



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La prématurité et la vaginose bactérienne sont-elles liées ? L'étude
PREMEVA2**

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2019 à 18h
au Pôle Recherche
Par Sybil Mairesse

JURY

Président :

Monsieur le Professeur SUBTIL

Assesseurs :

Madame le Professeur FAURE

Monsieur le Docteur DESSEIN

Monsieur le Docteur BRABANT

Monsieur le Docteur LE GUERN

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.

RESUME

Position du problème

Alors que les troubles de la flore vaginale pourraient être responsables d'une augmentation du risque de prématurité, ce lien a été récemment remis en cause.

Objectif

Etudier le lien entre la vaginose bactérienne au premier trimestre de la grossesse et la survenue d'un accouchement prématuré spontané entre 22 et 36 SA⁺⁶.

Matériel et Méthodes

Etude multicentrique cas-témoins nichée dans une série prospective de 12 820 patientes ayant bénéficié d'une recherche de vaginose bactérienne à l'aide du score de Nugent au 1^{er} trimestre de la grossesse. Les accouchements prématurés spontanés survenus entre 22 et 36⁺⁶ SA ont été comparés aux patientes témoins ayant accouché le même jour, à terme, dans le même centre. Les issues de grossesse < 22 SA, les interruptions médicales de grossesse, les décès in utero et les grossesses multiples ont été exclus.

Résultats

Parmi les 11 331 patientes éligibles, 561 ont présenté un accouchement prématuré spontané (5.0 %). Après exclusion de 230 dossiers (136 hors protocole, 40 non retrouvés, 54 par absence de témoin associé), 331 accouchements prématurés spontanés entre 22 et 36 SA ont été comparés à 331 accouchements à terme. Par

rapport aux accouchements à terme, les patientes ayant accouché prématurément étaient plus souvent fumeuses (24.4 vs 17.0%, $p=0.022$), avaient un IMC plus faible (23.2 ± 4.7 vs 24.3 ± 6.4 , $p=0.012$) et avaient plus souvent un antécédent d'accouchement prématuré (14.2 vs 5.4 %, $p<0.001$). Au cours de la grossesse, elles avaient présenté plus fréquemment une infection urinaire (14.0 vs 7.0%, $p=0.004$) ou un portage vaginal de streptocoque B (17.5 vs 10.3%, $p=0.014$). La fréquence de la vaginose bactérienne était similaire entre les deux groupes (8.4 vs 9.4 %, $p=0.50$). Parmi les accouchements prématurés spontanés, la fréquence de la vaginose était identique selon l'âge gestationnel à l'accouchement (8.3% avant 27⁺⁶ SA, 3.6% entre 28 et 32⁺⁶ SA, 8.9% entre 33 et 36⁺⁶ SA, $p=0.44$).

Conclusion

Dans notre population, l'accouchement prématuré spontané n'est pas lié à l'existence d'une vaginose bactérienne en début de grossesse.

INTRODUCTION

La prématurité est la première cause de mortalité et de morbidité périnatale et sa cause est le plus souvent inconnue (1). Depuis une trentaine d'années, une élévation du risque de prématurité a été retrouvée chez les femmes présentant un déséquilibre de la flore vaginale appelé vaginose bactérienne (VB) (2)(3)(4)(5)(6). Ce déséquilibre est défini par la diminution des lactobacilles normalement présents au niveau vaginal, qui sont remplacés par une flore polymicrobienne composée de micro-organismes comme *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, *Bacteroides spp* et *Mycoplasma Hominis*(7). Cependant, des données récentes remettent en cause le lien entre accouchement prématuré et vaginose bactérienne.

D'un côté, les résultats des essais randomisés concernant l'efficacité des traitements antibiotiques actifs sur la vaginose bactérienne ont été décevants. En 2013, une métaanalyse rassemblant 15 essais réalisés auprès de femmes enceintes porteuses de vaginose ne montrait pas de réduction du risque de prématurité chez les femmes traitées (8). Récemment, nous avons mené un large essai chez les femmes porteuses de vaginose bactérienne au premier trimestre de la grossesse. Celui-ci ne montrait pas de diminution de la prématurité chez les femmes traitées précocement par clindamycine (9).

De l'autre, l'examen des études analysant l'association entre vaginose bactérienne et prématurité a montré que ce lien pouvait s'être amoindri avec le temps, faisant passer l'*Odds Ratio* de 3.2 avant 2002 à 1.4 après cette date. La possibilité de biais – en particulier de publication – a été évoquée pour expliquer ces différences (10).

Afin de réexaminer la relation entre la flore vaginale et la survenue d'un accouchement prématuré, nous avons mis en place une étude dans le but de mesurer l'intensité réelle du lien entre la présence d'une vaginose bactérienne recherchée au premier trimestre et la survenue d'un accouchement prématuré spontané.

MATERIEL ET METHODES

Design de l'étude et participants

Il s'agit d'une étude multicentrique cas-témoins nichée dans une série prospective constituée entre janvier 2012 et juin 2013, à la suite de l'étude PREMEVA1 (9). Cette étude était nommée « PREMEVA 2 » et pouvait être proposée à toutes les femmes enceintes consultant au premier trimestre de leur grossesse dans une région géographique donnée (Nord-Pas de Calais, France). Après avoir expliqué le but de l'étude et obtenu leur consentement écrit, les femmes étaient invitées à effectuer gratuitement un auto-prélèvement vaginal dans le laboratoire d'analyse médicale de leur choix.

