres prénataux australiens d'août 1990 à février 1995.

879 femmes enceintes de 24 SA ont été incluses. Les 2 groupes étaient équilibrés en nombre (439 dans l'un et 440 dans l'autre) et ne présentaient pas de différence significative concernant les données démographiques. Les patientes recevaient soit du métronidazole à la dose de 400mg x2/jour pendant deux jours, soit un placebo selon le même schéma. Elles bénéficiaient d'un contrôle de l'éradication de la vaginose bactérienne quatre semaines après le traitement, ainsi qu'à 32 et 36 SA.

Il n'y a pas eu de différence mise en évidence entre les groupes métronidazole et placebo dans la réduction de tous les accouchements prématurés (7,2% contre 7,5%), des accouchements prématurés spontanés (4,7% contre 5,6% ; OR 0,82 et IC95% [0,43-1,52]) et des accouchements prématurés par rupture des membranes (2,8% contre 3,3% ; OR 0,85 IC95% [0,36-1,98]). Parmi les femmes atteintes de VB, il n'y a pas eu non plus de réduction significative de la prématurité spontanée dans le groupe métronidazole (4,5% contre 6,3% ; OR 0,71 IC95% [0,30-1,68]).

Une analyse en sous groupes a montré qu'il y avait une diminution significative du taux de prématurité spontanée dans le groupe métronidazole pour les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré (9,1% contre 41,7% ; OR 0,14 IC95% [0,01-0,84]) ainsi que pour les femmes ayant pris correctement leur traitement avec un antécédent d'accouchement prématuré et une VB (0 contre 35,3% ; OR 0,0 IC95% [0,0-0,94]).

Conclusion des auteurs : le traitement par métronidazole des femmes atteintes de VB ou ayant une croissance importante de *G.vaginalis* ne réduit pas le taux de naissance prématurée. Parmi les femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré, ce traitement réduit le risque d'accouchement prématuré spontané.

III) Commentaires

Quelques critiques :

Intervalle moyen de 5 semaines entre le dépistage et le traitement

Traitement par métronidazole de seulement deux jours (à bonne dose cependant = 800 mg/j)

Il ne s'agit pas uniquement des femmes porteuses de VB, mais aussi de Gardnerella vaginalis à la culture. Il n'est pas certain que le portage de Gardnerella vaginalis sans VB soit un facteur de risque de prématurité. Dans ces conditions, il y a hétérogénéité du risque de prématurité des patientes.

Remarques :

Population à bas risque ++ : seulement 5 % d'antécédent de prématurité, et 5.6 % d'accouchement prématuré < 37 SA dans le groupe placebo.

Le nombre de sujets nécessaires calculé pour espérer diminuer un taux de prématurité (à 8.4 %) de 38% était de 1328. Le calcul de puissance a posteriori montrait que l'étude de 879 patientes (arrêt à 2/3 des effectifs) avait seulement 26 % de chances de mettre en évidence cette réduction espérée de 38 % de la prématurité spontanée (de 5.6 %).

Au final :

Pas d'efficacité du métronidazole par voie orale prescrit à 24 SA pour diminuer le risque de prématurité spontanée chez des patientes à faible risque et porteuses de VB ou de Gardnerella vaginalis.

Dans le sous groupe des patientes ayant des antécédents d'accouchement prématuré, possibilité d'un effet positif significatif, mais effet « post hoc » donc discutable.

**Annexe n°6 : Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartal infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis :
a randomized, controlled trial
Kekki – 1999 (Obstetrics and gynecology, 2001 ; 97 : 643-8)**

l) Caractéristiques :

METHODE

Etude multicentrique réalisée de Novembre 1994 à Août 1998 dans 28 maternités finlandaises.

Etude thérapeutique randomisée, en blocs dans chaque centre ; en intention de traiter, en double aveugle, contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

Coloration Gram d'un frottis vaginal, classification de Spiegel et al.

POPULATION

• Critères d'inclusion

Femmes enceintes de 10 à 17 SA, atteintes de VB, sans facteurs de risque particuliers.

•Principales caractéristiques :

- Nombre de primipares et d'antécédent de prématurité non renseignés.
- La parité moyenne était de 1,9.

• Critères d'exclusion : grossesse multiples, antécédent d'accouchement prématuré, refus de la patiente, non suivie dans un des centres de l'étude, avortement provoqué ou spontané.

INTERVENTION

Traitement par **Clindamycine crème 2%, une application par jour** pendant 7 jours ou un placebo selon le même schéma.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Il y en a deux :

- Accouchement prématuré spontané avant 37 SA
- Infections du péri partum (endométrites, sepsis dans le post partum, infection de cicatrice de césarienne ou d'épisiotomie) nécessitant un traitement par antibiotiques.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Disparition de la VB une semaine après le traitement.

RESULTATS

L'étude comprend 375 patientes : 187 dans le groupe clindamycine et 188 dans le groupe placebo.

Il n'y a pas eu de perte de vue (0%).

Les données concernant la comparabilité des 2 groupes sont les suivantes : âge maternel moyen, parité moyenne. Mais on ne sait pas si les 2 groupes sont comparables concernant ces 2 critères.

Il n'y a pas de donnée concernant l'observance.

3,2% des patientes dans chaque groupe se plaignirent d'effets indésirables (type non précisé).

Les principaux résultats sont les suivants :

- Guérison une semaine après le traitement : 66% dans le groupe clindamycine et 34% dans le groupe placebo (OR 1,9 ; IC95% [1,3-3,8]).
- 4% d'accouchement prématuré : 5% (9/187) dans le groupe clindamycine et 4% (7/188) dans le groupe placebo (OR 1,3 ; IC95% [0,5-3,5]). Non significatif.
- 14% d'infections dans le péri partum : 11% dans le groupe clindamycine et 18% dans le groupe placebo (OR 0,6 ; IC95% [0,4-1.1]). Non significatif.
- La VB persistait dans 31% de la population totale et était récurrente dans 7%. Le taux d'accouchement prématuré et d'infections dans le péri partum était 3 fois plus élevé (10%) dans cette population là (OR 2,9 ; IC95% [1,3-5,2]) ; en excluant les patientes non venues aux deux consultations de suivi et celles ayant un diagnostic intermédiaire de VB, le taux d'accouchement prématuré

était de 15% en cas de récurrence de VB contre seulement 2% en l'absence de récurrence de VB (OR 9,3 ; IC95% [1,6-53,5]).

II) Résumé :

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par clindamycine vaginale chez des femmes enceintes atteintes de vaginose bactérienne, sur la réduction de la prématurité et des infections du péri partum.

C'est une étude thérapeutique, multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, réalisée de Novembre 1994 à Aout 1998 en Finlande.

Le diagnostic de la VB était fait sur l'analyse d'un frottis vaginal en coloration de Gram à l'aide de la classification de Spiegel et al.

L'accouchement prématuré était défini par un accouchement spontané avant 37 SA. Les infections du péri partum comprenaient endométrite du post partum, sepsis du postpartum, infection de cicatrice de césarienne ou d'épisiotomie nécessitant une antibiothérapie.

375 femmes enceintes de 12 à 19 SA, atteintes de VB, sans facteurs de risque particulier ont reçu soit un traitement par Clindamycine crème 2%, une application par jour pendant 7 jours soit un placebo selon le même schéma.

La prévalence globale de la VB était de 10,4%. Le taux de guérison 1 semaine après le traitement était de 66% dans le groupe clindamycine et 34% dans le groupe placebo (OR 1,9 ; IC95% [1,3-3,8]). Le taux d'accouchement prématuré était 5% dans le groupe clindamycine et 4% dans le groupe placebo (OR 1,3 ; IC95% [0,5-3,5]). Le taux d'infections du péri partum était de 11% dans le groupe clindamycine et 18% dans le groupe placebo (OR 1,6 ; IC95% [0,9-2,8]). La VB réapparaissait chez 7% des femmes après traitement. Le taux d'accouchement prématuré était de 15% en cas de récurrence de VB contre seulement 2% en l'absence de récurrence de VB (OR 9,3 ; IC95% [1,6-53,5]).

Donc la Clindamycine vaginale ne réduit pas le taux d'accouchement prématuré ou d'infections du péri partum ; la VB récurrente ou persistante augmente le risque de ces complications.

III) Commentaires :

Remarques :

- Bonne puissance a priori puisque le nombre de sujet nécessaire est atteint ; Il était de 180 dans chaque groupe pour montrer une diminution d'un tiers de la prématurité < 37 SA avec une puissance de 80% (réduction de 12% à 4%).
- Taux de VB assez proche des fréquences européennes (10 %).
- Finalement, il y a seulement 4 % de prématurité dans le groupe placebo, ce qui est très inférieur aux 12 % planifiés.
- Il n'y a pas de perdue de vue, ce qui peut paraître curieux, mais pays organisé et informatisé.
- Etude réalisée sur une majorité de femmes caucasiennes.
- Analyse également la VB comme facteur de risque de prématurité chez des femmes à bas risque. Donc contrairement à l'étude de Joesoef, confirme l'importance du lien entre VB et prématurité.

Critiques :

- Pas de précision sur la comparabilité des 2 groupes concernant les critères démographiques.
- Comme chez Joesoef, la voie d'administration n'atteint pas le tractus génital haut. Un traitement systémique aurait été plus logique. C'est la principale faiblesse de l'étude.

Au final :

Pas d'effet bénéfique de la clindamycine vaginale 5 mg pendant 7 jours pour diminuer un taux de prématurité qui était déjà très faible dans le groupe placebo (4%).

Annexe n°7: Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk : a randomised placebo-controlled double-blind trial
Vermeulen – 1999 (British Journal of Obstetrics and gynecology 1999 ; 106: 652-7)

l) Caractéristiques :

METHODE

Etude multicentrique réalisée de janvier 1994 à décembre 1996 dans 12 maternités des Pays-Bas.

Etude thérapeutique randomisée par blocs de 4 et stratifiée par centre et selon la présence de VB, en double aveugle contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

Score de Nugent sur l'analyse d'un frottis vaginal.

POPULATION

• Critères d'inclusion :

Femmes enceintes de moins de 26 SA, ayant un antécédent d'accouchement prématuré spontané (APS) entre 24 et 36 SA à leur grossesse précédant (avec ou sans RPM) et ayant une grossesse viable sans anomalie congénitale fœtale majeure.

• Principales caractéristiques :

- Nombre de primipares : 55 dans le groupe clindamycine (66,3%) et 65 dans le groupe placebo (76,4%)
- Parité moyenne : 1,4 et 1,6 respectivement pour le groupe placebo et clindamycine
- Antécédent de plus d'un accouchement prématuré : 7 (8,2%) et 7 (8,4%).
- Patientes atteintes de VB : 11 (12,9%) et 11 (13,3%).

• Critères d'exclusion

Patientes ayant un antécédent d'APS avec retard de croissance intra-utérin (RCIU),

HTA, pré-éclampsie, anomalie placentaire, anomalie utérine congénitale, pathologie maternelle, allergie à la clindamycine.

INTERVENTION

Application intra vaginale de **clindamycine crème 2% une fois par jour** pendant 7 jours à 26 et 32 SA pour le groupe traitement. Ou un placebo selon le même schéma d'administration.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité < 37 SA dans un groupe à haut risque.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Hospitalisation pour MAP, morbidité due aux infections néonatales (sepsis prouvé, morbidité infectieuse associée à un sepsis, pneumopathie ; pas plus de détail concernant la définition de ces infections).

RESULTATS

L'étude comprend 168 patientes (85 dans le groupe placebo et 83 dans le groupe clindamycine) pour l'analyse « en intention de traiter » et 142 patientes (72 et 70) pour l'analyse comprenant uniquement les patientes ayant participé à tout l'essai.

Pour ces deux analyses, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les données démographiques (âge à l'inclusion, antécédent de plus d'une naissance prématurée, parité, nombre de primipares, durée de la grossesse précédente, âge gestationnel à l'inclusion (15-24 SA), nombre de femmes atteintes de VB à l'inclusion).

Pas de différence a priori non plus, mais statistiques non fournies, pour :

- Les effets indésirables : 1 femme dans chaque groupe s'est plaint de candidose vaginale, 3 dans le groupe clindamycine d'un écoulement gênant.
- L'observance : 8 femmes dans le groupe placebo et 4 dans le groupe clindamycine n'ont pas pris le traitement du tout.

Entre ces 2 analyses : 8 femmes dans le groupe placebo et 4 dans le groupe clindamycine n'ont pas pris le traitement ; 5 dans le groupe placebo et 9 dans le

groupe clindamycine n'ont pas eu un suivi complet (perdus de vue ou mauvaise administration du traitement). Soit 15,5% de femmes en moins entre les 2 analyses, 15,3% dans le groupe placebo et 15,7% dans le groupe clindamycine.

