



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

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité existe-t-il réellement ?  
Une méta-analyse.**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Septembre 2015 à 18h00

Au Pôle Formation

**Par Emmanuelle Couvreur-Gabert**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Truffert**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Faure**

**Monsieur le Docteur Dessein**

**Monsieur le Docteur Brabant**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Subtil**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

VB	Vaginose Bactérienne
OR	Odds Ratio
IC	Intervalle de confiance
SA	Semaine d'aménorrhée
ATCD	Antécédent
MAP	Menace d'accouchement prématuré
RPM	Rupture prématurée des membranes

## Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>6</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>9</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>13</b>
<b>TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	<b>14</b>
I. <b>TABLEAU 1 : RECAPITULATIF DES ETUDES INCLUSES (N=12)</b> .....	<b>15</b>
II. <b>TABLEAU 2 : META-REGRESSION DE L'AMPLEUR DE LA RELATION ENTRE LA VAGINOSE BACTERIENNE ET L'ACCOUCHEMENT PREMATURE &lt;37 SA, EN FONCTION DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES ETUDES (18-29)</b>	<b>16</b>
III. <b>FIGURE 1 : DIAGRAMME DES FLUX</b> .....	<b>17</b>
IV. <b>FIGURE 2 : META-ANALYSE DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE &lt; 37 SA EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'UNE VAGINOSE BACTERIENNE (18-29)</b> .....	<b>18</b>
V. <b>FIGURE 3 : META-ANALYSE (SUITE) : ANALYSE EN SOUS-GROUPES EN FONCTION DE L'ANNEE DE PARUTION DE LA PUBLICATION</b> .....	<b>19</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>20</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>24</b>
VI. <b>ANNEXE 1 : PREMIERES PAGES DES ARTICLES ORIGINAUX ET FICHES RECAPITULATIVES DES DOUZE ETUDES INCLUSES</b> .....	<b>24</b>

## RESUME

### Position du problème

Les études d'observation menées depuis 30 ans évoquent un lien entre l'existence d'une vaginose bactérienne et la survenue d'un accouchement prématuré. Ce lien est remis en cause par le fait que les traitements antibiotiques de la vaginose ne semblent pas réduire le risque de prématurité.

### But

Réexaminer le lien entre la vaginose et prématurité à partir des études d'observation réalisées jusqu'ici.

### Matériel et Méthodes

Sélection des études publiées en langue anglaise ayant spécifiquement étudié l'association entre le portage d'une vaginose bactérienne pendant la grossesse et la survenue d'un accouchement prématuré avant 37 semaines. Les odds ratios ont été recalculés. Une méta-analyse et une méta-régression ont été réalisées afin de comparer les études entre elles.

### Résultats

Parmi les 27 articles sélectionnés, 15 études ne permettaient pas d'étudier le lien entre le portage asymptomatique de VB et la prématurité. Parmi les 12 incluses, 9 retrouvaient un lien statistiquement significatif entre vaginose et prématurité avec un OR médian à 2.05. Il existait une hétérogénéité significative des études entre elles ( $i^2=85\%$ ). La méta régression indiquait que les travaux publiés après 2002 avaient tendance à trouver un lien deux fois moins fort que les études publiées après cette date (OR avant 2002 = 3.23 [1,78-5,83], après 2002 1.39 [1,07-1,78],  $p=0.009$ ).

### **Conclusion**

Le lien entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré est confirmé, mais il est bien moindre que celui qui avait été publié dans les premières études.

## INTRODUCTION

La prématurité est la première cause de mortalité et de morbidité périnatales (1). En cas de prématurité spontanée, sa cause est le plus souvent inconnue (1), même si une infection des membranes et du placenta sont fréquemment retrouvés en cas d'accouchement avant 28 SA (chorioamniotite). Depuis les années 1980, l'existence d'une vaginose bactérienne (VB) a été décrite comme étant liée à une augmentation de la prématurité, et ce lien pourrait être de nature causale, les germes de la cavité vaginale pour remonter dans le canal cervical et initier l'accouchement.

Pourtant, des essais randomisés se sont succédés jusqu'à présent qui tentent à discréditer l'intérêt d'un traitement antibiotique chez les patientes porteuses de VB(2). En France, un essai récent mené en Nord Pas de Calais va dans le même sens (Premeva).

Dans ces conditions, il nous a paru nécessaire de réexaminer le lien entre portage de vaginose bactérienne asymptomatique et grossesse à partir des études de la littérature qui l'avaient décrit antérieurement, ceci afin de connaître le nombre d'études qui avaient décrit ce lien, de recalculer les estimations de risque (odds ratios) et de repérer la possibilité éventuelle d'erreurs ou de biais d'estimation de ce risque.

## **MATERIELS ET METHODES**

Afin de sélectionner les articles en langue anglaise nécessaires à ce travail, une recherche PUBMED a été réalisée en sélectionnant les mots clés : « bacterial vaginosis » et « preterm birth » ou « preterm delivery » ou « perinatal outcome » ou l'un des mots de ces expressions. Dans un second temps, grâce aux bibliographies des différentes études et méta-analyses trouvées, nous avons réalisé une recherche manuelle. Pour être incluses, les études devaient nommer spécifiquement la vaginose et la prématurité dans leur titre, et remplir cinq conditions. 1) être une étude d'observation (les essais thérapeutiques, les méta-analyses et les revues étaient exclues) 2) étudier le lien entre vaginose et prématurité 3) avoir la survenue d'un accouchement prématuré < 37 SA comme critère de jugement principal 4) être réalisées chez des patientes qui n'étaient pas en menace d'accouchement prématuré au moment de l'étude de la flore vaginale 5) présenter des chiffres permettant de recalculer un odds ratio estimant le risque d'accouchement prématuré en présence de vaginose bactérienne.

Après lecture des papiers originaux, tous ont fait l'objet d'une analyse détaillée selon le même plan, regrouper les principales caractéristiques des études afin de pouvoir les comparer entre elles, notamment pour ce qui concerne l'origine géographique, le nombre de patientes incluses, le taux de prématurité des patientes porteuses et non porteuses de vaginose, le pourcentage de patientes porteuses de vaginose bactérienne. Pour l'étude du lien entre vaginose bactérienne et prématurité < 37 SA, les odds ratios bruts ont été vérifiés. Leur intervalle de confiance



est donné à 95%. Quand ils étaient précisés dans le papier, les odds ratios ajustés étaient ceux indiqués par les auteurs.

Les études retenues ont fait l'objet d'une méta-analyse réalisée grâce au logiciel RevMan (2). L'hétérogénéité a été évaluée à la fois par le coefficient Tau<sup>2</sup>, le coefficient i<sup>2</sup> et le test du chi<sup>2</sup> d'hétérogénéité. Une hétérogénéité était retenue comme significative si le test du chi<sup>2</sup> était < 0.05 avec un coefficient i<sup>2</sup> ≥ 50 %. L'odds ratio a été calculé après ajustement de Mantel-Haenzel. En cas d'hétérogénéité entre les études, nous avons prévu d'étudier le rôle propre de certains facteurs sur le lien entre vaginose et prématurité par méta-régression utilisant un modèle d'effets aléatoires. Les intervalles de confiance sont donnés à 95%. Le seuil de significativité était p<0.05.

## RESULTATS

Parmi 463 études étudiant la vaginose bactérienne et la prématurité référencées dans PUBMED (n=459) ou retrouvées par recherche manuelle (n=4), 436 ont été d'emblée éliminées car elles ne répondaient pas à nos critères d'inclusion dès la lecture du titre et/ou de l'abstract (Figure 1). Parmi les 27 études restantes, 15 ne correspondaient pas non plus aux critères d'inclusion après une lecture complète. Dans 3 cas le critère de jugement principal était la menace d'accouchement prématuré et non l'accouchement prématuré lui-même (3–5). Dans 6 cas, l'étude étudiait uniquement des patientes en cours de menace d'accouchement prématuré (6–11). Dans 5 cas, il s'agissait d'études dans lesquelles le nombre de patientes porteuses de vaginose bactérienne ne pouvait être connu (12–16). Enfin une étude a dû être exclue du fait qu'elle prenait seulement pour référence les patientes porteuses de flore intermédiaire (Nugent entre 4 et 6) (17). Finalement, 12 études correspondaient à nos critères d'inclusion.

Les principales données concernant ces études figurent au Tableau 1. Ces études s'étalaient entre 1992 et 2009 (18,19) : neuf ont été menées sur le continent Européen (18–25) ou Asiatique (26), trois sur le continent nord-américain, toutes aux Etats Unis (27–29). Elles comprenaient un nombre médian de patientes de 917 (extrêmes [242-12937]). Les patientes incluses dans ces études étaient généralement à bas risque, avec un taux de prématurité médian de 5.1 % (extrêmes [2.3-32.2]). Ce taux était encore plus bas si l'on considérait le groupe des femmes

sans vaginose bactérienne, avec un taux médian de 4,9 % (extrêmes [1.05-17.9]). Seulement deux études avaient un taux de prématurité supérieur à 8% (24,29), dont l'une concernait exclusivement des patientes avec antécédent d'accouchement prématuré, dont le taux atteignait 32.2 % (24). Le pourcentage médian de patientes porteuses de vaginose bactérienne était de 15.9% (extrêmes [8.4-39.3]) ; cette fréquence avait tendance à être plus élevée parmi les études américaines qu'européennes avec une médiane de 19,4% pour les études américaines et de 13,7% pour les études européennes (données non montrées). Le lien entre vaginose et prématurité était statistiquement significatif dans 9 études sur 12 (18–21,24,26–29), avec des OR très variables d'une étude à l'autre. Trois études en revanche ne retrouvaient pas d'élévation significative du risque : les études danoises de Thorsen (23) et de Svare (25), et l'étude londonienne de Oakeshott (22). L'OR médian du risque de prématurité associé à la vaginose bactérienne était de 2,085 (extrêmes [0.82-7.55]). Pour ce qui concerne les ajustements, les variables potentiellement confondantes étaient différentes selon les études et concernaient : l'âge maternel (22,27,28), le tabagisme (22–25,27,28), l'origine ethnique (27,28), les antécédents de fausse couche (24,27), les antécédents d'accouchement prématuré (24–26,28), la parité (27,28), le statut marital (27,28), le statut socio-économique (22,23,26,28) ou bien la présence d'autres bactéries (23,24,26,27). Les OR ajustés figuraient dans 7 études parmi 12, avec une valeur médiane de 1.5 (extrêmes [0.6-7.1]). En pratique, cet ajustement ne faisait jamais disparaître la signification statistique du lien entre vaginose et prématurité. Il faisait légèrement diminuer la force de la relation dans quatre études (23,26–28) et la maintenait exactement au même niveau dans les trois autres (22,24,25).

La méta-analyse du risque d'accouchement prématuré en fonction de la présence ou non d'une vaginose bactérienne est présentée en Figure 2. Il existait une hétérogénéité très significative des études entre elles ( $i^2=85\%$ ,  $p < 0.001$ ). L'OR ajusté de Mantel-Haenzel était calculé à 2.09 IC95 [1.51-2.88].

La méta-régression étudiant l'ampleur de la relation entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré est présentée au Tableau 2. Ni l'origine géographique de l'étude, ni le nombre de patientes incluses, ni le taux de prématurité dans le groupe de patientes sans vaginose, ni le taux de vaginose bactérienne n'étaient liés à une variation significative de l'OR ajusté selon Mantel-Haenzel. En revanche, les travaux publiés après 2002 avaient tendance à trouver un lien moins important que les études publiées avant cette date, avec une réduction du risque de moitié (OR=0.46 [0.25-0.83],  $p=0.009$ ). L'année de publication paraissait d'ailleurs être le principal facteur d'hétérogénéité, expliquant 44% de la variation de l'effet entre les études. La représentation graphique de la méta-analyse selon l'année de parution de la publication est présentée en Figure 3. L'odds ratio du risque de prématurité associé à la vaginose était évalué à 3.23 avant 2002 [1,78-5,83] mais seulement 1.39 après 2002 [1,07-1,78].

## **DISCUSSION**

Notre étude a retrouvé douze études d'observation permettant d'étudier le lien entre vaginose bactérienne et prématurité. Menées entre 1992 et 2009, leur méta-analyse indique qu'elles sont hétérogènes. Bien que la majorité d'entre elles trouvent un lien significatif entre vaginose et prématurité, celui-ci apparaît d'autant plus faible que les études sont plus récentes.

Alors que le nombre d'articles concernant la vaginose et la prématurité atteint plusieurs centaines, nous avons été étonnés de ne retrouver que 12 études correspondant à nos critères d'inclusion. L'une des raisons de ce nombre faible est le caractère restrictif de notre recherche. En effet, nous avons spécifiquement sélectionné les études qui indiquaient dans leur titre étudier le lien entre vaginose et prématurité, en excluant les essais et les études dans lesquelles les patientes étaient en menace d'accouchement prématuré, celles pour lesquelles la menace d'accouchement prématuré était le critère de jugement principal, enfin celles pour lesquelles le nombre de patientes porteuses de vaginose et le nombre d'accouchements prématurés ne pouvaient être connus ou déduits des résultats. Ces choix nous paraissent justifiés pour plusieurs raisons. Pour ce qui concerne les études dans lesquelles la vaginose bactérienne et la prématurité n'apparaissaient pas sous une forme ou l'autre dans le titre, il s'agissait d'études dont l'objectif était d'étudier la liaison entre des marqueurs de l'inflammation comme l'interleukine (30), la fibronectine (31) ou l'élévation du pH vaginal et un critère qui n'était pas toujours la

prématurité, mais parfois la survenue d'une menace d'accouchement prématuré (32), d'une chorioamniotite (33), ou d'une rupture prématurée des membranes (34). De plus, cette sélection de patientes ayant accepté deux tests supplémentaires – le score de Nugent et un autre test - était susceptible de modifier la force du lien étudié. De la même façon concernant les essais thérapeutiques, la sélection des patientes par leur acceptation d'être incluses dans un essai et le fait qu'une partie d'entre elles recevaient un traitement antibiotique étaient susceptibles de modifier la force du lien entre vaginose et prématurité. De manière évidente par ailleurs, les études dans lesquelles les femmes étaient en menace d'accouchement prématuré au moment de la recherche de vaginose ne permettaient pas non plus d'évaluer la force réelle du lien (6–11). Enfin, les études qui ont pris la menace d'accouchement prématuré comme critère de jugement principal (3–5) nous ont paru très critiquable puisque seulement 40% des patientes en travail prématuré accouchent réellement avant terme (35). Pour terminer, certaines études nous ont surpris par l'impossibilité totale dans laquelle nous avons été de trouver – même en essayant de les déduire – les quatre chiffres nécessaires à un calcul d'odds ratio pour estimer la force du lien étudié (12–16).

A travers la méta-analyse que nous avons réalisée, les 12 études que notre travail a sélectionné apparaissent fortement hétérogènes, avec des OR variables entre 0.82 et 7.55. Dans ces conditions, le calcul d'un OR ajusté selon Mantel-Haenzel est discutable et la recherche des facteurs à l'origine de l'hétérogénéité nécessaire. La principale source d'hétérogénéité des études apparaît être l'année de publication des études, avec un triplement du risque de prématurité d'après les études publiées avant 2002, mais une augmentation de 40% seulement pour les études publiées après 2002. Cette réduction de moitié de la force du lien avec les

années évoque fortement un biais de publication (36). Compte tenu du mode de sélection des articles scientifiques, on montre en effet que les premières études publiées ont tendance à surestimer la force des liaisons statistiques, ce qui a pu être le cas de l'association vaginose et prématurité. Le fait que 44 % de la variation de l'effet entre les études soit en rapport avec la période de publication milite en faveur de cette hypothèse.

On sait que la vaginose bactérienne est liée à l'ethnie et au statut socio-économique (37), eux même fortement liés au risque de prématurité. Parmi les papiers que nous avons étudiés, 7 études seulement ont réalisé un ajustement sur de potentiels facteurs de confusion pour étudier la relation vaginose et prématurité (22–28) et aucun des odds ratio bruts n'a été fortement modifié par ces ajustements. L'une a pris en compte ces deux facteurs simultanément dans l'ajustement, ce qui nous paraît idéal (27). Bien qu'il soit impossible d'être certain que ces ajustements soient suffisants, il s'agit d'un argument fort pour penser que la vaginose peut être - en elle-même - un facteur de risque d'accouchement prématuré, même avec une force qui apparaît amoindrie. L'augmentation du risque autour de 1.4 après 2002 amène finalement plusieurs commentaires. D'une part, la vaginose bactérienne doit dorénavant apparaître comme un facteur de risque de prématurité de faible importance, avec un odds ratio inférieur à 2 (38). D'autre part et surtout, la lutte contre la prématurité devrait explorer d'autres voies que celle de la vaginose. En effet, même si cette anomalie de la flore vaginale est répandue chez les femmes enceintes - environ 15 % des patientes dans notre compilation -, il faudrait un traitement particulièrement efficace pour espérer obtenir une diminution significative du risque de prématurité en présence d'une association statistique aussi faible. D'après la méta-analyse la plus récente concernant le traitement de la vaginose (2),

les traitements antibiotiques n'ont pas d'efficacité démontrée pour diminuer la prématurité chez les femmes porteuses de vaginose bactérienne.



## **CONCLUSION**

Au total, le lien entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré reste présent à l'issue de cette méta analyse, mais il semble bien moindre que celui qui avait été publié dans les premières études. Le nombre de papiers concernant la vaginose est énorme, mais la plupart citent d'autres papiers sans apporter eux-mêmes de valeur contributive, ce qui a eu pour effet de considérablement amplifier le « bruit » autour de ce facteur. La vaginose bactérienne paraît finalement d'importance modérée, voire faible. Il s'ajoute à une longue série de facteurs de risque comme le jeune âge, le tabagisme, l'ethnie, le niveau socio-économique qui sont associés à la prématurité (39–42) mais dont le rôle est modeste et mal compris.

## **TABLEAUX ET FIGURES**

**I. Tableau 1 : Récapitulatif des études incluses (n=12)**

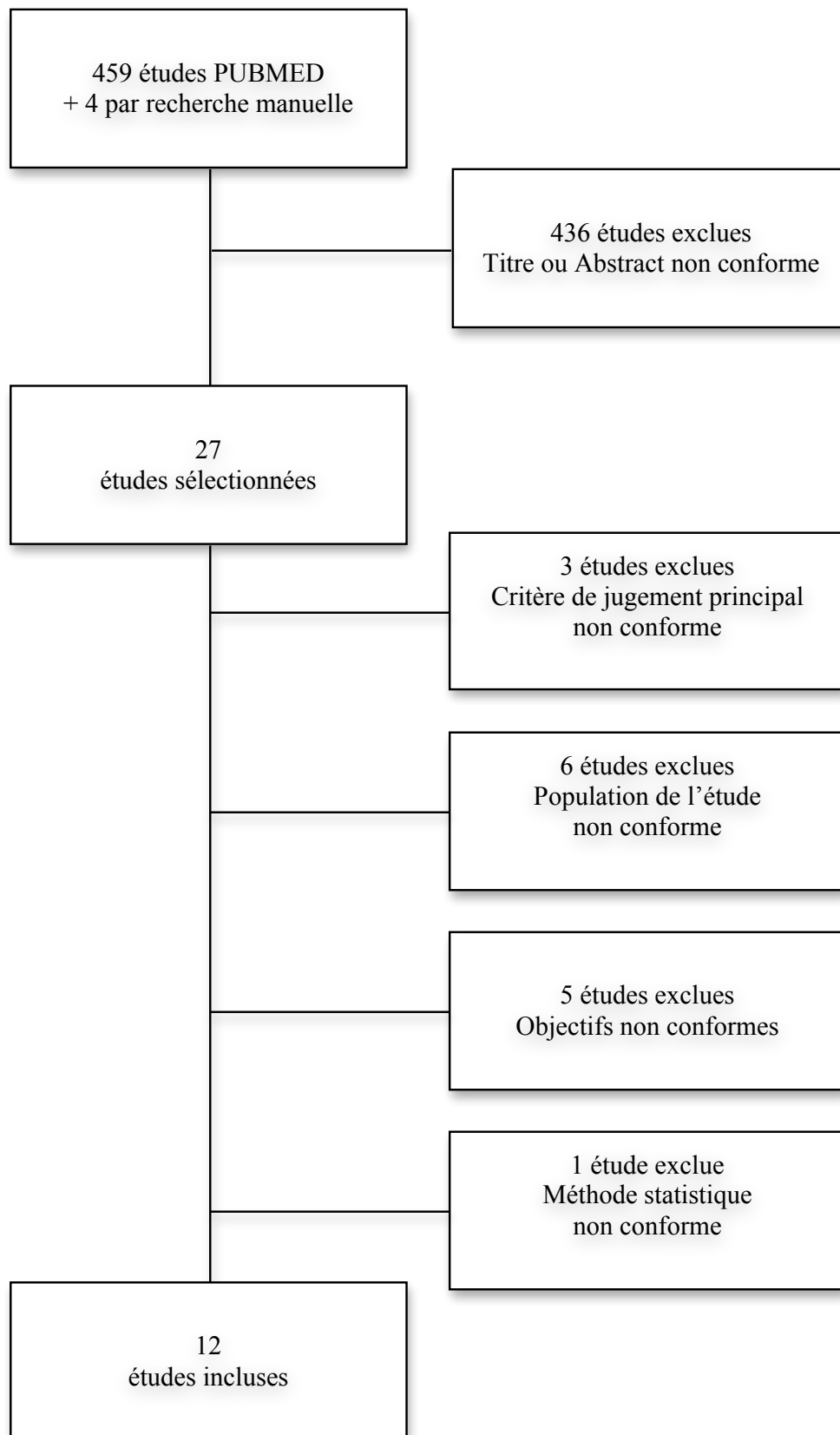
Auteur	Continent	Année	N	Vaginose (%)	Prématurité (%)	Prématurité (%) (VB+)	Prématurité (%) (VB-)	OR brut recalculés	OR ajustés
Kurki	Eurasie	1992	751	21.4	2.3	6.8	1.05	6.86 [2.5-18,85]	NA
Hay	Eurasie	1994	718	12.1	3.7	7.4	2.9	2.87 [1.24-6.60]	-
Hillier	Amérique	1995	10397	15.8	4.8	6.3	4.2	1.55 [1.20-2.01]	1.4 [1.1-1.8]
Meis *	Amérique	1995	2549	19.4	3.3	5.1	2.8	1.84 [1.14-2.97]	1.7 [1.0-2.7]
Gratacos	Eurasie	1998	635	19.7	7.2	16.0	5.1	3.55 [1.91-6.59]*	NA
Purwar	Eurasie	2001	938	11.5	7.7	27.8	4.9	7.55 [4.50-12.66]*	7.1 [4.1-12.2]
Oakeshott	Eurasie	2004	897	13.2	4.9	4.5	5.15	0.88 [0.34-2.28]*	0.9 [0.3-2.6]
Klebanoff	Amérique	2005	12937	35.8	11.4	15.1	12.1	1.29 [1.17-1.44]	-
Thorsen	Eurasie	2006	2221	13.7	3.8	3.2	3.9	0.82 [0.46-1.48]	0.6 [0.2-2.1]
Guerra	Eurasie	2006	242	39.3	32.2	34.7	17.9	2.44 [1.25-4.79]	2.4 [1.2-4.8]
Svare	Eurasie	2006	3262	16.3	5.2	6.9	4.9	1.46 [1,00-2.12]	1.5 [1.0-2.1]
Donders	Eurasie	2009	759	8.4	7.0	17.2	8.2	2.33 [1.14-4.74]	NA
Médiane			917	15.9	5.1	7.2	4.9	2.085	1.5
Extrêmes			[242-12937]	[8.4-39.3]	[2.3-32.2]	[3.2-34.7]	[1.05-17.9]	[0.82 – 7.55]	[0.6-7.1]

\* Bien qu'il s'agisse d'études d'observation, les risques publiés dans ces études étaient des risques relatifs, et non des odds ratios.