Procédure

Lors de cet auto-prélèvement, deux écouvillonnages vaginaux étaient réalisés puis remis au personnel du laboratoire (un écouvillon *e-swab* (Mwe, Corsham, Royaume Uni) et un écouvillon sec (COPAN, Brescia, Italia)). L'écouvillon *e-swab* était congelé à -20°C dans le laboratoire d'origine puis secondairement transféré et conservé à -80°C dans le laboratoire central de l'étude. L'écouvillon sec était immédiatement étalé sur lame afin de rechercher une vaginose selon la technique et le score décrits par Nugent : coloration de Gram suivie de l'examen au microscope au grossissement x1000 (7). Le score de Nugent était établi en additionnant le nombre de points correspondant à l'abondance des Lactobacilles (0 à 4), des *Gardnerella* (0 à 4) et celle des *Mobiluncus* (0 à 2) (7). La présence d'une vaginose bactérienne était définie par l'existence d'un score total supérieur ou égal à 7.

Préalablement à l'étude PREMEVA1, une formation à la lecture du score de Nugent avait été dispensée sur site à chacun des 149 laboratoires de biologie médicale de notre région. Plusieurs milliers de lames avaient été relues par trois biologistes investigateurs indépendants, qui montraient une concordance satisfaisante entre lectures et relectures (coefficients kappas > 0.80) (9).

Population d'étude

Les critères pour être incluse dans l'étude étaient - au moment du prélèvement - un âge gestationnel strictement inférieur à 15 SA, un âge maternel supérieur ou égal à 18 ans, une compréhension orale et écrite de la langue française, ainsi que le projet d'accoucher dans une maternité de notre région. Afin de concentrer l'étude sur les lieux de naissance des enfants prématurés, la survenue de l'accouchement dans un des 14 centres de type 2 ou 3 de la région a été ajoutée aux critères d'inclusion. Les cas étaient définis par la survenue d'un accouchement prématuré spontané dans l'un de ces centres (entre 22 et 36⁺⁶ SA). Pour chaque cas, la patiente ayant accouché dans la même maternité après 37 SA à la suite du cas, et ayant réalisé un auto-prélèvement en début de grossesse lui a été associée comme témoin. Les grossesses gémellaires, les grossesses interrompues avant 22 SA, les interruptions médicales de grossesse, les morts in utero et les accouchements prématurés provoqués (22-36⁺⁶ SA) ont été exclus de l'étude. L'étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de l'inter-région Nord-Ouest le 5 janvier 2012 (annexe 1).

Données colligées

Lors du prélèvement, le laboratoire d'analyse médicale notait les renseignements généraux concernant chaque patiente : nom, prénom, âge, lieu d'accouchement prévu, ainsi que le score de Nugent après étalement et examen de la lame. Lors du recueil dans les 14 centres de type 2 et 3, les données maternelles et néonatales ont été recueillies : âge, niveau d'étude, tabagisme en début de grossesse, indice de masse corporelle, parité, antécédent d'accouchement prématuré. En ce qui concerne la grossesse, nous avons relevé la survenue des événements significatifs comme la mise en évidence d'une infection urinaire, d'une menace d'accouchement prématuré, de métrorragies au 2^e ou 3^e trimestre, d'un diabète gestationnel ou d'une hypertension artérielle. Nous avons également relevé la survenue d'une rupture prématurée des membranes, la présence d'un streptocoque B vaginal après le 1^{er} trimestre (lorsqu'il avait été recherché), ainsi que la présence de signes anténataux de chorioamniotite : au moins deux signes parmi l'existence d'une fièvre maternelle >38°C, la survenue de métrorragies avant le travail, d'un écoulement vaginal purulent ou nauséabond, d'une tachycardie maternelle >100 bpm, d'une tachycardie fœtale >160 bpm, d'une CRP maternelle ≥ 15 mg/L ou de leucocytes maternels $\geq 15\ 000$ / mm³. A l'accouchement, nous avons également relevé l'âge gestationnel déterminé par l'échographie du 1^{er} trimestre, ainsi que la nature spontanée ou provoquée de l'accouchement prématuré en cas de naissance entre 22 et 36⁺⁶ SA. L'accouchement était considéré comme spontané s'il était précédé d'une mise en route spontanée du travail ou d'une rupture prématurée des membranes ; il était considéré comme provoqué dans les autres cas. Nous avons également recueilli le mode d'accouchement, la survenue d'une hyperthermie ou bien l'administration d'une antibiothérapie au cours du travail. En ce qui concerne le nouveau-né, nous

avons relevé son poids, son score d'Apgar à la naissance, son éventuel transfert en unité de soins intensifs néonataux, sa durée de séjour en néonatalogie ainsi que son éventuel décès avant sa sortie d'hospitalisation.

Analyses statistiques.

Les données ont été enregistrées avec logiciel Epi-Data software (Epidata Software, version 3.1, Danemark). Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patientes, la flore vaginale et les issues de grossesses ont été comparées entre les accouchements prématurés spontanés et les accouchements à terme à l'aide de modèles linéaires mixtes généralisés (distribution binaire, lien logit) incluant la maternité d'accouchement comme effet aléatoire. En ce qui concerne la flore vaginale, les comparaisons ont été ajustées sur le statut tabagique.