Pas de donnée concernant la comparabilité des 2 groupes concernant ces pertes.

Pour l'analyse « en intention de traiter », il n'y a pas **de différence significative concernant :**

- **La prématurité avant 37 SA: 21,2% (18/85) dans le groupe placebo contre 27,7% (23/83) dans le groupe clindamycine (NS, OR 1.4 [0.7-3.1]).**
- La prématurité avant 34 SA : 4,7% (4/85) contre 12% (10/85 ; p=0,09).
- La prématurité avant 34 SA chez les femmes non atteintes de VB : 4,1% (3/74) contre 12,5% (9/72 ; p= 0,06).
- La prématurité avant 34 SA chez les femmes atteintes de VB : 9,1% (1/11) dans chaque groupe (NS : OR 1,00 [0,06-17,2]).
- Le nombre d'admissions pour MAP : 28% (24/85) contre 34% (28/83 ; NS).

En revanche on retrouve une augmentation de la morbidité liée aux infections néonatales chez les femmes traitées: 0 dans le groupe placebo contre 7,2% (6/83) dans le groupe clindamycine (p=0,013). Concernant ces femmes du groupe clindamycine, aucune n'était atteinte de VB.

Pour l'analyse comprenant uniquement les femmes ayant participé à tout l'essai, pas de différence significative concernant :

- La prématurité avant 37 SA : 19% (14/72) contre 29% (20/70 ; NS).
- La prématurité avant 34 SA chez les femmes atteintes de VB : 0 dans chaque groupe.
- Le nombre d'admission pour MAP : 26% (19/72) contre 29% (20/70 ; NS).

En revanche, on retrouve une **augmentation globale du risque de prématurité avant 34 SA chez toutes les femmes traitées par clindamycine** : 9% (6/70) contre 1,4% (1/72) dans le groupe placebo (p<0,05) ; en lien avec une augmentation de ce risque chez les femmes non atteintes de VB : 10% (6/62) dans le groupe clindamycine contre 2% (1/64) dans le groupe placebo (p<0,05).

La morbidité liée aux infections néonatales est également plus importante dans le groupe clindamycine (7,1%, n=5/70) que dans le groupe placebo (0% ; p<0,05).

II) Résumé :

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par clindamycine crème vaginale sur la réduction de la prématurité dans une population de femmes enceintes à haut risque.

C'est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, réalisée de 1994 à 1996 aux Pays-Bas.

168 femmes enceintes ayant un antécédent de prématurité ont été incluses. 83 recevaient de la clindamycine crème 2% vaginale appliquée une fois par jour pendant 7 jours à 26 et 32 SA ; 85 recevaient un placebo selon le même schéma d'administration.

Dans l'analyse « en intention de traiter » il n'y a pas de différence concernant la réduction de la prématurité globale entre le groupe clindamycine et le groupe placebo (23 contre 18%). Dans l'analyse comprenant uniquement les femmes ayant reçu tout le traitement, plus de femmes accouchaient avant 34 SA dans le groupe clindamycine (9% contre 1,4% dans le groupe placebo, $p < 0,05$) ; il n'y a pas de différence concernant les hospitalisations pour MAP ; il y a plus d'infections néonatales dans le groupe clindamycine (7,1% contre 0 dans le groupe placebo, $p < 0,05$).

Le traitement par clindamycine crème 2% vaginale chez des femmes enceintes à haut risque ne réduit pas la prématurité ou le nombre d'hospitalisation pour MAP. En revanche il augmente le risque d'infections néonatales.

III) Commentaires :

Age gestationnel à l'inclusion tardif (environ 20 SA en moyenne, < 26 SA)

Il s'agit d'un essai chez des patientes à HR mais dont seulement 13 % étaient porteuses de vaginose bactérienne.

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant la réduction de la prématurité chez des femmes ayant des antécédents de prématurité avec un traitement par clindamycine.

En revanche, elle montre que traiter des femmes non atteintes de VB augmente ce risque, avec comme hypothèse que ce traitement serait à l'origine d'un déséquilibre de la flore vaginale au profit d'autres agents pathogènes qui augmentent les infections du tractus génital haut.

Concernant la méthode de l'étude :

- le nombre de patients nécessaires n'a pas été atteint : il était de 566 pour réduire l'incidence de la prématurité de 20 à 10% avec une puissance de 90%.
- L'analyse en intention de traiter ne trouve pas de différence statistiquement significative.

Au final :

Dans une population à haut risque (ATCD de prématurité) ; la clindamycine vaginale vers 20 SA en moyenne ne diminue pas de risque de prématurité. Au contraire, elle semble l'augmenter chez les patientes non porteuses de VB.

Annexe n°8: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women
with asymptomatic bacterial vaginosis
Carey – 2000 (The New England Journal of Medecine, 2000 ; 342 : 534-40)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude multicentrique réalisée de Mai 1995 à Juin 1998 aux Etats-Unis.

Etude thérapeutique, randomisée avec une stratification par centre, en double aveugle contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

pH vaginal > 4.4, score de Nugent>7 sur l'analyse d'un frottis vaginal (à la jonction du tiers supérieur et des 2/3 inférieurs de la paroi vaginale latérale) et absence de Trichomonas vaginalis.

POPULATION

• Critères d'inclusion

Femmes enceintes entre 16 SA et 23 SA + 6 jours (dépistées entre 8 et 22 SA+6 jours) atteintes de vaginose bactérienne asymptomatique sans infection à TV.

•Principales caractéristiques :

- Antécédents de prématurité : 103 (10,7%) dans le groupe métronidazole et 110 (11,1%) dans le groupe placebo (NS)
- Nombre de nullipares : 436 (45,1%) dans le groupe métronidazole et 407 (41,2%) dans le groupe placebo (NS)

• Critères d'exclusion : écoulement vaginal plus abondant que d'habitude avec démangeaisons, brûlures ou mauvaise odeur ; allergie au métronidazole, alcoolisme ; traitement par antibiotique dans les 14 jours précédents ; suivi ultérieur de la grossesse en dehors d'un centre participant à l'étude ; barrière de la langue ; programmation d'une antibiothérapie avant l'accouchement ; cerclage cervical déjà réalisé ou planifié ; travail prématuré avant le dépistage ; traitement tocolytique déjà réalisé ou planifié ; mort fœtale in utero (MFIU) ou anomalie fœtale menaçant son

pronostic vital ; grossesse multiple ; pathologie maternelle antérieure nécessitant un traitement au long cours.

Critères d'exclusion au moment de la randomisation : traitement par antibiotique entre le dépistage et l'inclusion ; plus de 8 semaines entre le dépistage et l'inclusion ; test positif pour syphilis ou gonocoque.

INTERVENTION

Un groupe traité par **deux fois deux grammes de métronidazole à 48 heures d'intervalle** et un autre traité par placebo selon le même schéma.

Contrôle systématique 14 jours après la 1^{ère} visite, administration systématique d'une deuxième cure du même traitement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité définie par un accouchement avant 37 SA révolues.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Guérison de la VB.

Petit poids de naissance défini par un poids inférieur à 2500 grammes.

Nombre d'admissions pour MAP ou RPM (une heure avant le début du travail); administration de tocolytiques; infections vaginales nécessitant un traitement ; infections intra amniotiques ; endométrite du postpartum.

Liquide méconial ; mort fœtale ou néonatale, admission en soins intensifs néonataux, sepsis néonatal.

RESULTATS

Cette étude comprend 1953 femmes : 966 dans le groupe métronidazole et 987 dans le groupe placebo.

Il y a eu 34 perdues de vue (1,7%) : 13 (1,4%) dans le groupe métronidazole et 21 (2,1%) dans le groupe placebo ($p=0,19$).

Il n'y a pas de différence significative concernant les données démographiques (race, statut marital, nombre de nullipares, antécédents d'accouchement prématuré, poids avant la grossesse < 50kg, tabagisme durant la grossesse, âge, poids avant la

grossesse, niveau d'éducation, âge gestationnel à la randomisation, persistance de VB à la randomisation, infection à TV à la randomisation, scores de Nugent).

L'observance thérapeutique a été complète pour 78,8% des femmes du groupe métronidazole et 81,8% des femmes du groupe placebo.

En revanche plus d'effets indésirables ont été rapportés dans le groupe métronidazole (21,6%) par rapport au groupe placebo (9,1% ; $p < 0,001$) ; ils comprenaient : troubles gastro-intestinaux (19,7% contre 7,5%), en particulier vomissements (9,7% contre 2,8%) et mycoses vaginales (12% contre 4,9%, $p < 0,001$).

Pas de réduction significative du nombre d'accouchement prématuré avant 37 SA dans le groupe métronidazole : 12,2% (116/245) contre 12,5% (121/966), RR 1,0 et IC95% [0,8-1,2], quelque soit la cause. Pas de différence non plus pour les accouchements avant 35 SA (RR 1,0 ; IC95% [0,7-1,5]) et avant 32 SA (RR 0,9 ; IC95% [0,5-1,5]).

Pas de réduction significative pour les critères secondaires.

Pas de réduction significative non plus en cas d'antécédent d'accouchement prématuré (spontané ou pas) ; que l'inclusion soit faite avant ou après 20 SA ; quelque soit la race ethnique, le poids avant la grossesse.

II) Résumé :

Le but de cette étude est de déterminer si un traitement par métronidazole des femmes enceintes atteintes de VB asymptomatique réduit la prématurité.

C'est une étude thérapeutique, multicentrique, randomisée, stratifiée par centre, en double aveugle, contre placebo, réalisée de mai 1995 à juin 1998 aux Etats-Unis.

Le diagnostic de la VB était fait si le pH vaginal était supérieur à 4,4 et le score de Nugent supérieur à 7 sur l'analyse d'un frottis vaginal ou en présence de TV.

1953 femmes enceintes de 16 SA à 23 SA + 6 jours ont été incluses. Les deux groupes étaient équilibrés en nombre et ne présentaient pas de différence statistiquement significative concernant les données démographiques. Un groupe recevait deux fois deux grammes de métronidazole à 48 heures d'intervalle et l'autre

un placebo selon le même schéma d'administration. Un contrôle systématique était réalisé 14 jours après l'inclusion et les femmes recevaient systématiquement à nouveau le traitement selon le même schéma.

La VB disparaissait chez 77,8% des femmes traitées par métronidazole et 37,4% traitées par placebo. 12,2 % des femmes traitées par métronidazole accouchèrent prématurément contre 12,5% des femmes recevant le placebo (1,0 ; IC95% [0,8-1,2]). Le traitement ne réduisait pas la prématurité par travail prématuré spontané, ni par RPM, ni la prématurité avant 32 SA. Il ne réduisait pas non plus le travail prématuré, les infections du postpartum, les sepsis néonataux ou les admissions en soins intensifs néonataux.

Le traitement de la VB asymptomatique par métronidazole chez les femmes enceintes ne réduit donc pas la prématurité ni les autres complications périnatales.

III) Commentaires :

Etude avec traitement par voie orale chez des femmes à bas ou haut risque comme dans l'étude de McDonald; jusqu'à là, les études avec réduction de la prématurité utilisait un traitement oral chez des femmes à haut risque, celles sans réduction de la prématurité un traitement vaginal chez des femmes à bas risque.

Ici il n'y a pas de réduction de prématurité quel que soit le niveau de risque des patientes.

Schéma d'administration du métronidazole justifié par une méta-analyse qui montrait une efficacité du traitement sur la vaginose bactérienne. Ce schéma court peut expliquer l'absence de réduction de la prématurité même chez les femmes à haut risque ; en effet même si la dose est suffisante pour traiter la VB, il faut sûrement un schéma plus long pour atteindre le tractus génital supérieur.

1^{ère} étude qui montre le manque d'efficacité d'un traitement de la VB par métronidazole pour réduire la prématurité que les femmes soit à bas ou haut risque.

Population majoritairement noire mais l'analyse ne montre pas de différence de résultat quelque soit l'ethnie.

Pas de chiffre fourni concernant les critères secondaires (en dehors de la guérison

de la VB et du poids de naissance).

Nombre de sujet nécessaire a priori atteint mais pas de chiffre fourni.

Au final :

Pas de diminution de la prématurité chez des patientes à BR (ou à HR) porteuses de VB ayant reçu 2x2000 mg de métronidazole à 48 h d'intervalle.

Annexe n°9: Failure of métronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic trichomonas vaginalis infection
Klebanoff - 2001 (The New England Journal of Medicine 2001 ; 345 : 487-93)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude multicentrique réalisée de Mai 1995 à Janvier 1999 aux Etats-Unis (en parallèle à l'étude de Carey sur la vaginose bactérienne).

