

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

**Soutenue publiquement le 16 Mai 2012  
Par Leleu-Hurbain Stéphanie**

---

**Etude Saforelle® 2 : Comparaison de l'effet de deux  
produits destinés à l'hygiène intime féminine sur la flore  
vaginale**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Luc Dubreuil, Professeur des Universités et Doyen à  
la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille**

**Assesseurs :**

**Madame Neut Christel, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille**

**Madame Standaert Annie, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille**

**Membre extérieur :**

**Monsieur Bami Gilles, Docteur en médecine, Directeur Médical - Laboratoire IPRAD -  
Paris**



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Christian SERGHERAERT  
Vice-présidents : Madame Stéphanie DAMAREY  
Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ  
Professeur Régis MATRAN  
Professeur Salem KACET  
Professeur Paul FRIMAT  
Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Professeur Patrick PELAYO  
Madame Claire DAVAL  
Madame Irène LAUTIER  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Rémy PAMART  
Secrétaire général : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle

M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

---

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements:**

---

A mon président de thèse,

### **Monsieur le Professeur Luc Dubreuil**

Professeur des Universités à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille - Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Après m'avoir fait bénéficier de votre enseignement, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

---

A ma directrice de thèse,

### **Madame le Docteur Christel Neut**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille - Laboratoire de microbiologie

Vous m'avez suggéré cette étude et guidé au cours de son élaboration. Pour votre aide, votre disponibilité et vos conseils, je vous prie de recevoir mes plus vifs remerciements et ma respectueuse reconnaissance. Merci de m'avoir transmis en toute confiance votre publication en cours de rédaction.

---

A mes juges,

### **Madame le Docteur Annie Standaert**

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille - Laboratoire de parasitologie

### **Monsieur le Docteur Gilles Brami**

Docteur en médecine, Directeur Médical - Laboratoire IPRAD - Paris

Vous avez accepté de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Un grand merci au laboratoire IPRAD et au centre d'investigation clinique de Lille, pour m'avoir fourni toutes les données brutes de l'étude et l'accès aux travaux antérieurs.

---

A ma famille,

A Papa et Maman qui m'ont toujours soutenue dans mes études et qui ont dépensé sans compter pour la réussite de leurs enfants.

A Oliv', mon petit scientifique pour toutes ses prouesses informatiques.

A Martin, ma plus belle réussite et ma plus grande fierté.

A mes sœurs Axelle et Christelle pour que nous formions toujours une seule et même "entité".

A mes grands-parents et arrière grands-parents pour tout ce qu'ils m'ont transmis.

A Thérèse et Sandrine pour leur bonne humeur et nos nombreux fous-rires.

A Monsieur et Madame Giroux pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

A Jean-Jacques pour l'intendance gastronomique.

---

## **Abréviations utilisées:**

---

BPO :	Bactéries Pathogènes Opportunistes
CFU :	Colony Forming Unit (Unité Formant une Colonie)
Coryneb. :	<i>Corynebacterium</i>
E. coli :	<i>Escherichia coli</i>
Entero. :	Entérobactéries
FC :	Fréquence cardiaque
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IST :	Infection Sexuellement Transmissible
Lacto. :	Lactobacilles
PAD :	Pression artérielle diastolique
PAS :	Pression artérielle systolique
Staphyl. :	Staphylocoques
Strepto. :	Streptocoques
T° :	Température corporelle

## TABLE DES MATIERES

---

Remerciements:.....	7
Abréviations utilisées:.....	9
PARTIE I - BIBLIOGRAPHIE.....	13
1. Anatomie, histologie vulvo-vaginales.....	13
2. Flore vaginale.....	14
2.1. Flore vaginale normale.....	14
2.1.1. Flore de Döderlein.....	14
2.1.2. Variation de la flore au cours du cycle œstroprogestatif.....	16
2.2. Rôle protecteur des lactobacilles au niveau vaginal.....	18
2.2.1. Acide lactique et pH vaginal.....	18
2.2.2. Peroxyde d'hydrogène.....	19
2.2.3. Bactériocines.....	19
2.2.4. Arginine désaminase.....	20
2.2.5. Inhibition de l'adhésion du pathogène.....	21
2.2.3 Impact des antibiotiques sur la flore des Lactobacilles.....	22
3. Vaginose bactérienne.....	24
3.1. Critères de diagnostic des vaginoses.....	24
3.1.1. Critères d'Amsel.....	24
3.1.2. Score de Nugent.....	24
3.1.3. Score de Schmidt.....	26
3.2. Origines ethniques et facteurs sociaux.....	27
3.3. Altération de la flore vaginale et vaginose bactérienne.....	27
3.4. Incidences des pratiques de contraception sur la flore vaginale.....	29
3.4.1. Contraception orale.....	29
3.4.2. Impact de l'utilisation des préservatifs.....	29
3.4.3. Impact de l'utilisation de diaphragmes et dispositifs intra-utérins.....	29
3.4.4 Effet des crèmes spermicides.....	30
3.5. Comportements sexuels et altération de la flore vaginale.....	31
3.6. Altération de la flore vaginale et douche vaginale.....	32
3.7. Altération de la flore vaginale et protections cataméniales.....	32
3.8. Altération de la flore vaginale et hygiène intime : études Saforelle® et Lactacyd®.....	33
4. Complications associées à la vaginose bactérienne.....	35
4.1 Infections urinaires.....	35
4.2. Maladies inflammatoires pelviennes.....	36
4.3. Infections Sexuellement Transmissibles.....	36
4.3.1 Gonorrhée, chlamydose.....	36
4.3.2 Herpès génital (HSV2).....	36
4.3.3. VIH.....	37

4.3.4. Papillomavirus.....	37
4.4. Vaginose bactérienne et risques pour la grossesse.....	38
4.4.1. Vaginose bactérienne et chorioamniotite .....	38
4.4.2. Vaginose bactérienne et la menace d'accouchement prématuré.....	38
5. Traitement de la vaginose bactérienne .....	39
5.1. Utilisation de la voie orale .....	39
5.2. Utilisation de la voie locale .....	40
5.3. Efficacité des traitements .....	40
5.4. Récidives .....	40
5.5. Autres traitements de la vaginose bactérienne : Rétablissement de la flore lactobacillaire .....	41
PRESENTATION DE L'ETUDE SAFORELLE® 2 .....	44
1. INTERVENANTS DANS L'ETUDE SAFORELLE® 2 .....	46
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	46
2.1. Objectif principal.....	46
2.2. Objectifs secondaires.....	46
3. CRITERES DE JUGEMENT.....	47
3.1. Critère principal .....	47
3.2. Critères secondaires .....	47
4. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION.....	48
4.1. Critères d'inclusion .....	48
4.2. Critères de non-inclusion.....	48
4.3. Critères d'exclusion de l'étude après signature du consentement éclairé.....	49
5. DEROULEMENT DE L'ETUDE .....	49
6. PRODUITS DE L'ETUDE .....	50
6.1. Saforelle® .....	50
6.2. Lactacyd® .....	51
7. RESULTATS .....	52
7.1. Nombre de patientes et dates de visites.....	52
7.2. Evénements indésirables et tolérance.....	52
7.3. Caractéristiques des patientes de l'étude .....	53
8. Etude de la flore vaginale des patientes à la pré-inclusion V1 .....	54
8.1. pH.....	54
8.2. Scores de Nugent et Schmidt.....	54
8.3. Comptage des bactéries sous condition aérobie et anaérobie .....	55
8.4. Comptage et types de bactéries en conditions aérobie et anaérobie.....	56
8.5. Comptage et fréquence des <i>Lactobacilli</i> isolés.....	58
8.6. Comptage des Entérobactéries et d' <i>E. coli</i> .....	59
8.7. Comptage des <i>Enterococcus</i> .....	60
8.8. Comptage des <i>Staphylococcus</i> et de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	61
8.9. Comptage des levures.....	62