Au sein des accouchements prématurés spontanés, le score de Nugent a été comparé selon l'âge gestationnel à l'accouchement à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé ordinal (distribution multinomial, lien cumlogit) incluant la maternité d'accouchement comme effet aléatoire.

Tous les tests étaient bilatéraux et ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

RESULTATS

Pendant la période d'étude, 12820 patientes dépistées pour la vaginose bactérienne au 1er trimestre ont accouché dans l'un des 14 centres, au sein desquelles 1488 (11.6%) n'étaient pas éligibles (Figure 1). Parmi les 11 332 patientes éligibles, 562 ont présenté un accouchement prématuré spontané entre 22 et 36⁺⁶ SA et composaient le groupe des cas (5.0 %). Au total, 413 femmes étaient hors protocole d'emblée (24 parmi les cas, 389 parmi les témoins). Parmi les 538 accouchements spontanés éligibles et leurs 538 témoins, 207 étaient exclus secondairement dans chacun des groupes : 137 du fait de scores de Nugent non réalisés ou perdus (12.7%), 53 du fait de critères d'inclusion non remplis – accouchement prématuré provoqué, âge gestationnel incomplet ou erroné de quelques jours (4.9%) et 27 du fait de données manquantes concernant l'accouchement (2.5%), Finalement, près de la moitié des dossiers inutilisables l'étaient du fait du caractère manquant des données chez leur cas ou témoin associé (47.6%)

Parmi les accouchements prématurés spontanés, 291 ont eu lieu entre 33 et 36⁺⁶ SA (87.9%), 28 entre 28 et 32⁺⁶ SA (8.5%) et 12 entre 22 et 27⁺⁶ SA (3.6%). Les caractéristiques des femmes et les issues de grossesses sont présentées au Tableau 1. Par rapport aux accouchements à terme, les femmes ayant accouché prématurément étaient plus souvent fumeuses (24.4 vs 17.0%, p=0.022), avaient un IMC plus faible (23.2 ± 4.7 vs 24.3 ± 6.4 , p=0.012) et avaient plus souvent un antécédent d'accouchement prématuré (14.2 vs 5.4 %, p<0.001). Au cours de la grossesse, elles avaient présenté plus fréquemment une infection urinaire (14.0 vs 7.0%, p=0.004) ou un portage vaginal de streptocoque B (17.5 vs 10.3%, p=0.014).

On retrouvait plus fréquemment une rupture prématurée des membranes supérieure à 12 heures, ainsi que des signes anténataux de chorioamniotite. Naturellement, le taux de transfert en soins intensifs néonataux était beaucoup plus élevé en cas de prématurité. Six décès néonataux précoces ont été constatés dans le groupe des naissances prématurées (1.8%) et aucun dans le groupe témoin.

En ce qui concerne la flore vaginale au premier trimestre de la grossesse, les éléments constitutifs du score de Nugent étaient similaires entre les femmes ayant accouché prématurément et leurs témoins. Qu'il s'agisse de la quantité de lactobacilles, de *Gardnerella* ou de *Mobiluncus*, aucune différence de répartition n'était notée entre les deux groupes. Finalement, les scores de Nugent apparaissaient comparables selon que les femmes avaient accouché prématurément ou à terme (28/331 (8.5%) vs 31/331 (9.4%), p ajusté=0.50).

Parmi les 28 patientes porteuses de vaginose ayant accouché prématurément, 26 concernaient des femmes ayant accouché entre 33 et 36⁺⁶ SA, une seule a accouché dans la période 28-32⁺⁶ SA et une seule dans la période 22-27⁺⁶ SA. Ainsi, la fréquence de la vaginose n'était pas différente selon l'âge gestationnel à l'accouchement : 1/12 en cas de prématurité extrême 22-27⁺⁶ (8.3%), 1/28 en cas de grande prématurité 28-32⁺⁶ (3.6%) et 26/291 en cas de prématurité modérée 33-36⁺⁶ (8.9%) ($p=0.44$).

DISCUSSION

Dans notre étude, la présence de vaginose bactérienne définie par un score de Nugent supérieur ou égal à 7 en début de grossesse est identique chez les femmes ayant accouché prématurément et chez celles ayant accouché à terme.

Bien que notre étude ait été construite de manière prospective, elle connaît les limites liées au caractère rétrospectif de la collection de données, avec un taux élevé de 38.5 % de données non utilisables. Ce taux élevé est en rapport avec les critères d'inclusion stricts définis préalablement à l'étude, notamment du fait de l'exclusion des femmes dont le témoin ou le cas n'était pas utilisable (près de la moitié étaient inutilisables du fait de l'absence de données chez leur cas ou leur témoin associé), ceci afin d'éviter le risque de biais lié aux exclusions *a posteriori*. Cette limitation du nombre de dossiers utilisables a pu diminuer la puissance de nos comparaisons : alors qu'un doublement du risque de prématurité en cas de vaginose avait 80 % de chances d'être mis en évidence avec l'effectif initial de notre étude, les chances réelles de déceler une telle différence avec l'effectif final étaient finalement de 61% (calcul *a posteriori*, test bilatéral à 5%, taux de vaginose de 5% dans le groupe témoin). Finalement et malgré ces limites, notre étude est l'une des plus larges à étudier le lien entre vaginose et prématurité, et seules deux d'entre elles ont étudié un échantillon de patientes aussi important que le nôtre (4,5), avec un pourcentage de données inutilisables de 18% et de 25%, respectivement.