Etude thérapeutique, randomisée avec une stratification par centre, en double aveugle contre placebo.

DIAGNOSTIC DE LA VB

Mise en évidence de TV après culture d'un frottis vaginal (réalisé à la jonction du tiers supérieur et des 2/3 inférieurs de la paroi vaginale latérale).

POPULATION

• Critères d'inclusion

Femmes enceintes entre 16 SA et 23 SA + 6 jours (dépistées entre 8 et 22 SA+6 jours) atteintes d'infection à TV asymptomatique.

• Principales caractéristiques :

- Antécédents de prématurité : 34 (10,6%) dans le groupe métronidazole et 30 (10,1%) dans le groupe placebo (NS)
- Nombre de nullipares : 154 (48,1%) dans le groupe métronidazole et 137 (46,1%) dans le groupe placebo (NS)

• Critères d'exclusion : écoulement vaginal plus abondant que d'habitude avec démangeaisons, brûlures ou mauvaise odeur ; allergie au métronidazole, alcoolisme ; traitement par antibiotique dans les 14 jours précédents ; suivi ultérieur de la grossesse en dehors d'un centre participant à l'étude ; barrière de la langue ; programmation d'une antibiothérapie avant l'accouchement ; cerclage cervical déjà réalisé ou planifié ; travail prématuré avant le dépistage ; traitement tocolytique déjà réalisé ou planifié ; MFIU ou anomalie fœtale menaçant son pronostic vital ;

grossesse multiple ; pathologie maternelle antérieure nécessitant un traitement au long cours.

Critères d'exclusion au moment de la randomisation : traitement par antibiotique entre le dépistage et l'inclusion ; plus de 8 semaines entre le dépistage et l'inclusion ; test positif pour syphilis ou gonocoque.

INTERVENTION

Un groupe traité par **deux fois deux grammes de métronidazole à 48 heures d'intervalle** et un autre traité par placebo selon le même schéma.

Contrôle systématique 14 jours après la 1^{ère} visite, administration systématique d'une deuxième cure du même traitement.

Les partenaires sexuels étaient traités également par une dose unique de 2 grammes de métronidazole et des préservatifs devaient être utilisés durant toute la période du traitement

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité définie par un accouchement avant 37 SA révolues.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Eradication de TV.

Petit poids de naissance défini par un poids inférieur à 2500 grammes.

Nombre d'admissions pour MAP ou RPM (une heure avant le début du travail); administration de tocolytiques ; accouchement par césarienne ; infections vaginales nécessitant un traitement ; infections intra amniotiques ; endométrite du postpartum.

Liquide méconial ; mort fœtale ou néonatale, admission en soins intensifs néonataux, sepsis néonatal.

RESULTATS

L'étude comprend 615 femmes : 320 dans le groupe métronidazole, 297 dans le groupe placebo.

Il n'y a pas de différence significative concernant les données démographiques (race, statut marital, nombre de nullipares, antécédents d'accouchement prématuré, poids

avant la grossesse < 50kg, tabagisme durant la grossesse, âge maternel, poids avant la grossesse, niveau d'éducation, âge gestationnel à la randomisation, persistance de VB à la randomisation, infection à chlamydia trachomatis).

L'observance thérapeutique a été complète pour 79,7% des femmes du groupe métronidazole et 83,2% des femmes du groupe placebo.

Il y a eu plus d'effets indésirables rapportés dans le groupe métronidazole (14,1%) que dans le groupe placebo (6,4% ; $p=0,003$) ; ceux-ci étant surtout des troubles gastro-intestinaux (13% contre 5,2%).

Il y a eu 13 perdues de vue (2,1%) : 5 dans le groupe métronidazole (1,6%) et 8 dans le groupe placebo (2,69% ; $P=0,33$).

Le nombre d'accouchement prématuré était plus important dans le groupe assigné au métronidazole : 19% (60/315) contre 10,7% (31/289) ; RR 1,8; IC95% [1,2-2,7] ; $p=0,004$. Cette différence était due principalement au nombre plus important de travail prématuré spontané dans le groupe métronidazole : 10,2% (32/315) contre 3,5% (10/289) ; RR 3,0 ; IC95% [1,5-5,9]).

Cette association était aussi présente dans de nombreux sous groupes: en cas d'absence d'antécédent d'accouchement prématuré ; en cas de grossesse de moins de 20 SA à la randomisation ; chez les femmes noires ; chez les femmes qui pesaient moins de 50 KG avant la grossesse ; en cas de VB présente au moment de la randomisation ; en cas d'absence de C.Trachomatis à la randomisation.

TV persistait à la visite de contrôle chez 64,6 % des femmes du groupe placebo et 7,4% des femmes du groupe métronidazole.

Pas de différence significative entre les deux groupes concernant les critères secondaires en dehors de l'utilisation d'antibiotiques pendant le reste de la grossesse.

II) Résumé :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par métronidazole dans l'infection à Trichomonas vaginalis chez des femmes enceintes sur la réduction de la prématurité.

C'est une étude thérapeutique, multicentrique, randomisée, stratifiée par centre, en double aveugle, contre placebo, réalisée de mai 1995 à janvier 1999 aux Etats-Unis. Le diagnostic d'infection à *Trichomonas vaginalis* était fait sur la mise en culture d'un frottis vaginal.

620 femmes enceintes de 16 SA à 23 SA + 6 jours ont été incluses. Les deux groupes étaient équilibrés en nombre et ne présentaient pas de différence statistiquement significative concernant les données démographiques. Un groupe recevait deux fois deux grammes de métronidazole à 48 heures d'intervalle et l'autre un placebo selon le même schéma d'administration. Un contrôle systématique était réalisé 14 jours après l'inclusion et les femmes recevaient systématiquement à nouveau le traitement selon le même schéma.

Entre la randomisation et la visite de suivi, 92,6% des femmes du groupe métronidazole étaient guéries de leur infection à *T.Vaginalis* contre 35,4% dans le groupe placebo.

Le nombre d'accouchement prématuré était plus important dans le groupe assigné au métronidazole (19% contre 10,7% ; RR 1,8; IC95% [1,2-2,7] ; p=0,004). Cette différence était due principalement au nombre plus important de travail prématuré spontané dans le groupe métronidazole (10,2% contre 3,6% ; RR 3,0 ; IC95% [1,5-5,9]).

Les auteurs concluent que le traitement des femmes enceintes atteintes d'infection à *Trichomonas vaginalis* asymptomatique ne prévient pas de la prématurité. Le dépistage systématique et le traitement de ces femmes ne doivent pas être recommandés.

III) Commentaires :

Analyse réalisée en parallèle de l'étude de Carey de 2000 concernant la VB, utilise la même méthode, la même population, les mêmes critères.

L'analyse a été arrêtée avant que le nombre de sujets nécessaires soit atteint (il était de 1900 au total pour réduire d'au moins 30% la prématurité <37 SA avec ne puissance de 80%) en raison du faible taux de recrutement et de l'inattendue, mais significative majoration du risque d'accouchement prématuré dans le groupe

métronidazole.

L'étude montre donc l'augmentation du risque de prématurité lorsqu'on traite des femmes enceintes asymptomatiques porteuses de TV, avec comme hypothèse que ce traitement serait à l'origine d'un déséquilibre de l'écosystème bactérien vaginal à la faveur d'un virus (ou autre micro-organisme), qui lui-même favorise une réaction inflammatoire induisant un travail prématuré.

Cette étude remet donc en question l'indication du traitement systématique de l'IST à TV.

Traitement un peu tardif (16 à 24 SA, 20 SA en moyenne).

Au final :

Augmentation du risque de prématurité lorsqu'on traite par métronidazole des femmes enceintes asymptomatiques porteuses de TV.

Annexe n°10 : Prospective randomized trial of once versus twice a day metronidazole vaginal in obstetrical population identified with bacterial vaginosis
Porter, 2000 (American Journal of Obstetrics and gynecology ; 184 (1 pt 2) ; S166)

Remarque : Fiche basée uniquement sur le résumé de cet article, l'article entier n'étant pas disponible.

I) Caractéristiques

METHODE

Etude thérapeutique réalisée aux USA.

DIAGNOSTIC de la VB

Critères d'Amsel pour la repérer et score de Nugent et classification de Spiegel pour la confirmer.

POPULATION

Femmes enceintes de 12 à 28 SA atteintes de VB.

INTERVENTION

Application de métronidazole crème 0,75%, 1 fois par jour pendant 5 jours dans le groupe traitement et une application 2 fois par jour dans le groupe témoin.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Accouchement prématuré avant 37 SA et petit poids de naissance <2500 grammes.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Voie d'accouchement, survenue d'autres infections, guérison de la VB.

RESULTATS

L'étude comprend 186 femmes : 104 dans le groupe traitement et 82 dans le groupe témoin. L'analyse des résultats per protocole comprend 49 femmes ayant déjà accouché dans le groupe traitement et 45 dans le groupe témoin.

Il n'y a pas de différence significative concernant les données démographiques entre les deux groupes en dehors d'un âge gestationnel légèrement plus élevé à l'inclusion dans le groupe traitement.

Pas de donnée disponible concernant l'observance et les effets indésirables.

8 femmes sur 49 (16,3%) ont accouché avant 37 SA dans le groupe traitement contre 3 sur 45 (6,6%) dans le groupe témoin mais cela n'était pas significatif ($p=0,15$).

11 nouveaux nés pesaient moins de 2500g dans le groupe traitement (22,5%) contre 12 (26,7%) dans le groupe témoin ($p=0,78$).

Aucun chiffre à disposition mais les auteurs précisent que le métronidazole intra vaginal est efficace dans le traitement de la VB et n'augmente pas le risque de prématurité par rapport au niveau national.

II) Commentaires

Cette étude ne semble pas montrer d'intérêt à utiliser 2 doses de métronidazole plutôt qu'une dans le traitement de la VB chez des femmes enceintes afin de réduire le taux de prématurité.

N'ayant que le résumé à disposition il est difficile de juger de la crédibilité de cette étude.

On peut dire que c'est une étude qui a été interrompue en cours de réalisation, probablement devant l'absence d'efficacité.

Annexe n°11: Preterm labor – is bacterial vaginosis involved?
Odendaal – 2002 (South African Medical Journal 2002 ; 92 : 231-4)

l) Caractéristiques :

METHODE

Etude monocentrique réalisée de Mai 1995 à Décembre 1996 à Tygerberg en Afrique du Sud.

Etude thérapeutique, randomisée à l'ordinateur, en double aveugle, contre placebo, en intention de traiter.

DIAGNOSTIC DE LA VB

Coloration Gram d'un frottis vaginal. VB si présence d'au moins trois de ces critères : écoulement gris homogène, pH>4.7, amine test positif, plus de 20% de clue cells, lactobacilli ≤ 2+. Critères de Spiegel.

POPULATION

• Critères d'inclusion : il s'agit d'une étude chez deux catégories de patientes très différentes, dont l'âge gestationnel est compris entre 15 et 26 SA

- Nullipares
- Multipares à risque (antécédent de travail prématuré ou d'avortement spontané au 2^{ème} trimestre).

• Principales caractéristiques :

- 46,6% de nullipares
- Toutes les femmes multipares incluses avaient des antécédents de prématurité ou de fausses couches tardives

• Critères d'exclusion : grossesse multiple, béance cervicale.

• Type d'analyse : quel que soit le type de patientes (nullipares ou multipares à risque), trois groupes ont été comparés : les patientes porteuses de VB sous métronidazole, les patientes porteuses de VB sous vitamine C, les patientes non

porteuses de VB non traitées (VB-).

INTERVENTION

400mg x2/jour pendant 2 jours de métronidazole ou de la vitamine C selon le même schéma d'administration.

Contrôle systématique du frottis vaginal 4 semaines après le traitement ; en cas de persistance de VB, les femmes recevaient à nouveau le même traitement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité (résultats pour l'âge gestationnel moyen ; nombre de prématurés avant 37 SA/ 34 SA/ 28 SA).

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Poids de naissance ; nombre de morts intra-utérines/ néonatales/ périnatales, score d'Apgar à 5 minutes.

RESULTATS

L'étude comprend 955 femmes :

- 464 nullipares : 314 non atteintes de VB ; 150 atteintes de VB dont 67 recevaient du métronidazole et 83 le placebo
- 491 multipares : 364 non atteintes de VB ; 127 atteintes de VB dont 74 recevaient du métronidazole et 53 le placebo

Pour les nullipares, il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant les données démographiques (âge maternel, tabagisme, utilisation d'antibiotiques, bactériurie asymptomatique, femmes mariées, âge gestationnel à l'inclusion)

Pour les multipares, l'âge maternel est plus bas, plus d'antibiotiques ont été utilisés, et plus de cas de bactériurie asymptomatiques ont été retrouvés dans le groupe métronidazole que dans le groupe VB-.