8.10. Variété de la flore .....	62
9. Etudes de la flore vaginale des patientes à V2 et V3.....	64
9.1. Test à la potasse 10%.....	64
9.2. pH.....	64
9.3. Scores de Nugent et Schmidt.....	65
9.4. Microorganismes totaux cultivés en anaérobiose : .....	67
9.4.1. Sillon : .....	67
9.4.2. Vestibule : .....	67
9.4.3. Cul-de-sac postérieur : .....	68
9.5 Microorganismes totaux cultivés en aérobiose : .....	69
9.5.1. Sillon : .....	69
9.5.2. Vestibule : .....	69
9.5.3. Cul-de-sac : .....	69
9.6. Microorganismes sur gélose MRS : .....	70
9.6.1. Sillon.....	70
9.6.2. Vestibule .....	71
9.6.3. Cul-de-sac.....	72
9.7. Microorganismes pathogènes potentiels : .....	73
9.7.1. Microorganismes totaux sur gélose McConkey (entérobactéries) : .....	73
9.7.2. Microorganismes totaux sur gélose D-Coccosel (entérocoques) : .....	74
9.7.3. Microorganismes totaux sur gélose Chapman (staphylocoques) : .....	76
9.7.4. Microorganismes totaux sur gélose Sabouraud (levures) : .....	78
9.8. Nombre de microorganismes identifiés .....	79
9.8.1. Microorganismes totaux toutes catégories:.....	80
9.8.2. Microorganismes par catégories : .....	81
9.9. Nombre de colonies : .....	81
9.10. Types de microorganismes isolés : .....	83
9.10.1. Milieu anaérobie : .....	83
9.10.2. Milieu aérobie : .....	85
10. CONCLUSIONS : .....	88
10.1. Phase de pré-inclusion V1.....	88
10.2. Phases V2-V3 .....	89
10.3. Perspectives .....	92
BIBLIOGRAPHIE .....	94
TABLES DES MATIERES DES FIGURES, TABLEAUX ET GRAPHIQUES .....	102
Résumé .....	105

## PARTIE I - BIBLIOGRAPHIE

### 1. Anatomie, histologie vulvo-vaginales

---

La vulve est composée de deux plans superposés: les grandes lèvres externes et les petites lèvres en profondeur. Les petites lèvres limitent en dehors une dépression appelée "vestibule". C'est au fond de ce vestibule que s'ouvrent le vagin et l'urètre.

Les grandes lèvres sont deux replis cutanés. Leur face externe est recouverte d'un épithélium malpighien pileux avec de nombreuses glandes sudoripares et sébacées. Leur face interne d'aspect muqueux, est tapissée d'un épithélium malpighien riche en glandes sébacées.

Les petites lèvres sont également deux replis cutanés contenant, dans leur épaisseur, un tissu fibro-élastique conférant un caractère érectile à cet organe. L'épithélium malpighien des petites lèvres est riche en glandes sébacées.

Le vestibule (Figure 1) est tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié. Sa lubrification est assurée par des glandes vestibulaires dont les plus importantes sont les glandes de Bartholin situées dans l'épaisseur des grandes lèvres.

Le cul-de-sac vaginal est recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié non-kératinisé. L'extrémité postérieure de la cavité vaginale correspond au cul-de-sac postérieur (Figure 1).

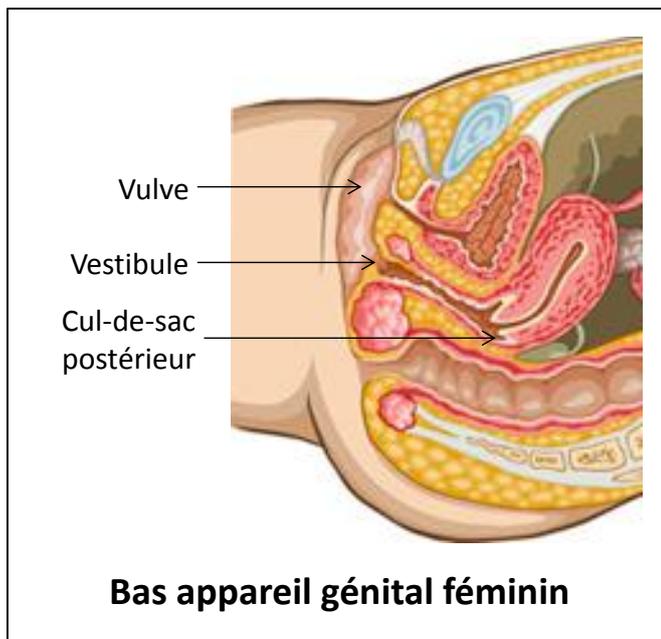


Figure 1

## 2. Flore vaginale

### 2.1. Flore vaginale normale

#### 2.1.1. Flore de Döderlein

La flore vaginale a été décrite pour la première fois par Döderlein à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Elle est constituée de bacilles Gram positif. Depuis, ces bacilles sont classiquement appelés bacilles de Döderlein. Cette flore est essentiellement constituée d'un ensemble d'espèces de lactobacilles. Une majorité d'espèces présentes dans la flore vaginale saine appartient aux phyla *Firmicutes* et *Actinobacteria* [1] (Tableau 1). L'analyse de séquences d'ADN composant le génome des espèces de la flore de Döderlein a permis d'identifier précisément au moins une vingtaine d'espèces différentes de *Lactobacillus* dans la flore vaginale (Tableau 2).

La flore de Döderlein est en partie responsable de l'acidification notable du pH vaginal (de 3.2 à 4.8) entraînant une inhibition de la croissance de bactéries incriminées dans les vaginoses telles que *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, qui requièrent un pH plus élevé pour leur développement [1] [2].

Tableau 1

Phylum	Genus	Abondance relative (%)	Phylum	Genus	Abondance relative (%)	
<b>Firmicutes</b>	<b>Lactobacillus</b>	<b>86,48%</b>	<b>Actinobacteria</b>	<b>Gardnerella</b>	<b>10,40%</b>	
	Shuttleworthia	0,01%		Atopobium	1,24%	
	Megasphaera	0,11%		Eggerthella	0,01%	
	Papillibacter	0,01%	<b>Tenericutes</b>	Mycoplasma	0,02%	
	Streptococcus	0,23%		Ureaplasma	0,09%	
	Gemella	0,02%	<b>Bacteroidetes</b>	Prevotella	0,16%	
	Aerococcus	0,02%	<b>Fusobacteria</b>	Sneathia	0,18%	
	Alloiococcus	0,80%	<b>Proteobacteria</b>	Neisseria	0,01%	
	Abiotrophia	0,03%				
	Pediococcus	0,02%				
	Granulicatella	0,01%				
	Marinilactibacillus	0,01%				
	Staphylococcus	0,11%				

Répartition des phyla et geni des bactéries présentes au niveau de la flore vaginale saine, d'après les résultats de Ling *et al.* [1]