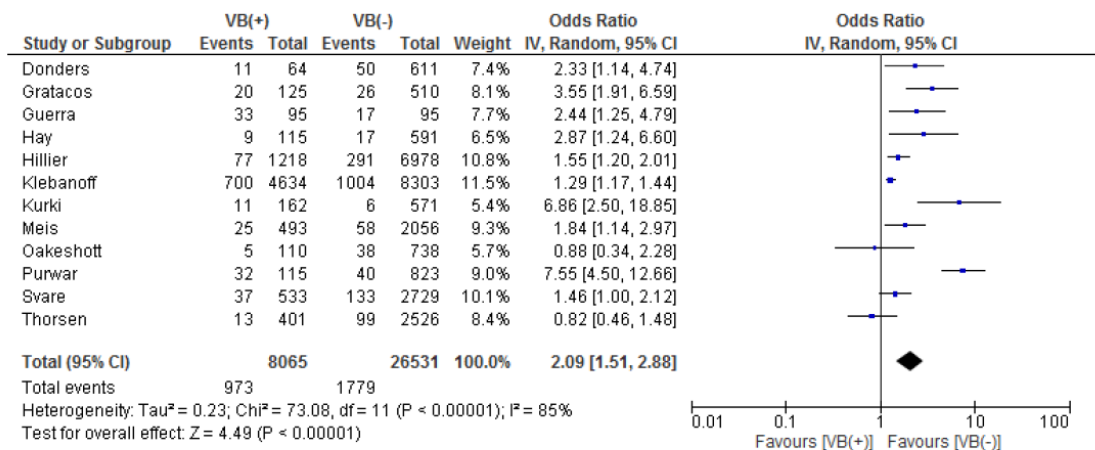
## II. Tableau 2 : Méta-régression de l'ampleur de la relation entre la vaginose bactérienne et l'accouchement prématuré <37 SA, en fonction des principales caractéristiques des études (18-29)

Variables explicatives	OR (IC à 95%)	p	Pourcentage de variation expliquée	
Origine géographique	Amérique vs. Europe	0.63 (0.30-1.32)	0.22	17%
Nombre total de patientes	>900 vs. < 900	0.67 (0.33-1.35)	0.26	14%
Taux de prématurité	≥5% vs. <5%	1.15 (0.55-2.44)	0.71	0%
Taux de vaginose	≥16% vs. <16%	1.20 (0.57-2.56)	0.63	3%
Année de publication	≥2002 vs. <2002	0.46 (0.25-0.83)	0.009	44%

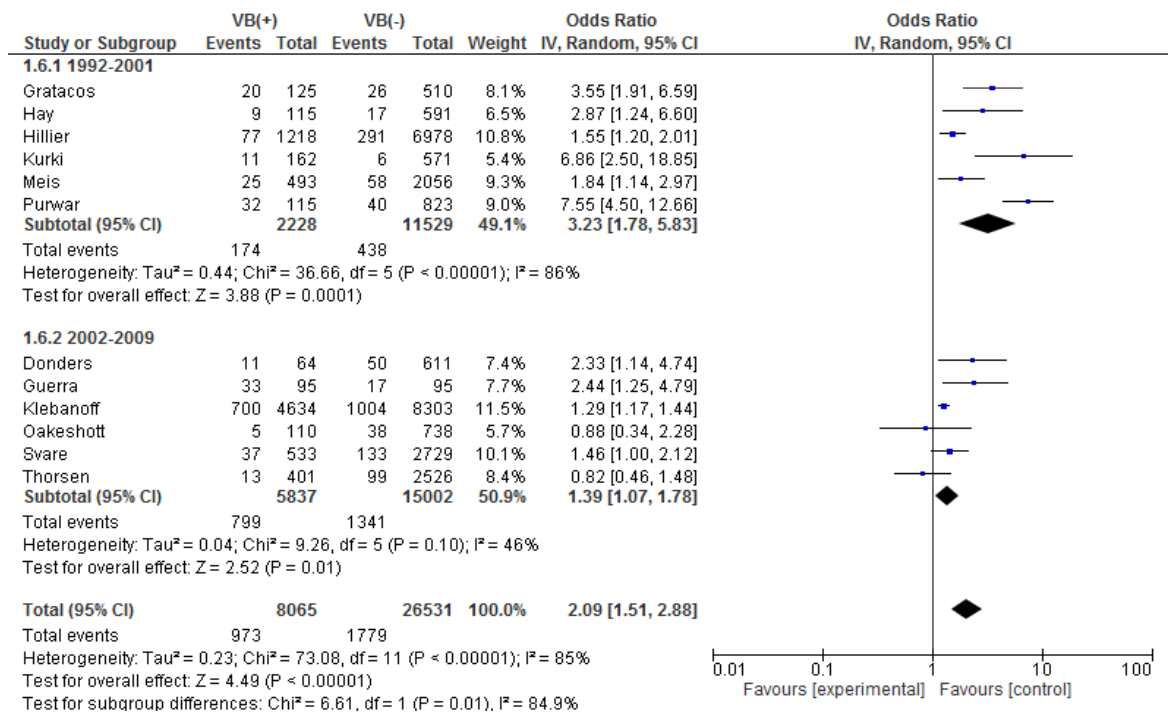
### III. Figure 1 : Diagramme des flux



### IV. Figure 2 : Méta-analyse du risque d'accouchement prématuré < 37 SA en fonction de la présence ou non d'une vaginose bactérienne (18-29)



### V. Figure 3 : Méta-analyse (suite) : analyse en sous-groupes en fonction de l'année de parution de la publication



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760–5.
2. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD000262.
3. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Dec 15;150(8):965–72.
4. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA J Am Med Assoc*. 1986 Oct 10;256(14):1899–903.
5. McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Nov;163(5 Pt 1):1465–73.
6. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 1986 Feb;67(2):229–37.
7. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1988 Jan;71(1):89–95.
8. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol*. 1994 Jan;32(1):176–86.
9. Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N, Kayem G, Papiernik E, Cabrol D, et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jun 10;108(2):146–51.
10. Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C, Randhawa VS, Saili A. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Jan;25(1):64–7.



11. Nelson DB, Hanlon A, Hassan S, Britto J, Geifman-Holtzman O, Haggerty C, et al. Preterm labor and bacterial vaginosis-associated bacteria among urban women. *J Perinat Med*. 2009;37(2):130–4.
12. Nelson DB, Hanlon A, Nachamkin I, Haggerty C, Mastrogiannis DS, Liu C, et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014 Mar;28(2):88–96.
13. Sungkar A, Purwosunu Y, Aziz MF, Pratomo H, Sutrisna B, Sekizawa A. Influence of early self-diagnosis and treatment of bacterial vaginosis on preterm birth rate. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012 Jun;117(3):264–7.
14. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, Jernigan K, Chung H, Wirth J, et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol*. 2010 Dec;87(1-2):82–9.
15. Foxman B, Wen A, Srinivasan U, Goldberg D, Marrs CF, Owen J, et al. Mycoplasma, bacterial vaginosis-associated bacteria BVAB3, race, and risk of preterm birth in a high-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;210(3):226.e1–7.
16. Bánhidly F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Rate of preterm births in pregnant women with common lower genital tract infection: a population-based study based on the clinical practice. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2009 May;22(5):410–8.
17. Krauss-Silva L, Almada-Horta A, Alves MB, Camacho KG, Moreira MEL, Braga A. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:107.
18. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 1992 Aug;80(2):173–7.
19. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Sep;116(10):1315–24.
20. 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.
21. Gratacós E, Figueras F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL, et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Jan;77(1):37–40.

22. Oakeshott P, Kerry S, Hay S, Hay P. Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2004 Feb;54(499):119–22.
23. Thorsen P, Vogel I, Olsen J, Jeune B, Westergaard JG, Jacobsson B, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: a population-based study on Danish women. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2006 Jan;19(1):1–7.
24. Guerra B, Ghi T, Quarta S, Morselli-Labate AM, Lazzarotto T, Pilu G, et al. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Oct;128(1-2):40–5.
25. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006 Dec;113(12):1419–25.
26. Purwar M, Ughade S, Bhagat B, Agarwal V, Kulkarni H. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001 Aug;27(4):175–81.
27. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Dec 28;333(26):1737–42.
28. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1231–5.
29. Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, MacPherson CA, Hauth JC, Carey JC, et al. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):470–7.
30. Wennerholm U-B, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen JJ, Sundell G, et al. Interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-8 in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 May 1;77(5):508–14.
31. Crane JM, Armson BA, Dodds L, Feinberg RF, Kennedy W, Kirkland SA. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):517–22.
32. Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, Krohn MA, Reisner DP, Eschenbach DA. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2001 Feb;97(2):211–9.
33. Clark P, Kurtzer T, Duff P. Role of bacterial vaginosis in peripartum infections.

- Infect Dis Obstet Gynecol. 1994;2(4):179–83.
34. Kilpatrick SJ, Patil R, Connell J, Nichols J, Studee L. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):1168–74; discussion 1174–5.
  35. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
  36. Kaplan RM, Irvin VL. Likelihood of Null Effects of Large NHLBI Clinical Trials Has Increased over Time. *PLoS ONE*. 2015 Aug 5;10(8):e0132382.
  37. Trabert B, Misra DP. Risk factors for bacterial vaginosis during pregnancy among African American women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):477.e1–8.
  38. Hill AB. The environment and disease: association or causation? 1965. *J R Soc Med*. 2015 Jan;108(1):32–7.
  39. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiol Camb Mass*. 2000 Jul;11(4):427–33.
  40. Martius JA, Steck T, Oehler MK, Wulf KH. Risk factors associated with preterm (<37+0 weeks) and early preterm birth (<32+0 weeks): univariate and multivariate analysis of 106 345 singleton births from the 1994 statewide perinatal survey of Bavaria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Oct;80(2):183–9.
  41. Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J Med*. 1987 Sep 17;317(12):743–8.
  42. Little M, Shah R, Vermeulen MJ, Gorman A, Dzendoletas D, Ray JG. Adverse perinatal outcomes associated with homelessness and substance use in pregnancy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2005 Sep 13;173(6):615–8.

## **ANNEXES**

### **VI. Annexe 1 : Premières pages des articles originaux et Fiches récapitulatives des douze études incluses**

# Bacterial Vaginosis in Early Pregnancy and Pregnancy Outcome

TAPIO KURKI, MD, AULIKKI SIVONEN, MD, OLLI-VEIKKO RENKONEN, MD, EEVA SAVIA, MD, AND OLAVI YLIKORKALA, MD

**Objective:** We assessed the association between bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome.

**Methods:** Vaginal swabs for bacterial culture, Gram stain, and Papanicolaou stain were taken at the first prenatal visit between 8–17 weeks' gestation in 790 healthy nulliparous women.

**Results:** Culture-proven bacterial vaginosis was detected in 169 of 790 women (21.4%), 167 (98.8%) of whom could also be identified by Gram stain. Papanicolaou smears were available from 299 women, among whom 101 had bacterial vaginosis on culture; of these 101, 78 (77.2%) could be detected by Papanicolaou stain. Of the 751 women whose clinical follow-up was completed, 42 had been treated for preterm uterine contractions (preterm labor), but only 17 delivered between 20–36 weeks' gestation (preterm birth). Premature rupture of membranes (PROM) occurred more than 6 hours before delivery in 80 cases (nine preterm and 71 term). Bacterial vaginosis in early pregnancy predicted preterm labor, preterm birth, or preterm PROM with a sensitivity of 41–67%, specificity of 79%, and negative predictive value of 96–99%, but the positive predictive value was low at 4–11%. However, bacterial vaginosis was associated with a 2.6-fold risk (95% confidence interval [CI] 1.3–4.9) for preterm labor, a 6.9-fold risk (95% CI 2.5–18.8) for preterm birth, and a 7.3-fold risk (95% CI 1.8–29.4) for preterm PROM.

**Conclusions:** Bacterial vaginosis in early pregnancy can be detected reliably by Gram stain and, in most cases, by Papanicolaou smear. Although bacterial vaginosis is associated with preterm labor, preterm birth, and preterm PROM, the clinical usefulness of its assessment is limited because of the high rate of false-positive findings. (*Obstet Gynecol* 1992;80:173–7)

Bacterial vaginosis, a polymicrobial infection with *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, and other anaerobic bacteria, especially gram-negative rods, is a common and often totally symptomless condition in both nonpregnant and pregnant women.<sup>1</sup> Its impact on the course of pregnancy is unclear; however, evidence that bacterial vaginosis is diagnosed more frequently in women with established preterm labor and/or delivery<sup>2,3</sup> or with preterm premature rupture of the membranes (PROM)<sup>3,4</sup> suggests that it may be associated with pregnancy abnormalities. A cause-and-effect relationship between bacterial vaginosis and adverse pregnancy outcome can be determined only in prospective studies in which bacterial vaginosis is diagnosed before the onset of pregnancy complications such as preterm delivery or PROM. Five such studies have been published. Three reports presented evidence that bacterial vaginosis or related microbes preceded the onset of preterm labor and/or PROM (twofold excess)<sup>4–6</sup>; in the remaining two, bacterial vaginosis<sup>7</sup> or *U. urealyticum*<sup>8</sup> seemed not to predispose women to preterm birth. Regarding the risk of prematurity, the previous study populations have been heterogeneous, including both nulliparous and parous women or women with racial and ethnic differences. In addition, different techniques have been used for diagnosing bacterial vaginosis or related bacteria, such as bacterial culture,<sup>8</sup> Gram stain,<sup>6–9</sup> gas-liquid chromatography,<sup>2,4</sup> or clinical symptoms alone.<sup>5</sup> Therefore, previous studies are difficult to compare.

We designed a prospective study of healthy nulliparous women possessing no known risk factors for prematurity. Our aims were to compare the efficacy of the Gram stain and Papanicolaou smear in detecting culture-proven bacterial vaginosis in early pregnancy and to assess the relationships between bacterial vaginosis and adverse pregnancy outcome.

**Materials and Methods**

From December 1, 1988 to December 31, 1990, 790 unselected healthy nulliparas were enrolled in this

From the II Department of Obstetrics and Gynecology, University Central Hospital of Helsinki, and the Department of Sero-Bacteriology, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

Supported by the Sigrid Juselius Foundation, the Helsinki University Research Foundation, and the Orion Corporation Research Foundation.

## BACTERIAL VAGINOSIS IN EARLY PREGNANCY AND PREGNANCY OUTCOME

## ABSTRACT :

We assessed the association between bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. Vaginal swabs for bacterial culture, Gram stain, and papanicolaou stain were taken at the first prenatal visit between 8-17 weeks' gestation in 790 healthy nulliparous women. Culture-proven bacterial vaginosis was detected in 169 of 790 women (21,4%), 167 (98,8%) of whom could also be identified by gram stain. Papanicolaou smears were available from 29 women, among whom 101 had bacterial vaginosis on culture ; of these 101, 78 (77,2%) could be detected by papanicolaou stain. Of the 751 women whose clinical follow-up was completed, 42 had been treated for preterm uterine contraction (preterm labor), but only 17 delivered between 20-36 weeks' gestation (preterm birth). Premature rupture of membranes (PROM) occurred more than 6 hours before delivery in 80 cases (nine preterm and 71 term). Bacterial vaginosis in early pregnancy predicted preterm labor, preterm birth, or preterm PROM with a sensitivity of 41-67%, specificity of 79%, and negative predictive value of 96-99%, but the positive predictive value was low at 4-11%. However, bacterial vaginosis was associated with a 2,6 fold risk IC 95% (2,5-18,8) for preterm birth, and a 7,3 fold risk IC 95% (1,8-29,4) for preterm PROM. Bacterial vaginosis in early pregnancy can be detected reliably by Gram stain and, in most cases, by papanicolaou smear. Although bacterial vaginosis is associated with preterm labor, preterm birth and preterm PROM, the clinical usefulness of its assessment is limited because of the High rate of false-positive findings.

Titre	Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome
Auteurs	Dr Tapio Kurki (gynécologue obstétricien)
Autres Auteurs	Dr Aulikki Sivonen (microbiologiste), Dr Olli-Veikko Renkonen
Publication	Obstet Gynecol. 1992 Aug; 80(2):173-7
Lieu	Hôpital universitaire d'Helsinki et dans 2 cliniques privées d'Helsinki
Méthode	Etude prospective, multicentrique, de cohorte.
Population	Femmes nullipares, en bonne santé, consultant pour leur première consultation prénatale entre 8 et 17 SA.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	Non communiqué.
Groupe contrôle	Aucun
Critères d'exclusion	antibiothérapie pendant la grossesse, fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, mort fœtale, grossesse gémellaire, pré éclampsie.
Nombre de sujets	790 femmes incluses dans l'étude, 39 en seront exclues (13 ayant eu une antibiothérapie, 13 fausses couches, 2 IVG, 2 morts fœtales, 3 grossesses gémellaires, 3 pré éclampsies et 1 stéatose hépatique aigue gravidique = <b>751 patientes</b> au total.
Méthode bactériologique	Chaque patiente bénéficie de 2 prélèvements au niveau du cul de sac vaginal postérieur avec :

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse microscopique selon la coloration de Gram, avec classification de Spiegel</li> <li>- mise en culture : germes aérobies et anaérobies (streptocoque B, listeria, neisseria, gonorrhée, gardenella vaginalis)</li> </ul> <p>Des prélèvements ont aussi été réalisés afin d'utiliser le test de Papanicolaou. (examen direct sur lame).</p>																
Analyse multi variée	NON																
Résultats																	
Taux de prématurité	<b>2,3%</b> d'accouchements prématurés (17/751) 5,3% MAP (42/751), 6,8% dans le groupe VB+ (11/162)																
Fausse couches tardives	NON DECRIT																
Fréquence de la vaginose	<b>21,4%</b> (169 / 790)																
Facteurs associés à la prématurité	Non communiqué.																
Facteurs associés à la vaginose bactérienne	Non communiqué.																
Lien entre VB et prématurité	<p><b>OR 6,9 IC95% (2,5-18,8) d'accouchement prématuré</b>, vérifié avec épi info 6 : OR 6,9 (2,3-21,2)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>11 (6,8)</td> <td>151</td> <td>162</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>6 (1,05)</td> <td>565</td> <td>571</td> </tr> <tr> <td></td> <td>17</td> <td>716</td> <td>733</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR 2,6 IC 95% (1,3- 4,9) de travail prématuré</p> <p>OR 7,3 IC95% (1,8-29,4) de rupture prématurée des membranes</p> <p><b>Sensibilité basse (41-67%) : 64,7%</b> Spécificité élevée (79%) : 78,91%</p> <p><b>VPP basse (4-11%) : 6,79%</b> VPN (96-99%) : 98,94%</p>		<37sa	>37sa		BV+	11 (6,8)	151	162	BV-	6 (1,05)	565	571		17	716	733
	<37sa	>37sa															
BV+	11 (6,8)	151	162														
BV-	6 (1,05)	565	571														
	17	716	733														
Commentaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Les prélèvements et diagnostic de VB ont lieu en début de grossesse, en dehors de tout événement à risque de prématurité.</li> <li>2) Population décrite comme similaire en ce qui concerne : l'âge, l'éducation, l'activité, la consommation de tabac et le statut marital entre celles accouchant à terme et celles accouchant &lt;37SA, cependant aucun tableaux ou chiffres pour illustrer. A noter quand même que 144</li> </ol>																

	<p>patientes incluses ont un antécédent de fausse couche.</p> <p>3) Il n'y a pas d'ajustement sur de potentiels facteurs confondants : possible biais de confusion.</p> <p>4) La VPP et la sensibilité de la vaginose sont basses dans cette étude, <b>on ne peut donc conclure que la VB est un bon indicateur du risque de prématurité au cours de la grossesse.</b></p>
Phrase de synthèse	<p>Cette étude nous montre que l'<b>absence de vaginose</b> bactérienne au cours de la grossesse est un indicateur fiable d'un <b>faible risque de prématurité.</b></p> <p>Même si la présence d'une vaginose bactérienne en début de grossesse est liée à une augmentation du risque de prématurité (OR 6,9% IC 95% (2,5-18,8)), elle apparaît comme un <b>mauvais indicateur de prématurité</b> du fait de sa <b>faible sensibilité (64,7%) et de sa faible valeur prédictive positive (6.7%)</b></p>

## RESUME :

Le but de l'étude est d'évaluer l'association entre la vaginose bactérienne au début de la grossesse et la survenue d'événements prématurés.

790 patientes en bonne santé, nullipares ont bénéficié d'un prélèvement vaginal avec cultures bactériennes, coloration de Gram, et test de Papanicolaou lors de leur première consultation prénatale entre 8 et 17 SA. Il s'agit donc d'une étude prospective, multicentrique, de cohorte réalisée du 1 Décembre 1988 au 31 Décembre 1990.

Des cultures positives pour la vaginose bactérienne ont été retrouvées chez 169 femmes sur les 790 (21,4%), 167 d'entre elles avaient des prélèvements positifs à la coloration de Gram. Le test de Papanicolaou était utilisable chez 299 patientes, parmi celles-ci : 101 avaient une culture positive à la vaginose bactérienne, parmi ces 101, 78 (77,2%) auraient pu être diagnostiquées par le test de Papanicolaou. Sur les 751 patientes dont le suivi clinique a pu être achevé, 42 (5,6%) ont été traitées pour des contractions utérines (MAP), mais seulement 17 (2,3%) ont accouché prématurément entre 20 et 36 SA. Il y a eu une rupture prématurée des membranes (plus de 6h avant l'accouchement) dans 80 cas dont 9 ont accouché prématurément et 71 à terme. La vaginose bactérienne en début de grossesse prédit : un travail prématuré, un accouchement prématuré ou une rupture prématurée des membranes, avec une sensibilité entre 41-67%, une spécificité de 79%, une valeur prédictive négative entre 96-99%, mais avec une valeur prédictive positive basse entre 4 et 11 %. Cependant la vaginose bactérienne est associée à un risque de travail prématuré : OR : 2,6 IC 95% (1,3-4,9), d'accouchement prématuré : OR : 6,9 IC 95% (2,5 – 18,8), et de rupture prématuré des membranes : OR : 7,3 IC 95%( 1,8 – 29,4).

La bactériose vaginale en début de grossesse peut être diagnostiquée de façon fiable par la coloration de Gram, et dans la plupart des cas par le test de Papanicolaou. Bien que la vaginose soit associée à un risque de MAP, d'accouchement prématuré, et de rupture prématurée des membranes, son utilité clinique est limitée de par le taux important de faux positifs.



## PAPERS

**Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage**

Phillip E Hay, Ronald F Lamont, David Taylor-Robinson, D John Morgan, Catherine Ison, Josephine Pearson

**Abstract**

**Objective**—To find out whether women with bacterial vaginosis detected early in pregnancy are at increased risk of preterm delivery.

**Design**—Prospective description cohort study.

**Setting**—Antenatal clinic in a district general hospital.

**Subjects**—783 women examined during their first antenatal clinic visit and screened for recognised risk factors for preterm delivery and the presence of bacterial vaginosis or intermediate abnormal flora detected by examination of a vaginal smear stained by Gram's method.

**Main outcome measures**—Gestational age at delivery classified as late miscarriage (16-24 weeks' gestation), preterm delivery (24-37 weeks' gestation), term delivery ( $\geq 37$  weeks' gestation).

**Results**—Multiple logistic analysis showed that there was an increased incidence of preterm delivery in women with a previous preterm delivery (9/24; odds ratio 25; 95% confidence interval 9 to 70;  $P < 0.001$ ) and bacterial vaginosis (9/115; 2.8; 1.1 to 7.4;  $P = 0.04$ ). A further logistic analysis of data from women recruited before 16 weeks' gestation showed that preterm deliveries or late miscarriages occurred more often in women with bacterial vaginosis (12/77; 5.5; 2.3 to 13.3;  $P < 0.001$ ).