Il n'y a pas d'information concernant l'observance et les effets indésirables.

Il y a eu 10 perdues de vue (0,1%) dont la répartition dans les groupes n'est pas détaillée.

→ **Résultats pour les nullipares :**

Pas de différence significative pour l'âge gestationnel moyen à

l'accouchement : 38,3 SA dans le groupe métronidazole, 38,4 pour le groupe placebo, 38,0 pour le groupe VB- (NS).

Pas de réduction de la prématurité :

- Avant 37 SA : 18% (12/66) dans le groupe métronidazole, 16 % (13/82) dans le groupe placebo, 21% dans le groupe VB- (NS ; OR 1,18 [0,5-2,79])
- Avant 34 SA : respectivement 3%, 5% et 7% (NS)
- Avant 28 SA : respectivement 1,5%, 2,4% et 0,6% (NS)

Pas de différence significative pour le poids moyen à la naissance : 2989g dans le groupe métronidazole, 2942g pour le groupe placebo, 2916g pour le groupe VB- (NS).

Pas de différence significative non plus pour le nombre de MFIU, morts néonatales et périnatales.

La seule différence mise en évidence concerne l'Apgar moyen à 5 minutes : 9,5 dans le groupe métronidazole, 9,1 dans le groupe placebo et 9,5 dans le groupe VB – ($p=0,0169$).

→ **Résultats pour les multipares :**

Age gestationnel moyen à l'accouchement plus avancé dans le groupe placebo (37,4 SA) que dans le groupe métronidazole (35,6 SA ; $p=0,0180$) et que dans le groupe VB- (37 SA, $p=0,0058$).

Plus d'accouchements prématurés dans le groupe métronidazole :

- Avant 37 SA : 43% (30/70) dans le groupe métronidazole, 24 % (12/51) dans le groupe placebo ($p=0,0274$; OR 2,33 [1,10-4,96]), 29% dans le groupe VB- ($p=0,0231$)
- Avant 34 SA : 24% dans le groupe métronidazole et 12% dans le groupe VB- ($p=0,0067$)

- Avant 28 SA : 10% dans le groupe métronidazole et 4% dans le groupe VB- (p= 0,0430)

Poids moyen à la naissance plus bas dans le groupe métronidazole (2475g) que dans le groupe VB- (2752g ; p= 0,0109).

Pas de différence significative pour le nombre de MFIU, morts néonatales et périnatales.

Score d'Apgar à 5 minutes plus élevé dans le groupe VB- (9,1) que dans le groupe métronidazole (8,4 ; p= 0,0309).

→ **Concernant l'efficacité du métronidazole sur le traitement de la VB :**

A la 2^{ème} visite, 39 femmes sur 128 (30%) dans le groupe métronidazole étaient encore VB+ (31% pour les primipares et 30% pour les multipares) ; 90 femmes/127 (71%) dans le groupe vitamine C étaient encore VB+ (70% pour les primipares et 72% pour les multipares).

A noter que les antécédents de travail prématuré et d'avortement spontané au 2^{ème} trimestre furent les 2 seuls facteurs de risque de prématurité identifiés dans cette étude (respectivement OR 2,7 et p 0,0001 et OR 2,0 et p 0,0048).

II) Résumé :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement de la vaginose bactérienne par du métronidazole dans la réduction de la prématurité, chez des primipares ou multipares avec antécédents de travail prématuré ou fausse couche au 2^{ème} trimestre.

C'est une étude thérapeutique monocentrique réalisée de Mai 1995 à Décembre 1996 à Tygerberg en Afrique du Sud, randomisée à l'ordinateur contre placebo, en intention de traiter.

Le diagnostic de la VB était fait sur analyse d'un frottis vaginal par la classification de Spiegel et al.

955 femmes enceintes de 15 à 26 SA ont été incluses. 464 nullipares: 314 non

atteintes de VB et 150 atteintes de VB dont 67 traitées par 400mgx2/jour pendant 2 jours de métronidazole et 83 par de la vitamine C selon le même schéma. Et 491 multipares à haut risque: 364 VB- et 127 VB+ dont 74 métronidazole et 53 vitamine C. Toutes les femmes atteintes de VB étaient dépistées à nouveau 4 semaines après et recevaient le même traitement en cas de persistance de VB.

En dehors de l'Apgar à 5 minutes, aucune différence significative n'était mise en évidence entre les primipares non atteintes de VB et celles qui recevaient du métronidazole ou de la vitamine C.

Concernant les multipares à haut risque, l'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 37 SA dans le groupe non atteint de VB, 37,4SA dans le groupe vitamine C et 35,6 SA dans le groupe métronidazole. Les poids de naissance moyens étaient respectivement 2752g, 2759g et 2475g, significativement moins ($p=0,0109$) dans le groupe métronidazole en comparaison avec le groupe non atteint de VB.

Il y avait 29% d'accouchements prématurés avant 37 SA chez les multipares à haut risque non atteintes de VB, 24% chez celles prenant de la vitamine C ($p=0,0274$) et 43% chez celles recevant le métronidazole ($p=0,0231$).

Il y avait 4% d'accouchements avant 28 SA chez les multipares à haut risque non atteintes de VB et 10% chez celles recevant le métronidazole ($p=0,0430$).

Les facteurs de risque d'accouchement prématurés identifiés étaient les antécédents de travail prématuré ou de fausses couches au 2^{ème} trimestre.

Donc le métronidazole ne réduit pas la prévalence du travail prématuré quand il est donné en traitement de la VB avant 26 SA.

III) Commentaires :

2^{ème} étude qui ne prouve pas d'efficacité du métronidazole (et montre même qu'il est néfaste) même chez des femmes à haut risque.

Désaccord avec les études de Morales et Hauth, mais les schémas d'administration étaient différents (+erythromycine chez Hauth).

Même argument que chez Klebanoff avancé : le traitement déséquilibre la flore vaginale protectrice.

Inclusion toujours tardive, au 2^{ème} trimestre seulement (15 à 26 SA).

Essai qui analyse non seulement l'efficacité d'un traitement, mais aussi la VB seule comme facteur de risque puisque le groupe métronidazole est systématiquement comparé au groupe VB-.

Critiques :

Le fait de mélanger patientes à haut risque et à bas risque rend les conclusions difficiles à homogénéiser.

Les traitements par métronidazole et vitamine C n'ont pas été administrés en aveugle et les groupes sont nettement déséquilibrés, ce qui fait suspecter l'existence de biais majeur survenu après la randomisation.

Au final :

Essai qui ne montre pas d'efficacité du traitement de la VB pour diminuer la prématurité, même chez des femmes à HR.

Annexe n°12: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis :
a randomised control trial
Ugwumadu – 2003 (The Lancet march 2003 : 9362 ; 983-988)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude bicentrique réalisée de Novembre 1996 à février 1999 en Grande Bretagne (Londres et Surrey).

Etude thérapeutique randomisée par ordinateur, en double aveugle contre placebo.

DIAGNOSTIC DE LA VB

Auto prélèvement vaginal puis analyse et classification selon le score de Nugent : score compris entre 4 et 6 correspond à une flore intermédiaire ; entre 7 et 10 à la vaginose bactérienne.

POPULATION

• Critères d'inclusion :

Femmes enceintes de 12 à 22 SA atteintes de VB (initialement 12 à 16 SA, mais l'âge gestationnel fut élargi en cours d'étude car le taux de recrutement était trop bas).

• Principales caractéristiques :

- Parité moyenne : 0,8 dans les deux groupes
- Antécédent d'accouchement prématuré : 10% dans le groupe clindamycine et 9% dans le groupe placebo
- Antécédent de fausse couche : aucun pour 26% des femmes du groupe clindamycine et 34% du groupe placebo ($p=0.06$); aucun au 2ème trimestre pour respectivement 6% et 9% ; uniquement au 1^{er} trimestre pour respectivement 20% et 26%.

• Critères d'exclusion : grossesse multiple, cerclage cervical fait ou planifié,

antécédent de conisation, anomalie utérine, cervicale ou fœtale ; pathologie maternelle (diabète, pathologie rénale, du collagène, lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), HTA essentielle), allergie à la clindamycine, âge < 16 ans, symptômes de VB (odeur nauséabonde des pertes vaginales).

INTERVENTION

Un groupe recevait de la **clindamycine par voie orale à la dose de 300 mg x2/jour** pendant 5 jours, et l'autre groupe recevait un placebo selon le même schéma d'administration.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Fausse couche spontanée entre 13 et 23 SA + 6 jours ou bien accouchement prématuré spontané entre 24 et 36+6 SA.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Poids à la naissance.

Admission en soins intensifs néonataux.

Age gestationnel à l'accouchement.

RESULTATS

L'étude comprend 495 patientes : 244 dans le groupe clindamycine et 241 dans le groupe placebo.

Les deux groupes ne semblent pas différents pour les données démographiques (âge maternel, parité moyenne, âge gestationnel à l'inclusion, origine ethnique, score de Nugent, antécédent de fausses couches, antécédents de prématurité) mais la significativité des résultats n'est pas précisée.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les effets indésirables (7% dans le groupe clindamycine, 3% dans le groupe placebo, $p=0,1$) parmi : troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale), rash cutané, candidose vulvo-vaginale, irritation pharyngée, céphalées.

Il n'y a pas d'information concernant l'observance.

Il y a eu 9 (1,8%) perdues de vue : 5 (2%) dans le groupe clindamycine et 4 (1,6%) dans le groupe placebo.

Les femmes recevant de la clindamycine ont eu significativement moins de fausse couche ou d'accouchement prématuré spontané que celles recevant le placebo : 5,3 % (13/244) contre 15,7% (38,241), différence = 10.4 IC95% [5,0-15,8] ; p=0,0003 :

- Pour la prématurité spontanée: 5% (11/244) dans le groupe clindamycine contre 12% (28/241) dans le groupe placebo (p= 0,001). A noter qu'il n'y a pas de précision concernant les niveaux de prématurité.
- Pour les fausses couches tardives : 1% (2/244) contre 4% (10/241), p= 0,001.

Il n'y avait pas de différence significative concernant :

- le taux d'admission en soins néonataux (8% dans le groupe clindamycine, 10% dans le groupe placebo, p= 0,41).
- le poids à la naissance < 2500g (8% et 10%, p= 0,53) et < 1500g (4% et 2%, p= 0,18).
- l'âge gestationnel moyen à la naissance (38,8 SA et 38 SA, p= 0,052).

L'étude n'était pas conçue pour des analyses par sous groupe, mais certaines ont été réalisées quand même, elles montrent que les femmes ayant des antécédents de prématurité ou de fausse couche ont globalement de moins bons résultats (pourcentages et significativité NP); elles montrent également que le traitement est le plus efficace dans le groupe des femmes ayant un score de Nugent le plus élevé (dans ce groupe : 5,4% de prématurité ou de fausse couche pour le groupe clindamycine contre 35,7% pour le groupe placebo ; significativité NR).

II) Résumé :

L'objectif de cette étude est de déterminer l'efficacité de la clindamycine dans le traitement de la VB ou en cas de flore vaginale intermédiaire chez des femmes enceintes sans facteur de risque particulier sur la réduction de la prématurité et des fausses couches tardives.

C'est une étude thérapeutique réalisée en Grande Bretagne de novembre 1996 à février 1999, randomisée, en double aveugle contre placebo.

Le diagnostic était posé par analyse d'un auto prélèvement vaginal selon le score de Nugent : flore intermédiaire en cas de score entre 4 et 6 (n=78) ; VB en cas de score supérieur ou égal à 7 (n=416).

495 femmes enceintes de 12 à 22 SA randomisées : la moitié recevait de la clindamycine à la dose de 300mg x2/jour pendant 5 jours et l'autre moitié un placebo selon le même schéma d'administration.

Les femmes recevant de la clindamycine avaient significativement moins de fausse couche ou d'accouchement prématuré que les femmes recevant le placebo : 5,3 % contre 15,7% (différence = 10.4 %IC95% [5,0-15,8] ; p=0,0003).

La Clindamycine réduisait aussi ces issues défavorables parmi les femmes ayant un score de Nugent anormal, avec un maximum d'efficacité pour les femmes ayant un score à 10.

Donc le traitement par clindamycine de la vaginose bactérienne et de la flore vaginale anormale asymptomatiques au début du deuxième trimestre de grossesse réduit significativement le taux de fausse couche tardive et d'accouchement prématuré chez une population sans facteur de risque particulier.

III) Commentaires :

Bonne puissance a priori, en tout cas le nombre de sujets nécessaires est atteint : au moins 239 dans chaque groupe pour montrer une diminution de 15 à 6% du taux de prématurité spontanée <37SA ou de fausse couche entre 13 et 23+6 SA, avec une puissance de 90%.