Tableau 2

<b>Lactobacillus spp.</b>		<b>Bactéries de la flore anaérobie</b>			
<i>Lactobacillus crispatus</i>	42.7%	<b>relative aux vaginoses</b>		<i>Atopobium parvulum</i>	0.2%
<i>Lactobacillus jensenii</i>	26.8%	<i>Actinomyces neuui</i>	1.0%	<i>Clostridium colicanis</i>	0.4%
<i>Lactobacillus gasseri</i>	25.6%	<i>Aerococcus christensenii</i>	1.4%	<i>Clostridium sp.</i>	0.2%
<i>Lactobacillus iners</i>	21.2%	<i>Anaerococcus tetradius</i>	0.2%	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	0.2%
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	1.7%	<i>Anaerococcus vaginalis</i>	0.2%	<i>Corynebacterium coyleae</i>	0.2%
<i>Lactobacillus casei</i>	1.4%	<i>Atopobium vaginae</i>	1.2%	<i>Corynebacterium</i>	0.2%
<i>Lactobacillus coleohominis</i>	3.1%	<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1.0%	<i>Corynebacterium sp.</i>	0.6%
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	0.8%	<i>Dialister sp.</i>	1.2%	<b>Enterococcus faecalis</b>	3.1%
<i>Lactobacillus fermentum</i>	1.2%	<i>Finegoldia magna</i>	1.0%	<i>Escherichia coli</i>	1.2%
<i>Lactobacillus kalixensis</i>	0.2%	<b>Gardnerella vaginalis</b>	6.8%	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.2%
<i>Lactobacillus mucosae</i>	0.4%	<i>Gemella morbillorium</i>	0.2%	<i>Helcococcus sp.</i>	0.2%
<i>Lactobacillus nagelii</i>	0.2%	<i>Mobiluncus curtisii</i>	0.2%	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	0.4%
<i>Lactobacillus oris</i>	0.4%	<i>Mycoplasma hominis</i>	0.4%	<i>Propionibacterium acnes</i>	0.6%
<i>Lactobacillus pontis</i>	0.2%	<i>Peptoniphilus sp.</i>	2.7%	<i>Propionibacterium avidium</i>	0.2%
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1.2%	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	0.2%	<i>Serratia sp.</i>	0.2%
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1.6%	<i>Prevotella bivia</i>	1.0%	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.6%
<i>Lactobacillus salivarius</i>	0.2%	<i>Prevotella ruminicola</i>	0.2%	<i>Staphylococcus capitis</i>	0.2%
<b>Bifidobacterium spp.</b>		<i>Prevotella sp.</i>	0.2%	<b>Staphylococcus epidermidis</b>	3.3%
<i>Bifidobacterium biavatii</i>	0.8%	<i>Varibaculum cambriense</i>	0.8%	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0.4%
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0.6%	<b>Autres espèces</b>		<i>Staphylococcus hominis</i>	0.8%
<b>Bifidobacterium breve</b>	3.3%	<i>Actinomyces europaeus</i>	0.2%	<b>Streptococcus agalactiae</b>	4.5%
<i>Bifidobacterium dentium</i>	1.0%	<i>Actinomyces urogenitalis</i>	0.2%	<b>Streptococcus anginosus group</b>	3.7%
<i>Bifidobacterium longum</i>	1.0%	<i>Arcanobacterium bernardiae</i>	0.2%	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	0.2%
<i>Bifidobacterium sp.</i>	0.6%	<i>Arthrobacter albus</i>	0.4	<i>Streptococcus mitis</i>	0.4%
				<i>Streptococcus salivarius</i>	0.8%
				<i>Veillonella atypica</i>	0.8%

Composition détaillée de la flore vaginale réalisée à partir de 515 prélèvements vaginaux issus de 197 femmes en âge de procréer [3]

La flore vaginale normale est dominée par la présence de lactobacilles, mais aussi de bacilles et cocci Gram+, des bacilles Gram- et des levures en très faible quantité (*Candida* essentiellement). On trouve chez de nombreuses femmes en bonne santé *Gardnerella vaginalis* et *Mycoplasma hominis* en faible quantité, microorganismes qui lors de perturbation de la flore vaginale endogène de *Lactobacillus*, peuvent proliférer et provoquer une vaginose.

On retrouve quatre espèces de lactobacilles qui sont considérées comme prédominantes liées à la flore vaginale endogène *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* et *L. iners*, [4].

Dans une flore vaginale normale, il n'est pas rare de rencontrer une douzaine d'espèces bactériennes différentes, représentant une concentration totale de  $10^8$  à  $10^9$  par gramme de sécrétions, avec un rapport anaérobies sur aérobie = 2 à 5/1 [5].

Il existe une forte variabilité interindividuelle de la composition de la flore microbienne vaginale [6], différences qui sont d'autant plus marquées entre groupes

ethniques [7]. Toutefois, la composition d'une flore vaginale reste relativement stable au cours du temps [6][8].

Une étude clinique a été réalisée afin de déterminer l'effet du Saforelle® sur l'écosystème vaginal chez la femme en âge de procréer [9]. Les pH vestibulaires et du cul de sac sont très proches sans corrélation entre les deux. La flore totale est monomorphe avec une prédominance de Gram+, aéro-anaérobies facultatifs et catalase-. Les lactobacilles sont en quantité équivalente entre le vestibule et le cul de sac, par contre les staphylocoques sont plus nombreux au niveau du cul de sac lors de la visite initiale. La flore est de plus très semblable aux deux sites, à un mois d'intervalle, avec un pH similaire.

Les microorganismes anaérobies (prédominants) de la flore vaginale survivent au niveau vestibulaire. La protection de la muqueuse vaginale exercée par les lactobacilles est déjà réalisée au niveau du vestibule.

Par contre, en ce qui concerne les bactéries pathogènes opportunistes (BPO), des fluctuations importantes sont mesurées, certainement dues à l'influence de facteurs exogènes. Il existe une relation entre BPO et pH. En effet plus le pH est alcalin, plus le développement des BPO est aisé. Il est donc évident qu'un pH acide est bien protecteur pour la microflore vaginale.

En conclusion, on peut dire que la flore dominante est stable avec des lactobacilles, dès le vestibule, mais également avec un portage de BPO qui reste instable, peut-être influençable par des facteurs exogènes.

### 2.1.2. Variation de la flore au cours du cycle œstroprogestatif

La flore cervicovaginale est sous dépendance œstrogénique. Elle subit donc des variations selon l'âge de la femme:

\_Chez le fœtus, la flore vaginale est nulle.

\_De la naissance à la puberté, l'imprégnation œstrogénique est insignifiante ou nulle. Le vagin est colonisé par des microorganismes d'origine cutanée et digestive, avec une prédominance de bactéries anaérobies (staphylocoques, corynébactéries, entérobactéries). Néanmoins, au cours des 6 premières semaines de la vie, la muqueuse vaginale est imprégnée des œstrogènes de la mère. La présence de lactobacilles est, par conséquent, possible.

\_A la puberté, l'imprégnation œstrogénique débute, d'où la colonisation progressive du vagin par divers microorganismes (lactobacilles, bactéries anaérobies, ...).

\_Chez la femme adulte, les variations sont fonction de la vie génitale de la femme.

La composition de la flore est influencée par la concentration œstrogénique, le pH, la concentration vaginale en glycogène, l'état de la vascularisation et le cycle menstruel. Les changements hormonaux modifient la flore vaginale. Des études montrent la complexité et la variabilité de la flore vaginale au cours du cycle menstruel principalement à cause de changements hormonaux et physiologiques [8]. On peut ainsi mesurer que de nombreux changements de la flore vaginale surviennent dans la première partie du cycle, on observe à cette occasion une diminution de la concentration lactobacillaire lors des premiers jours des règles.

Lors des menstruations, à cause de la présence de sang et de son effet tampon, le pH augmente. Toutefois, ces lactobacilles colonisent à nouveau la muqueuse vaginale (près de 90% de la flore totale), après la fin des menstruations [10].

*L. crispatus* habituellement majoritaire dans la flore vaginale, est l'espèce la plus négativement affectée (de 50% à 90% de baisse) aux cours des menstruations, au profit des cocci Gram+ qui augmentent [1][6]. Néanmoins, après les menstruations, la flore vaginale retrouve une composition très voisine à celle du cycle précédant. Des travaux suggèrent que la flore rectale de *Lactobacillus* pourrait servir de réservoir pour la flore vaginale [11] et rétablir ainsi la flore vaginale originelle. En parallèle, le risque de vaginose bactérienne semble plus élevé en début de cycle [12].

Il est à noter par ailleurs que pendant les menstruations, les femmes utilisant les tampons ont un risque de candidose plus élevés que les femmes ayant une autre pratique cataméniale [12].

Pendant la grossesse, on note une augmentation importante des lactobacilles au 3ème trimestre à cause de l'imprégnation œstrogénique, et une diminution des autres bactéries aérobies et anaérobies.

Après la ménopause, en l'absence de traitement œstrogénique, la baisse de l'imprégnation hormonale entraîne un appauvrissement de la flore. Un état d'atrophie vaginale s'installe, avec une faible quantité de lactobacilles et la prédominance de bactéries anaérobies et de mycoplasmes. D'où l'intérêt d'un traitement œstrogénique qui maintient une flore de femme adulte non ménopausée.

## 2.2. Rôle protecteur des lactobacilles au niveau vaginal

---

Les lactobacilles forment un biofilm tapissant la muqueuse vaginale et protègent ainsi le milieu contre l'agression de micro-organismes responsables d'infections diverses en déployant différents mécanismes.