**Conclusions**—Late miscarriage and preterm delivery are associated with the presence of bacterial vaginosis in early pregnancy. This is independent of recognised risk factors such as previous preterm delivery.

**Introduction**

Preterm delivery is the most important cause of perinatal mortality and morbidity. There are many causes and it remains incompletely understood. The most powerful predictor of preterm delivery is a history of such a delivery, but this is of no use in the case of primigravidae. Scoring systems designed to identify those women at increased risk of preterm delivery by incorporating recognised risk factors have lacked sufficient specificity to be clinically useful.<sup>1</sup> Even if a group of women at risk of preterm delivery could be identified accurately there is no proof that prophylactic measures would be helpful since bed rest, cervical cerclage, and long term obstetric treatment have failed to provide any benefit.<sup>2</sup>

There is increasing evidence that ascending infection from the lower genital tract is an important cause of preterm labour.<sup>3,4</sup> Sexually transmitted infections such as syphilis, gonorrhoea, trichomoniasis, and chlamydial infections have been implicated in some, but not all, studies. More attention is being given to bacterial vaginosis, a condition in which there is an overgrowth of anaerobic and other bacteria in the

vagina with a corresponding decrease in the number of lactobacilli. In both case-control and prospective studies bacterial vaginosis has been associated with preterm deliveries. Such information may be of little value when a woman presents in preterm labour since by this time there may already be substantive and irreversible changes in the cervix uteri which render attempts to reverse the process unacceptable or likely to fail. The detection of abnormal bacterial colonisation of the genital tract as a predictor of preterm labour may be of use,<sup>5</sup> but to be of value a screening test should be simple, inexpensive, and capable of indicating the outcome of pregnancy early in gestation. To this end we have used Gram's method of staining to detect abnormal vaginal bacterial colonisation indicative of bacterial vaginosis and have examined the prevalence of bacterial vaginosis in early pregnancy and assessed its association with adverse outcomes of pregnancy.

**Subjects and methods**

Women between nine and 24 weeks of gestation who were making their first antenatal visit to Northwick Park Hospital, Harrow, were recruited to a prospective observational study. This had been approved by the local ethics committee. The hospital is a district general hospital which serves a predominantly middle class population with a low incidence of sexually transmitted diseases. A total of 783 women were recruited but subsequently 65 were excluded from the analysis. Seven were found not to be pregnant; nine had elective deliveries before 37 weeks of gestation; 11 took antibiotics after bacterial vaginosis was diagnosed; three were carrying fetuses with lethal congenital malformations; 11 were carrying twins; four underwent termination of pregnancy; and 20 were lost to follow up. In calculating the size of the population to be studied we assumed an incidence of bacterial vaginosis of 5% and an incidence of premature birth of 7% and that women with bacterial vaginosis would be 3-8 times as likely to have preterm delivery as women with normal flora.<sup>6</sup> A sample size of 1000 gives a power of 91%.

Recruitment was stopped after 783 women had been enrolled as the incidence of bacterial vaginosis was about double that assumed in the calculations of sample size.

Informed verbal consent to undergo examination was sought and then subjects completed a short questionnaire about current symptoms and previous urogenital infections. Cotton wool swabs were used through a non-lubricated vaginal speculum to sample the endocervix and posterior vaginal fornix. Both swabs were rolled on glass slides and the smears fixed immediately in methyl alcohol and allowed to dry in air. Then they were stained by Gram's method and read by one investigator (PEH) within two weeks of

Division of Sexually Transmitted Diseases, Clinical Research Centre, Harrow, Middlesex HA1 3UJ  
Phillip E Hay, clinical scientific officer  
David Taylor-Robinson, professor

Department of Obstetrics and Gynaecology, Northwick Park Hospital, Harrow, Middlesex HA1 3UJ  
Ronald F Lamont, consultant  
D John Morgan, research fellow

Department of Medical Microbiology, St Mary's Hospital Medical School, London W2 1PG  
Catherine Ison, lecturer

Division of Medical Statistics, Clinical Research Centre, Harrow, Middlesex  
Josephine Pearson, statistician

Correspondence to: Mr Lamont.

BMJ 1994;308:295-8

## ABNORMAL BACTERIAL COLONIZATION OF THE GENITAL TRACT AND SUBSEQUENT PRETERM DELIVERY AND LATE MISCARRIAGE

### ABSTRACT:

To find out whether women with bacterial vaginosis detected early in pregnancy are at increased risk of preterm delivery. Design :Prospective description cohorte study. Setting : Antenatal clinic in a district général hospital. 783 women examined during thier first anténatal clinic visit and screened for recognised risk factors for preterm delivery and the présence of bacterial vaginosis or intermediate abnormal flora detected by examination of a vaginal smear stained by Gram's method. Main outcome measures, gestational age at delivery classified as late miscarriage (16-24 weeks'gestation), preterm delivery( 24-37 weeks' gestation), term delivery ( >37 weeks gestation). Multiple logistic analysis showed that there was an increased incidence of preterm delivery in women with a previous preterm delivery (9/24 ; ODD RATIO 25 ; IC 95 % 9 to 70 ;P<0,001) and bacterial vaginosis (9/115 ;odd ratio 2.8 ;IC95 1.1 to 7.4 ; P= 0,04). A further logistic analysis of data from women recruited before 16 weeks'gestation showed that preterm deliveries or late miscarriage ocured more often in women wih bacterial vaginosis (12/77 ;odd ration 5.5 IC 95 2.3 to 13.3 ; P< 0,001). Late miscarriage and preterm delivery are associated with the présence of bacterial vaginosis in early pregnancy.This is indépendant of recognised risk factors such as previous preterm delivery

Titre	Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage
Auteur	Philip Hay
Autres Auteurs	Ronald F Lamont, David Taylor-Robinson, D John Morgan, Catherine Ison, Josephine Pearson
Publication	British medical journal, vol 308 ; 295-98 (29 janvier 1994)
Lieu	Northwick Park Hospital, Harrow, UK
Méthode	Etude prospective, de cohorte, uni centrique, descriptive.
Population	Femmes enceintes entre 9 et 24 SA qui consultaient pour leur première consultation prénatale a l'hôpital d'Harrow.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	3,4% (24 /711)
Groupe contrôle	Non
Critères d'exclusion	antibiothérapie après le diagnostic de vaginose bactérienne, malformations foétales, grossesses gémellaires, interruption de grossesse, accouchement avant 37 SA recommande.
Nombre de sujets	783 patientes incluses dans l'étude, mais 65 ont été exclues en fonction des critères cites ci-dessus, <b>au total 718 patientes</b> ont poursuivi l'étude jusqu'au bout (dont 2,7% de perdus de vue).
Méthode bactériologique	Prélèvements endocervicaux et vaginaux analyses selon la méthode de coloration de Gram.  Le diagnostic de vaginose bactérienne est défini selon la classification de Spiegel :

	<p>Grade 1 : prédominance de lactobacilles  Grade 2 : réduction du nombre de lactobacille avec d'autres morphotypes  Grade 3 : peu de lactobacilles, et de nombreux gardenella vaginalis et autre morphotypes.</p>																
Analyse multivariée	<p>OUI selon une méthode de régression logistique.</p> <p>Les facteurs confondants pris en compte sont : l'âge, le tabac, l'origine ethnique, la taille, le poids, les antécédents d'IVG et d'accouchements prématurés.  Cependant seul : le grade de la flore vaginale, les antécédents d'accouchement prématuré, l'origine ethnique ont été inclus dans la régression logistique.</p>																
Résultats																	
Taux de prématurité	<b>3,7%</b> (27 / 718) dans la population globale de l'étude <b>7,4%</b> (9/122) d'accouchements entre 24 et 37SA chez les patientes BV +																
Fausse couches tardives	<b>1,7%</b> (12/718)																
Fréquence de vaginose	17% (122/718)= 35 grade II et 87 grade III <b>12,1%</b> (87/718) si grade III																
Facteurs associés à la prématurité	<p>Antécédents d'accouchement prématuré chez les patientes enregistrées <b>avant 24 SA : OR 24,8 IC 95% (8,8-69,9).</b></p> <p>Antécédents d'accouchements prématurés chez les patientes enregistrées <b>avant 16SA : OR 13,1 IC 95% (4,0-42,6)</b></p>																
Facteurs associés à la VB	Non communiqué.																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p>L'Odd ratio d'accouchement prématuré à partir de 24 SA chez les patientes présentant une vaginose bactérienne à <b>moins de 24 SA (n=706) est de : 2,8 IC 95% (1,1-7,4),</b> vérifié avec épi info 6 : OR 2,87 (1,15-7,02</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt; 37SA</th> <th>&gt;37 SA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>9 (7,8)</td> <td>106</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>BV -</td> <td>17 (2,9)</td> <td>574</td> <td>591</td> </tr> <tr> <td></td> <td>26</td> <td>680</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 34,6%</b>  <b>Spécificité : 84,4%</b>  <b>VPP : 7,8%</b>  <b>VPN : 97,1%</b></p>		< 37SA	>37 SA		BV+	9 (7,8)	106	115	BV -	17 (2,9)	574	591		26	680	
	< 37SA	>37 SA															
BV+	9 (7,8)	106	115														
BV -	17 (2,9)	574	591														
	26	680															

	<p>Et chez les patientes diagnostiquées <b>a moins de 16SA (n=467)</b>, l'odds ratio d'accouchement prématuré et de fausse couche tardive a partir de 16 SA est de : <b>5,5 IC 95% (2,3 -13,3)</b>, vérifié avec épi info 6 : OR 5,35 (2,17-13,17)</p> <table border="1" data-bbox="592 472 1401 618"> <thead> <tr> <th></th> <th>24-37SA</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>12 (15,6)</td> <td>65</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>13 (3,33)</td> <td>377</td> <td>390</td> </tr> <tr> <td></td> <td>25</td> <td>442</td> <td>467</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 48%</b>  <b>Spécificité : 85,3%</b>  <b>VPP : 15,6%</b>  <b>VPN : 96%</b></p>		24-37SA	>37sa		BV+	12 (15,6)	65	77	BV-	13 (3,33)	377	390		25	442	467
	24-37SA	>37sa															
BV+	12 (15,6)	65	77														
BV-	13 (3,33)	377	390														
	25	442	467														
Commentaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etude réalisée dans une population à faible risque (risque prématurité 27/718 = 3.7%)</li> <li>2. Analyse statistique pas très claire car la régression logistique n'apparaît pas clairement dans les tableaux ni dans les résultats. Y a-t-il réellement eu un ajustement sur les variables confondantes comme le tabac, le statut social, l'origine ethnique ? Les OR du Tableau III seraient ajustés après régression logistique, mais rien ne l'indique.</li> <li>3. Les auteurs considèrent le grade II de la classification de Spiegel comme un stade de vaginose bactérienne ce qui pourrait <b>surestimer</b> la proportion des vaginoses.</li> <li>4. L'estimation du risque de fausses couches tardives chez les patientes présentant une vaginose bactérienne avant 16SA fait partie des taux les plus élevés par rapport aux études vues jusqu'à présent.</li> <li>5. HAY est l'un des auteurs les plus importants dans le domaine de la VB. Il est à l'origine de l'essai réalisé par UGWUMADU et coll en 2003 (Lancet).</li> </ol>																
Phrase de synthèse	<p>Il s'agit de la première étude qui a mis en évidence un lien entre la présence de vaginose bactérienne et le risque de fausses couches tardives avec un OR : <b>5,5 IC 95% (2,3 -13,3)</b>.</p>																

## RESUME :

Le but de cette étude est d'évaluer si les femmes diagnostiquées précocement au cours de la grossesse pour la vaginose bactérienne sont plus à risque d'accouchement prématuré.

Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective, réalisée au Northwick Park Hospital à Harrow.

La flore vaginale de 718 femmes enceintes entre 9 et 24 SA a été étudiée par la méthode de coloration de Gram. Les patientes étaient suivies jusqu'à leur accouchement : - entre 16 et 24 SA il s'agissait d'une fausse couche tardive, entre 24 et 37 SA ; un accouchement prématuré et >37 SA : d'un accouchement à terme.

Cette étude montre un risque accru d'accouchement prématuré chez les patientes aux antécédents d'accouchement prématuré : OR 25 IC 95% (9-70) avec  $p < 0,001$ , et chez les patientes présentant une vaginose bactérienne : OR 2.8 IC 95% (1.1-7.4) avec  $p = 0,04$ . Une analyse plus approfondie a permis de montrer que la vaginose bactérienne était liée à un excès de risque d'accouchements prématurés et de fausses couches tardives chez les patientes incluses et dépistées avant 16 SA avec OR : 5.5 IC95% ( 2.3-13.3),  $p < 0,001$ .

Les fausses couches tardives et accouchements prématurés sont associés à la présence précoce de la vaginose bactérienne au cours de la grossesse ; indépendamment de la présence d'autres facteurs de risque de prématurité connus.

**ASSOCIATION BETWEEN BACTERIAL VAGINOSIS AND PRETERM DELIVERY OF A LOW-BIRTH-WEIGHT INFANT**

SHARON L. HILLIER, PH.D., ROBERT P. NUGENT, PH.D., DAVID A. ESCHENBACH, M.D.,  
MARJANE A. KROHN, PH.D., RONALD S. GIBBS, M.D., DAVID H. MARTIN, M.D., MARY FRANCES COTCH, PH.D.,  
ROBERT EDELMAN, M.D., JOSEPH G. PASTOREK II, M.D., A. VJAYA RAO, PH.D., DONALD MCNELLIS, M.D.,  
JOAN A. REGAN, M.D., J. CHRISTOPHER CAREY, M.D., AND MARK A. KLEBANOFF, M.D.,  
FOR THE VAGINAL INFECTIONS AND PREMATURITY STUDY GROUP\*

**Abstract Background.** Bacterial vaginosis is believed to be a risk factor for preterm delivery. We undertook a study of the association between bacterial vaginosis and the preterm delivery of infants with low birth weight after accounting for other known risk factors.

**Methods.** In this cohort study, we enrolled 10,397 pregnant women from seven medical centers who had no known medical risk factors for preterm delivery. At 23 to 26 weeks' gestation, bacterial vaginosis was determined to be present or absent on the basis of the vaginal pH and the results of Gram's staining. The principal outcome variable was the delivery at less than 37 weeks' gestation of an infant with a birth weight below 2500 g.

**Results.** Bacterial vaginosis was detected in 16 percent of the 10,397 women. The women with bacterial vaginosis were more likely to be unmarried, to be black, to have low incomes, and to have previously delivered low-birth-weight infants. In a multivariate analysis, the

presence of bacterial vaginosis was related to preterm delivery of a low-birth-weight infant (odds ratio, 1.4; 95 percent confidence interval, 1.1 to 1.8). Other risk factors that were significantly associated with such a delivery in this population were the previous delivery of a low-birth-weight infant (odds ratio, 6.2; 95 percent confidence interval, 4.6 to 8.4), the loss of an earlier pregnancy (odds ratio, 1.7; 1.3 to 2.2), primigravidity (odds ratio, 1.6; 1.1 to 1.9), smoking (odds ratio, 1.4; 1.1 to 1.7), and black race (odds ratio, 1.4; 1.1 to 1.7). Among women with bacterial vaginosis, the highest risk of preterm delivery of a low-birth-weight infant was found among those with both vaginal bacteroides and *Mycoplasma hominis* (odds ratio, 2.1; 95 percent confidence interval, 1.5 to 3.0).

**Conclusions.** Bacterial vaginosis was associated with the preterm delivery of low-birth-weight infants independently of other recognized risk factors. (N Engl J Med 1995; 333:1737-42.)

**P**RETERM delivery, low birth weight, and neonatal mortality are the most important problems in obstetrics. From 1970 to 1985, the incidence of low birth weight in the United States declined steadily. From 1986 to 1991, however, the incidence of premature birth of low-birth-weight infants (those born at less than 37 weeks' gestation, weighing less than 2500 g) increased from 6.8 percent to 7.1 percent.<sup>1</sup> Black race, low socioeconomic status, older maternal age, and previous preterm delivery have been consistently related to the preterm delivery of low-birth-weight infants.<sup>2</sup> In 1991, disorders related to preterm delivery and low birth weight were the primary cause of death in the United States among black infants and the third leading cause of death among white infants.<sup>3</sup>

Bacterial vaginosis is a condition in which the normal, lactobacillus-predominant vaginal flora is replaced with anaerobic bacteria, *Gardnerella vaginalis*, and *Mycoplasma hominis*.<sup>4</sup> Bacterial vaginosis has been associated with preterm delivery,<sup>5-10</sup> premature rupture of membranes,<sup>5,7</sup> infection of the chorion and amnion,<sup>11</sup> histologic chorioamnionitis,<sup>11</sup> and infection of amniotic flu-

id.<sup>12-14</sup> In other reports, the microflora associated with bacterial vaginosis, including anaerobic gram-negative rods, *G. vaginalis*, and *M. hominis*, has been linked to preterm delivery.<sup>15-17</sup>

In a multicenter study, we followed a large cohort of pregnant women from five U.S. cities and investigated a large number of risk factors and genital microorganisms for their association with the preterm delivery of low-birth-weight infants.<sup>18</sup> The purpose of the study was to evaluate the association between the incidence of such deliveries and that of bacterial vaginosis in this cohort.

**METHODS****Study Patients**

A total of 13,914 women were enrolled at seven medical centers between 1984 and 1989. Of these, 2449 were excluded because of previous enrollment in another clinical trial.<sup>18</sup> The inclusion of those women would not have altered our findings, but they were excluded both for clarity of presentation and because of the possibility that bias might have been introduced because the women enrolled in the other study had a different follow-up. An additional 509 women were excluded because information about the results of vaginal Gram's staining or pH measurement was missing, and 559 more women were excluded because data on birth outcomes were missing. A total of 10,397 women remained in the study. All questionnaires were administered and all examinations and microbiologic procedures were performed according to a standardized protocol. Samples containing unidentified organisms were used to confirm the adequacy of the testing methods employed at each center.

Women were enrolled in the study during routine prenatal visits after 23 to 26 weeks of gestation had been completed; for each woman, a medical, obstetrical, sexual, and social history was taken and cultures of the vagina and cervix were obtained. The reasons for exclusion from the study were age less than 16 years, Rh isoimmunization, use of antibiotics in the preceding two weeks, multiple gestation, cervical cerclage, prior use of tocolytic agents during the current pregnancy, hypertension requiring treatment with medication, insulin-

From the University of Washington, Seattle (S.L.H., D.A.E., M.A. Krohn); the National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Md. (R.P.N., D.M., M.A. Klebanoff); the University of Texas, San Antonio (R.G.); Louisiana State University, New Orleans (D.H.M., J.G.P.); the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Md. (M.F.C., R.E.); the Research Triangle Institute, Research Triangle Park, N.C. (A.V.R.); Columbia University, New York (J.A.R.); and the University of Oklahoma, Oklahoma City (J.C.C.). Address reprint requests to Dr. Hillier at University of Pittsburgh/Magee-Women's Hospital, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, 300 Halket St., Pittsburgh, PA 15213.

Supported by contracts (HD-3-2832 through HD-3-2836) from the National Institute of Child Health and Human Development and by a contract (AI-4-2532) from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

\*Additional investigators are listed in the Appendix.

## ASSOCIATION BETWEEN BACTERIAL VAGINOSIS AND PRETERM DELIVERY OF A LOW-BIRTH-WEIGHT INFANT

### ABSTRACT:

Bacterial vaginosis is believed to be a risk factor for preterm delivery. We undertook a study of the association between bacterial vaginosis and the preterm delivery of infants with low-birth-weight after accounting for other known risk factors. In this cohort study, we enrolled 10 397 pregnant women from seven medical centers who had no known medical risk factors for preterm delivery. At 23 to 26 weeks gestation bacterial vaginosis was determined to be present or absent on the basis of the vaginal pH and the results of Gram's staining. The principal outcome variable was the delivery at less than 37 weeks' gestation of an infant with a birth weight below 2500g. Bacterial vaginosis was detected in 16 percent of the 10397 women. The women with bacterial vaginosis were more likely to be unmarried, to be black, to have low-incomes, and to have previously delivered low-birth-weight infants. In a multivariate analysis, the presence of bacterial vaginosis was related to preterm delivery of a low-birth-weight infant ( odd ratio, 1.4 ; IC95 1.1 to 1.8). Other risk factors that were significantly associated with such a delivery in this population were the previous delivery of a low-birth-weight infant (odd ratio, 6.2 ; IC95 4.6 to 8.4), the loss of an earlier pregnancy (odd ratio, 1.7 ; IC95 1.3 to 2.2), primigravidity (odd ratio 1.6 ; IC95 1.1 to 1.9), smoking (odd ratio : 1.4 ; IC95 1.1 to 1.7) ; and black race (odd ratio 1.4 ; IC95 1.1 to 1.7). Among women with bacterial vaginosis, the highest risk of preterm delivery of a low-birth-weight infant was found among those with both vaginal bacteroides and mycoplasma hominis (odd ratio, 2.1 ; IC95 1.5 to 3.0). Bacterial vaginosis was associated with the preterm delivery of low-birth-weight infants independently of other recognized risk factors.