L'absence de lien entre la survenue d'un accouchement prématuré spontané et l'existence d'une vaginose bactérienne définie par un score de Nugent supérieur ou

égal à 7 est le principal résultat de notre étude. D'un côté, on pourrait penser que les modalités diagnostiques de la vaginose bactérienne ont pu jouer un rôle dans cette relation, celles-ci ayant fait appel à différents critères diagnostiques : critères cliniques (11,12), score de Spiegel (2,3), score de Schmidt (13), score de Nugent (4,5,14–18). L'association entre la prématurité et la vaginose bactérienne a cependant été retrouvée avec chacune de ces méthodes, et cette association n'était pas moins forte avec une méthode plutôt qu'une autre.

De l'autre côté, l'association entre vaginose et prématurité a pu être surestimée dans les études menées jusqu'ici. En effet, si le risque de prématurité est apparu longtemps doublé en cas de vaginose bactérienne (6), une métaanalyse récente a montré une hétérogénéité significative des études entre elles, avec des OR entre 0.82 et 7.55 : la méta-régression réalisée dans cette étude retrouvait un triplement du risque de prématurité en cas de vaginose dans les travaux publiés avant 2002 (OR=3.23) tandis que les études publiées après 2002 retrouvaient une augmentation du risque deux fois moins importante (OR 1.39)(10). Ces études vont dans le sens d'une diminution de la force d'association entre la vaginose bactérienne et la survenue d'un accouchement prématuré spontané au fur et à mesure que ce lien est étudié.

Au total, il est possible que l'augmentation du risque de prématurité lié à la vaginose bactérienne diagnostiquée par le score de Nugent soit en réalité absente ou largement surestimée alors même que l'origine infectieuse d'une partie des accouchements prématurés – par ascension de micro-organismes vaginaux au travers de l'orifice du col utérin - ne peut être mise en doute (19). D'un côté en effet,

l'existence d'une chorioamniotite est clairement associée au risque de prématurité, et notre étude a clairement retrouvé ce lien. De l'autre, les micro-organismes le plus fréquemment retrouvés dans le liquide amniotique en cas de chorioamniotite sont *Ureaplasma* spp (*urealyticum* et *parvum*), *Streptococcus* spp et *Fusobacterium* spp (20), or ces micro-organismes peuvent faire partie de ceux présents en cas de vaginose bactérienne, mais sans être inclus dans le score de Nugent. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que le score de Nugent ne serait pas l'examen le plus approprié pour dépister une augmentation du risque de prématurité spontanée liée à la présence en nombre anormalement élevé de micro-organismes vaginaux pendant la grossesse.

D'ailleurs, les essais thérapeutiques réalisés jusqu'ici n'ont pas montré d'efficacité des traitements antibiotiques efficaces sur la vaginose pour diminuer le risque d'accouchement prématuré. Qu'il s'agisse du métronidazole (21–26), de la clindamycine (9,27–34) ou de l'amoxicilline (35), aucun de ces traitements n'a montré d'efficacité pour diminuer le risque de prématurité (8), y compris lorsque l'efficacité de ces traitements était vérifiée (22–26,28–30,33–35) ou lorsque le traitement était systématiquement répété (23–25,30,31).

Finalement, notre étude a l'avantage d'être large, multicentrique avec des prélèvements réalisés de manière prospective en tout début de grossesse, à un moment où les traitements antibiotiques pourraient être le plus utile. Son résultat négatif nous invite donc à reconsidérer le lien entre vaginose et prématurité. En effet, même si la survenue d'une chorioamniotite est une cause indiscutable d'accouchement prématuré, et même s'il reste possible que la vaginose bactérienne soit un facteur de risque de chorioamniotite (36–39), il devient de moins en moins

probable que l'existence d'une vaginose bactérienne diagnostiquée par l'absence de lactobacilles et la présence de *Gardnerella* et/ou *Mobiluncus*, microorganismes permettant d'établir le score de Nugent, soit cause d'accouchement prématuré. Il est même possible que des micro-organismes associés de manière non spécifique à la vaginose bactérienne comme *Ureaplasma*, *Mycoplasma* ou *Atopobium* soient liés au risque de chorioamniotite et d'accouchement prématuré alors même qu'ils ne sont pas détectés par la coloration de Gram. En outre, ces micro-organismes - non dépistés par le score de Nugent - sont pour certains peu sensibles – voire insensibles – aux traitements antibiotiques habituellement testés dans la vaginose, principalement le métronidazole et la clindamycine.

Le score de Nugent, celui d'Amsel et de Spiegel ont été établis puis utilisés comme référence à un moment où il était impossible de décrire la flore vaginale de manière précise, faite de milliards de bactéries différentes, impossibles à caractériser et à quantifier. Nos résultats, ainsi que l'avènement des techniques modernes de biologie moléculaire, doivent amener les chercheurs à utiliser désormais l'approche génomique pour rechercher les déséquilibres du microbiote vaginal qui pourraient réellement être en lien avec la survenue d'un accouchement prématuré spontané.