### 2.2.1. Acide lactique et pH vaginal

---

Le glycogène est une source carbonée importante dans le milieu vaginal. Il est déposé dans l'épithélium vaginal par activation hormonale des œstrogènes, dont le taux varie au cours du cycle menstruel. La flore de Döderlein, composée de lactobacilles, utilise le glycogène ou le glucose, produit de l'hydrolyse du glycogène par le tissu épithélial, hydrolyse pouvant être réalisée par les lactobacilles ou par d'autres micro-organismes, afin de maintenir un pH vaginal bas, voisin de 4. Cette fermentation aboutit à la formation d'acides organiques dont majoritairement de l'acide lactique [2][13]. Il est à noter que certaines cellules de l'épithélium du vagin sont capables par ailleurs de rejeter des protons sous l'influence d'estrogène [14].

Les lactobacilles sont acido-tolérants alors que la plupart des pathogènes vaginaux sont sensibles au pH acide, excepté *Candida albicans*. Le pH est un bon indicateur de l'équilibre de la flore vaginale sans infection, il est alors voisin de 4 (sauf en période de menstruation, où le pH augmente).

Lors de vaginoses bactériennes, de vaginites à *Trichomonas*, le pH est supérieur ou égal à 4,5. En ce qui concerne les vaginites à *Candida*, le pH est inférieur ou égal à 4 [15].

### 2.2.2. Peroxyde d'hydrogène

---

Les lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) jouent un rôle essentiel dans l'équilibre de la flore vaginale [16]. Près de 96 % des femmes saines possèdent des lactobacilles producteurs de  $H_2O_2$  (dont notamment *L. crispatus* et *L. jensenii*) alors que ces mêmes lactobacilles ne sont isolés que dans 3,5 % des femmes atteintes de vaginose bactérienne [17]. La présence de *Lactobacillus* producteurs de peroxyde d'hydrogène dans la flore bactérienne protège les femmes contre les vaginoses bactériennes mais n'ont pas d'effet contre les infections à *Candida* et à *Trichomonas* [18]. En outre, la production de  $H_2O_2$  par *L. crispatus* et *L. jensenii* permet d'inhiber *Neisseria gonorrhoeae* [19]. De plus, la présence de peroxyde d'hydrogène combinée à celle de l'acide lactique, tous deux produits par les *Lactobacillus*, permet d'éliminer par effet de synergie des bactéries pathogènes [20].

Les lactobacilles utilisent des flavoprotéines ou des formes de complexes enzymatiques incluant du manganèse, et convertissent  $O_2$  en  $H_2O_2$  ([17] pour revue).

La toxicité de  $H_2O_2$  est à la fois due à son pouvoir oxydatif et due aussi indirectement à la production de composés  $OH^\cdot$  et  $O_2^-$  obtenus après réaction des agents réducteurs et des peroxydases présentes dans le fluide vaginal sur  $H_2O_2$ . L'accumulation de ces radicaux fortement oxydants induit la mort cellulaire à cause de l'action fortement dénaturante de ces composés sur les molécules biologiques.

### 2.2.3. Bactériocines

---

Les *Lactobacillus* produisent des bactériocines, substances biologiques actives présentes sous forme de peptides ou de protéines de faible poids moléculaire qui inhibent la croissance de certaines bactéries. Les bactériocines agissent sur une large variété de bactéries Gram+ et Gram-, aérobies, aérobies facultatives et anaérobies, voire sur certaines autres souches de *Lactobacillus* [21]. Ces composés permettent aux bactéries qui les produisent de dominer un écosystème où elles sont en compétition avec d'autres microorganismes [22], ce qui pourrait expliquer la prédominance de certaines espèces de *Lactobacillus* dans la flore vaginale.

Les bactériocines produites par les *Lactobacillus* ont une action inhibitrice contre les bactéries pathogènes [23][24]. Lepargneur *et al.* [17] répertorient de

nombreux travaux où ont été isolés des peptides antimicrobiens de lactobacilles ayant une activité contre différentes souches de pathogènes vaginaux.

Dover *et al.* [25] citent aussi les travaux de caractérisation de bactériocines isolées à partir de *Lactobacillus* vaginaux. Parmi celles-ci, est citée la lactocin160 isolée de *Lactobacillus rhamnosus*, présentée comme pouvant perturber l'intégrité de la membrane cellulaire et occasionnerait la fuite du cytoplasme [26]. Ce type d'action sur la membrane bactérienne est démontré aussi chez *Lactobacillus salivarius* présent dans la flore vaginale sécrétant une substance "bacteriocin-like" active sur la membrane bactérienne [27].

Différents travaux ([25], [28], [29] et [30]) proposent par ailleurs d'utiliser des bactériocines, ou des probiotiques, issus de Lactobacilles afin de lutter de manière innovante contre les vaginoses. Cette utilisation de bactériocines en remplacement des traitements antibiotiques éviterait les risques de récurrence souvent rencontrés avec les traitements chimiques classiques, aux conséquences néfastes sur la flore endogène.

#### 2.2.4. Arginine désaminase

---

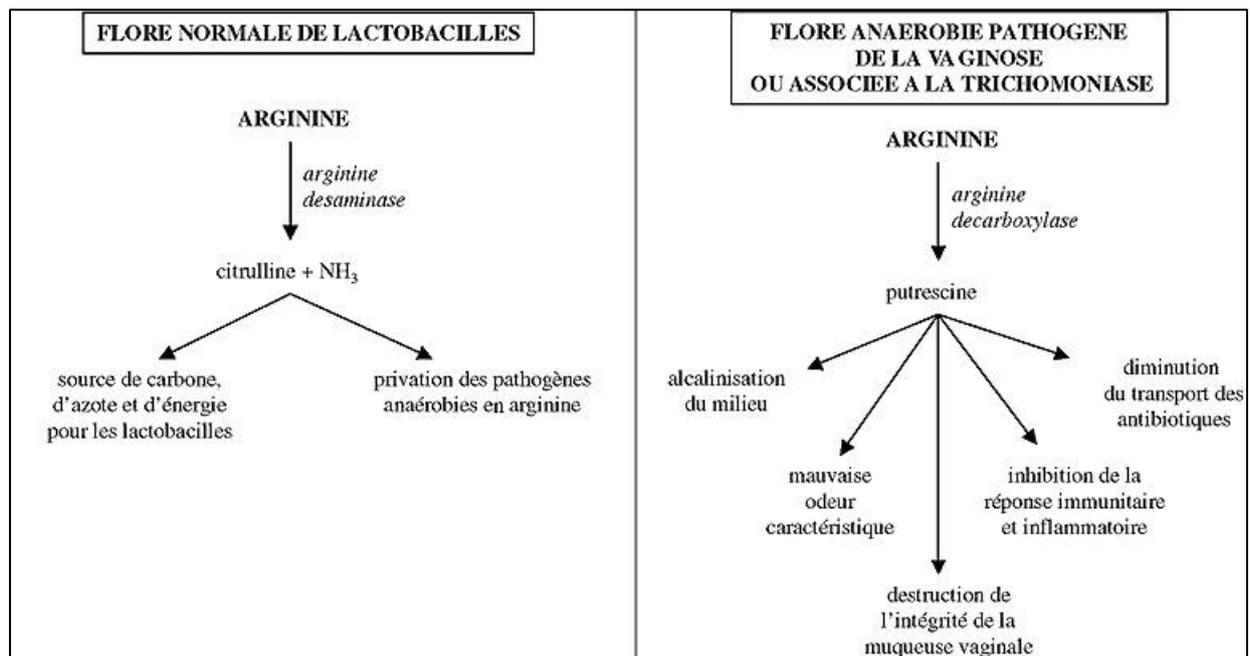
Les lactobacilles peuvent moduler la prolifération des autres espèces de la flore vaginale en entrant en compétition pour l'accès à un nutriment. Lepargneur *et al.* [17] détaillent l'incidence de la production d'arginine désaminase produite par les *Lactobacillus* sur les bactéries responsables de vaginose. Les lactobacilles possédant l'enzyme arginine désaminase inhiberaient la croissance des bactéries anaérobies pathogènes responsable de vaginose (ex : *G. vaginalis*). Cette enzyme métabolise l'arginine en citrulline et ammoniacque, et prive ainsi les pathogènes de cet acide aminé, substrat utilisé pour la synthèse de polyamines (dont spermine, spermidine, putrescine et cadavérine) et de triméthylamines, intervenant dans la pathogénicité de bactéries impliqués dans certaines vaginoses bactériennes (Figure 2).