Titre	Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant
Auteur	Pr Sharon Hillier
Autres Auteurs	Pr Robert Nugent, Dr David Eschenbach
Publication	The new england journal of médecine, vol 333, n26, 1737-42, 1995
Lieu	7 centres médicaux aux Etats-Unis : Colombia hospital (New York), l'université du texas (San antonio), l'université de louisiane (nouvelle orlean), l'université de Washington (Seattle), l'université de l'Oklahoma (Oklahoma), Harlem hospital (new York), Tulane medical center (Nouvelle Orléans)
Méthode	Etude de cohorte, multicentrique, prospective, réalisée entre Novembre 1984 et Mars 1989 dans les centres médicaux cités ci-dessus.
Population	Il s'agit de femmes enceintes entre 23 et 26 SA, consultant dans l'un des sept centres médicaux, pour une <b>consultation prénatale de contrôle</b> .
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	Non décrit. Taux de patientes ayant un antécédent de petit poids de naissance : 17,5%
Groupe contrôle	Non
Critères d'exclusion	âge maternel < 16ans, allo immunisation, antibiothérapie dans les 15j précédents, grossesses multiples, cerclage cervical, antécédent de tocolyse pour la grossesse en cours, hypertension traitée, diabète insulinodépendant,



	corticothérapie, insuffisance rénale chronique ou pathologie cardiaque, intention d'accoucher dans un hôpital ne faisant pas parti de l'étude.
Nombres de sujets	13 914 patientes ont été incluses dans l'étude, mais <b>10 397 sont finalement restées dans l'étude</b> : - 509 (3,7%) patientes dont les résultats ont été perdus, - 2449 (17,6%) patientes incluses dans une autre étude, - 559 (4%) dont les données sur les évènements de grossesse ont été perdues.
Méthode bactériologique	Prélèvements vaginaux, cervicaux : - culture sur milieu de Sheperds A7-B agar pour mycoplasma hominis et ureaplasma urealyticum - culture sur bouillon d'enrichissement Todd-Hewitt pour streptocoque B - culture sur HBT : human blood tween pour gardenerella vaginalis - cultures sur sheep-blood-agar, HBT agar et phenylethyl agar pour les bactéries aérobic - culture sur aérobic-laked kanamycin-vancomycin pour les bactéries anaérobies - examen direct au microscope selon la coloration de gram pour trichomonas vaginalis et la vaginose bactérienne.  Le diagnostic de VB est défini par : pH >4,5 et un score de Nugent >7.
Analyse multi variée	OUI par une méthode de régression logistique.  Les facteurs confondants sont : le tabac / l'origine africaine /les antécédents de PPN / fausse couche en début de grossesse / âge maternel /primiparité / le statut marital / antibiothérapie précédente / colonisation avec C. trachomatis, N.gonorrhoe, T.vaginalis, et le strepto B
Résultats	
Taux de prématurité	<b>4,8%</b> (504 /10397) accouchements prématurés de petit poids de naissance <b>11,5%</b> (1193/10397) accouchements prématurés au total taux de prématurité chez les patientes VB positif : 6,3% (77/1218)
Fausse couche tardive	Aucunes
Fréquence de la vaginose	<b>15,8%</b> (1645/ 10397)
Facteurs associés à la prématurité	<b>L'antécédent de petit poids de naissance</b> apparaît comme un facteur de risque de prématurité : OR 6,2 IC 95% (4,6-8,4). <b>La primiparité</b> apparaît aussi comme un facteur de



	<p>risque de prématurité : OR 1,6 IC 95% (1,1-1,9)  <b>Le tabac</b> : OR 1,4 IC 95% (1,1-1,7)  <b>La race noire</b> : OR 1,4 IC 95%(1,1-1,7)  <b>Un antécédent de fausse couche tardive</b> : OR 1,7 IC 95% (1,3-2,2).</p>																
Facteurs associés à la VB	<p>L'association de la VB avec d'autres germes apparaît comme un facteur de risque plus important d'accouchement prématuré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BV+ M hominis : OR 1,6 (1,2-2,3)</li> <li>- BV+ M hominis + bacteroides : OR 2,1 (1,5-3.0)</li> <li>- BV + bacteroides : OR 1,5 (0,8-3,0)</li> </ul>																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p><b>OR 1,5 IC 95% (1,2-1,9)</b> vérifié par épi info 6: OR 1,55 (1,19-2,02)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Preterm birth</th> <th>Term birth</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV +</td> <td>77 (6.3)</td> <td>1141</td> <td>1218</td> </tr> <tr> <td>BV -</td> <td>291 (4.2)</td> <td>6687</td> <td>6978</td> </tr> <tr> <td></td> <td>368</td> <td>7828</td> <td>8196</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 20,92%</b>  <b>Spécificité : 85,42%</b>  <b>VPP : 6,32%</b>  <b>VPN : 95,82%</b></p> <p><b>Après ajustement</b>, la vaginose bactérienne apparaît alors comme un facteur de risque d'<b>accouchement prématuré avec petit poids de naissance</b> avec un OR à 1,4 avec un IC 95% (1,1-1,8).</p>		Preterm birth	Term birth		BV +	77 (6.3)	1141	1218	BV -	291 (4.2)	6687	6978		368	7828	8196
	Preterm birth	Term birth															
BV +	77 (6.3)	1141	1218														
BV -	291 (4.2)	6687	6978														
	368	7828	8196														
Commentaires	<p>1) La principale variable d'intérêt est « la survenue d'un accouchement prématuré », mais elle était finalement « la survenue d'un accouchement prématuré avec un enfant à petit poids de naissance » dans l'étude. En effet, l'âge gestationnel des patientes était basé sur la date des dernières règles, mais d'après les auteurs 10% des patientes ne se souvenaient plus de leur DDR et seulement 30% des patientes ont bénéficié d'une échographie de datation avant l'inclusion dans l'étude. En restreignant la variable d'intérêt aux petits poids de naissance nés avant 37 SA, il y a eu un double risque</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Perte de puissance pour rechercher les FDR de la prématurité car certains enfants prématurés pèsent plus de 2500 g</li> <li>b. Perte de puissance pour rechercher les FDR de la prématurité spontanée car les RCIU sont volontiers prématurés et de petit poids. Ils sont peut être « surreprésentés » par les enfants prématurés et de petit poids de l'étude.</li> </ol>																

	<p>2) Après ajustement, la VB apparaît donc comme un facteur de risque moins important que l'ATCD de petit poids de naissance (OR=6.2), la primigravité (OR=1.6) et l'ATCD de perte de grossesse (OR=1.7)</p> <p>3) Les microorganismes étudiés</p> <p><b>Presque tous les microorganismes étudiés sont associés à la VB</b> (Gardnerella, Bacteroïdes, Mycoplasma, Ureaplasma, Streptocoque B, Neisseiria, Chlamydiae, Trichomonas)</p> <p>Seuls Candida et Lactobacilles étaient plutôt liés à l'absence de VB</p> <p>La figure 1 de l'article montre cependant Qu'en l'absence de Mycoplasma et Bacteroïdes, la VB n'apparaît plus liée à un sur risque de naissance prématurée avec petit poids (OR=0.8 [0.4-1.6]. <b>Ce qui a été passé sous silence ensuite !</b></p>
Phrase de synthèse	<p>La vaginose bactérienne est associée à un risque ajusté d'accouchement prématuré ou de petit poids de naissance de 1.4 (1,1-1,8).</p> <p>Note : Un facteur associé à une maladie avec un OR à 1.4 mérite d'être considéré, notamment afin de mieux comprendre la maladie. Il y a peu de chances cependant qu'il soit <b>la cause</b> de la maladie.</p>

## RESUME :

Le but de cette étude est d'évaluer le lien entre la vaginose bactérienne (VB) et l'accouchement prématuré d'enfant de petits poids de naissance après ajustement sur des variables confondantes tel que les autres facteurs de risque de prématurité connus.

Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective, multicentrique, réalisée de Novembre 1984 à Mars 1989 dans 7 centres médicaux à travers les Etats-Unis. Le diagnostic de vaginose bactérienne était fait sur l'étude des sécrétions vaginales selon le score de Nugent. 10397 femmes enceintes de 23 à 26 SA ont été incluses lors de visites de contrôle prénatales.

Sur les 10397 patientes, 504 (4,8%) ont accouché prématurément d'un enfant avec petit poids de naissance et 1645 (16%) ont été diagnostiquées positives pour la VB. D'un point de vue démographique, environnemental et obstétrical : les femmes d'origines noires, non mariées, et avec un faible revenu présentaient un taux plus important d'accouchement prématuré parmi les patientes présentant une VB. Suite à l'analyse multivariée, la VB apparaît associée à un risque d'accouchement prématuré d'un enfant de petit poids de naissance avec un OR 1.4 IC 95 (1.1-1.8), ainsi que le fait d'avoir un antécédent d'accouchement prématuré d'un petit poids de naissance : OR 6.2 IC 95 (4.6-8.4), ainsi qu'un antécédent de fausse couche tardive : OR 1.7 IC95(1.3-2.2), la primigravité : OR 1.6 IC95( 1.1-1.19), le tabac OR :1.4 IC95( 1.1 - 1.7), et l'origine noire OR 1.4 IC (1.1-1.7).

Parmi les patientes présentant une VB, le plus important risque de prématurité avec petit poids de naissance était retrouvé chez celles chez qui la VB était associée à *bacteroides* et *mycoplasma hominis* : OR 2.1 IC 95(1.5-3.0).

La vaginose bactérienne apparaît associée à l'accouchement prématuré d'enfant de petit poids de naissance indépendamment d'autres facteurs de risque connus.

Volume 173, Number 4  
Am J Obstet Gynecol

Meis et al.

2. Spellacy WN, Gravem H, Fisch RO. The umbilical cord complications of true knots, nuchal coils, and cord around the body. *AM J OBSTET GYNECOL* 1966;94:136-42.
3. Rayburn WF, Beynen A, Brinkman DL. Umbilical cord length and intrapartum complications. *Obstet Gynecol* 1981;57:450-2.
4. Miser WF. Outcome of infants born with nuchal cords. *J Fam Pract* 1992;34:441-5.
5. Williams J, Katzman GH, Kripke SS. Neck compression by nuchal cord. *AM J OBSTET GYNECOL* 1981;140:345-6.
6. Hankins GDV, Snyder RR, Hauth JC, Gilstrap LC, Hammond T. Nuchal cords and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987;70:687-91.
7. Paul RH, Krosnick G. Fetal heart rate in excessive cord encirclement. *Obstet Gynecol* 1966;28:646-9.
8. Goldkrand JW, Speichner JP. "Mixed cord compression," fetal heart rate pattern, and its relation to abnormal cord position. *AM J OBSTET GYNECOL* 1975;122:144-50.
9. Stembera ZK, Horska S. The influence of coiling of the umbilical cord around the neck of the fetus on its metabolism and acid-base balance. *Biol Neonate* 1971;20:214-25.
10. Bruce S, Stanley LF, Bowe E, Rey H, Shamsi H. Umbilical cord complication as a cause of perinatal morbidity and mortality. *J Perinat Med* 1978;6:89-94.
11. Verdel JCM, Exalto N. Tight nuchal coiling of the umbilical cord causing fetal death. *J Clin Ultrasound* 1994;22:64-6.
12. Collins JH. Two cases of multiple umbilical cord abnormalities resulting in stillbirth: prenatal observation with ultrasonography and fetal heart rates. *AM J OBSTET GYNECOL* 1993;168:125-8.
13. Lipitz S, Seidman DS, Gale R, Stevenson DK, et al. Is fetal growth affected by cord entanglement? *J Perinat* 1993;13:385-8.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrapartum fetal heart rate monitoring: guidelines for monitoring, terminology, and instrumentation. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989; Technical Bulletin no 132.
15. Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? *AM J OBSTET GYNECOL* 1989;161:600-5.
16. Tejani NA, Mann LI, Sanghavi M, Bhakthavathsalan A, Weiss R. The association of umbilical cord complications and variable decelerations with acid-base findings. *Obstet Gynecol* 1977;49:159-62.

## The preterm prediction study: Significance of vaginal infections

Paul J. Meis, MD, Robert L. Goldenberg, MD, Brian Mercer, MD, Atef Moawad, MD, Anita Das, MS, Donald McNellis, MD, Francee Johnson, RN, BSN, Jay D. Iams, MD, Elizabeth Thom, PhD, William W. Andrews, PhD, MD, and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network

**OBJECTIVE:** Our purpose was to evaluate the association of bacterial vaginosis, trichomonas vaginitis, and monilia vaginitis with spontaneous preterm birth at <35 weeks 0 days.

**STUDY DESIGN:** A total of 2929 women at 10 centers were studied at 24 and 28 weeks' gestation by Gram stain of vaginal smear, wet mount, and 10% potassium hydroxide preparations to detect vaginal infections.

**RESULTS:** The rates of detected infection at 24 and 28 weeks, respectively, were bacterial vaginosis 23.4% and 19.4%, trichomonas 3.3% and 2.7%, and monilia 21.1% and 19.5%. The occurrence of bacterial vaginosis at 28 weeks was associated with an increased risk of spontaneous preterm birth, odds ratio 1.84 (95% confidence interval 1.15 to 2.95,  $p < 0.01$ ). Detection of *Trichomonas vaginalis* (by wet mount) or monilia (by potassium hydroxide preparation) had no significant associations with preterm birth.

**CONCLUSION:** The presence of bacterial vaginosis at 28 weeks' gestation is associated with an increased risk of spontaneous preterm birth. (*AM J OBSTET GYNECOL* 1995;173:1231-5.)

**Key words:** Bacterial vaginosis, spontaneous preterm birth, black race

Members of the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network appear at the end of the article.

Presented in part at the Fifteenth Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Atlanta, Georgia, January 23-28, 1995.

Reprint requests: Paul J. Meis, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Bowman Gray School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157.  
6/67642

Preterm birth remains the most important cause of perinatal morbidity and mortality in the United States.<sup>1</sup> Some investigators have suggested that vaginal infection, especially bacterial vaginosis, may be an important risk factor for preterm birth.<sup>2-7</sup> However, agreement does not exist regarding the significance of *Trichomonas*

1231

## THE PRETERM PREDICTION STUDY : SIGNIFICANCE OF VAGINAL INFECTIONS

### ABSTRACT :

Our purpose was to evaluate the association of bacterial vaginosis, trichomonas vaginitis, and monilia vaginitis with spontaneous preterm birth at < 35 weeks 0 days. A total of 2929 women at 10 centers were studied at 24 and 28 weeks gestation by gram stain of vaginal smear, wet mount, and 10% potassium hydroxide preparations to detect vaginal infections. The rates of detected infection at 24 and 28 weeks, respectively, were bacterial vaginosis 23,4% and 19,4%, trichomonas 3,3% and 2,7%, and monilia 21,1% and 19,5%. The occurrence of bacterial vaginosis at 28 weeks was associated with an increased risk of spontaneous preterm birth, odds ratio 1,84 IC 95% (1,15 to 2,95 ,p<0,01). Detection of trichomonas vaginalis (by wet mount) or monilia (by potassium hydroxide preparation) had no significant associations with preterm birth. The presence of bacterial vaginosis at 28 weeks' gestation is associated with an increased risk of spontaneous preterm birth.

Titre	The preterm prediction study: significance of vaginal infection
Auteur	Dr Paul J. Meis : gynécologue à la Bowman Gray School of médecine à Salem aux USA.
Autres Auteurs	Dr Robert L. Goldenberg, Dr Brian Mercer, Dr Atef Moawad, Dr Anita Das...
Publication	American Journal of obstetric and gynecology, Octobre 1995 Volume 173, numéro 4, pages 1231 – 1235
Lieu	Etude menée dans 10 centres médicaux différents aux Etats-Unis
méthode	Il s'agit d'une étude de cohorte, multicentrique, prospective, réalisée entre Octobre 1992 et Juillet 1994.
Population	Il s'agit de patientes enceintes de grossesse unique, qui bénéficient de prélèvements vaginaux vers 24SA (22 et 24 SA), puis vers 28SA (entre 26 et 29 SA).
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	16% (468/2929)
Groupe contrôle	Aucun.
Critères d'exclusion	cerclage cervical, anomalies congénitales, placenta prævia, poly hydramnios ou oligoamnios, dilatation cervicale >2cm chez les patientes nullipares et >3cm chez les patientes multipares.
Nombre de sujets	2929 patientes incluses dans l'étude, mais seulement <b>2549 ont fini l'étude</b> : 36 patientes (1,2%) ont accouché avant 28SA, 171 patientes (5,8%) se sont retirées de l'étude, et 173 (5,9%) ne sont pas revenues pour les seconds prélèvements.
Méthode bactériologique	Pour la vaginose bactérienne : <ul style="list-style-type: none"> <li>• mesure du pH vaginal</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>prélèvement du cul de sac vaginal postérieur</li> </ul> <p>Le diagnostic de vaginose bactérienne est défini par : un pH &gt;4,5 et par les critères de Nugent selon la coloration de Gram.</p> <p>Pour Trichomonas vaginalis : Recherche de trichomonas mobile au microscope sur des prélèvements vaginaux mis dans une solution saline.</p> <p>Pour Monilia : Examen microscopique de sécrétions vaginales mise au contact d'une goutte d'hydroxyde de potassium 10% avec recherche de forme de levure, de ramifications d'hyphes ou d'hyphes bourgeonnant</p>																
Analyse multivariée	<p>OUI selon une méthode régression logistique.</p> <p>Les facteurs confondants sont : l'âge, la parité, le statut marital , la race noire, le tabac, les antécédents d'accouchements prématurés, l'éducation ,faible revenu, assurance privée .</p>																
Résultats																	
Taux de prématurité	<p><b>4,34%</b> chez les patientes examinées à 24 SA (127/2929) <b>3,31%</b> à 28 SA (84/2549) 5,1% (25/493) d'accouchements prématurés chez les patientes BV + à 28SA.</p>																
Fausses couches tardives	Non communiqué.																
Fréquence de vaginose	<b>19,4%</b> (493/ 2549)																
Facteurs associés à la prématurité	Non communiqué.																
Facteurs associés à la VB	<p>Les patientes BV+ étaient plutôt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeune &lt; 20 ans : 30,5% vs 26,4% des BV-</li> <li>De race noire : 76,4% vs 57,1% chez les BV-</li> <li>Avec un antécédent d'accouchement prématuré : 16,4% vs 15,4% BV-</li> </ul>																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p><u>Sans ajustement :</u> Le diagnostic de VB à <b>28SA</b> : <b>OR 1.84 IC 95% (1.15-2.95)</b> <b>p = 0,01</b>, vérifié avec info epi6 OR 1,84 IC95 (1,11-3.04) et RR 1,80 IC95 (1,14-2,84).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;35 SA</th> <th>&gt;35 SA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VB+</td> <td>25 (5,1)</td> <td>468</td> <td>493</td> </tr> <tr> <td>VB-</td> <td>58 (2,8)</td> <td>1998</td> <td>2056</td> </tr> <tr> <td></td> <td>83</td> <td>2466</td> <td>2549</td> </tr> </tbody> </table>		<35 SA	>35 SA		VB+	25 (5,1)	468	493	VB-	58 (2,8)	1998	2056		83	2466	2549
	<35 SA	>35 SA															
VB+	25 (5,1)	468	493														
VB-	58 (2,8)	1998	2056														
	83	2466	2549														

	<p><b>Sensibilité : 30,12%</b>  <b>Spécificité : 81,01%</b>  <b>VPP : 5,14%</b>  <b>VPN : 97,14%</b></p> <p>Contrairement au diagnostic de VB à 24 SA : OR 1.38 IC 95% (0.94-2.05)</p> <p><u>Avec ajustement :</u>  OR d'accouchement prématuré si présence d'une VB à 28SA : <b>1,69 IC95 (1,04-2,74).</b></p>
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il n'y a pas d'information concernant le mode de sélection des patientes participant à l'étude.</li> <li>- Erreur dans les calculs du nombre de patientes atteintes de vaginose 846 (685 BV à 24SA + 161 BV à 28SA) au lieu de 843</li> <li>- Résultats différents d'autres études car montrent que la présence tardive (28SA) d'une vaginose bactérienne serait plus à risque d'accouchement avant 35SA avec <b>OR 2,53 IC 95% 1,32 – 4,85</b></li> </ul>
Phrase de synthèse	<p>Dans cette étude, on note l'importance du moment lors de la grossesse au cours duquel se fait l'infection par la VB, ainsi le fait d'avoir une VB à 28SA et pas à 24SA apparaît plus à risque de prématurité : <b>OR 2,53 IC 95% (1,32 – 4,85)</b>, cependant la sensibilité de la VB paraît assez faible : 30.12, et une VPP très faible.</p>

## RESUME :

Le but de cette étude est d'évaluer l'association entre la vaginose bactérienne, trichomonas vaginalis, la candidose vaginale et le risque d'accouchement prématuré à moins de 35 SA.

Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective : d'octobre 1992 à Juillet 1994, multicentrique : réalisée dans 10 centres médicaux aux Etats-Unis.

2929 patientes incluses ont été examinées à 24 SA et à 28 SA à la recherche d'infections vaginales.

Les taux d'infections vaginales à 24SA et à 28SA, sont respectivement de 23,4% et 19,4% pour la vaginose bactérienne, de 3,3% et 2,7% pour trichomonas vaginalis et de 21,1% et 19,5% pour la candidose vaginale. La présence d'une vaginose bactérienne à 28SA était associée à un risque accru d'accouchement prématuré : OR 1,84 IC 95% (1,15 et 2,95),  $p < 0,01$ . La présence de trichomonas vaginalis ou d'une candidose n'était pas associée de façon significative à un risque d'accouchement prématuré.

La présence d'une vaginose bactérienne à 28SA est associée à un risque d'accouchement spontanément prématuré avant 35SA.

## ORIGINAL ARTICLE

## Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome

EDUARD GRATACÓS<sup>1</sup>, FRANCESC FIGUERAS<sup>1</sup>, MARGARITA BARRANCO<sup>2</sup>, JORDI VILA<sup>2</sup>, VICENÇ CARARACH<sup>1</sup>, PEDRO L. ALONSO<sup>2</sup> AND ALBERT FORTUNY<sup>1</sup>

From the <sup>1</sup>Departament d'Obstetrícia i Ginecologia, <sup>2</sup>Departament de Microbiologia i Parasitologia, and the <sup>3</sup>Unitat d'Epidemiologia i Bioestadística, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Catalunya, Spain

Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77: 37-40. © Acta Obstet Gynecol Scand 1998

**Background.** Bacterial vaginosis in pregnant women is an established risk factor for premature labor, rupture of membranes, and preterm delivery, but information on its natural history during pregnancy is limited.

**Method and material.** In this study, 635 pregnant women at less than 35 weeks' gestation were screened for bacterial vaginosis.

**Results.** The prevalence of bacterial vaginosis, as assessed by Gram stain examination of vaginal smears, was 19.7% (125/635). Ninety-two women were retested 4 to 8 weeks later, and bacterial vaginosis persisted in 51.1% (47/92). The incidence of preterm delivery was significantly increased in women with bacterial vaginosis at enrolment (RR 3.1, 95% CI: 1.8-5.4). However, the risk of prematurity was similar in women with or without a persistence of bacterial vaginosis.

**Conclusion.** These results suggest that the diagnosis of bacterial vaginosis at any point during pregnancy is associated with an increased risk of perinatal complications in spite of spontaneous recovery in subsequent examinations.

**Key words:** bacterial vaginosis; prematurity; premature rupture of membranes

Submitted 24 February, 1997

Accepted 7 May, 1997

Bacterial vaginosis is a common condition of unknown etiology in which the complex balance of vaginal microflora experiences a profound alteration (1). This results in a clinical syndrome of malodorous vaginal discharge, elevated vaginal pH above 4.7, and the presence of clue cells in wet smear light microscopy examination (2). During the last decade, an important number of studies have provided evidence that women with bacterial vaginosis are at a 2- to 3-fold increased risk for

premature labor and premature rupture of membranes, and therefore for preterm delivery (3-6).

Prematurity is often associated with chorioamnionitis and infection. A substantial proportion of the organisms isolated from chorioamnion in preterm deliveries are the same as those found in the vagina of women with bacterial vaginosis (7). Some studies suggest that identification and treatment of bacterial vaginosis with oral antibiotics may reduce the risk of preterm delivery in pregnant women at high risk for prematurity (8, 9). However, one other study in a general obstetric population failed to demonstrate such an effect with the use of vaginal clindamycin (10). The rel-

This work was partially presented at the Second World Congress of Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. Abstract #P14. Marbella, 30 October-5 November, 1995.



## SPONTANEOUS RECOVERY OF BACTERIAL VAGINOSIS DURING PREGNANCY IS NOT ASSOCIATED WITH AN IMPROVED PERINATAL OUTCOMES

### ABSTRACT :

Bacterial vaginosis in pregnant women is an established risk factor for premature labor, rupture of membranes, and preterm delivery, but information on its natural history during pregnancy is limited. In this study, 65 pregnant women at less than 35 weeks' gestation were screened for bacterial vaginosis. The prevalence of bacterial vaginosis, as assessed by Gram stain examination of vaginal smears, was 19,7% (125/635). 92 women were retested 4 to 8 weeks later, and bacterial vaginosis persisted in 51,1% (47/92). The incidence of preterm delivery was significantly increased in women with bacterial vaginosis at enrolment : RR 3,1 IC 95% (1,8-5,4). However, the risk of prematurity was similar in women with or without a persistence of bacterial vaginosis. These results suggest that the diagnosis of bacterial vaginosis at any point during pregnancy is associated with an increased risk for perinatal complications in spite of spontaneous recovery in subsequent examinations

Titre	Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcomes
Auteur	Dr E.Gratacos (professeur universitaire de gynécologie obstétrique).
Autres Auteurs	Dr F.figueras, M. Barranco...
Publication	Acta Obstet Gynecol Scand 1998 ; 77 :37-40
Lieu	Hôpital universitaire de Barcelone.
Méthode	Etude unicentrique, de cohorte, prospective.
Population	Femmes enceintes, de grossesse unique, qui ont commencé leur suivi à l'hôpital de Barcelone à moins de 35 SA.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	Non communiqué.
Groupe contrôle	Aucun.
Critères d'exclusion	Fausse couche ou avortement, grossesses multiples, malformations congénitales.
Nombres de sujets	688 patientes au départ <ul style="list-style-type: none"> <li>- 32 fausses couches et/ou avortements</li> <li>- 4 grossesses multiples</li> <li>- 2 malformations congénitales</li> <li>- 15 perdues de vue</li> </ul> <b>635 patientes poursuivront l'étude.</b>
Méthode bactériologique	Chaque patiente a bénéficié d'un examen gynécologique à son inclusion avec prélèvement du cul de sac vaginal postérieur et examen direct grâce à la coloration de gram. Le diagnostic de VB est fait selon les critères de Nugent.