Concernant les 2 groupes, on ne sait pas s'il y a absence de différence significative pour les données démographiques.

Le nombre de femmes ayant un antécédent de fausse couche semble plus important dans le groupe placebo, même si cette différence n'atteint pas la significativité statistique d'après nos calculs (p=0.06). Les auteurs précisent qu'il n'existe pas de preuve qu'un tel antécédent soit un facteur de risque de récurrence ou de prématurité. Cette différence n'influence pas, a priori, les résultats.

Cette étude est la première qui traite aussi tôt (76% des femmes ont reçu l'antibiotique avant 17SA).

Un conflit d'intérêt signalé (concernant le diagnostic).

Dans la revue de Cochrane les chiffres diffèrent (utilisent prématurité spontanée + déclenchée): 7,8% (19/244) dans le groupe clindamycine contre 12,9% (31/241) avec OR 0,58 [0,32-1,04] donc NS.

Au final :

Effet positif retrouvé mais les résultats de cette étude doivent être confirmés par d'autres études réalisées à d'autres endroits, en effet ici la population étudiée est particulière.

Annexe n°13: Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery : a randomised trial

Guaschino – 2003 (European Journal of Obstetrics and gynecology; 110 : 149-152)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude thérapeutique multicentrique réalisée en Italie (Trieste, Milan et Turin), randomisée en 1/1 avec des listes de randomisation stratifiées par centre.

DIAGNOSTIC DE LA VB

Score de Nugent.

POPULATION

• Critères d'inclusion :

Femmes enceintes de 14 à 25 SA, atteintes de VB asymptomatique.

• Principales caractéristiques :

- Nombre de nullipares : 70,9% dans le groupe clindamycine ; 61,4% dans le groupe placebo (NS).
- Antécédents de prématurité ou petit poids de naissance : 9,1% et 5,3% (NS).

• Critères d'exclusion : grossesse multiple, symptômes d'infection vaginale ou urinaire, antibiothérapie dans les 15 jours précédant l'inclusion, contre indication à l'usage de clindamycine.

INTERVENTION

Application de **clindamycine crème 2% en intravaginal une fois par jour** pendant 7 jours pour 55 des femmes incluses ; pas de traitement pour les autres.

Deuxième visite à 28-32 SA avec contrôle optionnel du frottis vaginal pour vérifier l'efficacité du traitement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction du risque de prématurité (naissance avant 37SA)

CRITERE DE JUGEMENT SECONAIRE

Incidence des petits poids de naissance (<2500g) ; fréquence des ruptures prématurées des membranes (pas de précision apportée concernant ce critère).

RESULTATS

L'étude comprend 112 femmes : 55 dans le groupe clindamycine et 57 dans le groupe non traité.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les données démographiques (âge maternel, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, âge gestationnel à l'inclusion, tabagisme, parité, antécédent de prématurité ou de petit poids de naissance, infections concomitantes).

Il n'y a pas de donnée fournie concernant l'observance et les effets indésirables.

Il y a eu 12 perdues de vue (10,7%) : 6 dans chaque groupe (10,9% dans le groupe clindamycine et 10,6% dans le groupe non traité).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la réduction de la prématurité : 12,2% (6/49) d'accouchement avant 37 SA dans le groupe clindamycine contre 15,7% (8/51) dans le groupe non traité avec $p=0,78$ (OR 0,75 [0,24-2,32]).

Pas de différence non plus pour :

- Les RPM : 14,5% dans le groupe Clindamycine contre 5,9% chez les non traitée, $p=0,19$.
- Les petits poids de naissance : 6,1 contre 13,7%, $p=0,32$.
- L'apgar à la 1^{ère} minute < à 7 : 4,1 contre 5,9%, $p=1$.
- Admission en soins intensifs néonataux : 18,4 contre 29,5%, $p=0,24$.

II) Résumé :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la clindamycine en crème vaginale sur la prolongation de la grossesse chez des femmes enceintes atteintes de VB asymptomatique.

C'est une étude thérapeutique, multicentrique, randomisée.

Le diagnostic de VB était fait selon le score de Nugent (« Méthode d'Hillier »).

112 femmes enceintes de 14 à 25 SA ont été incluses : 55 recevaient de la clindamycine crème vaginale 2%, une application par jour pendant 7 jours et 57 ne recevaient pas de traitement.

Le taux d'accouchement prématuré était de 12,2% dans le groupe clindamycine et 15,7% dans le groupe non traité ($p=0.78$). Le poids de naissance était de moins de 2500g chez respectivement 3 et 7 bébés dans les deux groupes ($p=0.32$). L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était respectivement de 38,9 et 39,2 dans les 2 groupes.

Le résultat de cette étude suggère donc que le traitement de la vaginose bactérienne ne prolonge pas la grossesse ni n'augmente le poids de naissance.

III) Commentaires :

Etude de petite taille, avec une puissance faible et non précisée.

Pas de placebo, donc pas d'aveugle.

Pas de différence significative, comme dans toutes les autres études utilisant la voie vaginale, sur la diminution de la prématurité.

Au final :

Confirme les résultats des autres études concernant la clindamycine utilisée par voie vaginale.

Annexe n°14: Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth

in women with abnormal genital tract flora

Lamont – 2003 (The American College of obstetricians and gynecologists 2003 ;
101 : 516-22)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude thérapeutique multicentrique réalisée en Grande Bretagne, randomisée par bloc de 10 à l'ordinateur, en double aveugle, contre placebo.

DIAGNOSTIC de la VB

Analyse d'un prélèvement vaginal, diagnostic fait selon le score de Nugent ; patientes incluses ayant une flore intermédiaire (4 à 6 points) ou une vaginose bactérienne (>7 points).

POPULATION

• Critères d'inclusion :

Femmes enceintes de 13 à 20 SA atteintes de VB asymptomatique, âgée de 16 à 40 ans.

• Principales caractéristiques :

- Nombre de nullipares : 53 % dans le groupe clindamycine et 56% dans le groupe placebo (p = 0,69).
- Antécédent de prématurité : 7% et 8% (p>0,999).
- Antécédent d'avortement spontané : 23% et 35% (p= 0,22) ; ou thérapeutique : 9% et 5% (p= 0,18).

• Critères d'exclusion : allergie à la clindamycine, antécédent de colite à antibiotique, maladie inflammatoire de l'intestin, diarrhées périodiques fréquentes.

INTERVENTION

5g de clindamycine crème vaginale 2% une fois par jour pendant 3 jours ou un

placebo selon le même schéma d'administration.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité <37SA.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Poids à la naissance, incidence des petits poids (<2500g) et très petits poids de naissance (<1500g), taux de mortalité.

RESULTATS

L'étude comprend 409 patientes : 201 dans le groupe placebo et 208 dans le groupe clindamycine.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les données démographiques (âge, poids, taille, race, tabagisme, consommation d'alcool ou de substances illicites, gravidité, parité, nombre de naissance vivante, antécédent de prématurité, de petit poids de naissance ou d'avortement spontané ou thérapeutique).

Pas de donnée fournie concernant l'observance et les effets indésirables.

Il n'y a pas eu de perte de vue.

Il y avait significativement moins **de travail prématuré spontané et de naissance prématurée dans le groupe clindamycine (4%, 8/208) que dans le groupe placebo (10%, 19/201 ; p=0,03 ; OR 0,4[0,19-0,88]).**

L'âge gestationnel à l'accouchement était statistiquement plus haut dans le groupe clindamycine (39 à 41 SA) que dans le groupe placebo (38 à 40SA; p= 0,004).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant :

- le poids de naissance < 1500g (1% dans le groupe clindamycine et 2% dans le groupe placebo ; p= 0,72) et < 2500g (respectivement 9% et 8%, p= 0,72).
- la mortalité foetale (respectivement 1% et 2%, p= 0,37)

Le nombre d'enfants admis en soins intensifs néonataux était significativement plus important pour les prématurés (63%) que pour les enfants nés à terme (4%,

p<0,001).

II) Résumé :

Cette étude a pour objectif de montrer l'efficacité d'un traitement par clindamycine crème chez des femmes enceintes de 15 à 22 SA et atteintes de VB asymptomatique, sur la réduction de la prématurité.

C'est une étude thérapeutique multicentrique réalisée en Grande Bretagne pendant 3 ans, randomisée, par blocs de 10 à l'ordinateur, en double aveugle contre placebo, en intention de traiter.

Le diagnostic de VB ou de flore intermédiaire était fait sur l'analyse d'un frottis vaginal selon le score de Nugent.

409 femmes ont été incluses : 201 recevaient de la clindamycine crème 2% vaginale, une application par jour pendant 7 jours ; 208 recevaient un placebo selon le même schéma d'administration. Les 2 groupes ne présentaient pas de différence significative concernant les données démographiques. Il n'y avait pas de perte de vue.

Il y avait une réduction statistiquement significative du taux de naissance prématuré dans le groupe clindamycine (4%) par rapport au groupe placebo (10%, p<0,03).

Le nombre d'enfants admis en soins intensifs néonataux était significativement plus important pour les prématurés (63%) que pour les enfants nés à terme (4%, p<0,001).

Cette étude montre donc qu'un traitement par clindamycine crème 2% vaginale administré à une femme enceinte atteinte de VB ou avec un déséquilibre intermédiaire de la flore vaginale, avant 22SA, peut réduire l'incidence de naissance prématurée (d'où le besoin des soins intensifs néonataux).

III) Commentaires :

Les auteurs, pour se justifier, évoquent deux autres études (Mc Gregor/ Joesoef)

utilisant la clindamycine vaginale n'ayant pas montré d'efficacité, probablement à cause d'un timing trop tardif de l'administration de traitement. L'étude de Kekki n'est pas évoquée, celle-ci n'a pas montré d'efficacité alors que le traitement était toujours donné avant 19 SA.

Le nombre de sujets nécessaires est pratiquement atteint : 219 dans chaque groupe pour trouver une diminution de 20 à 10% des taux de prématurité <37SA, RPM, fausse couche au second trimestre ou MFIU avec une puissance de 80%.

Dans le Tableau 1 concernant les antécédents, les antécédents de prématurité ne concernent que 145 patientes parmi les 201 du groupe placebo et 144 parmi les 208 du groupe clindamycine, sans explication (les multipares sont au nombre de 89 et 97, respectivement, et ne peuvent correspondre à ce chiffre).

Critiques

Les résultats concernant la prématurité semblent clairs (4% versus 10 %, $p < 0.03$, mais il est impossible d'examiner la fréquence de la prématurité spontanée (qui est annoncée comme réduite en page 518) et celle de la prématurité induite (annoncée comme trop faible pour être analysée en page 518 également.)

Au final :

Après plusieurs études n'ayant pas montré d'efficacité de la clindamycine vaginale dans le traitement de la VB pour réduire la prématurité, cet essai remet en doute les conclusions antérieures.

Annexe n°15: Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery
Kiss – 2004 (British Medical Journal; vol 329, n°7462, p. 371)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude multicentrique réalisée de janvier 2001 à Octobre 2002 par des obstétriciens non hospitaliers dans la région de Vienne.

Etude contrôlée, randomisée à l'ordinateur.

DIAGNOSTIC DE LA VB

Frottis vaginal : score de Nugent, recherche de candida et trichomonas vaginalis

POPULATION

• Critères d'inclusion :

Femmes enceintes de 15 à 19+6 SA.

• Principales caractéristiques :

- Nombre de primipares : 47,5% dans le groupe intervention ; 47,5 % dans le groupe contrôle.
- Multipares avec antécédents de prématurité avant 33 SA : 1,1% dans chaque groupe.
- Multipares avec antécédents de prématurité avant 37 SA : 2,2 et 2,1%.
- Flore vaginale anormale : 21,7% et 21% (NS) ; dont 7,3% et 7% (NS) de VB.

• Critères d'exclusion : plaintes subjectives (contractions, métrorragies, symptômes d'infection vaginale), grossesse multiple.

INTERVENTION

Dans le groupe **intervention**, l'obstétricien recevait les résultats du frottis vaginal et traitait la patiente en fonction de ce résultat :

- Présence de VB = clindamycine crème vaginale 2% pendant 6 jours

- Présence de Candida = clotrimazole locale 0,1 g pendant 6 jours
- Présence de trichomonas = métronidazole local 500mg pendant 7 jours (et traitement du partenaire)
- Flore vaginale normale : pas de traitement.

Dans le groupe **contrôle**, l'obstétricien et la patiente n'avait pas connaissance des résultats du frottis vaginal.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité spontanée (<37 SA) par césarienne ou voie basse, par travail prématuré ou RPM.

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Prématurité <37 SA combinée aux différents poids de naissance.