Chez les femmes saines, ces amines sont présentes en faibles quantités ou absentes. Chez les femmes ayant une flore intermédiaire, la concentration en amines est plus élevée que chez les femmes sans vaginose bactérienne. Il y a donc une forte corrélation entre la présence de ces amines et la vaginose bactérienne. L'odeur de poisson est, par ailleurs, due à la présence de triméthylamine [31]. La

concentration en cette amine est spécifique de la vaginose bactérienne. Toutefois, elle peut être retrouvée chez des femmes ayant un score Nugent de 0 à 3.

Le traitement de vaginose bactérienne à l'aide de probiotiques contenant de l'arginine désaminase permet par ailleurs de diminuer les niveaux de polyamines ainsi que les symptômes liés à la vaginose [32].

Figure 2



Effets de l'arginine désaminase de lactobacilles, d'après [17].

### 2.2.5. Inhibition de l'adhésion du pathogène

L'adhésion à la muqueuse vaginale est un facteur essentiel dans le contrôle de la colonisation et l'équilibre de la flore de l'hôte.

Les lactobacilles sont capables de se fixer sur la muqueuse vaginale [33] et d'inhiber l'adhésion de pathogènes sur la muqueuse vaginale, par effet de compétition pour accéder aux sites d'attachement des bactéries [34]. Les lactobacilles peuvent protéger l'épithélium vaginal grâce à divers mécanismes : barrière de protection par adhérence, auto-agrégation et interférence par agrégation de pathogènes [35]. Lepargneur *et al.* [17] rapportent aussi des études qui montrent la capacité des lactobacilles à adhérer aux cellules de l'épithélium du vagin grâce aux forces de liaison faibles (forces de Van Der Waals, forces électrostatiques,

liaisons hydrogène...) etaturent ainsi non-spécifiquement la surface de l'épithélium vaginal.

Boris *et al.* [35] détaillent les mécanismes moléculaires de fixation de différentes espèces de *Lactobacillus* aux cellules de l'épithélium vaginal. Ces souches présentent des glycoprotéines de type acides lipoteichoïques ou des polysaccharides qui permettraient la fixation spécifique aux glycolipides de la membrane cytoplasmique des cellules de l'épithélium vaginal, site de compétition entre les lactobacilles et les bactéries pathogènes pour l'attachement aux cellules épithéliales.

La fibronectine est présente sous forme fibrillaire et soluble dans le fluide vaginal à l'extérieur des cellules et en recouvre leur surface. La fibronectine permet l'adhésion de la flore microbienne à la surface des muqueuses. Elle favorise l'installation de la flore endogène normale, mais si la flore locale endogène disparaît la fibronectine devient alors un site potentiel de fixation de la flore pathogène. Une étude récente a montré que certains *Lactobacillus* présentent à leur surface des protéines qui adhèrent spécifiquement à la fibronectine [36], ce qui expliquerait leur fixation à la surface des cellules de l'épithélium vaginal.

*Neisseria gonorrhoeae* et les *Lactobacillus* sont en compétition pour adhérer à la surface des cellules épithéliales du vagin. *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* et *Lactobacillus reuteri* sont capables de réduire l'adhérence des gonococcies [37]. Les gonococcies s'attachent aux lactobacilles qui se détachent alors des cellules épithéliales, empêchant de ce fait les gonococcies de pouvoir se fixer sur la surface cellulaire épithéliale.

*L. jensenii* empêche également l'adhésion des gonococcies aux cellules épithéliales du vagin en utilisant au moins une protéine de surface qui se lierait sur la matrice extracellulaire de fibronectine et saturerait les sites d'accrochage potentiels pour les gonococcies [38].

### 2.2.3 Impact des antibiotiques sur la flore des Lactobacilles

---

Les lactobacilles de la flore vaginale sont très sensibles aux antibiotiques. Cette sensibilité entraîne très rapidement un déséquilibre de l'écosystème vaginal et par

conséquent un risque élevé de permettre la colonisation de la niche libérée par des populations de bactéries sources de vaginoses.

### 2.2.3.1 Variation de la flore vaginale sous l'influence des antibiotiques

Les traitements antibiotiques des pathologies infectieuses ont un impact important sur la flore vaginale. La clarithromycine et l'amoxicilline/acide clavulanique contrairement au céfaoxime et à la ciprofloxacine ont d'importantes conséquences inhibitrices sur la flore vaginale de lactobacilles [39].

Une étude plus large de l'impact des antibiotiques sur les lactobacilles acidophiles [40] montre que leur sensibilité à ces composés est très variable selon la nature chimique des antibiotiques utilisés.

Tableau 3

Familles d'antibiotique	Antibiotiques	Effet inhibiteur
Macrolides	erythromycine	+++
	pristinamycine	+++
	azithromycine	+++
	lincomycine	++
	gentamicine	+
	streptomycine	+
	fosfomycine	0
Cyclines	tetracycline	++
Phénicolés	chloramphenicol	++
Rifamycine	rifampine	+++
Fusidanine	Acide fusidique	0

Effet inhibiteur des antibiotiques sur la flore des lactobacilles d'après Felten et al. [40]

### 2.2.3.2 Impact du traitement antibiotique des vaginoses bactériennes sur la flore des lactobacilles

Le métronidazole et la clindamycine sont généralement utilisés en cas de vaginose bactérienne [41]. Toutefois, la pratique clinique montre que l'efficacité de ces traitements est relativement médiocre (proche de 60%) après quatre semaines de traitement [42]. Certains auteurs proposent de compenser la perte de la flore de lactobacilles due au traitement antibiotique, dommageable pour l'écosystème vaginal, par l'administration de lactobacilles exogènes appropriés [29].

### 3. Vaginose bactérienne

---

#### 3.1. Critères de diagnostic des vaginoses

---

##### 3.1.1. Critères d'Amsel

---

La vaginose bactérienne est un déséquilibre dans la proportion de bactéries normalement présentes dans le vagin, le diagnostic est établi sur la base d'un ensemble de critères plutôt que sur la détection d'un organisme causatif spécifique. Le plus souvent, on utilise les critères d'Amsel décrits ci-dessous. Un diagnostic positif est établi en présence de 3 parmi les 4 critères suivants :

- L'examen au spéculum révèle des pertes homogènes
- L'examen au microscope révèle la présence de "clue-cell"
- pH vaginal > 4,5
- Odeur de « poisson » quand de l'hydroxyde de potassium à 10 % est ajoutée aux sécrétions vaginales (Test SNIFF).

La sensibilité de ce test est estimée selon les études de 70 % à 92 %, sa spécificité de 94 % à 99 % et présente une sensibilité médiocre chez la femme immunodéprimée [43] [44].

##### 3.1.2. Score de Nugent

---

Il constitue la seconde référence dans le diagnostic de la vaginose bactérienne. Il s'agit d'un examen microscopique après coloration de Gram d'un frottis de prélèvement du cul de sac vaginal postérieur ou latéral [45].

Tableau 4

score	<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Gardnerella et Bacteroides</i>	<i>Mobiluncus</i>
0	++++	0	0
1	+++	+	+ / ++
2	++	++	+++ / +++++
3	+	+++	
4	0	++++	

Scores bactériologiques dans la vaginose bactérienne

Cette méthode est actuellement plus sensible et plus spécifique que le diagnostic clinique. La quantité de 3 morphotypes (*Lactobacillus*, *Mobiluncus*, *Gardnerella*, *Bacteroides*) est recherchée (quantité par champ microscopique en immersion \*100) et attribuée à un score (Tableau 4).

Le score total est la somme des scores obtenus pour les différents morphotypes bactériens. Il est compris entre 0 et 10.

On établit alors 3 groupes pour caractériser la flore :

\_ Score entre 0 et 3 (Figure 3) : La flore est normale. La prédominance de lactobacilles est parfois associée à d'autres morphotypes bactériens mais présents en faible quantité.

\_ Score entre 4 et 6 : La flore est intermédiaire. Les lactobacilles peu abondants sont associés à d'autres morphotypes peu diversifiés présents en quantité relativement limitée. La flore vaginale est altérée, mais l'aspect bactériologique n'est pas en faveur d'une vaginose bactérienne.