Analyse multivariée	NON																
Résultats																	
Taux de prématurité	<b>7,2%</b> (46/635) 16% dans le groupe BV+ (20/125)																
Fausse couches tardives	Non décrit.																
Fréquence de vaginose	<b>19,7%</b> (125/635)																
Facteurs associés à la prématurité	Non communiqué.																
Facteurs associés à la VB	Non communiqué.																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p>La présence d'une VB à l'entrée dans l'étude est à risque de</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>MAP</u> : RR 3,2 (1,8-5,7)</li> <li>- <u>RPM</u> : RR 3,3 (2,0-5,6)</li> <li>- <u>Accouchement prématuré</u> : <b>RR : 3,1 (1,8-5,4)</b>, vérifié avec épi info 6: RR 3,14 (1,8-5,44)</li> </ul> <p><b>OR = 3.6 (1.8-6.9) avec épi info</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>20 (16.0)</td> <td>105</td> <td>125</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>26 (5.1)</td> <td>484</td> <td>510</td> </tr> <tr> <td></td> <td>46</td> <td>589</td> <td>635</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 43,47%</b>  <b>Spécificité : 82,17%</b>  <b>VPP : 16%</b>  <b>VPN : 94,90%</b></p>		<37sa	>37sa		BV+	20 (16.0)	105	125	BV-	26 (5.1)	484	510		46	589	635
	<37sa	>37sa															
BV+	20 (16.0)	105	125														
BV-	26 (5.1)	484	510														
	46	589	635														
Commentaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) La population de l'étude n'est pas décrite, il n'y a aucune information sur les caractéristiques socio-économiques, ni sur les antécédents obstétricaux, ni sur l'âge gestationnel des patientes.</li> <li>2) Il n'y a aucun ajustement réalisé sur de possibles facteurs confondants (tel que : les antécédents de prématurité, le tabac, l'âge, le statut social)</li> <li>3) Les auteurs ont utilisé le risque relatif dans une étude observationnelle, ce qui nous a amenés à recalculer l'OR</li> </ol>																
Phrase de synthèse	Cette étude tend à démontrer que la vaginose bactérienne est à risque de prématurité <b>OR = 3.6 (1.8-6.9)</b> .																

## RESUME:

Le but de l'étude est d'étudier les changements concernant la vaginose bactérienne qui se produisent chez la femme enceinte (1 à 2 mois après le diagnostic initial) et d'étudier si ces changements ont une influence sur le risque de MAP, de rupture prématurée des membranes, et d'accouchement prématuré.

Dans cette étude, 635 femmes enceintes de moins de 35 SA ont été dépistées pour la vaginose bactérienne.

Il s'agit d'une étude prospective, de cohorte, uni centrique réalisée durant 12 mois à l'hôpital universitaire de Barcelone.

La prévalence de la vaginose dans cette population était de 19,7% (125 patientes sur 635), et 92 des ces patientes ont bénéficié de prélèvements 4 à 8 semaines après le dépistage, la vaginose bactérienne avait alors persisté dans 51,1% des cas (soit 47/92). L'incidence des accouchements prématurés était significativement plus élevée chez les patientes présentant une vaginose bactérienne dès le début de l'étude avec RR 3,1 IC 95% (1,8 -5,4). Cependant le risque de prématurité était identique entre les patientes présentant toujours une vaginose bactérienne 4 à 8 semaines plus tard et chez celles chez qui la vaginose a disparu.

Ces résultats suggèrent que le diagnostic de la vaginose bactérienne à n'importe quel moment de la grossesse est associé à un risque accru d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes, de MAP en dépit des guérisons spontanées ultérieures.

## Bacterial Vaginosis in Early Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcome

Manorama Purwar,<sup>1)</sup> Suresh Ughade,<sup>1)</sup> Bharti Bhagat,<sup>1)</sup> Vandana Agarwal,<sup>2)</sup> and Hemant Kulkarni<sup>3)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynaecology, Government Medical College, Nagpur, India

2) Department of Microbiology, Government Medical College, Nagpur, India

3) Clinical Epidemiology Unit, Government Medical College, Nagpur, India

### Abstract

**Objective:** To assess the prevalence of bacterial vaginosis (BV) in asymptomatic pregnant women and its association with preterm birth (PTB) and premature rupture of membranes (PROM).

**Methods:** In a cohort study 1,006 pregnant women between 16–28 weeks' gestation were screened for BV (Nugent's criteria) and for lower genital tract infection. Women were followed to confirm pregnancy outcome. Data were analyzed using STATA software. Univariate and multivariate methods were used to investigate the association between bacterial vaginosis and adverse pregnancy outcome.

**Results:** Prevalence of BV was 11.53%. Baseline characteristics were similar for both groups, 6.8% women were lost to follow-up. Incidence of PTB was higher in BV positive women compared to BV negative women ( $p = 0.001$ ). On multiple logistic regression (MLR), BV was associated with an increased risk of PTB ( $p = 0.001$ ) and PROM ( $p = 0.001$ ), other correlates being previous PTB ( $p = 0.003$ ) and the presence of enteropharyngeal organisms in vagina ( $p = 0.03$ ). BV accounted for 82.53% of the attributable risk for PTB.

**Conclusion:** Presence of BV in early pregnancy is associated with an increased risk of PTB and PROM. Multicentric interventional study is recommended.

**Key words:** bacterial vaginosis, preterm birth, premature rupture of membranes, asymptomatic

### Introduction

Preterm birth (PTB) is a major cause of perinatal mortality and morbidity worldwide and affects approximately 10% of births.<sup>1,2</sup> The etiology of PTB is multifactorial: race, low socioeconomic status, smoking, maternal age and a history of a previous preterm birth have all been identified as

important determinants of risk for preterm birth.<sup>3</sup> Recently research has been focused on the significance of overt or occult infection in the lower genital tract (LGT) as an etiological factor. To date it has not been possible to identify individual specific microorganism responsible for the initiation of preterm labor; however, reports from many investigators indicate that the common

Received: Oct. 2, 2000

Accepted: July 6, 2001

Reprint request to: Dr. Manorama Purwar, Clinical Epidemiology Unit, Government Medical College, Nagpur 440 003, M.S. India

## BACTERIAL VAGINOSIS IN EARLY PREGNANCY AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME.

### ABSTRACT:

To assess the prevalence of bacterial vaginosis (BV) in asymptomatic pregnant women and its association with preterm birth (PTB) and premature rupture of membranes (PROM). In a cohort study 1,006 pregnant women between 16-28 weeks' gestation were screened for BV (Nugent's criteria) and for lower genital tract infection. Women were followed to confirm pregnancy outcome. Data were analyzed using STATA software. Univariate and multivariate methods were used to investigate the association between bacterial vaginosis and adverse pregnancy outcome. Prevalence of BV was 11.53%. Baseline characteristics were similar for both groups, 6.8% women were lost to follow-up. Incidence of PTB was higher in BV positive women compared to BV negative women ( $p = 0.001$ ). On multiple logistic regression (MLR), BV was associated with an increased risk of PTB ( $p = 0.001$ ) and PROM ( $p = 0.001$ ), other correlates being previous PTB ( $p = 0.003$ ) and the presence of enteropharyngeal organisms in vagina ( $p = 0.03$ ). BV accounted for 82.53% of the attributable risk for PTB. Presence of BV in early pregnancy is associated with an increased risk of PTB and PROM. Multicentric interventional study is recommended.

Titre	Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome.
Auteur	Dr Purwar (service de gynécologie).
Autres Auteurs	Dr Ughade (service de gynécologie), Dr Agrawal (service de microbiologie)...
Publication	Journal of Obstetric and gynecology Research, 2001, vol 27, No 4:175-181.
Lieu	Service de Gynécologie, de l'hôpital gouvernemental de Nagpur (centre de l'Inde).
méthode	Etude prospective, de cohorte, unicentrique de Mai 1997 à Avril 1998.
Population	Patientes enceintes entre 12 et 28 SA, asymptomatiques et à bas risque.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	4,8% (48/1006)
Groupe contrôle	Aucun
Critères d'exclusion	Grossesses multiples Placenta prævia Antécédents d'infections vaginales symptomatiques Métrorragies Perte de liquide amniotique Antibiothérapie dans les 15 jours précédents Malformation utérine
Nombre de sujets	1006 patientes ont été incluses dans l'étude -68 perdues de vue <b>938 participeront à l'étude dans son ensemble.</b>
Méthode bactériologique	Prélèvements vaginaux avec : - examen direct selon la coloration de Gram et classification selon celle de Nugent

	- test à la potasse																
Analyse multivariée	OUI par une méthode de régression logistique.  Les facteurs confondants sont : le statut socio-économique, les antécédents d'accouchement prématuré, candidose, infection vaginale à germes enteropharyngés, syphilis et la vaginose bactérienne .																
Résultats																	
Taux de prématurité	<b>7,7%</b> (72/938) 27,8% (32/115) d'accouchements prématurés chez les patientes BV+.																
Fausses couches tardives	Aucune																
Fréquence de vaginose	<b>11,5%</b> (116/1006)																
Facteurs associés à la prématurité	L'analyse multivariée met en évidence d'autres facteurs de risques de prématurité indépendants de la VB : - antécédents d'accouchement prématuré : OR 2,26 IC95% (1,31-3,90) - infections vaginales à germes enteropharyngés : OR 2,88 IC95%( 1,06-7.81)																
Facteurs associés à la VB	Les patientes positives pour la BV, avaient plus d'antécédents : - d'accouchement prématuré : 10,35% (12/116) par rapport aux patientes négatives pour la BV (4,04%) - de fausses couches : 12,93% (15/15) vs 4,72% - de rupture prématurée des membranes : 3,35% (4/115) vs 0,67%																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<i>Sans ajustements</i> : <b>Accouchements prématurés chez les patientes BV + : RR 5,73 IC95% (4,63-8,29)</b> <table border="1" data-bbox="592 1397 1406 1543"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>32 (28)</td> <td>83</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>40 (4,9)</td> <td>783</td> <td>823</td> </tr> <tr> <td></td> <td>72</td> <td>866</td> <td>938</td> </tr> </tbody> </table> Vérifié grâce à épi info 6: RR 5,73 (3,75-8,73).  <b>Sensibilité: 44,44%</b> <b>Spécificité: 90,41%</b> <b>VPP: 27,82%</b> <b>VPN: 95,13%</b>  RPM: RR 6,64 IC95%( 4,99-9,99), vérifié par info épi 6. RPM < 37SA RR 11,92 IC95% (6,86-32,44), vérifié par info épi 6.		<37sa	>37sa		BV+	32 (28)	83	115	BV-	40 (4,9)	783	823		72	866	938
	<37sa	>37sa															
BV+	32 (28)	83	115														
BV-	40 (4,9)	783	823														
	72	866	938														

	<p>Après ajustements :</p> <p><b>Accouchements &lt;37SA : RR 7,08 IC 95%(4,12-12,18)</b></p> <p>RPM&lt;37SA : RR 8,11 IC 95%( 4,53-14,49)</p>
Commentaires	<p>1) L'incidence des accouchements prématurés était plus importante dans le groupe BV+ que dans le groupe BV- (27.8 vs 4.8%, OR=5.7 [3.8-8.7]). Les résultats étaient similaires après analyse multivariée. Ce lien apparaît beaucoup plus important que dans la plupart des études réalisées en Europe ou aux USA avec notamment <b>un risque de prématurité chez les patientes porteuses d'une vaginose bactérienne multiplié par 7 dans l'analyse multivariée</b> (RR : 7,08 IC95% (4,12-12,18)).</p> <p>2) Il s'agit d'une des premières études réalisée à si grande échelle en INDE. Le taux de prématurité pris en compte pour calculer la taille de l'échantillon nécessaire est similaire au taux de prématurité européen : 7%.</p>
Phrase de synthèse	Cette étude indienne montre un lien entre vaginose bactérienne et prématurité avec un RR à 7,08.

## RESUME :

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de la vaginose bactérienne (VB) chez des patientes enceintes asymptomatiques et son lien avec la prématurité : rupture prématurée des membranes et accouchements prématurés.

Il s'agit d'une étude de cohorte, comprenant 1006 patientes enceintes entre 16 et 28 SA qui ont été dépistées pour la BV et pour des infections du bas appareil génital.

La prévalence de la BV était de 11,53%. Les caractéristiques démographiques étaient similaires pour les 2 groupes, et 6,8% (68/1006) ont été perdues de vue.

L'incidence des accouchements prématurés était plus importante dans le groupe VB+/VB-. D'après l'analyse multivariée la vaginose bactérienne était associée à un risque accru d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes.

La présence d'une VB en début de grossesse est associée à un risque accru d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes, une étude multicentrique est recommandée.

## Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study

Pippa Oakeshott, Sally Kerry, Sima Hay and Phillip Hay

### SUMMARY

**Background:** Preterm birth before 37 weeks' gestation is associated with 70% of perinatal morbidity and nearly half of long-term neurological morbidity. Hospital-based studies have shown that bacterial vaginosis is associated with preterm birth.

**Aim:** To estimate the relative risk of preterm birth in women with and without bacterial vaginosis, detected by self-administered vaginal swab at <10 weeks' gestation.

**Design:** Prospective cohort study.

**Setting:** Thirty-two general practices and five family planning clinics in South London.

**Participants:** A total of 1216 women with bacterial vaginosis status established before 10 weeks' gestation, by analysis of Gram stained vaginal smears by two independent observers.

**Method:** All women who did not miscarry or have a termination of pregnancy before 16 weeks' gestation were sent a brief confidential questionnaire at 16 weeks and at term asking about pregnancy outcome. Data on non-responders were obtained by searches of hospital and general practice records and by telephone calls to patients.

**Results:** Ascertainment was 87% (937/1072). The mean age of the women was 31 years. Thirteen per cent (122/925) had bacterial vaginosis and 5% (44/897) had a spontaneous preterm birth. The relative risk (RR) of preterm birth in women with bacterial vaginosis was 0.9 (95% confidence interval [CI] = 0.4 to 2.2). However, bacterial vaginosis was associated with late miscarriage at 13–23 weeks (RR = 4.0, 95% CI = 1.3 to 12.1). Preterm birth was not associated with previous preterm birth, black ethnicity, age <20 years, low social class, single marital status, or chlamydial infection. However, it was more common in women who reported smoking in pregnancy (RR = 2.9, 95% CI = 1.5 to 5.5). Of 867 responders, 552 (64%) said that providing a vaginal swab was at least as easy as providing a urine specimen.

**Conclusions:** In this low-risk community-based cohort, bacterial vaginosis was not a strong risk factor for preterm birth.

**Keywords:** bacterial vaginosis; cohort study; community; pregnancy; premature birth; sexually transmitted disease.

P Oakeshott, MD, senior lecturer in general practice; S Kerry, MSc, senior lecturer in medical statistics; S Hay, RM, research midwife, Community Health Sciences; P Hay, FRCP, senior lecturer in genitourinary medicine, Department of Genitourinary Medicine, St George's Hospital Medical School, London.

Address for correspondence

Dr Pippa Oakeshott, Community Health Sciences, St George's Hospital Medical School, London SW17 0RE.  
E-mail: oakeshot@sghms.ac.uk

Submitted: 4 February 2003; Editor's response: 26 June 2003;  
final acceptance: 17 November 2003.

©British Journal of General Practice, 2004, 54, 119–122.

### Introduction

PRETERM birth before 37 weeks' gestation is the greatest cause of perinatal mortality and morbidity in the developed world, with the worst outcomes seen in babies born before 30 weeks.<sup>1,2</sup> It is associated with 50% of childhood neurological disability, including cerebral palsy and blindness.<sup>3</sup> Hospital-based studies have shown that preterm birth is more common in women with bacterial vaginosis.<sup>4,6</sup> Bacterial vaginosis is an imbalance of the normal vaginal flora, with an overgrowth of anaerobic bacteria, including *Gardnerella vaginalis*, and a lack of the normal lactobacillary flora.<sup>7</sup> It has been suggested that the risk of preterm birth is greater the earlier in pregnancy that bacterial vaginosis is diagnosed.<sup>1</sup> However, until recently,<sup>8</sup> treatment of asymptomatic bacterial vaginosis during pregnancy had not been shown to reduce the rate of preterm birth in low-risk women with no history of preterm birth.<sup>7,8,10</sup> The aim of this study was to estimate the relative risk (RR) of preterm birth in a community-based cohort of pregnant women with and without bacterial vaginosis, detected by self-administered vaginal swab at <10 weeks' gestation.

### Methods

Thirty-two general practices and five family planning clinics in South London were asked to recruit consecutive pregnant women presenting at <10 weeks' gestation. Women who agreed to participate were asked to provide a self-administered vaginal swab, a vaginal smear, and a first-pass urine sample, and to complete a confidential postal questionnaire at 16 weeks' gestation<sup>11</sup> and at term. The questionnaires asked about known risk factors for preterm birth: previous preterm birth, Afro-Caribbean or black African ethnic origin, age <20 years, and low socioeconomic status.<sup>2,12–14</sup> Vaginal smears were Gram stained and examined for bacterial vaginosis by two independent observers using Nugent's scoring system.<sup>9</sup> Swabs and urine specimens were tested for *Chlamydia trachomatis* by ligase chain reaction assay.<sup>15</sup> At 16 weeks' gestation general practitioners were informed of all positive results for chlamydia or bacterial vaginosis. They were advised to refer women with chlamydial infection to the local genitourinary clinic. No recommendation was made on treatment of asymptomatic bacterial vaginosis.

Ethical approval was obtained from Wandsworth, Croydon and Riverside Research Ethics Committees.

### Results

Between June 1998 and July 2000, 1216 women (mean age = 31 years, range = 16–48 years) were recruited. Data from the questionnaire at 16 weeks (published separately) showed that 121 women miscarried before 16 weeks, 22



## BACTERIAL VAGINOSIS AND PRETERM BIRTH : A PROSPECTIVE COMMUNITY-BASED COHORT STUDY.

### ABSTRACT:

Background: Preterm birth before 37 weeks' gestation is associated with 70% of perinatal morbidity and nearly half of long-term neurological morbidity. Hospital-based studies have shown that bacterial vaginosis is associated with preterm birth. Aim: To estimate the relative risk of preterm birth in women with and without bacterial vaginosis, detected by self-administered vaginal swab at <10 weeks' gestation. Design: Prospective cohort study. Setting: Thirty-two general practices and five family planning clinics in South London. Participants: A total of 1216 women with bacterial vaginosis status established before 10 weeks' gestation, by analysis of Gram stained vaginal smears by two independent observers. Method: All women who did not miscarry or have a termination of pregnancy before 16 weeks' gestation were sent a brief confidential questionnaire at 16 weeks and at term asking about pregnancy outcome. Data on non-responders were obtained by searches of hospital and general practice records and by telephone calls to patients. Results: Ascertainment was 87% (937/1072). The mean age of the women was 31 years. Thirteen per cent (122/925) had bacterial vaginosis and 5% (44/897) had a spontaneous preterm birth. The relative risk (RR) of preterm birth in women with bacterial vaginosis was 0.9 (95% confidence interval [CI] = 0.4 to 2.2). However, bacterial vaginosis was associated with late miscarriage at 13–23 weeks (RR = 4.0, 95% CI = 1.3 to 12.1). Preterm birth was not associated with previous preterm birth, black ethnicity, age <20 years, low social class, single marital status, or chlamydial infection. However, it was more common in women who reported smoking in pregnancy (RR = 2.9, 95% CI = 1.5 to 5.5). Of 867 responders, 552 (64%) said that providing a vaginal swab was at least as easy as providing a urine specimen. Conclusions: In this low-risk community-based cohort, bacterial vaginosis was not a strong risk factor for preterm birth.

Titre	Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study.
Auteur	Pr Pippa Oakeshott (Pr médecine générale à université St Georges Londres)
Autres Auteurs	Sally Kerry, Sima Hay (sage-femme), Dr Philipp Hay (consultant HIV et médecine génito-urinaire à l'université St Georges de Londres)
Publication	British Journal of General Practice, 2004, 54, 119-122
Lieu	32 cabinets médicaux et 5 planning familiaux au sud de Londres
Méthode	Etude prospective, multicentrique, de cohorte de juin 1998 à Juillet 2000.
Population	Patientes enceintes consultant à moins de 10 SA.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	5% (27 /545)
Groupe contrôle	aucun
Critères d'exclusion	Fausses couches < 13SA ; 13-15 SA ; 16-23SA Avortements Grossesses extra-utérines Grossesses gémellaires Antibiothérapie récente contre la BV Prélèvements vaginaux inexaminables ou perdus.
Nombre de sujets	1216 patientes éligibles, après les nombreuses exclusions selon les critères ci-dessus, il reste <b>un échantillon de 897</b>

	<b>patientes.</b>																
Méthode bactériologique	Auto-prélèvements vaginaux par écouvillon, frottis vaginal et une analyse du premier jet d'urine. <ul style="list-style-type: none"> <li>- les prélèvements vaginaux seront examinés selon la méthode de GRAM par 2 praticiens indépendants et classés selon la méthode de Nugent.</li> <li>- L'écouvillon et l'analyse d'urine seront analysés à la recherche de chlamydia trachomatis par PCR.</li> </ul>																
Analyse multi variée	Oui un ajustement est réalisé, sans notification de la méthode. Les facteurs confondants sont : Le tabac (pour la VB, l'âge et le statut social (pour le tabac).																
Résultats																	
Taux de prématurité	<b>5,0%</b> (44/897) 4,5% (5/110) d'accouchements prématurés chez les patientes BV+.																
Fausse couches tardives	1,67% (15/897)																
Fréquence de vaginose	<b>13% (122/925)</b>																
Facteurs associés à la prématurité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le tabac apparaît comme un facteur de risque d'accouchement prématuré avec un RR 2,9 IC95 (1,5-5,5), p &lt;0,001.</li> <li>- L'âge, une infection par CT, un antécédent d'accouchement prématuré, le fait d'être mère célibataire semble être des facteurs de risques de prématurités mais non significatifs dans l'étude avec des RR respectivement de 1,6 (0,4-6,3) ; 1,1 (0,2-7,6) ; 2,3 (0,5-9,3) ; 1,0 (0,3-3,3)</li> <li>-</li> </ul>																
Facteurs associés à la VB	Aucuns																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p>Le risque relatif d'accouchement prématuré à moins de 37 SA chez les patientes présentant une vaginose bactérienne <b>est de : 0,9 IC 95% (0,4-2,2)</b>, vérifié avec info épi 6 : OR 0,88 (0,36-2,19)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt; 37SA</th> <th>&gt;37SA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>5(4,5)</td> <td>105</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>BV int</td> <td>38 (5,15)</td> <td>700</td> <td>738</td> </tr> <tr> <td></td> <td>43</td> <td>805</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 11,6 %</b>  <b>Spécificité : 87 %</b>  <b>VPP : 4,54%</b>  <b>VPN : 95%</b></p> <p><b>Après ajustement sur le tabac : RR 0,9 IC95 (0,3-2,6)</b></p>		< 37SA	>37SA		BV+	5(4,5)	105	110	BV int	38 (5,15)	700	738		43	805	
	< 37SA	>37SA															
BV+	5(4,5)	105	110														
BV int	38 (5,15)	700	738														
	43	805															

Commentaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. L'inclusion des patientes est faite précocément, avant la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, ce qui était plutôt rare dans nos études précédentes.</li> <li>2. La méthode statistique manque complètement dans cet article, on ne sait pas quels tests ont été utilisés afin de fournir les résultats et de plus, la méthode permettant les ajustements cités dans l'article n'est pas décrite non plus.</li> <li>3. Les chiffres fournis dans l'article sont difficile à comprendre et à vérifier : L'échantillon de patientes a l'air modulable, avec dans le tableau 1 un nombre de patientes de 912 (1216 patientes éligibles – patientes exclues selon les critères d'exclusion sauf les fausses couches tardives entre 13-23sa (n=15)=912) et dans le tableau 2 : 899 (1216-patientes exclues selon les critères d'inclusion sauf les 12 prélèvements BV ininterprétables mais 10 accouchements prématurés déclenchés sont exclus = 897), pourquoi les 10 accouchements prématurés déclenchés n'ont-ils pas été pris en compte comme des critères d'exclusion dès le départ ? Tout comme le taux de vaginose, 122 VB+ est le chiffre publié, pourtant avec le tableau 1, on en compte 117.</li> </ol>
Phrase de synthèse	<p>Cette étude anglaise ne montre pas de lien entre vaginose bactérienne et accouchements prématurés &lt;37SA avec des résultats statistiques non significatifs, mais montre un lien avec un risque de fausses couches tardives (entre 13-23SA) : RR 4,0 IC95 (1,3-12,1) vérifié avec info épi 6.</p>

## RESUME :

Contexte: La prématurité avant 37 SA est associée à 70% à la morbidité périnatale et près de la moitié de la morbidité neurologique à long terme. Les études en milieu hospitalier ont montré que la vaginose bactérienne est associée à la prématurité. Objectif: estimer le risque relatif d'accouchement prématuré chez les patientes avec et sans vaginose bactérienne, diagnostiquées par auto-prélèvement vaginal à <10 SA.