Taux de fausses couches tardives (16-22 SA et 20-24 SA).

RESULTATS

L'étude comprend 4155 patientes : 2058 dans le groupe intervention et 2097 dans le groupe contrôle. Il y a eu 4429 patientes randomisées mais 274 (6,2%) furent exclues avant analyse : 140 perdues de vue (3,2%), 68 incluses par erreur ; 66 grossesses multiples).

Les données démographiques fournies sont les suivantes : 98% d'origine ethnique blanche, parité et antécédent de prématurité mais on ne sait pas si les deux groupes étaient comparables pour ces données.

Il n'y a pas eu d'effets indésirables ; il n'y a pas de donnée fournie concernant l'observance.

Le nombre d'accouchements prématurés spontanés était significativement plus bas dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle : 3,0% (61/2058) contre 5,3% (112/2097) ; IC95% 2,4[1,2-3,6] ; p=0,0001.

Le nombre d'accouchements prématurés par poids de naissance était également significativement plus bas dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle :

- Poids de naissance \leq 2500g : 1,7% contre 3,5% ; p= 0,0002

- « « « ≤ 2000g : 0,7% contre 1,6% ; p= 0,011
- « « « ≤ 1500g : 0,2% contre 0,8% ; p = 0,012
- Pas de différence significative pour le poids ≤ 1000g

Le taux de fausses couches tardives (16-24 SA) est divisé par 2 mais de manière non significative (0.4 % vs 0.7%, p=0.15).

Pas de différence significative concernant le passage du méconium, les entérocolites nécrosantes, sepsis néonataux, décès néonataux pendant l'hospitalisation (significativité non chiffrée).

II) Résumé :

L'objectif de cette étude est de prouver qu'une politique de dépistage systématique des infections vaginales asymptomatiques chez les femmes enceintes peut réduire le taux de prématurité.

C'est une étude multicentrique réalisée dans la région de Vienne en 2001 et 2002 ; c'est un essai contrôlé, et randomisé par ordinateur.

Le diagnostic d'infection vaginale était basé sur l'analyse du frottis vaginal selon le score de Nugent pour la vaginose bactérienne ainsi que sur la recherche de Candida et Trichomonas Vaginalis.

4429 femmes enceintes de 17 SA à 21 SA + 6 jours ont été randomisées ; les résultats de 4155 patientes ont été analysés.

Le groupe intervention comprenant 2058 femmes, recevait les résultats de son frottis et pouvait être traité par la thérapeutique appropriée en fonction de ce résultat ; dans le groupe contrôle, comprenant 2097 femmes, l'obstétricien et la patiente n'avaient pas connaissance du résultat du frottis

Un nombre d'accouchement prématuré avant 37SA plus bas dans le groupe contrôle que dans le groupe placebo a été mis en évidence : 3,0% contre 5,3% ; IC95% [1,2-3,6] ; p=0,0001. Ce taux était aussi significativement diminué dans les catégories de poids de naissance inférieurs à 2500 grammes.

Il y a eu 8 fausses couches dans le groupe intervention contre 15 dans le groupe

contrôle.

Cette étude montre donc qu'intégrer un simple programme de dépistage des infections au suivi prénatal normal dans une population générale de femmes enceintes, réduit significativement le taux de prématurité et de fausses couches.

III) Commentaires :

Le fait que cette étude ne soit pas en aveugle a peut-être faussé les résultats car en connaissance de la présence d'infection vaginale, les obstétriciens étaient probablement « trop » attentifs au suivi et au traitement de leurs patientes concernées.

Si on examine spécifiquement les patientes porteuses de VB, l'effet du traitement par Clindamycine crème n'est pratiquement pas mesurable puisque le taux de prématurité est 6/175 vs 10/178 3.4 % vs 5.6 % mais cette différence n'atteint pas la significativité statistique du fait d'un petit effectif (OR 0.6 [0.2 – 1.8] p=0.32, calcul réalisé par nos soins)

Pas de lien établi entre infection à Candida et prématurité dans la littérature, dans cette étude son dépistage et traitement semblent pourtant diminuer la prématurité, mais ces résultats sont à tempérer car l'analyse de ce sous groupe n'était pas prévue dans la conception de l'étude.

Nombre de sujets nécessaires atteint : 2000 dans chaque groupe pour montrer une réduction de 7 à 5% de la prématurité spontanée < 37SA avec une puissance de 80%.

Au final :

Essai qui montre un effet positif, mais grand défaut de ne pas être en aveugle, inducteur de biais.

Annexe n°16: Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin:
A randomised consent design study according to Zelen
Larsson – 2006 (British Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 113: 629-637)

I) Caractéristiques :

METHODE

Etude thérapeutique multicentrique réalisée de janvier 1999 à mai 2001 dans le sud est de la Suède. Etude randomisée selon la méthode Zelen par ordinateur, par blocs de 10, en intention de traiter.

DIAGNOSTICE DE LA VB

Analyse d'un frottis vaginal (recueilli au niveau de la paroi postérieure ou latérale vaginale) selon le score de Nugent (VB si score ≥ 6).

POPULATION

• Critères d'inclusion

Femmes enceintes de 12 à 16 SA, positives pour la VB, asymptomatique, âgées de plus de 18 ans, parlant suédois, n'ayant pas eu recours à un traitement antibiotique pendant le début de la grossesse.

• Principales caractéristiques

- 45,5% de nullipares dans chaque groupe
- Antécédent de prématurité : 9,2% dans le groupe clindamycine, 6% dans le groupe témoin (p=0,2)
- Age moyen : 28,5 ans dans le groupe clindamycine, 28,6 dans le groupe témoin
- Pas de différence significative concernant le tabagisme

• Critères d'exclusion : interruption thérapeutique de grossesse, fausse couche spontanée précoce, ou fausse couche manquée (découvert entre 16 et 18 SA à l'échographie de l'absence de fœtus ou d'une MFIU avec une taille correspondante à un âge gestationnel de moins de 16 SA), cerclage cervical après l'inclusion,

traitement par métronidazole ou clindamycine en dehors de l'étude après l'inclusion, grossesse multiple.

INTERVENTION

Un groupe recevait de la **clindamycine en crème** pendant 7 jours, l'autre ne recevait pas de traitement.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Réduction de la prématurité (naissance avant 37 SA).

CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRE

Incidence des complications néonatales.

RESULTATS

L'étude comprend 819 patientes, 408 recevant la clindamycine et 411 ne recevant pas de traitement.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, la parité, les antécédents de prématurité et le tabagisme ; pas de renseignement pour d'autres critères démographiques ni pour l'observance.

Aucun effet indésirable majeur n'a été noté, mais 3 femmes ont arrêté le traitement à cause de démangeaisons vaginales persistantes.

Il n'y a pas eu de perte de vue.

Principaux résultats :

- **Pas de différence significative concernant l'incidence de la prématurité avant 37 SA: 5,1% (21/408) dans le groupe intervention contre 6,1% (25/411) dans le groupe contrôle avec OR 0,84 et IC95% [0,48-1,47].**
- **Pas de différence significative concernant l'incidence de la prématurité spontanée+ fausse couche tardive** (après exclusion des grossesses multiples, des femmes ayant reçu un autre traitement et des accouchements pré-

maturés iatrogènes): **2.8% (11/395) dans le groupe intervention contre 3,1% (12/390) dans le groupe contrôle (OR 0,90 et IC95% [0,40-2,02]).**

- Age gestationnel moyen à la naissance : 247,6 jours dans le groupe intervention contre 215 dans le groupe contrôle (p=0,024).
- 1 naissance avant 33 SA dans le groupe intervention contre 5 dans le groupe contrôle (OR 0,14 ; IC95% [0,02-0,95]).
- 9 enfants en soins intensifs : 18 jours en moyenne pour les enfants dont les mamans étaient dans le groupe intervention contre 45 jours pour le groupe contrôle (NS) ; 70 contre 223 en jours cumulés (NS)
- Poids de naissance moyen : 2635g dans le groupe intervention contre 2177g dans le groupe contrôle (NS) ; moins d'enfants pesant moins de 2500g dans le groupe intervention (6,6 contre 10,2%, p= 0,073, NS)

II) Résumé :

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par clindamycine crème chez des femmes enceintes sur la réduction de la prématurité et des fausses couches tardives.

C'est une étude multicentrique réalisée de janvier 1999 à mai 2001 dans le sud est de la Suède randomisée selon la méthode Zelen par ordinateur, par blocs de 10, en intention de traiter.

Le diagnostic de la VB était fait sur un frottis vaginal selon le score de Nugent.

9025 femmes ont été dépistées, 819 ont été incluses : 408 recevant de la clindamycine crème vaginale pendant 7 jours, 411 ne recevant pas de traitement.

Dans le groupe « traitement », 55 patientes n'ont pas suivi le traitement par Clindamycine, selon le principe des essais selon Zelen (13.4 %).

Le traitement par clindamycine crème vaginale ne réduisait pas de manière significative la prématurité avant 37 SA (5,1% dans le groupe clindamycine contre 6,1% dans le groupe contrôle, OR 0,90, IC95% [0,40-2,02]).

Seulement 1 femme sur 11 dans le groupe clindamycine contre 5 sur 12 dans le

groupe contrôle ont accouché avant 33 SA (OR 0,14 ; IC95% [0,02-0,95]).

Le traitement était associé à une grossesse plus longue de 32 jours pour les 23 femmes ayant eu une fausse couche spontanée tardive (FCST) ou un APS ($p=0,024$) ainsi qu'à une diminution significative des petits poids de naissance ($<2500g$).

Le traitement par Clindamycine est donc associé à une augmentation significative de la durée de la grossesse et une réduction du coût des soins néonataux chez des femmes atteintes de VB.

III) Commentaires :

Cette étude montre qu'un traitement par clindamycine rallonge bien la durée de la grossesse, mais ne diminue pas l'incidence de la prématurité.

A noter un conflit d'intérêt (Pharmacia Ltd).

Pourtant, première étude recrutant aussi tôt (14 SA maximum et 13+6 moyen).

Mais le nombre de patientes nécessaires n'a pas été atteint : il était de 600 dans chaque groupe pour diminuer de 8 à 4% la prématurité spontanée $<37SA$ avec une puissance de 80%.

⇒ Effectifs trop faibles.

Et utilisation d'une randomisation selon Zelen qui diminue d'autant plus la puissance de l'étude.

Egalement la première étude qui prend en compte les séquelles infantiles en se basant sur un suivi des enfants jusqu'à 4 ans.

Au final :

Une autre étude qui montre l'absence d'efficacité de la clindamycine vaginale pour réduire la prématurité en cas de VB.

Annexe n°17 : Tableau synoptique

Voir fichier joint.

Annexe n°18 : Diagnostic de la VB

Score de Nugent

A partir du prélèvement vaginal sur écouvillon :

- faire un frottis sur une lame propre. Identifier.
- Fixer à l'éthanol à 90%.
- Colorer la lame par la technique de Gram.
- Examiner plusieurs champs (objectif 10) afin d'avoir une impression générale et choisir une zone riche en bactéries et en cellules.
- Observer au microscope à immersion (objectif 100).

Le score de Nugent doit être établi sur 10 champs microscopiques en établissant une moyenne. Pour chaque morphotype, établir le score de 0 à 4 par le calcul du nombre de bactéries par champ selon le tableau suivant : L'addition des 3 scores correspond au score de Nugent.

| morphotype | Quantité/champs | | | | |
|---------------------------|-----------------|------|-----|----|---|
| | > 30 | 6-30 | 1-5 | <1 | 0 |
| lactobacilles | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Anaérobies et gardnerella | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| mobiluncus | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |

Il est pathologique pour un résultat \geq à 7, flore intermédiaire entre 4 et 6, normal si < à 4.

Critères d'Amsel

Trois des quatre critères suivants signent la vaginose bactérienne :

- 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 > 4,5 (le pH vaginal doit toujours être mesuré dans les culs-de sac latéraux ou antérieur, 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).