\_ Score entre 7 et 10 (Figure 4)4: La flore est évocatrice d'une vaginose bactérienne. Il y a disparition des lactobacilles au profit d'une flore anaérobie abondante et polymorphe, avec présence éventuelle de "clue-cells", cellules épithéliales vaginales recouvertes par un grand nombre de coccobacilles Gram-.

Il faut rester cependant vigilant quant à l'interprétation de cet examen, car la composition de la flore est variable au cours du cycle. L'interprétation d'un seul échantillon de sécrétion vaginale pourrait conduire à une erreur dans le diagnostic de la vaginose bactérienne.

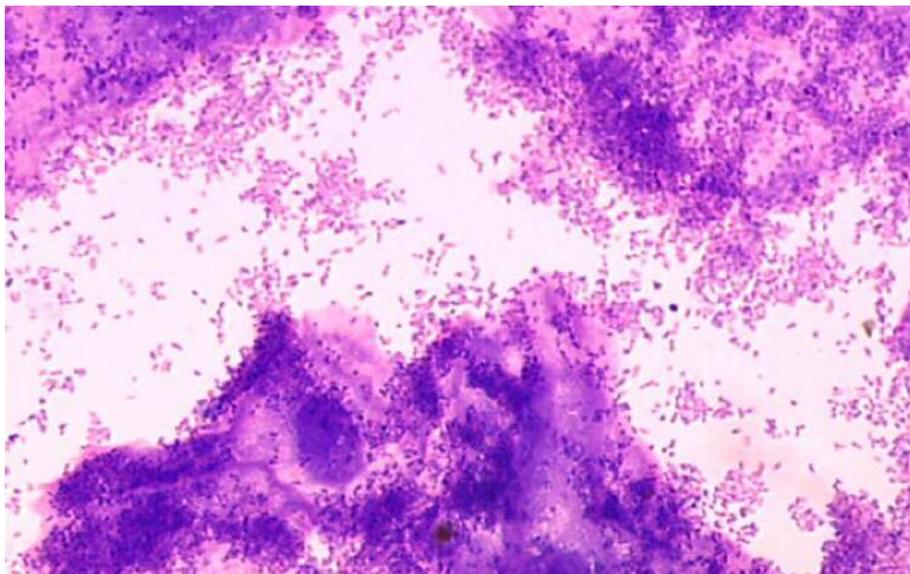
Cette méthode présente pourtant une meilleure sensibilité et spécificité que la technique d'Amsel (respectivement 89,1 et 83,1%) [43]. Cependant, si le résultat de Nugent est positif mais que celui d'Amsel est négatif, il est impossible de dire s'il s'agit d'une vaginose bactérienne non diagnostiquée par Amsel ou d'un faux positif pour le score de Nugent.

Figure 3



Aspect d'une flore vaginale normale, d'après [46]

Figure 4



Flore de Vaginose bactérienne, score de Nugent à 10, d'après [46]

### 3.1.3. Score de Schmidt

---

Ce score est également déterminé grâce à l'examen microscopique (Tableau 5). Comparé au score de Nugent, il ne tient pas compte de la présence ou non des *Mobilincus* (présents chez 50% des femmes présentant une vaginose bactérienne) [47].

Tableau 5

Score	Type de flore
0 à 1	Flore normale
2 à 4	Flore intermédiaire avec prédominance de lactobacille
5 à 6	Flore intermédiaire avec prédominance d'autres bactéries
7 à 8	Vaginose bactérienne

Tableau de correspondance entre le score de Schmidt et le type de flore observée

### 3.2. Origines ethniques et facteurs sociaux

---

La vaginose bactérienne affecte très fréquemment les femmes dans des pays en voie de développement. Elle est importante dans les pays d'Afrique (52% en Afrique du Sud, 37% au Gambie); contre seulement 5% en Italie et 11% aux Etats Unis [48]. Elle est aussi plus fréquente dans les quartiers pauvres et chez les femmes ayant fait peu d'études.

Pour Holzman *et al.* [49], le taux est 1,9 fois plus élevé chez les femmes afro-américaines avec un niveau d'études supérieur à 13 ans; 2,6 fois plus élevé avec un niveau d'études inférieur ou égal à 13 ans; 6,8 fois plus important chez les femmes ayant étudié 13 ans ou moins.

### 3.3. Altération de la flore vaginale et vaginose bactérienne

---

La vaginose bactérienne, caractérisée par un pH élevé et la modification de la flore de *Lactobacillus* peut être causée par des pratiques sexuelles non-protégées. La modification du pH vaginal peut être occasionnée par le pouvoir alcalinisant du sperme et des transsudats post-coïtaux et occasionner la colonisation par les flores pathogènes.

Deux types génomiques de *Gardnerella vaginalis* coexistent: une forme commensale présentant une faible capacité à adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse vaginale, et une seconde forme pathogène ayant une forte capacité à adhérer aux cellules épithéliales [50] [51].

La forme mono-bactérienne, *Gardnerella vaginalis vaginitis*, profite d'un pH moins acide dû à la présence de sperme qui alcalinise le milieu lors de conditions

post-coïtales, et trouve ainsi le terrain favorable pour proliférer et remplacer les flores habituelles de *Lactobacillus*. La forme poly-bactérienne de *Gardnerella vaginalis* de vaginose bactérienne, serait due quant à elle à l'infection par un mélange de *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, et de bactéries anaérobies, provenant d'une auto-infection lors des coïtes multiples qui abaissent de la même manière le pH vaginal et favorise la prolifération d'entérobactéries provenant de la région périnéale [12] [52].

Comme évoqué dans la partie 2.2.1., l'apparition d'une vaginose est souvent initiée par la perturbation de la flore vaginale endogène. Cette perturbation est caractérisée par une diminution de la proportion de *Lactobacillus* qui passe de 90 à 20-30% de la population bactérienne de la flore vaginale [53]. Parmi les *Lactobacillus* qui disparaissent, une large proportion est productrice d'acide lactique et de peroxyde d'hydrogène [1] et libère de ce fait un terrain favorable à la prolifération de bactéries non endogènes qui ne sont plus inhibées dans leur développement. La flore endogène habituellement constituée de 2 à 5 bactéries anaérobies pour 1 bactérie aérobie passe alors à 100 ou 1000 pour 1 en cas de vaginose [53].

La population de *Gardnerella* est doublée et celles des genres *Atopobium*, *Megasphaera*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Leptotrichia/Sneathia*, *Prevotella* et *Papillibacter* sont significativement augmentées lors de vaginoses bactériennes [1]. *Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae* sont en particulier considérés comme étant de bons marqueurs pour le diagnostic moléculaire de la vaginose bactérienne [50].

Parmi les *Lactobacillus* les plus représentés dans la flore endogène saine, la population de *L. crispatus* diminue fortement en cas de vaginose et celles de *L. jensenii* et *L. gasseri* diminuent plus modérément, au contraire de *L. iners* qui voit sa présence fortement augmentée dans la flore vaginale [54]. La modification de la démographie des quatre populations de lactobacilles est ici aussi un marqueur de la vaginose bactérienne.

Parmi les femmes consultant en raison de symptômes de vaginite, une sur trois présente une vaginite bactérienne ou vaginite mixte à *Candida*. Cela nécessite, pour la prise en charge, une analyse microbiologique dans le cas où le traitement à large spectre échoue dans un premier temps [55].

### 3.4. Incidences des pratiques de contraception sur la flore vaginale

---

#### 3.4.1. Contraception orale

---

Les contraceptifs oraux ne changent pas l'apparence de l'épithélium vaginal, ni les caractéristiques du vagin ni les sécrétions vaginales [56]. Les études montrent que la flore vaginale n'est peu ou pas significativement affectée par les contraceptifs oraux [56], [57], [58], [59] et [60]. Tout au plus, une étude démontre un fléchissement du taux de lactobacilles producteurs d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans la flore vaginale de quelques femmes ayant une contraception orale [56].

#### 3.4.2. Impact de l'utilisation des préservatifs

---

Comme on peut le présupposer, les relations sexuelles non protégées par un préservatif peuvent aboutir à un risque élevé de développement de flore vaginale instable ou/et de vaginose bactérienne [60].