Type d'étude: Étude prospective de cohorte réalisée par trente-deux médecins généralistes et cinq cliniques de planification familiale dans le sud de Londres. Participantes : Un total de 1216 femmes dont le statut vaginal pouvait être établi avant 10SA, selon la méthode de Gram par deux observateurs indépendants.

Méthode: Toutes les femmes qui n'ont pas fait de fausse couche ou d'interruption de grossesse avant 16 SA ont reçu un questionnaire confidentiel à 16 SA et à terme afin de répondre à des questions sur l'issue de la grossesse. Les données des patientes non répondeuses ont été obtenues par des recherches sur les dossiers hospitaliers, de médecine générale et par des appels téléphoniques aux patientes.

Résultats: L'âge moyen des femmes était de 31 ans. 13% (122/925) étaient porteuses de vaginose bactérienne et 5% (44/897) ont eu un accouchement prématuré spontané. Le risque relatif (RR) d'accouchement prématuré chez les femmes ayant une vaginose bactérienne était de 0,9 IC 95(0,4 -2,2). Cependant, la vaginose bactérienne est associée à la fin à un risque de fausse couche tardive entre 13 et 23 SA (RR = 4,0 IC 95(1,3-12,1)). Le risque d'accouchement prématuré n'était pas associé au fait d'avoir un antécédent d'accouchement prématuré, ni à l'origine ethnique noire, à l'âge <20 ans, au faible milieu social, ni même au fait d'être célibataire, ou encore à l'infection à chlamydia. Cependant, il était plus courant chez les femmes ayant déclaré avoir fumé pendant la grossesse (RR 2,9 IC95 (1.5-5.5)). Sur les 867 patientes ayant répondu, 552 (64%) ont dit que fournir un prélèvement vaginal était au moins aussi facile que fournir un échantillon d'urine.

Conclusions: Dans cette cohorte à faible risque, la vaginose bactérienne n'était pas un facteur de risque d'accouchement prématuré.

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192, 470–7



AMERICAN JOURNAL  
of  
OBSTETRICS  
and  
GYNECOLOGY  
www.ajog.org

## Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation?

Mark A. Klebanoff, MD, MPH,<sup>a,\*</sup> Sharon L. Hillier, PhD,<sup>b</sup> Robert P. Nugent, PhD,<sup>a</sup> Cora A. MacPherson, PhD,<sup>c</sup> John C. Hauth, MD,<sup>d</sup> J. Christopher Carey, MD,<sup>e</sup> Margaret Harper, MD, MS,<sup>f</sup> Ronald J. Wapner, MD,<sup>g</sup> Wayne Trout, MD,<sup>h</sup> Atef Moawad, MD,<sup>i</sup> Kenneth J. Leveno, MD,<sup>j</sup> Menachem Miodovnik, MD,<sup>k</sup> Baha M. Sibai, MD,<sup>l</sup> J. Peter VanDorsten, MD,<sup>m</sup> Mitchell P. Dombrowski, MD,<sup>n</sup> Mary J. O'Sullivan, MD,<sup>o</sup> Michael Varner, MD,<sup>p</sup> Oded Langer, MD,<sup>q</sup> and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network

*National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Md,<sup>a</sup> Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa,<sup>b</sup> Biostatistics Center, George Washington University, Rockville Md,<sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama, Birmingham, Ala,<sup>d</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oklahoma, Oklahoma City, Okla,<sup>e</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Wake Forest University, Winston-Salem, NC,<sup>f</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pa,<sup>g</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Ohio State University, Columbus, Ohio,<sup>h</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Chicago, Chicago, Ill,<sup>i</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Tex,<sup>j</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio,<sup>k</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Memphis, Tenn,<sup>l</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC,<sup>m</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University, Detroit, Mich,<sup>n</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami, Miami, Fla,<sup>o</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah, Salt Lake City, Utah,<sup>p</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas at San Antonio, Tex<sup>q</sup>*

Received for publication April 6, 2004; revised June 17, 2004

### KEY WORDS

Bacterial vaginosis  
Preterm birth  
Gram stain

**Objective:** It is stated commonly that the earlier in pregnancy bacterial vaginosis is diagnosed, the greater is the increase in risk of preterm birth compared with women without bacterial vaginosis. However, this contention is based on small numbers of women.

Supported by grants No. U10 HD21410, U10 HD21414, U10 HD27860, U10 HD27861, U10 HD27869, U10 HD27883, U10 HD27889, U10 HD27905, U10 HD27915, U10 HD27917, U10 HD34116, U10 HD34122, U10 HD34136, U10 HD34208, U10 HD34210, and U01 HD36801 from the National Institute of Child Health and Human Development and by grant AI 38514 from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

\* Reprint requests: Mark A. Klebanoff, MD, DESPR, NICHD, NIH, Bldg 6100, Room 7B05; Bethesda, MD 20892-7510.  
E-mail: mk90h@nih.gov

0002-9378/\$ - see front matter © 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.ajog.2004.07.017

## IS BACTERIAL VAGINOSIS A STRONGER RISK FOR PRETERM BIRTH WHEN IT IS DIAGNOSED EARLIER IN GESTATION ?

### ABSTRACT :

It is stated commonly that the earlier in pregnancy bacterial vaginosis is diagnosed, the greater is the increase in risk of preterm birth compared with women without bacterial vaginosis. However, this contention is based on small numbers of women. In this analysis of 12,937 women who were screened for bacterial vaginosis as part of a previously conducted clinical trial, the odds ratio of preterm birth (<7 weeks of gestation) for asymptomatic bacterial vaginosis-positive versus bacterial vaginosis-negative women was evaluated among women who were screened from 8 to 22 weeks of gestation. The odds ratio of preterm birth among bacterial vaginosis-positive versus bacterial vaginosis-negative women ranged from 1.1 to 1.6 and did not vary significantly according to the gestational age at which bacterial vaginosis was screened. The odds ratio for preterm birth did not vary significantly by gestational age at diagnosis when bacterial vaginosis was subdivided into Gram stain score 7 to 8 or 9 to 10. Although bacterial vaginosis was associated with an increased risk of preterm birth, the gestational age at which bacterial vaginosis was screened for and diagnosed did not influence the increase.

Titre	Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation?
Auteur	Dr Klebanoff (pédiatre à l'hôpital de Colombus dans L'Ohio au nord est des Etats-Unis).
Autres Auteurs	Dr Hillier (Pr gynécologie obstétrique à l'université de Pittsburg au nord est des Etats-Unis), Pr Nugent...
Publication	American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192,470-7.
Lieu	Multiplés centres de médecine materno fœtale à travers les Etats-Unis.
méthode	Etude de cohorte, retrospective et multicentrique. De Novembre 1995 à Février 1998 (en parallèle de l'étude Carey : « <i>Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis</i> »).
Population	Patientes enceintes dépistées pour la vaginose bactérienne et trichomonas vaginalis entre 8 et 22 SA dans le cadre de l'essai clinique de Carey.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	Non communiqué.
Groupe contrôle	Aucun.
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- symptômes cliniques de vaginose</li> <li>- Contre indication au traitement par métronidazole</li> <li>- Problèmes médicaux ou complications obstétricales pour cette grossesse.</li> <li>- Antibiothérapie dans les 14 jours précédents.</li> <li>- Consommation d'alcool</li> <li>- Suivi dans un centre hospitalier ne faisant pas parti de ceux de l'étude</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cerclage cervical</li> <li>- En MAP avant l'inclusion</li> <li>- Tocolyse</li> <li>- Mort fœtale ou malformation congénitale non viable</li> </ul>
Nombre de sujets	15 864 patientes ont été incluses. Les données de 2927 (18%) patientes ont été perdues : au total <b>12 937 patientes</b> ont participé à l'étude dans sa totalité.
Méthode bactériologique	Prélèvements vaginaux (a la jonction du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs de la paroi vaginale) <ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse microscopique selon la coloration de Gram.</li> <li>- Analyse du pH : &gt;4, 4 pour le diagnostic de vaginose bactérienne.</li> </ul>
Analyse multi variée	Oui par une méthode de régression logistique. Les variables confondantes sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge gestationnel lors du dépistage</li> <li>- score de Gram entre 7 et 8</li> <li>- score de Gram entre 9 et 10</li> </ul>
Résultats	
Taux de prématurité	<b>13,2%</b> (1704 /12937) d'accouchements < 37SA (incluant les fausses couches tardives< 23SA) <b>11,4%</b> (1441/ 12674) en excluant les fausses couches tardives. 15,1% (700/4634) d'accouchements prématurés chez les patientes VB+.
Fausses couches tardives	2% (263/12937)
Fréquence de vaginose	<b>35,8%</b> (4634/12937) dans la population de l'étude.
Facteurs associés à la prématurité	Les patientes accouchant prématurément <37sa étaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>• noires en majorité (15% vs 11% chez les blanches)</li> <li>• autant de nullipares que de multipares.</li> </ul>
Facteurs associés à la VB	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 45% des patientes noires présentent une vaginose bactérienne contre 20% chez les patientes blanches.</li> <li>- La prévalence de la vaginose bactérienne est plus faible chez les femmes qui sont dépistées plus tard dans la grossesse : 40% chez les patientes dépistées &lt; 13 SA, 41% chez les patientes dépistées entre 15 et 17 SA, 24% chez les patientes dépistées entre 21 et 23 SA.</li> </ul>

Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p><b>OR d'accouchement entre 23SA et 36SA : 1,2 IC 95% (1,1-1,4), vérifié par épi info 6 : OR 1,29 (1,16-1,44)</b></p> <table border="1" data-bbox="592 331 1401 479"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>700 (15,1)</td> <td>3934</td> <td>4634</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>1004 (12,1)</td> <td>7299</td> <td>8303</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1704</td> <td>11233</td> <td>12937</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 41,07%</b>  <b>Spécificité : 64,97%</b>  <b>VPP : 15,10%</b>  <b>VPN : 87,90%</b></p>		<37sa	>37sa		BV+	700 (15,1)	3934	4634	BV-	1004 (12,1)	7299	8303		1704	11233	12937
	<37sa	>37sa															
BV+	700 (15,1)	3934	4634														
BV-	1004 (12,1)	7299	8303														
	1704	11233	12937														
Commentaires	<p>1) étude intéressante car étude prospective et nombre de patientes élevé.</p> <p>2) Une partie des patientes porteuses de VB ont reçu du métronidazole dans le cadre d'un essai randomisé, ce qui pourrait avoir eu un impact sur le taux d'accouchement prématuré (mais l'essai ne montrait aucune différence entre métronidazole et placebo).</p>																
Phrase de synthèse	<p>Elévation significative mais discrète (x 1.2) du risque d'accouchement prématuré chez les patientes porteuses de VB entre 8 et 22 SA : OR 1,2 IC 95% (1,1-1,4).</p>																

## RESUME :

Le but de cette étude est d'évaluer si le diagnostic précoce de la vaginose bactérienne lors de la grossesse est plus à risque de prématurité qu'un diagnostic plus tardif de cette vaginose.

Il s'agit d'une étude de cohorte, multicentrique, prospective, dans laquelle 12 937 femmes ont été dépistées pour la vaginose bactérienne dans le cadre d'un essai clinique mené précédemment. L'odds ratio de la prématurité (<37 SA) en fonction de la présence ou non d'une vaginose bactérienne a été calculé parmi des patientes qui ont été incluses entre 8 et 22 SA.

L'odds ratio de naissances prématurées chez les patientes présentant une vaginose bactérienne par rapport aux femmes ne présentant pas de vaginose bactérienne variait de 1,1 à 1,6 et n'était pas lié à l'âge gestationnel auquel la vaginose bactérienne était dépistée.

Bien que la vaginose bactérienne soit associée à un risque accru d'accouchement prématuré, l'âge gestationnel au moment du diagnostic de la vaginose bactérienne n'influence pas ce risque.



## Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and small for gestational age, but not with spontaneous preterm birth: A population-based study on Danish women

POUL THORSEN<sup>1,2</sup>, IDA VOGEL<sup>2</sup>, JØRN OLSEN<sup>3</sup>, BERNARD JEUNE<sup>4</sup>,  
JES G. WESTERGAARD<sup>1</sup>, BO JACOBSSON<sup>2,5</sup>, & BIRGER R. MØLLER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Obstetrics and Gynecology, Odense University Hospital, Denmark, <sup>2</sup>NANEA at the Department of Epidemiology, Institute for Public Health, University of Aarhus, Denmark, <sup>3</sup>Department of Epidemiology, Institute for Public Health, UCLA, USA, <sup>4</sup>Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Denmark, and <sup>5</sup>Perinatal Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Sahlgrenska Academy, Gothenburg, Sweden

(Received 26 April 2005; revised 31 May 2005; accepted 17 June 2005)

### Abstract

**Objective.** To analyze the association between bacterial vaginosis (BV) in early pregnancy and preterm birth, low birth weight (LBW) and small for gestational age (SGA) in a Danish population.

**Methods.** A geographically defined population-based prospective study of Danish-speaking pregnant women over 18 years of age enrolled before week 24 and followed until delivery. BV was diagnosed by Amsel's clinical criteria at enrolment.

**Results.** At enrolment, 13.7% had BV. BV was not associated with an increased risk of spontaneous preterm birth (crude OR 0.8 (0.5–1.5)). Nulliparity was found to affect birth weight to such a degree that this variable was used for stratification. In nulliparous women BV was associated with LBW (adj. OR 4.3 (1.5–12)) and SGA (adj. OR 1.6 (0.7–3.1)) compared to nulliparous without BV. No such associations were seen for multiparous women with BV.

**Conclusions.** BV was not associated with spontaneous preterm birth, but was associated with both LBW and SGA in nulliparous women.

**Keywords:** Bacterial vaginosis, pregnancy, preterm birth, low birth weight, small for gestational age

### Introduction

Spontaneous preterm birth (PTB) remains a major unsolved problem in perinatal medicine. The etiology behind spontaneous preterm birth is complex, but data indicate that infection and inflammation are important especially in preterm birth at a very low gestational age (<30 weeks).

Bacterial vaginosis (BV) is the result of an overgrowth of anaerobic bacteria in the vagina where it either replaces or reduces the normal vaginal flora. Symptoms are abundant discharge, odors, vaginitis or itching, but 50% of the women with BV are asymptomatic. The prevalence of BV in asymptomatic pregnant women ranges from 5% in Italian women in their third trimester [1] to 52% in women from South Africa examined before 30 weeks of gestation [2]. Spontaneous preterm birth has been associated with BV in asymptomatic women in

several studies; however the diagnostic criteria for bacterial vaginosis have varied substantially in these studies. The most common criteria are based on Gram stains and constitute both Nugent (score based on the presence of Gram-positive and Gram-negative rods) [3] and Spiegel (score based on balance between *Lactobacilli* and *Gardnerella*) diagnostic methods [4]. The assessment of clinical signs (vaginal pH, clue cells, odor, thin discharge) as defined by Amsel et al. [5] was initially used to define BV. The Spiegel and Nugent diagnostic methods have been preferred in most studies due to their practical applicability.

A recent meta-analysis [6] on second trimester BV-testing on asymptomatic women showed that Gram staining (Nugent's criteria) had a likelihood ratio (LR+) of 1.6 (1.4–1.9) and Gram staining (Spiegel's criteria) had an LR+ of 2.4 (1.4–4.9) for preterm birth. This meta-analysis included two studies in the

Correspondence: Ida Vogel, North Atlantic Neuro-epidemiology Alliances (NANEA), at the Department of Epidemiology, Institute for Public Health, Vennedynt Boulevard 6, 8000 Aarhus C, Denmark. Tel: +45 89 42 23 50. Fax: +45 89 42 23 65. E-mail: iv@joc.au.dk

ISSN 1476-7058 print/ISSN 1476-4954 online © 2006 Taylor & Francis  
DOI: 10.1080/14767050500361604

**BACTERIAL VAGINOSIS IN EARLY PREGNANCY IS ASSOCIATED WITH LOW BIRTH WEIGHT AND SMALL FOR GESTATIONAL AGE, BUT NOT WITH SPONTANEOUS PRETERM BIRTH: A POPULATION-BASED STUDY ON DANISH WOMEN.**

**ABSTRACT:**

To analyze the association between bacterial vaginosis (BV) in early pregnancy and preterm birth, low birth weight (LBW) and small for gestational age (SGA) in a Danish population. A geographically defined population-based prospective study of Danish-speaking pregnant women over 18 years of age enrolled before week 24 and followed until delivery. BV was diagnosed by Amsel's clinical criteria at enrolment, 13.7% had BV. BV was not associated with an increased risk of spontaneous preterm birth (crude OR 0.8 (0.5-1.5)). Nulliparity was found to affect birth weight to such a degree that this variable was used for stratification. In nulliparous women BV was associated with LBW (adj. OR 4.3 (1.5-12)) and SGA (adj. OR 1.6 (0.7-3.1)) compared to nulliparous without BV. No such associations were seen for multiparous women with BV. BV was not associated with spontaneous preterm birth, but was associated with both LBW and SGA in nulliparous women.

Titre	Bacterial vaginosis in early pregnancy is associated with low birth weight and Small for gestational age but not with spontaneous preterm birth: a population-based study on danish women.
Auteur	Dr Poul Thorsen (épidémiologiste).
Autres Auteurs	Dr Vogel, Dr Jorn Olsen, Dr Bernard Jeune, Dr Jes.G Westergaard...
Publication	The journal of Maternal-Fetal and néonatal Medicine, Janvier 2006; 19(1): 1-7
Lieu	L'hôpital Universitaire d'Odense au Danemark.
méthode	Etude prospective, de cohorte, unicentrique, réalisée de Novembre 1992 à Février 1994.
Population	Patientes enceintes d'au moins 18ans, de moins de 24SA, consultant pour leur première consultation prénatale, ayant prévu d'accoucher à l'hôpital universitaire d'Odense.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	12,5%
Groupe contrôle	Aucun
Critères d'exclusion	Déclenchement, pré éclampsie, HTA, HTA gravidique, grossesses multiples, allo immunisation, HRP, diabète gestationnel, antibiothérapie contre la VB.
Nombre de sujets	Sur les 3596 patientes éligibles, 3174 ont signé le

	consentement, mais 247 ont abandonné, au total : 2927 patientes participant à l'étude : - 706 exclues <b>= 2221 patientes sur lesquelles l'ajustement sera réalisé.</b>
Méthode bactériologique	Le diagnostic de la VB est fait sur les Critères d'Amsel : - pH > 4,5 - leucorrhées malodorantes - clues cells à l'examen microscopique - test à la potasse positif. -
Analyse multi variée	OUI, grâce à une méthode de régression logistique. Les facteurs confondants pris en compte sont : - petit poids de naissance à l'accouchement précédent, bénéficiaires de l'aide publique, chômage, travail physique, tabac > 10 cigarettes/jour, staphylocoque à coagulase négative.
Résultats	
Taux de prématurité	<b>3,8%</b> (112/2927) 3,2% (13/401) d'accouchements prématurés chez les patientes BV+.
Fausse couches tardives	Non communiqué.
Fréquence de vaginose	<b>13,7%</b> (401/2927)
Facteurs associés à la prématurité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'accouchement prématuré : OR 3,7 (2,1-6,7)</li> <li>- problème d'infertilité : OR 2,6 (1,5-4,3)</li> <li>- nulliparité : OR 1,5 (1,0-2,2)</li> <li>- pathologies médicales associées (diabète insulino dépendant, gestationnel, pathologies cardiaques, endocrinologiques, insuffisance rénale) : OR 2,9 (1,4-6,0)</li> <li>- faible niveau d'éducation : OR 2,0 (1,0-3,7)</li> <li>- stress : OR 2,6 (1,1-6,0)</li> <li>- contractions &lt; 30SA : OR 1,9 (1,3-2,8)</li> <li>- travail &gt; 42h : OR 1,6 (1,1-2,3)</li> <li>- position debout &gt; 6h OR 1,7 (1,1-2,5)</li> </ul>
Facteurs associés à la VB	Le fait d'avoir une VB associé à la <b>nulliparité</b> augmente le risque de petit poids de naissance : OR 1,5 (1,0-2,3) dans la population générale de l'étude / OR 2,3 (1,0-5,2) chez les patientes nullipares / OR 4,3 (1,5-12) chez les patientes nullipares après ajustement.
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<u>Sans Ajustement:</u> <b>La présence d'une VB dans cette étude, n'est pas à risque d'accouchement prématuré : OR 0,8 (0,5-1,5), vérifié par épi info 6 : OR 0,82 (0,44-1,52).</b>

	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>13 (3,2)</td> <td>388</td> <td>401</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>99 (3,9)</td> <td>2427</td> <td>2526</td> </tr> <tr> <td></td> <td>112</td> <td>2815</td> <td>2927</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 11,60%</b>  <b>Spécificité : 86,21%</b>  <b>VPP : 3,24%</b>  <b>VPN : 96,08%</b></p> <p><u>L'OR ajusté</u> n'est pas à risque non plus d'accouchement prématuré : OR 0,93 (0,36-2,5) pour les nullipares et 0,63 (0,19-2,1) pour les multipares.</p>		<37sa	>37sa		BV+	13 (3,2)	388	401	BV-	99 (3,9)	2427	2526		112	2815	2927
	<37sa	>37sa															
BV+	13 (3,2)	388	401														
BV-	99 (3,9)	2427	2526														
	112	2815	2927														
Commentaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Cette étude fait partie des plus récentes ayant analysé le lien entre VB et prématurité, elle est donc très intéressante de ce point de vue là.</li> <li>2) Il s'agit de la première étude que nous avons analysé qui ne montre pas de lien entre VB et prématurité.</li> <li>3) Malheureusement, il est publié dans un journal à faible impact.</li> <li>4) Curieusement, l'étude a lieu entre 1992 et 1994, soit 11 ans avant la publication.</li> </ol>																
Phrase de synthèse	Cette étude ne retrouve pas de lien entre la présence d'une vaginose bactérienne et la prématurité, c'est presque la seule jusqu'ici.																

## RESUME :

L'objectif de cette étude est d'analyser l'association entre la vaginose bactérienne (VB) en début de grossesse et l'accouchement prématuré, le petit poids de naissance et la petite taille pour l'âge gestationnel, dans une population danoise. Il s'agit d'une étude prospective, à partir d'une population de 2927 patientes de plus de 18ans, enceintes, incluses avant 24SA. La vaginose bactérienne était diagnostiquée selon les critères d'Amsel.