Tableau 1 Caractéristiques des patientes et issues de grossesse selon l'âge gestationnel à l'accouchement

	Prématurité spontanée 22-36 ⁺⁶ (n=331)	Naissance à terme ≥ 37 SA (n=331)	p
Caractéristiques			
Âge, années (moyenne ± DS)	29.5 ± 5.0	29.5 ± 5.1	0.97
Niveau d'étude < baccalauréat	118 (38.7)	101 (33.4)	0.10
Tabagisme en début de grossesse	79 (24.4)	57 (17.0)	0.022
IMC, kg/m ² (moyenne ± DS)	23.2 ± 4.7	24.3 ± 6.4	0.012
Multipares	199 (60.1)	195 (58.9)	0.75
Antécédent d'accouchement prématuré	47 (14.2)	18 (5.4)	<0.001
Grossesse, accouchement, état néonatal			
Infection urinaire pendant la grossesse	46 (14.0)	23 (7.0)	0.004
Streptocoque B vaginal après le 1 ^{er} trimestre (si recherché)	41/234 (17.5)	33/322 (10.3)	0.014
RPM ≥ 12h avant l'accouchement	156 (47.3)	63 (19.1)	<0.001
Signes anténataux de chorioamniotite*	31 (9.5)	4 (1.2)	<0.001
Naissance par césarienne	32 (9.7)	53 (16.0)	0.016
Transfert en USIN	113 (34.6)	7 (2.1)	<0.001
Décès néonatal dans les 48 heures	6 (1.8)	0	NA

Les valeurs sont présentées en effectif (pourcentage) sauf indication contraire.

* Au moins deux signes parmi les suivants : fièvre maternelle > 38°C, métrorragies avant le travail, écoulement vaginal purulent ou nauséabond, tachycardie maternelle > 100, tachycardie fœtale > 160, CRP maternelle ≥ 15 mg/L, leucocytes maternels ≥ 15 000 / mm³

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; RPM, rupture prématurée des membranes ; USIN, unité de soin intensif néonatal ; NA, non applicable.

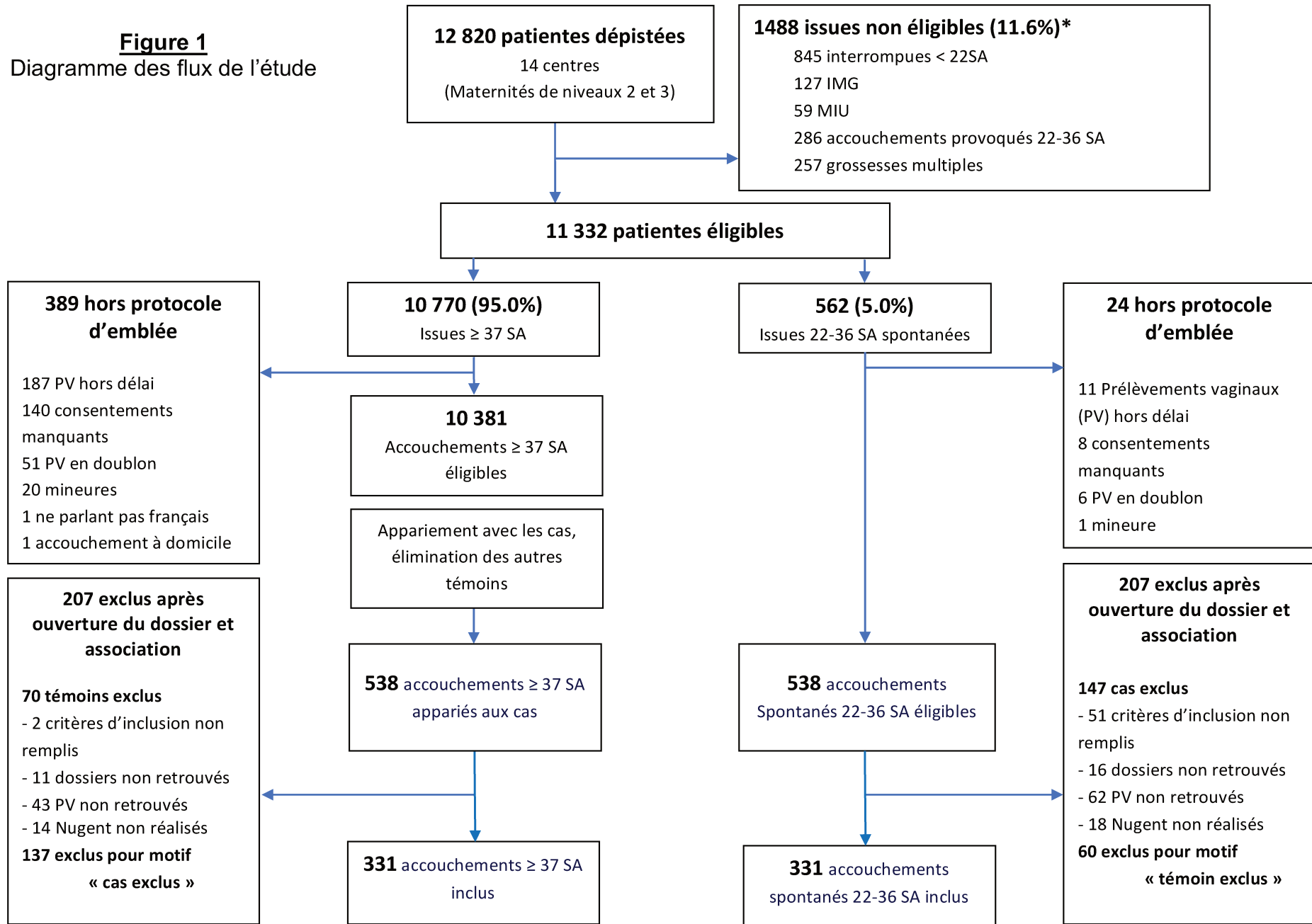
Tableau 2 Flore vaginale au 1^{er} trimestre de la grossesse selon l'âge gestationnel à l'accouchement