L'utilisation systématique du préservatif est associée à de faibles risques de vaginose bactérienne et de présence de flores vaginales indésirables [61] [62].

Selon Smart *et al.* [63], les préservatifs auraient un effet protecteur. Le préservatif constitue une barrière qui prévient du changement au sein de la flore vaginale et évite l'alcalinisation par le sperme.

#### 3.4.3. Impact de l'utilisation de diaphragmes et dispositifs intra-utérins

---

Chez les patientes utilisatrices de tels dispositifs, on constate une très nette augmentation du pH vaginal, en corrélation avec un pourcentage élevé de vaginose, et de nombreuses infections urinaires à colibacilles et l'utilisation de stérilets multiplie les cas de vaginose par 2,5 [64].

L'utilisation de crème spermicide provoque une diminution significative de la flore de lactobacilles et une augmentation de la colonisation par *E. coli.* ou par des coliformes et par *Candida* [65] [66] [67].

L'isolement de Gram- est plus fréquent chez les femmes utilisant un diaphragme par rapport à celles utilisant un stérilet ou ayant recours à des

préservatifs masculins. Par contre, les femmes utilisant un stérilet présentent plus fréquemment des *Cocci* Gram+ [59].

#### 3.4.4 Effet des crèmes spermicides

---

Les spermicides sont des substances chimiques capables de détruire les spermatozoïdes. Ce sont des substances contraceptives placées dans le vagin quelques minutes avant la relation sexuelle et détruisent les spermatozoïdes contenus dans le sperme.

Ils sont utilisés sous forme de crèmes, de capsules, d'ovules, de tampons, et d'éponges. Les crèmes et les ovules doivent être introduits dans le vagin avant chaque relation sexuelle. Les éponges et les tampons sont efficaces pendant 24 heures.

##### 3.4.4.1. Agents non-ioniques

---

Une étude réalisée par Mc Groarty *et al.* montre que le nonoxynol 9, molécule détergente qui entre dans la composition de certaines crèmes spermicides, est toxique pour les lactobacilles. Les utilisatrices de ce type de crèmes présentent un risque important de vaginose [68]. Schreiber *et al.* montrent que l'effet du nonoxynol 9 est dose-dépendant et que l'exposition prolongée à cette molécule entraîne la disparition de la flore vaginale de lactobacilles [69].

Par ailleurs, Gupta *et al.* rapportent que le nonoxynol 9 ne procure pas de protection ni contre les infections sexuellement transmissibles ni contre le VIH et insiste sur la nécessité urgente à trouver un produit de remplacement au nonoxynol 9 dans la composition des crèmes spermicides [70].

##### 3.4.4.2. Agents ioniques

---

Le chlorure de benzalkonium (ou chlorure de diméthyl-alkyl-benzyl-ammonium) et le chlorure de miristalkonium sont des agents ioniques utilisés comme principe actif dans les spermicides [71]. Une étude en laboratoire sur la flore vaginale de macaques montre que le chlorure de benzalkonium diminue sensiblement la population de Lactobacilles [72].

### 3.5. Comportements sexuels et altération de la flore vaginale

---

Les plus forts taux de vaginose bactérienne sont retrouvés chez les femmes souffrant d'IST. Le rôle de la transmission sexuelle directe est toutefois incertain. Certaines habitudes et pratiques sexuelles provoquent néanmoins un déséquilibre de la flore vaginale, et pourraient entraîner une vaginose bactérienne.

De nombreuses observations laissent penser que les relations sexuelles sont directement liées à l'apparition d'une vaginose bactérienne, d'autres vont à l'encontre de cette hypothèse. En effet, la vaginose bactérienne a été observée chez des filles vierges et ne peut donc être considérée comme une IST.

De même, des taux similaires de vaginose bactérienne ont été observés dans un groupe de prostituées et dans un groupe de collégiennes de Seattle [73].

Une étude menée dans 2 cliniques de Londres réservées aux soins des homosexuelles et bisexuelles [74] évalue le lien entre homosexualité et vaginose bactérienne. La vaginose bactérienne est plus fréquente chez les homosexuelles, la fréquence de vaginose bactérienne augmentant avec le nombre de partenaires féminins. Il y a donc une transmission sexuelle entre femmes. Le mécanisme de pathogénicité chez les homosexuelles n'est, cependant, pas encore élucidé.

Toutefois, il a été évoqué que la pratique du cunnilingus, fréquente chez les homosexuelles, pourrait être en cause [75]. En effet, il y a de nombreuses similitudes entre la flore anaérobie observée au cours de gingivites et celle rencontrée en cas de vaginose bactérienne.

Une étude récente [76] montre par contre que l'association entre vaginose bactérienne et pratique sexuelle chez les homosexuelles n'est pas strictement établie.

Le vagabondage sexuel constitue aussi un facteur de risque. Barbone *et al.* [77] ont montré que le nombre de partenaires sexuels que les femmes ont eu dans le mois précédent est directement proportionnel au risque qu'elles développent une vaginose bactérienne. Ces résultats sont confirmés par Bradshaw *et al.* [78]

De nombreux partenaires, l'âge précoce du premier rapport et l'apparition d'un nouveau partenaire ont pour conséquence de présenter un risque 2,5 fois plus élevé de développer une vaginose bactérienne du fait d'une perturbation de l'écosystème vaginal [79][18]. L'alcalinisation répétée du vagin par le sperme altérerait le pH vaginal provoquant une vaginose bactérienne.

### 3.6. Altération de la flore vaginale et douche vaginale

---

La douche vaginale est une pratique courante chez une femme sur trois à cinq aux États-Unis [80] [81] [82]. La douche vaginale est plutôt pratiquée par les femmes noires, jeunes, avec un faible niveau socio-économique, sans niveau scolaire élevé et qui utilisent peu une contraception mécanique [80]. Par manque d'éducation, une large proportion des femmes utilisant cette pratique pensent que la douche vaginale permet de tuer les microorganismes qui causent les infections et évite les grossesses [83].

Cet usage entraîne des effets néfastes plus fréquents tels que les grossesses extra-utérines, les faibles poids de naissance, naissances prématurées et les chorioamnionites [81][84][85][86]. De plus, cette pratique est aussi associée à des risques plus élevés du cancer du col de l'utérus, d'inflammations pelviennes, d'endométrioses et d'infection sexuellement transmissibles incluant le VIH [81].

Par ailleurs, la douche vaginale occasionne une perturbation de la flore vaginale et contribue fortement à l'apparition d'une vaginose bactérienne [86], [87].

Les campagnes de prévention et d'information auprès des publics de femmes concernées permettent de diminuer fortement ces pratiques de douche vaginales et de réduire l'incidence des pathologies qui y sont associées [88], [89]

### 3.7. Altération de la flore vaginale et protections cataméniales

---

La microflore vaginale peut être à l'origine du développement d'un syndrome de choc toxique. Plusieurs cas ont été associés à la menstruation ; incriminant de ce fait les formes de protection cataméniales que ce soit les serviettes périodiques ou les tampons. Ces protections altéreraient la flore vaginale normale durant les règles, et favoriseraient la prolifération de *Staphylococcus aureus*, avec apparition d'un syndrome

de choc toxique. Smith et ses collaborateurs [90] rapportent une association significative entre les règles et la fréquence d'isolement de *Staphylococcus aureus*. Cependant ils ne trouvent aucune différence dans le taux de colonisation de cet organisme chez les utilisatrices de tampons, comparé au taux obtenu chez les utilisatrices de serviettes périodiques. Aucune différence n'est retrouvée dans le taux de colonisation par *Staphylococcus aureus* durant les règles chez les utilisatrices de tampons (18%) et les utilisatrices de serviettes périodiques (17%).

Les travaux récents de Chase *et al.* [91] concluent aussi que l'usage de tampons n'a de conséquences ni sur le risque de modification dans la flore vaginale ni sur le risque de pathologies vaginales.