A l'inclusion la prévalence de la vaginose bactérienne était de 13,7% (401/2927). La VB n'était pas associée à un risque accru d'accouchement prématuré : OR 0,8 IC95% (0,5-1,5). La nulliparité semblait avoir un impact sur le poids de naissance, cette variable a donc été utilisée pour la stratification. Chez les femmes nullipares, la VB était associée à un petit poids de naissance : OR ajusté 4,3 IC95% (1,5-12) et à une petite taille pour l'âge gestationnel OR ajusté 1,6 IC95% (0,7-3,1) par rapport aux femmes nullipares qui n'avaient pas de VB. Aucune association n'a pu être trouvée chez les patientes multipares avec une vaginose bactérienne.

La VB n'était pas associée à un risque d'accouchement prématuré, mais était associée à un petit poids de naissance et une petite taille pour l'âge gestationnel chez les femmes nullipares.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

European Journal of Obstetrics &amp; Gynecology and Reproductive Biology 128 (2006) 40–45

[www.elsevier.com/locate/ejogrb](http://www.elsevier.com/locate/ejogrb)

## Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis

Brunella Guerra<sup>a</sup>, Tullio Ghi<sup>a,\*</sup>, Simona Quarta<sup>a</sup>, Antonio Maria Morselli-Labate<sup>b</sup>,  
Tiziana Lazzarotto<sup>c</sup>, Gianluigi Pilu<sup>a</sup>, Nicola Rizzo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Italy

<sup>b</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Microbiology, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Italy

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Italy

Received 6 April 2005; received in revised form 11 October 2005; accepted 30 December 2005

### Abstract

**Objective:** To assess if detecting bacterial vaginosis either in early pregnancy or at midtrimester may predict adverse pregnancy outcome in women at risk for preterm delivery.

**Study design:** 242 pregnant women with a previous preterm delivery were evaluated for bacterial vaginosis either in the first trimester (prior to 10 + 0 weeks) or in the second one (24–26 weeks). Adverse outcome was intended as miscarriage ( $\leq 25$  weeks), or premature delivery ( $\leq 36 + 6$ ).

**Results:** The risk of adverse pregnancy outcome was significantly increased in women diagnosed at first trimester with bacterial vaginosis (OR: 4.56; 95% CI: 2.54–8.93); the same finding at midtrimester did not increase significantly the risk of preterm delivery.

**Conclusions:** Early screening for bacterial vaginosis in pregnant women who experienced a preterm delivery may help in predicting the risk of adverse outcome.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Bacterial vaginosis; Vaginal flora; Preterm delivery; Miscarriage

### 1. Introduction

Ascending infections of the lower genital tract in pregnant women are associated with preterm delivery (PTD) [1–4]. Bacterial vaginosis in pregnancy may favour ascending infections and is considered a risk factor for adverse outcome such as preterm delivery, preterm rupture of membranes or miscarriage [5–7]. Bacterial vaginosis is more commonly reported in women who deliver or rupture the membranes prematurely [2,6–13]. In order to decrease the preterm delivery rate, screening for bacterial vaginosis during the second trimester of pregnancy followed by antibiotic administration in the positive cases has been proposed. Such

a policy which proved to be advantageous in pregnant women with a previous PTD [14–16], is of dubious efficacy in the general population [15,17–26]. Some observations have suggested that premature delivery may be consequence of a latent genital infection which has established very early in pregnancy. In fact the earlier the gestational age at detection of vaginosis, the stronger the association with premature delivery [10,11,13]. Moreover, when serial assessments have been performed throughout the pregnancy, an increased risk of preterm delivery was maintained by women who screened positive at first evaluation and appeared negative at a second step [27,28]. At the same time, for women who are negative at the first smear and become positive later on, the risk of preterm delivery is not significantly different from persistently negative cases [27,28]. The explanation for these findings may be that an abnormal vaginal flora since early gestation may interfere with the immunologic surveillance throughout the pregnancy [29]. Furthermore, only an early

\* Corresponding author at: Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Via Massarenti 13, 40100 Bologna, Italy. Tel.: +39 051 6364411; fax: +39 051 301994.  
E-mail address: [tullioghi@yahoo.com](mailto:tullioghi@yahoo.com) (T. Ghi).

PREGNANCY OUTCOME AFTER EARLY DETECTION OF BACTERIAL VAGINOSIS  
ABSTRACT:

To assess if detecting bacterial vaginosis either in early pregnancy or at midtrimester may predict adverse pregnancy outcome in women at risk for preterm birth. 242 pregnant women with a previous preterm delivery were evaluated for bacterial vaginosis either in the first trimester ( prior to 10+0weeks) or in the second one (24-26 weeks). Adverse outcome was intended as miscarriage ( $\leq 25$  weeks), or prématuré delivery ( $\leq 36+6$ ). The risk of adverse pregnancy outcome was significantly increased in women diagnosed at first trimester with bacterial vaginosis (OR 4,56, IC 95% : 2,54-8,93) ; the same finding at midtrimester did not increase significantly the risk of preterm delivery. Early screening for bacterial vaginosis in pregnant women who experienced a preterm delivery may help in predicting the risk of adverse outcome.

Titre	Pregnancy outcome after early détection of bacterial vaginosis
Auteur	Dr Brunella Guerra (gynécologue), Dr tullio Ghi (gynécologue)
Autres Auteurs	Dr Simona Quarta, Dr Antonio Maria Morselli-Labate...
Publication	European Journal of Obstetrics and Gynecology and reproductive biology 128 (2006), 40-45.
Lieu	Hôpital universitaire de Bologne (Nord Italie), de Septembre 1997 à Décembre 2000.
méthode	Etude prospective, unicentrique, de cohorte.
Population	Femmes enceintes d'au moins 10SA aux antécédents d'accouchement prématuré (25 et 36+6 SA).
Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	100%, patientes enceintes avec au moins 1 antécédent d'accouchement prématuré.
Groupe contrôle	aucun
Critères d'exclusion	Grossesses multiples, consommation de drogue, anomalie de Muller (malformations utérines).
Nombre de sujets	264 patientes ont été incluses, mais <b>242 participeront à l'étude.</b> Les caractéristiques et le motif d'exclusion des 22 patientes ainsi « manquantes » ne sont pas précisés.
Méthode bactériologique	Prélèvements vaginaux à 2 reprises : - lors de la première visite ( $\leq 9$ SA+6j) - et lors du 2 <sup>e</sup> trimestre (24-26SA)  Analyse des prélèvements selon la coloration de GRAM et classification selon celle de Nugent.

Analyse multi variée	OUI, selon une analyse de régression logistique pour identifier les facteurs indépendants liés aux accouchements prématurés et aux fausses couches. Les différents facteurs confondants étudiés sont : - flore vaginale anormale, ATCD de fausse couche, tabac, vaginose bactérienne, ATCD d'accouchement prématuré.																								
Résultats																									
Taux de prématurité	<b>32,2%</b> (78 accouchements prématurés et fausses couches tardives <36SA+6j /242) ou 21% (50 Accouchements <36+6/242) 34,7% d'accouchements prématurés à <36SA+6 chez les patientes BV+.																								
Fausses couches tardives	13,2% (32 fausses couches/242)																								
Fréquence de vaginose	<b>39,3%</b> (95/242) au 1 <sup>er</sup> trimestre 17,6% (36/204) au 2 <sup>e</sup> trimestre (avec 38 patientes perdues suite à une fausse couche tardive ou des prélèvements non réalisés)																								
Facteurs associés à la prématurité	Antécédent de fausse couche : OR 1,86 IC95% (1,11-3,13) pour un risque d'accouchement <36SA+6j ou de fausse couche.  Note : Le fait d'avoir au moins deux accouchements prématurés antérieurs n'était pas associé à une augmentation du risque d'accouchement prématuré (OR = 0.62 (0.35-1.08))																								
Facteurs associés à la VB	La race afro caribéenne a un risque de flore anormale au premier trimestre de : OR 4,99 IC95% (2,02-12,4) et au deuxième trimestre OR : 2,26 IC95% (1,05-4,82)																								
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté) Sans les intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque d'accouchement prématuré ou de fausse couche lié à la vaginose bactérienne avant ajustement : <b>OR 4,76 IC95% (2,54-8,93)</b></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;25 SA</th> <th>&gt;36+6</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>56 (59)</td> <td>39</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>22 (23)</td> <td>73</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vérifié avec épi info 6 : OR 4,76 (2,43-9,4) Après ajustement : <b>OR 5,71 IC95% (2,92-11,1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque d'accouchement prématuré (&lt;36SA+6) lié à la vaginose bactérienne avant ajustement : <b>OR 2,44 IC95% (1,25-4,79)</b></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;36+6</th> <th>&gt;36+6</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>33 (34,7)</td> <td>62</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>17 (17,9)</td> <td>78</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vérifié avec épi info 6 : OR 2,44 (1,18-5,07) Après ajustement <b>OR 2,44 IC95% (1,25-4,79)</b></p>		<25 SA	>36+6		BV+	56 (59)	39	95	BV-	22 (23)	73	95		<36+6	>36+6		BV+	33 (34,7)	62	95	BV-	17 (17,9)	78	95
	<25 SA	>36+6																							
BV+	56 (59)	39	95																						
BV-	22 (23)	73	95																						
	<36+6	>36+6																							
BV+	33 (34,7)	62	95																						
BV-	17 (17,9)	78	95																						

<p>Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté) Avec les intermédiaires mis dans les BV +</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque d'accouchement prématuré (&lt;36SA+6) lié à la vaginose bactérienne avant ajustement : <b>OR 3,25 IC95% (1,75-6,04)</b></li> </ul> <table border="1" data-bbox="592 465 1401 611"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;36+6</th> <th>&gt;36+6</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>61</td> <td>86</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>17</td> <td>78</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td></td> <td>78</td> <td>164</td> <td>242</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vérifié avec épi info 6 : OR 3,25 (1,68-6,35)</p>		<36+6	>36+6		BV+	61	86	147	BV-	17	78	95		78	164	242
	<36+6	>36+6															
BV+	61	86	147														
BV-	17	78	95														
	78	164	242														
<p>Commentaires</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>le taux de prématurité est très élevé : <b>32%</b>, mais cette étude a été menée sur une population de femmes aux antécédents d'accouchement prématuré ce qui représente un facteur de risque connu de prématurité.</li> <li>le taux de VB apparaît comme élevé par rapport aux autres études : en effet ici, nous avons un taux à 39,3% au premier trimestre (contre 20% environ dans les autres études), ceci peut être dû au fait qu'il s'agit de patientes très à risque de prématurité.</li> <li>Un score de Nugent <math>\geq 4</math> serait plus à risque de prématurité que la présence d'une VB seule (Nugent<math>\geq 7</math>) : OR 4,95 IC 95% (2,77-8,84) / OR 4,76 IC95% (2,54-8,93). La présence d'autres germes associés à la VB serait-elle responsable d'un risque plus important de prématurité ?</li> </ol>																
<p>Phrase de synthèse</p>	<p>Cette étude nous montre que la VB apparaît comme un facteur de risque indépendant de prématurité dans un groupe de patientes à risque (aux antécédents de prématurité) avec un <b>OR 4,76 IC95% (2,54-8,93)</b> de fausse couche tardive et : <b>OR 2,44 IC95% (1,25-4,79)</b> d'accouchement prématuré.</p>																



## RESUME :

Le but de cette étude est d'évaluer si le dépistage de la vaginose bactérienne, soit en début de grossesse soit au milieu de la grossesse peut prédire les évènements défavorables de la grossesse chez les femmes à risque d'accouchement prématuré. 242 femmes enceintes avec un antécédent d'accouchement prématuré ont été dépistées pour la vaginose bactérienne soit au premier trimestre de grossesse (avant 10 +0 SA) soit au second (24-26 SA). Les évènements défavorables étaient considérés comme : une fausse couche ( $</ = 25$  semaines) ou un accouchement prématuré ( $</ = 36 +6$ ).

Le risque d'évènements défavorables au cours de la grossesse a été augmenté de façon significative chez les femmes diagnostiquées au premier trimestre avec une vaginose bactérienne (OR 4,56, IC 95%: 2,54-8,93).

Le dépistage précoce de la vaginose bactérienne chez les femmes enceintes avec antécédents d'accouchement prématuré peut aider à prédire le risque d'évènements défavorables au cours de la grossesse comme le risque de fausse couche tardive ou d'accouchement prématuré.

DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01087.x  
www.blackwellpublishing.com/bjog

General obstetrics

## Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections

JA Svare,<sup>a</sup> H Schmidt,<sup>b</sup> BB Hansen,<sup>a</sup> G Lose<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark <sup>b</sup> General Practice, Aalborg, Denmark  
Correspondence: Dr Jens A Svare, Department of Obstetrics and Gynaecology, Glostrup University Hospital, Ndr. Ringvej, DK 2600 Glostrup, Denmark. Email jens.svare@dadlnet.dk

Accepted 21 August 2006. Published Online Early 29 September 2006.

**Objective** To determine the prevalence of bacterial vaginosis (BV) in the second trimester of pregnancy in a Danish population using the Schmidt criteria and to examine whether BV was associated with subsequent preterm delivery, low birthweight or perinatal infections.

**Design** Prospective cohort study.

**Setting** Department of Obstetrics and Gynaecology at a University Hospital, Denmark.

**Population** Three thousand five hundred and forty pregnant women aged 18 years or more.

**Methods** A smear from the vagina was obtained from all women, air-dried and stored for subsequent diagnosis of BV. After rehydration with isotonic saline, the smear was examined in a phase-contrast microscope at 400 $\times$ , and the numbers of lactobacilli morphotypes and small bacterial morphotypes were counted. A score for BV was calculated according to the method described by Schmidt. The outcome of pregnancy from 20 weeks of gestation was examined in the 3262 singleton pregnant women who were included in this study before 20 weeks of gestation. The relationship between BV and adverse outcome of pregnancy was examined by univariate and multivariate analyses.

**Main outcome measures** Prevalence of BV, preterm delivery (<37 weeks), low birthweight (<2500 g), preterm delivery of a low-birthweight infant and clinical chorioamnionitis.

**Results** The prevalence of BV was 16%, and the rate of preterm delivery was 5.2% in the study population of 3262 singleton pregnant women who were included before 20 weeks of gestation. Mean birthweight was significantly lower in infants of women with BV than in infants of women without BV (3408 versus 3511 g,  $P < 0.01$ ). Univariate analyses showed that BV was marginally associated with preterm delivery but significantly associated with low birthweight, preterm delivery of a low birthweight infant, indicated preterm delivery and clinical chorioamnionitis. Multivariate analyses, which adjusted for previous miscarriage, previous preterm delivery, previous consanguinity, smoking, gestational diabetes, fetal death and preterm premature rupture of membranes, showed that BV was significantly associated with low birthweight (OR 1.95, 95% CI 1.3–2.9), preterm delivery of a low-birthweight infant (OR 2.5, 95% CI 1.6–3.9), indicated preterm delivery (OR 2.4, 95% CI 1.4–4.1) and clinical chorioamnionitis (OR 2.7, 95% CI 1.4–5.1).

**Conclusions** The prevalence of BV determined using the Schmidt criteria in the early second trimester of pregnancy was similar to that found in similar studies. The presence of BV before 20 weeks of gestation was an independent risk factor for delivery of an infant with low birthweight, preterm delivery of a low-birthweight infant, indicated preterm delivery and clinical chorioamnionitis.

**Keywords** Bacterial vaginosis, preterm delivery.

Please cite this paper as: Svare J, Schmidt H, Hansen B, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG* 2006;113:1419–1425.

### Introduction

Bacterial vaginosis (BV) affects 6–32% of pregnant women.<sup>1</sup> It is characterised by an imbalance in the vaginal microflora—i.e. the numbers of lactobacilli morphotypes are reduced and

the numbers of anaerobic bacterial morphotypes are increased. BV may be symptomless or it may be accompanied by increased vaginal discharge, which may be foul smelling with a fishy odour. In women with BV, there are usually no clinical signs of infection in the vaginal mucosa.

## BACTERIAL VAGINOSIS IN A COHORT OF DANISH PREGNANT WOMEN: PREVALENCE AND RELATIONSHIP WITH PRETERM DELIVERY, LOW BIRTHWEIGHT AND PERINATAL INFECTIONS.

### ABSTRACT :

Objective to determine the prevalence of bacterial vaginosis (BV) in the second trimester of pregnancy in a Danish population using the Schmidt criteria and to examine whether BV was associated with subsequent preterm delivery, low birthweight or perinatal infections.

Design Prospective cohort study. Setting Department of Obstetrics and Gynaecology at a University Hospital, Denmark.

Population Three thousand five hundred and forty pregnant women aged 18 years or more.

Methods A smear from the vagina was obtained from all women, air-dried and stored for subsequent diagnosis of BV. After rehydration with isotonic saline, the smear was examined in a phase-contrast microscope at 400 $\times$ , and the numbers of lactobacilli morphotypes and small bacterial morphotypes were counted. A score for BV was calculated according to the method described by Schmidt. The outcome of pregnancy from 20 weeks of gestation was examined in the 3262 singleton pregnant women who were included in this study before 20 weeks of gestation. The relationship between BV and adverse outcome of pregnancy was examined by univariate and multivariate analyses.

Main outcome measures Prevalence of BV, preterm delivery (<37 weeks), low birthweight (<2500 g), preterm delivery of a low-birthweight infant and clinical chorioamnionitis.

Results The prevalence of BV was 16%, and the rate of preterm delivery was 5.2% in the study population of 3262 singleton pregnant women who were included before 20 weeks of gestation. Mean birthweight was significantly lower in infants of women with BV than in infants of women without BV (3408 versus 3511 g,

$P < 0.01$ ). Univariate analyses showed that BV was marginally associated with preterm delivery but significantly associated with low birthweight, preterm delivery of a low birthweight infant, indicated preterm delivery and clinical chorioamnionitis. Multivariate analyses, which adjusted for previous miscarriage, previous preterm delivery, previous consisation, smoking, gestational diabetes, fetal death and preterm premature rupture of membranes, showed that BV was significantly associated with low birthweight (OR 1.95, 95% CI 1.3–2.9), preterm delivery of a low-birthweight infant (OR 2.5, 95% CI 1.6–3.9), indicated preterm delivery (OR 2.4, 95% CI 1.4–4.1) and clinical chorioamnionitis (OR 2.7, 95% CI 1.4–5.1).

Conclusions The prevalence of BV determined using the Schmidt criteria in the early second trimester of pregnancy was similar to that found in similar studies. The presence of BV before 20 weeks of gestation was an independent risk factor for delivery of an infant with low birthweight, preterm delivery of a low-birthweight infant, indicated preterm delivery and clinical chorioamnionitis.

Titre	Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and prenatal infections.
Auteurs	Dr Jens A.Svare (gynécologue à l'hôpital universitaire de Glostrup, sud de Coepnhage)
Autres Auteurs	Dr H.Schmidt (médecin généraliste à Aalborg au nord du Danemark), Dr G.Lose (gynécologue à l'hôpital de Glostrup)
Publication	British Journal of Obstetric and Gynecology 2006 ; 113 :1419-1425
Lieu	L'hôpital universitaire de Glostrup (département de Copenhague, à l'Est du Danemark).
Méthode	Etude prospective de cohorte, unicentrique, se déroulant à l'hôpital universitaire de Glostrup au Danemark entre Juillet 1998 et Janvier 2002.
Population	Femmes de plus de 18ans enceintes de moins de 20SA dans le cadre de leur suivi prénatal.
Taux de patientes ayant ATCD accouchement	4,2 % (137/3262)

prématuré parmi toutes les patientes	
Groupe contrôle	Aucun
Critères d'exclusion	Elément insuffisant pour faire le diagnostic de VB (n=14) Données cliniques insuffisantes (n=32) Perdus de vue (n=17) Grossesses multiples (n=79) Avortements, fausses couches (n=38) Patientes enceintes de plus de 20SA (n=97) Lymphome (n= 1)
Nombre de sujets	3540 patientes incluses - 278 selon les critères ci-dessus = <b>3262 patientes suivies</b>
Méthode bactériologique	Prélèvements vaginaux chez toutes les patientes de l'étude : séchés puis stockés pour permettre une analyse selon les critères de Schmidt : qui consistent en une réhydratation et analyse microscopique avec calcul du nombre de bactéries et de lactobacilles sans coloration. Méthode réalisable par les praticiens.
Analyse multi variée	Oui. Les facteurs de confusion sont : antécédent d'accouchement prématuré, antécédent de conisation, le tabac, le diabète gestationnel.
Résultats	
Taux de prématurité	<b>5,2%</b> (170/3262) 6,9% (37/533) d'accouchements prématurés chez les BV+
Fausse couches tardives	Non décrit
Fréquence de la vaginose	<b>16%</b> (533/3262)
Facteurs associés à la prématurité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'accouchement prématuré : OR 2,99 IC95 (1,77-5,03)</li> <li>- antécédent de conisation : OR 3,54 IC95 (1,71-7,35)</li> <li>- diabète gestationnel : OR 2,30 IC95 (1,09-4,87)</li> <li>- pré éclampsie : OR 7,56 IC95 (4,46-12,8)</li> <li>- complications obstétricales comme Placenta prævia : OR 24,8 IC95 (5,51-111,7) ; HRP : OR 43,0 IC95 (14,8-125,2), hydramnios : OR47,1 IC95(9,1-244,5)</li> </ul>
Facteurs associés à la vaginose bactérienne	Facteurs de risque de vaginose : <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'IVG : OR 1,40 IC95 (1,13-1,71)</li> <li>- tabac : OR 1,72 IC95 (1,41-2,10)</li> <li>- pré éclampsie : OR 2,05 IC95 (1,24-3,39)</li> </ul>
Lien entre VB et prématurité	<b>Accouchement prématuré &lt; 37SA :</b> <b>OR 1,5 IC95% (1,0-2,1) vérifié avec épi info 6 : OR 1,46 (0,98-2,15)</b>

	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+</td> <td>37(6,9)</td> <td>496</td> <td>533</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>133(4,9)</td> <td>2596</td> <td>2729</td> </tr> <tr> <td></td> <td>170</td> <td>3092</td> <td>3262</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>OR ajusté: 1,5 IC95 (1,0-2,1) : INCHANGE</b></p> <p>Sensibilité: 22%  Spécificité: 84%  VPP : 7%  VPN : 95%</p> <p><u>Accouchement prématuré &lt;32SA</u> : OR 2,0 IC95% (1,0-4,1) et OR 2,4 IC95 (1,2-4,9) après ajustements.</p> <p><u>Accouchement prématuré &lt;28SA</u> : OR 1,0 IC95 (0,3-3,4) et après ajustement OR 1,1 IC95 (0,3-4,0)</p> <p><u>Accouchement prématuré &lt;37SA et petit poids de naissance &lt; 2500g</u> : OR 2,5 IC95 (1,6-3,8)</p>		<37sa	>37sa		BV+	37(6,9)	496	533	BV-	133(4,9)	2596	2729		170	3092	3262
	<37sa	>37sa															
BV+	37(6,9)	496	533														
BV-	133(4,9)	2596	2729														
	170	3092	3262														
Commentaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Les prélèvements et le diagnostic de VB ont lieu aux alentours de 15SA, en dehors de tout évènement à risque de prématurité.</li> <li>2. La méthode diagnostique de SCHMIDT n'avait jamais été utilisée dans aucunes études ultérieures, on ne connaît pas sa sensibilité pour diagnostiquer la vaginose bactérienne. On ne sait pas non plus son rapport de supériorité par rapport aux critères de Nugent, plus couramment utilisés.</li> </ol>																
Phrase de synthèse	Cette étude ne montre pas de lien significatif entre la vaginose bactérienne et le risque d'accouchement prématuré < 37SA, sauf si celui-ci donne naissance à un petit poids de naissance <2500g.																