	Prématurité spontanée 22-36 ⁺⁶ (n=331)	Naissance à terme ≥ 37 SA (n=331)	p	p ajusté*
Lactobacilles			0.97	0.66
0	152 (45.9)	156 (47.1)		
1	95 (28.7)	88 (26.6)		
2	46 (13.9)	46 (13.9)		
3	16 (4.8)	19 (5.7)		
4	22 (6.7)	22 (6.7)		
Gardnerella			0.71	0.21
0	242 (73.1)	229 (69.2)		
1	11 (3.3)	10 (3.0)		
2	18 (5.4)	19 (5.7)		
3	22 (6.7)	31 (9.4)		
4	38 (11.5)	42 (12.7)		
Mobiluncus			0.88	0.95
0	321 (97.0)	321 (97.0)		
1	7 (2.1)	8 (2.4)		
2	3 (0.9)	2 (0.6)		
Score de Nugent (médiane [IQR])	1 [0 – 2]	1 [0 – 4]		
0-6	303 (91.5)	300 (90.6)	0.68	0.50
7-10	28 (8.5)	31 (9.4)		

Les valeurs sont présentées en effectif (pourcentage) sauf indication contraire.

* P-valeur ajustée sur le statut tabagique.

Figure 1
Diagramme des flux de l'étude



* plusieurs causes pour certaines patientes

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 15 août 2014;345(6198):760-5.
2. 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. :4.
3. Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. août 1992;80(2):173-7.
4. Hillier SL, Krohn MA, Edelman R, Regan JA. Association between Bacterial Vaginosis and Preterm Delivery of a Low-Birth-Weight Infant. *N Engl J Med*. 1995;333(26):6.
5. 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*. févr 2005;192(2):470-7.
6. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. juin 2007;21(3):375-90.
7. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. *J CLIN MICROBIOL*. 1991;29:5.
8. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 31 janv 2013 [cité 28 oct 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000262.pub4>
9. Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet [Internet]*. oct 2018 [cité 30 oct 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618316179>
10. Couvreur-Gabert E. Le lien entre vaginose bactérienne et prématurité existe-t-il réellement ? Une métaanalyse. 2015.
11. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. *Am J Med*. janv 1983;74(1):14-22.
12. 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*. 1 janv 2006;19(1):1-7.
13. 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;113(12):1419-25.
14. 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;77(1):37-40.
15. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, et al. The

- preterm prediction study: Significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol.* oct 1995;173(4):1231-5.
16. Purwar M, Ughade S, Bhagat B, Agarwal V, Kulkarni H. Bacterial vaginosis in early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* août 2001;27(4):175-81.
 17. Oakeshott P, Kerry S, Hay S, Hay P. Bacterial vaginosis and preterm birth: a prospective community-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2004;4.
 18. 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.* sept 2006;128(1-2):40-5.
 19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* janv 2008;371(9606):75-84.
 20. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The Human Ureaplasma Species as Causative Agents of Chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev.* janv 2017;30(1):349-79.
 21. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* août 1994;171(2):345-7; discussion 348-349.
 22. Hauth JC, Dubard MB. Reduced Incidence of Preterm Delivery with Metronidazole and Erythromycin in Women with Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med.* 1995;333(26):5.
 23. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* déc 1997;104(12):1391-7.
 24. Carey JC, Thom EA, Fischer ML. Metronidazole to Prevent Preterm Delivery in Pregnant Women with Asymptomatic Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med.* 2000;7.
 25. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, et al. Failure of Metronidazole to Prevent Preterm Delivery among Pregnant Women with Asymptomatic *Trichomonas vaginalis* Infection. *N Engl J Med.* 16 août 2001;345(7):487-93.
 26. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grové D. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd.* mars 2002;92(3):231-4.
 27. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *The Lancet.* mars 2003;361(9362):983-8.
 28. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, Sumapouw H, Linnan M, Norojono W, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: Effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* nov 1995;173(5):1527-31.
 29. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. :5.
 30. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* mai 2001;97(5 Pt 1):643-8.
 31. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2%

- vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol.* juill 1999;106(7):652-7.
32. Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Frate GD, Tibaldi C, Santo DD, et al. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2003;110(2):149-52.
33. Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan M. The Efficacy of Vaginal Clindamycin for the Treatment of Abnormal Genital Tract Flora in Pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11(4):181-9.
34. Larsson P-G, Fåhraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(6):629-37.
35. Duff P, Lee ML, Hillier SL, Herd LM, Krohn MA, Eschenbach DA. Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol.* mars 1991;77(3):431-5.
36. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 13 oct 1988;319(15):972-8.
37. Gibbs RS. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* août 1993;169(2 Pt 2):460-2.
38. Newton ER, Piper J, Peairs W. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* mars 1997;176(3):672-7.
39. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis.* 1 févr 2003;187(3):518-21.