Classification de Spiegel et al :

- léger : moins de 1 à 5 bactéries par lame
- modéré : 6 à 30 bactéries par lame
- abondant : plus de 30 bactéries par lame

Critères d'Hay/Ison :

- Grade 1 (Normal): prédominance de *Lactobacillus* morphotypes.
- Grade 2 (Intermédiaire): flore mixte avec quelques *Lactobacilli* présents, mais aussi *Gardnerella* ou *Mobiluncus* morphotypes.
- Grade 3 (Vaginose bactérienne): prédominance de *Gardnerella* et/ou *Mobiluncus* morphotypes. Quelques ou absence de *Lactobacilli*.

| année, revue | pays | auteur | type de patiente incluse | Exclusion des grossesses gémellaires | Niveau de risque : ATCD prénatalité | Niveau de risque: taux de prématurité chez les témoins | Taux de prématurité SPONTANEE chez les témoins | AG à l'inclusion | Nb de patientes dépistées au départ | prévalence de la VB dans la population étudiée | nombre de patientes incluses | Répartition des groupes | Critère de jugement principal | mode de diagnostic | traitement | voie d'administration | durée et posologie d'administration | répétition éventuelle du traitement | bras contrôlé | contrôles en cours de grossesse | type de randomisation | Nombre de pertues de vue | Résultats |
|---|------------------------|----------------------|--|--|---|---|--|---|--|---|--|--|--|---|--------------------------------|-----------------------|--|---|---------------|---|---|---|---|
| 2013 | France | Premeva | Présence de vaginose bactérienne; en 2 groupes: bas risque si absence d'antécédent d'APR (23-36/4 SA) ou AST (16-21+6 SA)/ haut risque sinon | non | BR 0%/ ou HR 100% | BR: 5,8% / HR (1 cure): 15,6% | BR: 4,8% / HR (1 cure): 12,3% | 14+6 SA max | 84193 | 7% | 2700 à bas risque et 900 à haut risque | 1/3 placebo, 1/3 une cure de clind, 1/3 trois cures de clind dans le groupe bas risque/ 1/2 une cure et 1/2 trois cures dans le groupe haut risque | AST entre 16 et 21 SA/ APS entre 22 et 32 SA | auto-échantillonnage intra-vaginal et score de Nugent? | clindamycine | orale | 300mgx2/jour pendant 4 jours | oui, 2 cures supplémentaires systématiques pour la moitié du groupe haut risque | placebo | non | en double aveugle, stratifiée par niveau de bloc de six | 9 dans le groupe bas risque (0,3%) et 1 dans le groupe haut risque (0,4%) | pas de différence significative dans la réduction des AST (1,2% vs 1%; p=0,2) pour les BR; 4,2% vs 6,0%; p=0,47 pour les HR) et des APS (6,7% vs 5,8%; p=0,37 pour les BR; 20,4% vs 15,6%; p=0,34 pour les HR) |
| 1991 Obstet Gynecol | USA Washington | Duff | présence de vaginose bactérienne | oui | NP | NP | NP | 15-25 SA (AG moyen NP) | 1702 | 14-21% | 108 | la moitié dans chaque groupe, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Disparition de la VB | score de Nugent et critères d'Amiel | amoxicilline | orale | 500mgx3/jour pendant 14 jours | non | placebo | 2 semaines après le traitement, à 36-38 SA et à l'accouchement | en double aveugle, équilibrée par bloc de six | 15 dans le groupe amoxicilline et 12 dans le groupe placebo; 25% en tout. | pas de différence significative entre les 2 groupes dans la persistance de la VB après le traitement; d'après les auteurs |
| 1994 AIOG | USA Floride | Morales | Présence de vaginose bactérienne et antécédent d'accouchement prématuré (idopathique ou par RNM) | oui | Haut-risque : 100% ATCD d'act prématuré. | Haut-risque : Prématurité: 37 = 39 (447) % | NP | 13-20 SA (AG moyen NP), traitées entre 16-20 | NP | NP | 80 | 44 dans le groupe métronidazole et 36 dans le groupe placebo, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité < 37 SA | critères d'Amiel | métronidazole | orale | 250mgx3/jour pendant 7 jours | non | Vitamine C | non | NP | 14 (14,9%) exclus dont 5 (5,3%) pertues de vue | réduction des accouchements prématurés < 37 SA (18% vs 39% (44%) OR 0,29 [0,11-0,76]); des hospitalisations pour MAP, des RPM et des petits poids de naissance |
| 1995, NEJM | USA | Hauth | Antécédent d'accouchement prématuré; poids < 50kg; avant la grossesse | oui | Haut risque : environ 60 % ont un ATCD de prématurité < 37. | Haut risque ++: Prématurité < 37 = 36 % environ | NP | 22-24 SA (AG moyen 23 +/- 2,3) | 5000 candidates suivies dans les centres concernés, mais pas toutes dépistées à priori | 41% | 624 | 433 dans le groupe traitement et 191 dans le groupe placebo, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité et disparition de la VB | critères d'Amiel | métronidazole et erythromycine | orale | 250mgx3/jour pendant 7 jours de métronidazole et 333mgx3/jour pendant 14 jours d'erythromycine | oui, si persistance de la VB au contrôle réalisé 2 à 4 semaines après le traitement | placebo | 2 à 4 semaines après le traitement | en double aveugle, par blocs de 2/1 (respectivement dans le groupe traitement et placebo) | 8 (1,3%) | réduction de la prématurité globale (26% vs 36%, OR +0,48 [0,28-0,81]) grâce au sous-groupe de femmes à risque atteintes de VB. |
| 1995, AIOG | Indonésie | Joeseef | Présence de vaginose bactérienne | oui | Bas risque : ATCD prématurité = 11 %. | Bas risque: Prématurité < 37SA = 13,5 % | NP | 14-26 SA dont 45 % avant 20 SA (AG moyen NP) | NP | 18% | 745 | la moitié dans chaque groupe, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité < 37 et/ou du petit poids de naissance < 2500 | score de Nugent > 7 et pH vaginal > 4,5 | clindamycine crème 2% | vaginale | une application (5mg) le soir au coucher pendant 7 jours | non | placebo | 2 semaines après le traitement et après 34 SA | en double aveugle, équilibrée par blocs de 6 | 64 (8,6%) | pas de réduction de la prématurité (15% vs 13,5% en cas de VB, NS) ni de petit poids de naissance; efficace pour le traitement local de la vaginose bactérienne |
| 1997, BIOG | Australie | Mc Donald | Présence de vaginose bactérienne (57%) ou de croissance importante de gardnerella vaginales; patientes à bas ou à haut risque | oui | Bas risque: ATCD prématurité: 5,2%. | Bas risque: Prématurité < 37SA = 7,5 % | 5,60% | 24 SA, dépistage entre 16 et 26 SA, moyenne à 19 SA | 9407 | 12 à 20% (26,5% dans l'étude pour VB + croissance de gardnerella vaginales) | 879 | 439 dans le groupe métronidazole et 440 dans le groupe placebo, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité spontanée < 37 SA | score de Nugent et mise en culture pour identification de Gardnerella vaginales | métronidazole | orale | 400mg x2/jour pendant 2 jours | oui | placebo | 4 semaines après le traitement (environ 28 SA) puis à 32 et 36 SA | en double aveugle, équilibrée par bloc de 16 dans chaque centre | 22 (2,5%) | Réduction de la prématurité de 5,1 vs 41,7 % uniquement chez les patientes ayant déjà un antécédent d'accouchement prématuré; Pas de réduction (4,7 vs 5,6 %) chez celles qui n'ont pas d'antécédent de prématurité |
| 1999, O&G | Finlande | Kekki | Présence de vaginose bactérienne | oui | NR | Bas risque: prématurité < 37SA = 4% | NP | 10-17 SA (AG moyen NP) | 5432 | 10,40% | 375 | 187 dans le groupe clindamycine et 188 dans le groupe placebo | Réduction de la prématurité et de la morbidité des infections du périnatalité | classification de Spiegel et al | clindamycine crème 2% | vaginale | 1 application par jour pendant 7 jours | oui | placebo | 1 semaine après le traitement et à 30-36 SA | en double aveugle, équilibrée par bloc dans chaque centre | aucune; mais 35 ne sont pas venues à tous les RDV | Pas de réduction de la prématurité (8% vs 5%) ni des infections du péri partum |
| 1999, BIOG | Pays Bas 12 maternités | Vermeulen | Antécédent d'accouchement prématuré spontané à la précédente grossesse | NP, pas de présentation de résultat indépendant pour ce groupe en tout cas | Haut risque: ATCD prématurité (entre 24 et 37 SA) = 100%; et 8,2% ont déjà eu plus d'un accouchement prématuré. | Moyen risque: prématurité < 37 SA = 21,8% | NP | moins de 26 SA (20 en moyenne); traitée à 26 SA. | non connu (précisé dans l'étude) | 22/168 = 13,1% | 168 | 83 dans le groupe clindamycine et 85 dans le groupe placebo | Réduction de la prématurité, des admissions pour MAP, de la morbidité liée aux infections néonatales | Score de Nugent | clindamycine crème 2% | vaginale | 1 application par jour pendant 7 jours à 26 SA | oui systématiquement (même posologie) à 32 SA | placebo | non | en double aveugle par blocs de 4, stratifiée par centre et selon la présence de VB | 12 (7,1%) non observées et 14 (8,3%) pertues de vue ont été exclues (15,5%) | Pas de réduction de la prématurité (27,7 vs 21,2 % NS OR 1,4 [0,3-3,1]) ni des hospitalisations pour MAP; augmentation des infections néonatales dans le groupe clindamycine (15,5%) |
| 2000, NEJM | USA | NICHD MFMU Carey | présence de vaginose bactérienne et absence de Trichomonas vaginales | oui | Bas risque ATCD prématurité < 37SA = 10,9% | Bas risque Prématurité < 37 SA = 12,5% | 9,40% | 10-23 (+6 jours) SA (AG moyen 20 SA +/- 2,5) | 21965 | 7393/21965 = 33,77 % | 1953 | 966 dans le groupe métronidazole et 987 dans le groupe placebo; pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité | pH<4,4 et score de Nugent > 7 et absence de Trichomonas vaginales | métronidazole | orale | 2g x2 à 48 heures d'intervalle | oui systématiquement (même posologie) entre 24 et 30 SA | placebo | entre 24 et 30 SA | en double aveugle, stratifiée par centre | 34 (1,7%) | pas de réduction de la prématurité |
| 2001, NEJM | USA | NICHD MFMU Klebanoff | présence de trichomonas vaginales | oui | ATCD prématurité < 37SA = 10,35% | prématurité < 37 SA: 10,7% | 7,70% | 16-23 (+6 jours) SA (AG moyen 20 SA +/- 2,5) | 31157 | 7,6% (infection à TV) | 615 | 320 dans le groupe métronidazole et 297 dans le groupe placebo; pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité | Mise en culture d'un frottis vaginal | métronidazole | orale | 2g x2 à 48 heures d'intervalle | oui systématiquement (même posologie) entre 24 et 30 SA | placebo | entre 24 et 30 SA | en double aveugle, stratifiée par centre | 13 (2,1%) | augmentation du risque de prématurité dans le groupe traité 19% contre 10,7%; RR 1,8; IC95% [1,2-2,7]; p=0,004 |
| 2001, AIOG (uniquement résumé disponible) | USA | Porter | présence de VB | NP | NP | 6,00% | NP | 12-28 SA | NP | NP | 186 | 104 dans le groupe une appli/jour; 82 dans le groupe 2 appli/jour; pas de différence entre les 2 groupes (selon l'âge gestationnel à l'inclusion légèrement plus avancé dans le groupe 1 appli/jour) | Réduction de la prématurité | critère d'Amiels, Nugent et Spiegel et al. | métronidazole | vaginale | 1 application par jour pendant 5 jours | a priori non | NP | NP | NP | NP | pas de différence significative entre les 2 groupes dans la réduction de la prématurité et le traitement de la VB |
| 2002, SAMU | Afrique du Sud | Odeendaal | Nullipares ; multipares avec antécédent de fausse couche au 2ème trimestre ou de travail prématuré; atteintes de VB ou non. | oui | 2 groupes: un groupe de nullipares à bas risque; un groupe de multipares à haut risque car ATCD de prématurité < 37SA = 100%. | dans le groupe à bas risque: 1,6 % de prématurité; dans le groupe à haut risque: 24%. | NP | 15-26 SA (AG moyen 21,75 SA) | 1005 | 277/955 = 29% | 955 | 464 primipares: 314 VB et 150 VB+ dont 67 métronidazole et 83 vitamine C; 491 multipares: 364 VB et 127 VB+ dont 74 métronidazole et 53 vitamine C | Réduction de la prématurité | Critères d'Amiels + classification de Spiegel et al. | métronidazole | orale | 400mg x2/jour pendant 2 jours | oui en cas de persistance de VB au contrôle | vitamine C | 4 semaines après le traitement | En double aveugle, randomisée par ordinateur | 10 (0,1%) | pas de différence significative entre les 2 groupes pour la population à bas risque; augmentations significatives du risque de prématurité dans le groupe traité pour la population à haut risque |
| 2003, The Lancet | Grande Bretagne | Ugwumadu | Présence de VB ou de flore vaginale intermédiaire | oui | Bas risque ATCD de prématurité < 37SA = 9,3% | Moyen risque Taux de prématurité < 37SA = 15,7% | 12% | 12-22 SA (15,6 SA en moyenne) | 11189 | 12,10% | 495 | 244 dans le groupe clindamycine et 243 dans le groupe placebo | Réduction de la variable prématurité spontanée (24-37) + fausse couche tardive (13-25SA) | Score de Nugent | clindamycine | orale | 300mgx2/jour pendant 5 jours | non | placebo | non | en double aveugle, randomisée par ordinateur | 9 (1,8%) | Diminution de la prématurité et des fausses couches tardives |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----------------|-----------|--------------------------|--|---|--|--|----------------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------|---|--|---|---|--|--|---|---------------------|---|---|---|---|
| 2003, EIOG | Italie | Guaschino | Présence de VB | oui | Bas risque ATCD de prématurité <37SA ou de petit poids de naissance (<2500g) = 7,1% | Bas risque Taux de prématurité <37SA = 15,7% | 5,90% | 14-25 SA, 19.2 SA en moyenne | 1890 | 112/1890 = 5,9% | 112 | 55 dans le groupe clindamycine, 57 dans le groupe placebo, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité | Score de Nugent | clindamycine | crème 2% | 1 application/jour pendant 7 jours | non | aucun traitement | facultatif à 28-32 SA | randomisée en 1/1 avec stratification par centre | 12 (10,7%) | Prématurité 12,2% dans le groupe clindamycine et 15,7% dans le groupe non traité (p=0,78). Pas de prolongation de la grossesse ni d'augmentation du poids de naissance |
| 2003, ACOG | Grande Bretagne | Lamont | Présence de VB | NP, pas de présentation de résultat indépendant pour ce groupe en tout cas | Bas risque ATCD d'accouchement prématuré = 8% | Bas risque Taux de prématurité <37SA = 10% | NP | 13-20 SA (dont 60% avant 16SA) | NP | NP | 409 | 208 dans le groupe clindamycine et 201 dans le groupe placebo, pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Réduction de la prématurité | score de Nugent | clindamycine | crème 2% | 1 application/jour pendant 3 jours | oui, 1 application/jour pendant 7 jours en cas de persistance de VB | placebo | 3 semaines après le 3er traitement | en double aveugle, randomisée par blocs de 10 à l'ordinateur | 0 | Réduction de la prématurité (et donc du nombre d'admission en soins intensifs néonataux) |
| 2004, BMJ | Vienne | Kiss | Femmes enceintes | oui | Bas risque ATCD de prématurité <37SA = 3,3% | Bas risque Taux de prématurité <37SA = 5,3% | 5,3% (on ne parle que de prématurité spontanée dans cette étude) | 15-19SA+6 jours (AG moyen 17 SA) | 4155 | 8,50% | 4155 | 2058 dans le groupe intervention; 2097 dans le groupe contrôle | Réduction de la prématurité spontanée < 37 SA | score de Nugent et recherche de Candida et trichomonas vaginaux | connaissance des résultats du frottis vaginal et traitement en fonction du résultat | selon le résultat du frottis (si VB clindamycine crème pds 6 jours, nombre d'applications non précisé) | oui en cas de persistance de la pathologie au contrôle | absence de prise de connaissance des résultats du frottis, donc pas de traitement | entre 24 et 27-6 SA | randomisation à l'ordinateur | 274 exclues (6,2%), dont 140 perdues de vue (3,2%), avant analyse | Réduction de la prématurité spontanée de 3,0% (61/2058) contre 5,3% (112/2097) et des petits poids de naissance | |
| 2006, BJOG | Suède | Larsson | présence de VB | oui | Bas risque ATCD de prématurité <37 SA = 5,1% | Bas risque taux de prématurité <37SA = 6,1% | 6,1% (on ne parle que de prématurité spontanée dans cette étude) | 10-14 SA (AG moyen NP) | 9025 | 819/ 8791 = 9,31% | 819 | 408 dans le groupe clindamycine (dont 55 non traités mais analysés); 411 dans le groupe contrôle; pas de différence significative entre les 2 groupes pour les données démographiques | Fausse couche tardive et prématurité spontanée < 37 SA | Score de Nugent >= 6; puis critères de Hay/Ison | clindamycine | crème 2% | 1 application/jour pendant 7 jours | oui en cas de persistance de VB au contrôle | pas de traitement | entre 34-31 SA, uniquement pour les femmes du groupe clindamycine | randomisation selon la méthode de Zelen, à l'ordinateur par blocs de 10 | 0 | Pas de réduction significative de la prématurité ni des fausses couches tardives, 2,8% dans le groupe intervention contre 3,1% dans le groupe contrôle avec OR 0,90 et IC95% [0,40-2,02]. |
| année, revue | pays | auteur | type de patiente incluse | Exclusion des grossesses gémellaires | Niveau de risque : ATCD prématurité | Niveau de risque: taux de prématurité chez les témoins | Taux de prématurité SPONTANEE chez les témoins | AG à l'inclusion | Nb de patientes dépistées au départ | prévalence de la VB dans la population étudiée | nombre de patientes incluses | Répartition des groupes | Critère de jugement principal | mode de diagnostic | traitement | voie d'administration | durée et posologie d'administration | répétition éventuelle du traitement | bras contrôle | contrôles en cours de grossesse | type de randomisation | Nombre de perdues de vue | Résultats |