## RESUME :

Objectif : Déterminer la prévalence de la vaginose bactérienne (VB) dans le deuxième trimestre de la grossesse dans une population danoise en utilisant les critères de Schmidt et évaluer si la VB était associée à un risque d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance ou d'infections périnatales.

Type d'étude : prospective de cohorte, réalisée dans le service de gynécologie de l'hôpital universitaire au Danemark.

Population : 3540 femmes enceintes âgées de 18 ans ou plus.

Méthode : un frottis vaginal séché à l'air et stocké, pour le diagnostic ultérieur des VB a été réalisé à chaque patiente. Après réhydratation avec une solution saline isotonique, le frottis a été examiné au microscope à contraste de phase à x 400 afin de compter le nombre de morphotypes lactobacilles et les petits morphotypes bactériens. Un score de VB a été calculé selon la méthode décrite par Schmidt. Les événements de grossesse ont été évalués chez 3262 patientes enceintes de grossesses uniques qui ont été incluses dans l'étude à moins de 20SA. Pour étudier la relation entre la VB et les risques de grossesse, une analyse univariée et multivariée ont été réalisées.

Principaux critères de jugement : Prévalence de VB, l'accouchement prématuré <37SA, faible poids de naissance (<2500 g), accouchement prématuré d'un nourrisson de faible poids de naissance et chorioamniotite clinique.

Résultats : la prévalence de VB était de 16%, et le taux d'accouchement prématuré était de 5,2% dans la population de l'étude des 3262 femmes enceintes. Le poids moyen à la naissance était significativement plus faible chez les nourrissons des femmes avec VB que chez les nourrissons de femmes sans VB (3408 contre 3511g,  $p < 0,01$ ). Une analyse univariée a montré que la VB était légèrement associée à un risque d'accouchement prématuré, mais significativement associée à un risque de petit poids de naissance, d'accouchement prématuré d'un petit poids de naissance, d'accouchement prématuré déclenché et de chorioamniotite clinique. Les analyses multivariées, avec ajustement sur les antécédents de fausse-couche, d'accouchement prématuré, de conisation, sur le tabagisme, le diabète gestationnel, la mort fœtale et la rupture prématurée des membranes, ont montré que la VB était significativement associée à un risque de petit poids de naissance (OR 1,95, IC 95% 1.3 à 2.9), d'accouchement prématuré d'un nourrisson de petit poids de naissance (OR 2,5, IC 95% 1.6 à 3.9), d'accouchement prématuré déclenché (OR 2,4, IC 95% 1.4 à 4.1) et de chorioamniotite (OR 2,7, IC 95% 1.4 à 5.1).

Conclusion : La prévalence de la VB, diagnostiquée en utilisant les critères Schmidt, au deuxième trimestre précoce de la grossesse était égale à celle trouvée dans des études similaires. La présence de la VB avant 20 SA était un facteur de risque indépendant de petit poids de naissance, d'accouchement prématuré d'un petit poids de naissance, d'accouchement prématuré induit, et de chorioamniotite.

## Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy

GG Donders,<sup>a,b,c</sup> K Van Calsteren,<sup>a,b,c</sup> G Bellen,<sup>a</sup> R Reybrouck,<sup>d</sup> T Van den Bosch,<sup>a,c</sup> I Riphagen,<sup>a</sup> S Van Lierde<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Femicare vzw, Clinical Research for Women, Tienen, Belgium <sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Heilig Hart Ziekenhuis, Tienen, Belgium <sup>c</sup> Departments of Obstetrics and Gynecology, Gasthuisberg University Hospital, Leuven, Belgium <sup>d</sup> Departments of Microbiology and <sup>e</sup> Pediatrics, Heilig Hart Ziekenhuis, Tienen, Belgium  
Correspondence: GG Donders, Department of Obstetrics and Gynaecology, Heilig Hart Hospital, Kliniekstraat 45, 3300 Tienen, Belgium. Email gilbert.donders@femicare.net

Accepted 1 November 2008. Published Online 17 June 2009.

**Introduction** Abnormal vaginal flora (AVF) before 14 gestational weeks is a risk factor for preterm birth (PTB). The presence of aerobic microorganisms and an inflammatory response in the vagina may also be important risk factors.

**Aim** The primary aim of the study was to investigate the differential influences of AVF, full and partial bacterial vaginosis, and aerobic vaginitis in the first trimester on PTB rate. The secondary aim was to elucidate why treatment with metronidazole has not been found to be beneficial in previous studies.

**Setting** Unselected women with low-risk pregnancies attending the prenatal unit of the Heilig Hart General Hospital in Tienen, Belgium, were included in the study.

**Materials and methods** At the first prenatal visit, 1026 women were invited to undergo sampling of the vaginal fluid for wet mount microscopy and culture, of whom 759 were fully evaluable. Abnormal vaginal flora (AVF; disappearance of lactobacilli), bacterial vaginosis (BV), aerobic vaginitis (AV), increased inflammation (more than ten leucocytes per epithelial cell) and vaginal colonisation with *Candida* (CV) were scored according to standardised definitions. Partial BV was defined as patchy streaks of BV flora or sporadic clue cells mixed with other flora, and full BV as a granular anaerobic-type flora or more than 20% clue cells. Vaginal fluid was cultured for aerobic bacteria, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. Outcome was recorded as miscarriage  $\leq 13$  weeks + 6 days [early miscarriage (EM),  $n = 8$  (1.1%)], between 14 + 0 and 24 weeks + 6 days [late miscarriage (LM),  $n = 7$  (0.9%)], delivery or miscarriage  $\leq 34$  weeks + 6 days  $n = 29$  (3.8%),  $\leq 36$  weeks + 6 days  $n = 70$  (9.2%). PTB between 25 + 0 and 36 weeks + 6 days was further divided in severe PTB

(SPTB, 25 + 0 to 34 weeks + 6 days) and mild PTB (MPTB, 35 + 0 to 36 weeks + 6 days).

**Results** Women without abnormalities of the vaginal flora in the first trimester had a 75% lower risk of delivery before 35 weeks compared with women with AVF [odds ratio (OR) 0.26; 95% confidence interval (CI) 0.12–0.56]. The absence of lactobacilli (AVF) was associated with increased risks of PTB (OR 2.4; 95% CI 1.2–4.8), EPTB (OR 6.2; 95% CI 2.7–14) and miscarriage (OR 4.9; 95% CI 1.4–17). BV was associated with increased risks of PTB (OR 2.4; 95% CI 1.1–4.7), EPTB (OR 5.3; 95% CI 2.1–12.9) and miscarriage (OR 6.6; 95% CI 2.1–20.9) and coccoid AV was associated with increased risks of EPTB (OR 3.2; 95% CI 1.2–9.1) and miscarriage (OR 5.2; 95% CI 1.5–17). In women with BV, partial BV had a detrimental effect on the risk of PTB for all gestational ages, but full BV did not. Preterm deliveries later than 24 weeks + 6 days were more frequent when *M. hominis* was present (EPTB OR 13.3; 95% CI 3.2–55).

**Discussion** Bacterial vaginosis, AV and AVF are associated with PTB, especially LM and severe PTB between 25 and 35 weeks. The absence of lactobacilli (AVF), partial BV and *M. hominis*, but not full BV, were associated with an increased risk of preterm delivery after 24 weeks + 6 days. As metronidazole effectively treats full BV, but is ineffective against other forms of AVF, the present data may help to explain why its use to prevent PTB has not been successful in most studies.

**Keywords** Aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, lactobacillary grades, *M. hominis*, pregnancy outcome, prematurity, wet mount microscopy.

Please cite this paper as: Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG 2009;116:1315–1324.



## PREDICTIVE VALUE FOR PRETERM BIRTH OF ABNORMAL VAGINAL FLORA, BACTERIAL VAGINOSIS AND AEROBIC VAGINITIS DURING THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

### ABSTRACT:

Abnormal vaginal flora (AVF) before 14 gestational weeks is a risk factor for preterm birth (PTB). The presence of aerobic microorganisms and an inflammatory response in the vagina may also be important risk factors. The primary aim of the study was to investigate the differential influences of AVF, full and partial bacterial vaginosis, and aerobic vaginitis in the first trimester on PTB rate. The secondary aim was to elucidate why treatment with metronidazole has not been found to be beneficial in previous studies. Unselected women with low-risk pregnancies attending the prenatal unit of the Heilig Hart General Hospital in Tienen, Belgium, were included in the study. At the first prenatal visit, 1026 women were invited to undergo sampling of the vaginal fluid for wet mount microscopy and culture, of whom 759 were fully evaluable. Abnormal vaginal flora (AVF; disappearance of lactobacilli), bacterial vaginosis (BV), aerobic vaginitis (AV), increased inflammation (more than ten leucocytes per epithelial cell) and vaginal colonisation with *Candida* (CV) were scored according to standardised definitions. Partial BV was defined as patchy streaks of BV flora or sporadic clue cells mixed with other flora, and full BV as a granular anaerobic-type flora or more than 20% clue cells. Vaginal fluid was cultured for aerobic bacteria, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. Outcome was recorded as miscarriage  $\leq 13$  weeks + 6 days [early miscarriage (EM),  $n = 8$  (1.1%)], between 14 + 0 and 24 weeks + 6 days [late miscarriage (LM),  $n = 7$  (0.9%)], delivery or miscarriage  $\leq 34$  weeks + 6 days  $n = 29$  (3.8%),  $\leq 36$  weeks + 6 days  $n = 70$  (9.2%). PTB between 25 + 0 and 36 weeks + 6 days was further divided in severe PTB (SPTB, 25 + 0 to 34 weeks + 6 days) and mild PTB (MPTB, 35 + 0 to 36 weeks + 6 days). Women without abnormalities of the vaginal flora in the first trimester had a 75% lower risk of delivery before 35 weeks compared with women with AVF [odds ratio (OR) 0.26; 95% confidence interval (CI) 0.12-0.56]. The absence of lactobacilli (AVF) was associated with increased risks of PTB (OR 2.4; 95% CI 1.2-4.8), EPTB (OR 6.2; 95% CI 2.7-14) and miscarriage (OR 4.9; 95% CI 1.4-17). BV was associated with increased risks of PTB (OR 2.4; 95% CI 1.1-4.7), EPTB (OR 5.3; 95% CI 2.1-12.9) and miscarriage (OR 6.6; 95% CI 2.1-20.9) and coccoid AV was associated with increased risks of EPTB (OR 3.2; 95% CI 1.2-9.1) and miscarriage (OR 5.2; 95% CI 1.5-17). In women with BV, partial BV had a detrimental effect on the risk of PTB for all gestational ages, but full BV did not. Preterm deliveries later than 24 weeks + 6 days were more frequent when *M. hominis* was present (EPTB OR 13.3; 95% CI 3.2-55). Bacterial vaginosis, AV and AVF are associated with PTB, especially LM and severe PTB between 25 and 35 weeks. The absence of lactobacilli (AVF), partial BV and *M. hominis*, but not full BV, were associated with an increased risk of preterm delivery after 24 weeks + 6 days. As metronidazole effectively treats full BV, but is ineffective against other forms of AVF, the present data may help to explain why its use to prevent PTB has not been successful in most studies.

Titre	Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy.
Auteur	Pr G.Donders (service de gynécologie-obstétrique de Louvain et de Tienen).
Autres Auteurs	Pr Van Calsteren, Dr G Bellen, Dr Reybrouck, Dr Van den Bosch...
Publication	British Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009 Sep; 116(10): 1315-24.
Lieu	Heilig Hart Hôpital général de Tienen, Nord est de la Belgique.
méthode	Etude prospective, unicentrique, de cohorte.
Population	Patientes enceintes de grossesse unique consultant pour leur première visite prénatale entre 9 et 16 SA.



Taux de patientes ayant ATCD accouchement prématuré parmi toutes les patientes	6,2% (47/759)
Groupe contrôle	Aucun.
Critères d'exclusion	Grossesses gémellaires, anomalies morphologiques majeures, accouchement avec état vital menacé, N.Gonorhee et C. trachomatis.
Nombre de sujets	1026 patientes se présentaient durant la période de l'étude pour leur première visite prénatale, les données de 801 patientes ont pu être enregistrées, 42 prélèvements ont été perdus accidentellement. <b>Au total 759 patientes</b> ont participé à l'étude.
Méthode bactériologique	<p><u>Vaginose bactérienne</u> : prélèvements de la paroi latérale du vagin avec une spatule d'Ayre puis analyse microscopique. Microscopiquement et cliniquement on retrouve : des leucorrhées sales, odeur typique de poisson, pH&gt;4,5, clues cells. <i>La vaginose bactérienne complète</i> est définie par la présence de nombreuses et dénombrables bactéries et plus de 20% de cellules épithéliales recouvertes de bactéries (clue cells) <i>La vaginose bactérienne partielle</i> est définie par un mélange de clue cells, de flore normale, de flore aérobie.</p> <p><u>Vaginite à germes aérobies</u> : est défini par la présence de germes aérobies qui remplacent les lactobacilles comme Escherichia Coli, entérocoque, staphylocoque, streptocoque B. Microscopiquement et cliniquement on retrouve une muqueuse vaginale érythémateuse, inflammatoire, un pH &gt; 6, odeur désagréable. Les prélèvements vaginaux mis en culture dans un milieu « sheep blood chocolaté agar » pendant 48h.</p> <p><u>Mycoplasma Hominis et Ureaplasma Urealyticum</u> : Prélèvements endocervicaux mis en culture dans un bouillon « urea-arginine ».</p>
Analyse multi variée	NON
Résultats	
Taux de prématurité	<b>7% (55/759)</b> 17,2% (11/64) pour les patientes porteuses de VB
Fausses couches tardives	<b>0,9% (7/759)</b>
Fréquence de vaginose	<b>8,4% (64/759)</b>
Facteurs associés à la prématurité	- <u>la présence de germes aérobie</u> : Accouchement prématuré (<35SA) OR 3,2 IC 95% (1,4-9,1), p= 0,038

	<p>Fausse couche (&lt;25SA) OR 5,2 IC95% (1,5-17,7), p= 0,019</p> <p>- <u>La présence de Mycoplasmes</u> : Accouchement prématuré (&lt;37SA) OR 8,5 IC95% (2,8-25,5), p=0,0006</p> <p>Accouchement prématuré précoce (&lt;35SA) OR 13,3 IC95% (3,2-55), p= 0,0039</p> <p>- <u>L'absence de lactobacilles (LBGIII)</u> : Accouchement prématuré (&lt;37SA) OR 2,4 IC95% (1,2-4,8), p= 0,022</p> <p>Accouchement prématuré précoce (&lt;35SA) OR 6,2 IC 95% (2,7-14,4), p&lt;0,0001</p> <p>Fausse couche tardive (&lt;25SA) OR 4,9 IC 95% (1,4-16,9), p=0,022</p>																
Facteurs associés à la VB	Non communiqué.																
Lien entre VB et prématurité (brut/ajusté)	<p><u>VB et prématurité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Accouchement prématuré (&lt;37SA) : <b>OR 2,43 IC95% (1,1-4,7)</b>, vérifié par info épi 6 : OR 2,33 IC95 (1,1-4,96)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37SA</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>BV+</b></td> <td><b>11 (17,2)</b></td> <td><b>53</b></td> <td><b>64</b></td> </tr> <tr> <td><b>BV-</b></td> <td><b>50 (8,2)</b></td> <td><b>561</b></td> <td><b>611</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>61</b></td> <td><b>614</b></td> <td><b>675</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Sensibilité : 18,03%</b>  <b>Spécificité : 91,36%</b>  <b>VPP : 17,18%</b>  <b>VPN : 91,81%</b></p>		<37sa	>37SA		<b>BV+</b>	<b>11 (17,2)</b>	<b>53</b>	<b>64</b>	<b>BV-</b>	<b>50 (8,2)</b>	<b>561</b>	<b>611</b>		<b>61</b>	<b>614</b>	<b>675</b>
	<37sa	>37SA															
<b>BV+</b>	<b>11 (17,2)</b>	<b>53</b>	<b>64</b>														
<b>BV-</b>	<b>50 (8,2)</b>	<b>561</b>	<b>611</b>														
	<b>61</b>	<b>614</b>	<b>675</b>														
Commentaires	<p>1) Dans cette étude les auteurs ont tenu à différencier la vaginose bactérienne complète et la vaginose bactérienne partielle (association avec d'autres germes comme les anaérobies, mycoplasmes, cocci), celle ci aurait un impact plus important sur la prématurité avec un <b>OR 2,4 IC95% (1,2-7,1) d'accouchements &lt; 37 SA. OR 7,2 (2,4-21,0) d'accouchement &lt; 35 SA.</b> Alors que la vaginose complète est non significative comme marqueur de prématurité : calculé par nos soins, OR 1,73 IC 95 (0,49-5,49)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>&lt;37sa</th> <th>&gt;37sa</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BV+ complète</td> <td>4</td> <td>27</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>BV-</td> <td>50 (8,2)</td> <td>561</td> <td>611</td> </tr> <tr> <td></td> <td>54</td> <td>588</td> <td>642</td> </tr> </tbody> </table>		<37sa	>37sa		BV+ complète	4	27	31	BV-	50 (8,2)	561	611		54	588	642
	<37sa	>37sa															
BV+ complète	4	27	31														
BV-	50 (8,2)	561	611														
	54	588	642														

	Cependant, la clindamycine utilisée dans l'étude PREMEVA a une action sur les mycoplasmes, les cocci et les anaérobies, ainsi au cours de l'étude PREMEVA la vaginose partielle est aussi la cible des thérapeutiques, elle ne peut être donc la cause de la prématurité chez les patientes VB+.
Phrase de synthèse	Cette étude montre un lien entre accouchement prématuré et vaginose bactérienne avec un <b>OR 2,43 IC95% (1,1-4,7) d'accouchements &lt; 37SA.</b>

## RESUME :

Une flore vaginale anormale avant 14 SA est un risque d'accouchement prématuré. La présence de microorganismes aérobies et d'une réponse inflammatoire peuvent être aussi d'importants facteurs de risque.

Le premier objectif de l'étude était d'étudier les différentes influences de la vaginose bactérienne, des infections vaginales aux germes aérobies, au premier trimestre de grossesse sur le taux d'accouchements prématurés. Le deuxième objectif était d'élucider la raison pour laquelle le traitement avec le métronidazole ne s'est pas révélé être bénéfique dans des études précédentes.

Les femmes ayant des grossesses à faible risque qui fréquentent l'unité prénatale de l'hôpital général de Tienen, en Belgique, ont été incluses dans l'étude.

Lors de la première visite prénatale, 1026 femmes ont bénéficié de prélèvements vaginaux suivis ensuite d'un examen microscopique et de mise en culture, dont 759 étaient totalement évaluables. La VB partielle a été définie comme des stries inégales de la ou des clue cells sporadiques mélangés à d'autres flore et la VB comme une flore de type anaérobie ou par la présence de plus de 20% de clue cells. Les prélèvements vaginaux ont été mis en culture pour mettre en évidence les bactéries aérobies, mycoplasma hominis et ureaplasma urealyticum. Le critère de jugement a été défini comme une fausse couche à  $\leq 13$  SA + 6 jours [ fausse couche précoce (n = 8 ( 1,1%) ) , fausse couche tardive entre 14 + 0 et 24 SA + 6 jours (n = 7 ( 0,9 %) ) , accouchement ou fausse couche à  $\leq 34$  SA + 6 jours (n = 29 ( 3,8% )) ,  $\leq 36$  SA + 6 jours n = 70 ( 9,2% ) ]. Les accouchement prématuré entre 25 + 0 et 36 SA + 6 jours ont été divisés en accouchement prématuré sévère (25 + 0 - 34 SA + 6 jours) et accouchement prématuré moyen (35 + 0 - 36SA+ 6 jours).

Les femmes sans anomalie de la flore vaginale au premier trimestre avaient un risque 75 % plus faible d'accouchement avant 35 SA par rapport aux femmes avec des anomalies de la flore vaginale : OR 0,26 (IC) 95% [0,12 à 0,56]. L'absence de lactobacilles était associée à un risque plus élevé d'accouchement prématuré : OR 2,4, IC95% [1,2-4,8], d'accouchement prématuré précoce : OR 6,2 IC95% [2,7-14] et de fausse couche : OR 4,9 IC95% [1,4-17]. La vaginose bactérienne était associée à un risque d'accouchement prématuré : OR 2,4 IC 95% [1,1-4,7], d'accouchement prématuré précoce : OR 5,3 IC95% [2,1-12,9] et de fausse couche : OR 6,6 IC 95% [2,1-20,9]. Les germes aérobies sont associés à un risque d'accouchement prématuré précoce : OR 3,2 IC 95% [1,2-9,1] et de fausse couche : OR 5,2 IC95% [1,5-17]. Chez les patientes présentant une vaginose bactérienne, la vaginose partielle a eu un effet néfaste sur le risque d'accouchement prématuré pour tous les âges gestationnels, mais pas la vaginose complète.

Les accouchements prématurés après 24SA+6j étaient plus fréquents devant la présence de *Mycoplasma hominis* : OR 13,3 IC95% [3,2-55]. La vaginose bactérienne, les anomalies de la flore vaginale, les germes aérobies sont associés aux accouchements prématurés, surtout aux fausses couches tardives et aux grands accouchements prématurés entre 25 et 35 SA. L'absence de lactobacille, la vaginose bactérienne partielle, *M.hominis* sont associés à un risque accru d'accouchement prématuré après 24SA+6j. Comme le métronidazole traite efficacement la vaginose bactérienne, mais est inefficace contre les autres formes d'anomalies de la flore vaginale, les données actuelles peuvent aider à expliquer pourquoi son utilisation pour éviter les accouchements prématurés n'a pas été couronnée de succès dans la plupart des études.

**AUTEUR : Nom : COUVREUR-GABERT**

**Prénom : Emmanuelle**

**Date de Soutenance : 21 Septembre 2015**

**Titre de la Thèse : Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité existe-t-il vraiment ? Une méta analyse.**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique**

**DES + spécialité : DES médecine générale**

**Mots-clés : Vaginose bactérienne, Accouchement prématuré < 37 SA, méta analyse**

**Résumé :**

**Contexte :** Les études d'observation menées depuis 30 ans évoquent un lien entre l'existence d'une vaginose bactérienne et la survenue d'un accouchement prématuré. Ce lien est remis en cause par le fait que les traitements antibiotiques de la vaginose ne semblent pas réduire le risque de prématurité.

**But :** Réexaminer le lien entre la vaginose et prématurité à partir des études d'observation réalisées jusqu'ici.

**Méthode :** Sélection des études publiées en langue anglaise ayant spécifiquement étudié l'association entre le portage d'une vaginose bactérienne pendant la grossesse et la survenue d'un accouchement prématuré avant 37 semaines. Les odds ratio ont été recalculés. Une méta-analyse et une méta-régression ont été réalisées afin de comparer les études entre elles.

**Résultats :** Parmi les 27 articles sélectionnés, 15 études ne permettaient pas d'étudier le lien entre le portage asymptomatique de VB et la prématurité. Parmi les 12 incluses, 9 retrouvaient un lien statistiquement significatif entre vaginose et prématurité avec un OR médian à 2.05. Il existait une hétérogénéité significative des études entre elles ( $i^2=85\%$ ). La méta régression indiquait que les travaux publiés après 2002 avaient tendance à trouver un lien deux fois moins fort que les études publiées après cette date (OR avant 2002 = 3.23 [1,78-5,83], après 2002 1.39 [1,07-1,78],  $p=0.009$ ).

**Conclusion :** Le lien entre vaginose bactérienne et accouchement prématuré est confirmé, mais il est bien moindre que celui qui avait été publié dans les premières études.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Truffert**

**Asseseurs : Madame le Professeur FAURE, Monsieur le Dr DESSEIN, Monsieur le Docteur Gilles BRABANT, Monsieur le Professeur SUBTIL**