LEXIQUE

Acct = Accouchement

BPM = Battements Par Minute

CRP = C Reactive Protein

ET = Ecart Type

IMC = Indice de Masse Corporelle

IMG = Interruption Médicale de Grossesse

MUI = Mort In-Utero

NA = Non Applicable

OR = Odds Ratio

PV = Prélèvement Vaginal

RR = Risque Relatif

SA = Semaines d'Aménorrhée

USIN = Unité de soins intensifs néonataux

VB = Vaginose Bactérienne

Annexe 1 : Accord Comité de Protection des Personnes

Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV**Président :** J.P. JOUET**Vice-Président :** F. ASKEVIS-LEHERPEUX**Secrétaire :** S. DUHEM**Trésorier :** Y. VENDEL

Lille, le 5 janvier 2012,

Monsieur Régis FIEVE
Délégation à la Recherche Médicale
Administration Générale
CHRU de LilleMonsieur le Professeur D. SUBTIL
Hôpital Jeanne De Flandre
Pôle Femme, mère, nouveau-né
CHRU de Lille**Membres titulaires :**V. BARON
R. BEUSCART
S. COSTA
A. De BOUVET
X. LABBEE
R. MATIS
P. ODOU
L. WILLIATTE-PELLITTERI
G. MARCHAL
N. MESSAADI**Membres suppléants :**M. DE MEDEIROS
M. FOULARD
P. HANNEQUART
A. LECOCQ
P. MACIAG
N. PENEL
C. THERY
F. VASSEUR
A-F. GERME
D. DANICOURT-BARRIERE
B. BONTEMPS
P. BARINCOU**Référence à rappeler dans toute correspondance : CPP 11/70****Intitulé du projet :** "Etude du risque de prématurité selon l'équilibre de la flore bactérienne vaginale".**Promoteur :** CHRU de Lille**Investigateur principal :** Professeur Damien SUBTIL**Référence des documents étudiés:**

Courrier du promoteur daté du 10/10/11

Protocole version 3 daté du 04/10/11

Résumé du protocole version non daté

Document additionnel daté du 20/10/11

Note d'information et formulaire de consentement version 3 datés du 04/10/11

CV des investigateurs

N° Enregistrement : 2011 A01254 37**Date de la réunion :** mardi 20 décembre 2011**Membres présents :**

Mme ASKEVIS-LEHERPEUX – Représentant des Psychologues

Mme BARON – Représentant des travailleurs sociaux

Mme DE MEDEIROS – Représentant des Infirmiers

Mr S. DUHEM – Représentant des Psychologues

Mr M. FOULARD – Représentant en matière d'Ethique

Mme A-F. GERME - Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche Biomédicale

Mr J.P. JOUET - Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche Biomédicale

Mme LECOCQ – Représentant en matière juridique

Mr MARCHAL – Représentant des Associations

Mr MACIAG – Représentant des Associations

Mme VENDEL – Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche Biomédicale

Mr VASSEUR – Représentant des Personnes Qualifiées en Recherche Biomédicale

Mr LABBEE – Représentant en matière juridique

Mme DANICOURT – Représentant des pharmaciens hospitaliers

Mme WILLIATTE-PELLITTERI – Représentant en matière juridique

Mr BARINCOU – Représentant en matière juridique

Secrétariat :

Boulevard

de Pharmacie

de Médecine

Recherche

de Verdun

15 LILLE Cedex

03 20 44 54 49

03 20 44 68 63

cpnordouestiv@univ-lille2.fr

Monsieur le Directeur, Cher Confrère,

Le Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, lors de sa réunion du mardi 20 décembre 2011, a pris connaissance des documents concernant l'étude citée en référence.

Le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV émet un avis favorable à la menée de l'étude.

Quelques remarques non bloquantes et non suspensives ont été faites :

- Au point VI du protocole (page 20 et 21) il est dit que les prélèvements seront détruits au 31 décembre 2013. Il est peut être imprudent d'afficher une date aussi précise qui dépend très vraisemblablement de la date de début de l'étude (et qui faisait présager accessoirement d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV...).
- En ce qui concerne la dénomination du type de l'étude, les spécialistes du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest ont estimé qu'il s'agissait plutôt d'une étude « cas-témoins nichée dans une cohorte » plutôt que d'une étude rétrospective comme annoncée.

Je vous remercie de me faire part des réponses à ces remarques non bloquantes et non suspensives.

Cette étude est conforme aux articles L1121-1 et L1123-7 du code de la santé publique définissant les conditions de validité de la recherche.

Cet avis a été rendu sans que les membres éventuellement concernés par l'étude aient pris part au vote.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, Cher Confrère, à l'expression de mes meilleures salutations.