| Diminution de la prématurité | Observance | Effets indésirables (EI) | En quoi c'est semblable à PREMEVA | En quoi c'est différent de PREMEVA |
|---|---|--|--|--|
| non | | EI décrits: diarrhée et douleurs abdominales. BR: 58 (3%) dans le groupe clinda contre 12 (1,3%; p 0,003) dans le groupe placebo. HR: pas de différence significative. | | |
| non, mais aucune donnée rapportée | 76% dans le groupe amoxicilline et 72% dans le groupe placebo ont pris correctement le traitement (NS) | 17 femmes dans chaque groupe parmi: nausée, vomissement, diarrhée, rash cutané, malaise, réaction vagale, démangeaisons vaginales | Traitement par voie orale | Pas le même critère principal |
| oui | NP | NP | Traitement par voie orale | Uniquement des patientes à HR ++, métronidazole utilisé |
| oui | 65 % ou 72 % selon le groupe traitement ou placebo pour le premier traitement, puis 70 % ou 75 % selon le groupe traitement ou placebo pour le second traitement, si persistance de la VB | NP | Traitement par voie orale | Patientes à HR ++, tardif 22-24, VB n'est pas un critère d'inclusion, métronidazole +érythromycine |
| non | NP | 2,7% des femmes du groupe clindamycine et 1,8% dans le groupe placebo se plaignent d'irritation vulvo-vaginale | Patientes à bas risque; diagnostiqué sur score de Nugent | Clindamycine par voie vaginale; tardif 14-26SA |
| non pour les patientes à bas risque; oui pour celles à haut risque. | 81,3% dans le groupe métronidazole et 83,1% dans le groupe placebo | 6,2% dans le groupe métronidazole et 3,7% dans le groupe placebo (parmi nausée, vomissement, diarrhée, céphalée, mycosse vaginale, lombalgies) | Bas risque, score de Nugent utilisé, traitement par voie orale | Tardif 24 SA Metronidazole 2 jours 400k2 |
| non | NP | Présents pour 3,2% des patientes dans chaque groupe (NS) | Patientes à bas risque | Clindamycine par voie vaginale |
| non | 8 femmes dans le groupe placebo et 4 dans le groupe clindamycine n'ont pas pris le traitement du tout | 1 femme dans chaque groupe s'est plainte de candidose vaginale, 3 dans le groupe clindamycine d'un écoulement gênant | Utilisation du score de Nugent | Haut risque, VB seulement chez 13 % des patientes, clinda locale tardive 20 SA |
| non | complète pour 78,8% des femmes du groupe métronidazole et 81,8% des femmes du groupe placebo. | 21,6 % dans le groupe métronidazole et 9,1% dans le groupe placebo (troubles gastro-intestinaux en particulier des vomissements et mycoses vaginales) | Bas risque, score de Nugent utilisé, traitement par voie orale | Très proche PREMEVA 900 patientes/bras, diffère selon ttt métronidazole, ttt court 2 jours et tardif 20 SA |
| non | complète pour 79,7% des femmes du groupe métronidazole et 83,2% des femmes du groupe placebo | 14,1% dans le groupe métronidazole contre 6,4 dans le groupe placebo (principalement des troubles gastro-intestinaux) | Population à bas risque | Patientes non porteuses de VB (TV, métronidazole, ttt tardif 20 SA) |
| non | NP | NP | Pas assez d'information pour conclure | traitement par métronidazole vaginale; compare 1 application à 2 (et non pas à l'absence de traitement) |
| non | NP | NP | Voie orale du traitement | Les multipares sont à haut risque; les nullipares sont à moyen risque, traitées tardivement par métronidazole (10-26 SA) |
| oui | NP | 7% dans le groupe clindamycine, 3% dans le groupe placebo, p=0,1 | Même traitement, population globalement à bas risque | (Pratiquement identique à PREMEVA) Des scores de Nugent intermédiaires ont été inclus (15,7%). Début du traitement légèrement plus tardif (1 mois environ) |

| | | | | |
|------------------------------|------------|---|--|--|
| non | NP | NP | Bas risque, fréquence de VB faible (5 %) | Clindamycine vaginal, 19.2 SA à l'administration du traitement |
| oui | NP | NP | Bas risque | Clindamycine vaginal entre 13 et 20 SA |
| oui | NP | Aucun dans chaque groupe | Bas risque, fréquence de VB faible (8.5%) | Clindamycine vaginale, très peu de patientes dans l'essai si on considère la VB (n=3538.5%), dépistage à 17 SA |
| non | NP | 3 femmes ont arrêté le traitement à cause de démangeaisons vaginales persistantes | Bas risque, faible prévalence de la VB, traitement précoce 12-16 | Clindamycine vaginale, 13 % des patientes n'ont pas pris le 1 ^{er} Nugent à partir de 6 |
| Diminution de la prématurité | Observance | Effets indésirables (EI) | En quoi c'est semblable à PREMEVA | En quoi c'est différent de PREMEVA |

AUTEUR : MAREK – RINGART Laurine

Date de Soutenance : 15 Octobre 2013

Titre de la Thèse : Etat des connaissances concernant le traitement de la vaginose bactérienne avant la publication des résultats de l'étude PREMEVA.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : Vaginose bactérienne, prématurité, prévention, antibiotique, clindamycine, revue de littérature.

Résumé :

Position du problème : L'étude PREMEVA n'a pas montré d'intérêt à traiter la vaginose bactérienne par clindamycine en cours de grossesse pour prévenir la grande prématurité.

But : Afin de préparer la publication de PREMEVA, faire une analyse des essais ayant testé l'efficacité des antibiotiques en prévention de la prématurité. Comparer leurs résultats respectifs.

Matériel et méthodes : Revue des essais inclus dans deux méta-analyses récentes (Cochrane Database, Mc Donald 2011 ; Lamont, 2011) : caractéristiques de chaque essai, tableau synoptique et figures destinés à avoir une vue d'ensemble des essais réalisés.

Résultats : Seize essais réalisés entre 1991 et 2006 ont été revus. Le niveau de risque des patientes incluses dans ces essais est hétérogène, et PREMEVA fait partie de l'un des essais ayant les patientes à plus faible risque (prématurité=5.8%). Parmi les essais réalisés jusqu'ici, rien n'indique que les traitements testés seraient plus efficaces chez des patientes à plus haut risque. Huit essais concernaient la clindamycine et sept le métronidazole, sans qu'un antibiotique apparaisse plus efficace que l'autre. Les résultats négatifs de PREMEVA discréditent l'efficacité de la clindamycine. Sept essais utilisaient la voie d'administration orale, plus « logique » que la voie vaginale utilisée dans 8 essais. Selon les résultats de PREMEVA, la voie orale ne semble pas donner de meilleurs résultats que la voie vaginale. De la même manière que deux essais réalisés au premier trimestre, PREMEVA n'indique pas qu'un traitement plus précoce au cours de la grossesse serait plus efficace. Enfin, parmi les six essais qui ont évalué l'observance des patientes incluses, tous ont montré une observance satisfaisante des patientes, et deux étaient en faveur de l'efficacité du traitement antibiotique. Dans PREMEVA, l'observance des patientes était comparable à celle de ces essais antérieurs. Un défaut d'observance ne peut être invoqué pour expliquer la négativité des résultats.

Conclusion : Les résultats de PREMEVA remettent profondément en cause l'efficacité d'un traitement antibiotique pour prévenir la prématurité en cas de vaginose bactérienne. Notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence de cause autre que celle de l'échec du traitement pour expliquer ce résultat négatif. Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité mérite d'être réexaminé.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN - DEBARGE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT
Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Damien SUBTIL