Pr. IP. JOUET
Président du CPP Nord Ouest IV

CPP Nord Ouest IV
Le président
Service de pharmacologie
Faculté de Médecine
1 place de Verdun
59045 Lille Cedex

Annexe 2 : Récapitulatif des études antérieures concernant l'association VB et prématurité spontanée. (Adapté à partir de (10))

Auteur	Continent	Publication	n	Vaginose (%)	Prématurité (%)	Prématurité (%) (VB+)	Prématurité (%) (VB-)	OR brut recalculés	OR ajustés	AG lors du prélèvement (SA)
Kurki	Eurasie	1992	751	21.4	2.3	6.8	1.05	6.86 [2.5-18,85]	NA	8-17
Hay	Eurasie	1994	718	12.1	3.7	7.4	2.9	2.87 [1.24-6.60]	-	9-24
Hillier	Amérique	1995	10397	15.8	4.8	6.3	4.2	1.55 [1.20-2.01]	1.4 [1.1-1.8]	23-26
Meis	Amérique	1995	2549	19.4	3.3	5.1	2.8	1.84 [1.14-2.97]	1.7 [1.0-2.7]	24-28
Gratacos	Eurasie	1998	635	19.7	7.2	16.0	5.1	3.55 [1.91-6.59]*	NA	<35
Purwar	Eurasie	2001	938	11.5	7.7	27.8	4.9	7.55 [4.50-12.66]*	7.1 [4.1-12.2]	16-28
Oakeshott	Eurasie	2004	897	13.2	4.9	4.5	5.15	0.88 [0.34-2.28]*	0.9 [0.3-2.6]	<10
Klebanoff	Amérique	2005	12937	35.8	11.4	15.1	12.1	1.29 [1.17-1.44]	-	8-22
Thorsen	Eurasie	2006	2221	13.7	3.8	3.2	3.9	0.82 [0.46-1.48]	0.6 [0.2-2.1]	18-24
Guerra	Eurasie	2006	242	39.3	32.2	34.7	17.9	2.44 [1.25-4.79]	2.4 [1.2-4.8]	<10 et 24-26
Svare	Eurasie	2006	3262	16.3	5.2	6.9	4.9	1.46 [1,00-2.12]	1.5 [1.0-2.1]	<20
Donders	Eurasie	2009	759	8.4	7.0	17.2	8.2	2.33 [1.14-4.74]	NA	9-16
Médiane		2002	917	15.9	5.1	7.2	4.9	2.085	1.5	
Extrêmes		[1992-2009]	[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]	

AUTEUR : Nom : MAIRESSE

Prénom : SYBIL

Date de Soutenance : 11 juin 2019

Titre de la Thèse : La prématurité et la vaginose bactérienne sont-elles liées ? L'étude PREMEVA2

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Gynécologie – Obstétrique

DES + Spécialité : DES Gynécologie – Obstétrique

Mots clés : Vaginose Bactérienne, Accouchement prématuré <37 SA, Etude cas témoins

Résumé :

Objectif : Etudier le lien entre la vaginose bactérienne au premier trimestre de la grossesse – définie par un score de Nugent ≥ 7 – et la survenue d'un accouchement prématuré spontané entre 22 et 36 SA.

Matériel et Méthodes : Etude multicentrique cas-témoins nichée dans une série prospective de 12 820 patientes ayant bénéficié d'un score de Nugent après prélèvement vaginal au 1er trimestre de la grossesse. Les accouchements prématurés spontanés entre 22 et 36⁺⁶ SA ont été comparés aux témoins ayant accouché à terme.

Résultats attendus : Parmi les 11 331 patientes éligibles, 561 ont présenté un accouchement prématuré spontané (5.0 %). Après exclusion de 230 dossiers, 331 accouchements prématurés spontanés entre 22 et 36 SA ont été comparés à 331 accouchements à terme. Par rapport aux accouchements à terme, les patientes ayant accouché prématurément étaient plus souvent fumeuses (24.4 vs 17.0%, $p=0.022$), avaient un IMC plus faible (23.2 ± 4.7 vs 24.3 ± 6.4 , $p=0.012$) et avaient plus souvent un antécédent d'accouchement prématuré (14.2 vs 5.4 %, $p<0.001$). Au cours de la grossesse, elles avaient présenté plus fréquemment une infection urinaire (14.0 vs 7.0%, $p=0.004$) ou un portage vaginal de streptocoque B (17.5 vs 10.3%, $p=0.014$). La fréquence de la vaginose bactérienne était similaire entre les deux groupes (8.4 vs 9.4 %, $p>0.99$). Parmi les accouchements prématurés spontanés, la fréquence de la vaginose était identique selon l'âge gestationnel à l'accouchement (8.3% avant 27⁺⁶SA, 3.6% entre 28 et 32⁺⁶ SA, 8.9% entre 33 et 36⁺⁶ SA, $p=0.44$).

Conclusion : Dans notre population, l'accouchement prématuré spontané n'est pas lié à l'existence d'une vaginose bactérienne mesurée par le score de Nugent en début de grossesse.

Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur SUBTIL

Assesseurs : Madame le Professeur FAURE, Mr le Docteur DESSEIN, Monsieur le Docteur BRABANT, Monsieur le Dr LE GUERN