Onderdonk *et al.* [92] étudient les effets de l'utilisation de tampons entièrement en coton sur la flore bactérienne. Les changements qui se produisent durant le cycle menstruel, dans les nombres bactériens totaux et dans l'aspect qualitatif de la microflore vaginale, sont similaires, que les femmes utilisent serviettes périodiques ou tampons. Onderdonk conclut dans une autre étude à l'innocuité des tampons qu'ils soient en coton, viscosse ou polyacrylate [93], à condition qu'ils ne soient pas laissés trop longtemps.

### 3.8. Altération de la flore vaginale et hygiène intime : études Saforelle® et Lactacyd®

---

Depuis plusieurs années les produits destinés à l'hygiène intime féminine se développent parallèlement à leur utilisation grandissante. On recense aujourd'hui plus d'une dizaine de produits au pH acide, neutre ou basique dont l'effet au long cours sur la flore vaginale de la femme en bonne santé n'a jamais été rigoureusement étudié. Les quelques études industrielles réalisées sont plus centrées sur la tolérance locale ou générale que sur l'effet propre de ces produits sur l'écosystème vaginal.

Dans une étude multicentrique basée sur l'application locale de Saforelle® [94], des praticiens ont prescrit le Saforelle® à 258 femmes porteuses de vulvo-vaginites d'étiologie diverses chez qui on a évalué l'efficacité du produit.

Les patientes avaient un âge moyen de 34,5 ans, et 46.1 % d'entre elles n'utilisaient aucun moyen de contraception.

L'évolution des symptômes apparaît dans le tableau suivant :

Tableau 6

Symptômes	Evolution des symptômes			
	Disparition	Régression	Inchangés	Aggravation
Leucorrhées	25.3 %	15.2 %	55.7 %	3.6 %
Prurit	50.6 %	31 %	12.6 %	5.7 %
Erythèmes	36.3 %	32.2 %	27.3 %	4.1 %

Evolution des symptômes suite à l'application locale de Saforelle® [94]

La conclusion de cette étude multicentrique est que le Saforelle® représenterait un excellent adjuvant des traitements étiologiques des vulvovaginites avec une action marquée sur les symptômes prurit et érythème, avec une bonne tolérance.

Dans une étude épidémiologique réalisée auprès de 25 gynécologues du sud de la France, les données concernant des femmes présentant un ou plusieurs des 3 symptômes évocateurs de pathologie vulvovaginale périnéale bénigne (leucorrhée, prurit, érythème), et consultant en gynécologie de ville ont été recueillis [95]. Les femmes qui se présentent en consultation sont, en majorité, en période d'activité génitale et sans contraception hormonale, et souffrent d'une infection génitale un peu plus souvent mycosique que d'autre étiologie. Toutes reçoivent un traitement, mais celui-ci n'est spécifique que dans 2 cas sur 3. Des recommandations hygiéniques sont la règle, et très fréquemment le Saforelle® est prescrit. Dans 98.4 % des cas, les troubles disparaissent ou sont améliorés après 2 à 3 semaines. Dans la population étudiée, et selon l'avis des médecins interrogés, le Saforelle® aurait une efficacité globale meilleure seul qu'en association thérapeutique. La conclusion de cette étude est qu'avec ou sans traitement spécifique de la cause, la prescription de mesures hygiéniques appropriées est essentielle dans les infections vulvo-vagino-périnéales banales.

En ce qui concerne le Lactacyd®, dans un article paru dans Genesis en septembre 2001 [96], il est fait référence à une étude réalisée en clientèle libérale à Bordeaux (dans 4 cabinets de gynécologie). Cette étude a permis d'inclure 40 patientes ayant utilisé le Lactacyd® pendant 8 semaines.

L'étude n'a montré aucune variation significative du pH vulvaire et du pH vaginal entre les valeurs de début et de fin d'essai.

Sur le plan bactériologique, 28 des 30 patientes qui présentaient une flore normale à l'inclusion n'ont enregistré aucune modification de celle-ci. 2 patientes par contre ont présenté des colonies de *Candida albicans* au 28ème jour. Les 10 autres patientes présentaient à l'inclusion une candidose ou une vaginose cliniquement silencieuse. Chez ces dernières le suivi bactériologique montre que l'utilisation de Lactacyd® a permis une stabilisation, une amélioration ou une normalisation de la flore.

#### **4. Complications associées à la vaginose bactérienne**

---

La principale complication de la vaginose bactérienne est la récurrence. En effet, elle peut devenir récurrente, avec la sélection de souches résistantes et l'apparition de mycoses. La vaginose bactérienne est impliquée ou associée dans d'autres pathologies génito-urinaires (pour revues : [97] [98]).

##### **4.1 Infections urinaires**

---

Harmanli *et al.* [99] ont montré que sur 67 femmes avec vaginose bactérienne, 22,4% ont développé une infection urinaire et que 9,7% seulement d'infections urinaires ont été déclarées chez les femmes sans vaginose. La vaginose bactérienne est donc associée à un risque accru de développer une infection urinaire, pouvant déboucher sur une pyélonéphrite ou une septicémie.

Il a aussi été observé que la fréquence des relations sexuelles chez ces femmes était associée à un plus grand nombre de vaginose bactérienne, mais aussi à un plus grand nombre d'infections urinaires.

La vaginose bactérienne pourrait faciliter la colonisation par des pathogènes urinaires, suite à la multiplication des bactéries pathogènes observée lors de la vaginose bactérienne et à l'absence de lactobacilles producteurs de lactates et de peroxyde d'hydrogène dans le vagin, exposant donc les femmes à un plus fort risque d'infection du tractus urinaire [100].

## 4.2. Maladies inflammatoires pelviennes

---

Les maladies inflammatoires pelviennes sont une inflammation du tractus génital haut [101]. Elles incluent les pathologies suivantes, seules ou associées : endométrite, salpingite, péritonite pelvienne, abcès tubo-ovarien.

Selon Eschenbach *et al.* [102], le risque de développer une maladie inflammatoire pelvienne est 9 fois plus élevé chez les femmes avec vaginose bactérienne que chez les femmes témoins.

D'après Soper *et al.* [103], le diagnostic de vaginose bactérienne est établi chez 62% des femmes présentant une salpingite sévère. Les microorganismes anaérobies isolés dans le tractus génital haut sont ceux rencontrés lors de la vaginose bactérienne. Il y a donc une concordance entre les bactéries retrouvées dans la vaginose bactérienne et la maladie inflammatoire pelvienne. On peut émettre dans ce cas que la maladie inflammatoire pelvienne est due à l'ascension de bactéries de la flore vaginale ou de l'endocol jusqu'à l'endomètre et les trompes de Fallope. L'utilisation d'un dispositif intra-utérin prédispose de ce fait à une maladie inflammatoire pelvienne [103].

## 4.3. Infections Sexuellement Transmissibles

---

### 4.3.1 Gonorrhée, chlamydirose

---

Parmi les femmes à risque d'IST, les femmes ayant une vaginose bactérienne ont 4,1 fois plus de risques de contracter une gonorrhée, et 3,4 fois plus de risques de contracter une chlamydirose, que les femmes témoins. Les femmes ayant des lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène présentent moins de risques d'avoir une infection sexuellement transmissible. Les lactobacilles constituent donc une protection remarquable contre les IST [104].

### 4.3.2 Herpès génital (HSV2)

---

L'acquisition d'anticorps anti-HSV-2 est plus importante chez les femmes ayant une flore de vaginose bactérienne [105]. La disparition des lactobacilles, la

diminution des concentrations d'acide lactique, du peroxyde d'hydrogène et de bactériocines augmenterait la sensibilité du vagin aux infections. De ce fait, les bactéries responsables de la vaginose bactérienne se développent plus facilement et les enzymes produites (mucinases, sialidases...) dégradent le mucus protecteur et pourraient indirectement faciliter l'attachement du virus HSV-2 aux cellules épithéliales.

#### 4.3.3. VIH

---

En 2007, l'étude menée par Spear *et al.* [106] relatent plusieurs travaux montrant une augmentation de l'incidence du VIH chez les femmes avec vaginose bactérienne. La vaginose bactérienne est associée à un risque accru de développer une IST (herpès génital, chlamydie, gonorrhée, trichomonase). Ces IST augmenteraient le risque de contracter le VIH et la vaginose bactérienne serait par conséquent un facteur indirect d'acquisition du VIH. La persistance de composés spermatiques alcalins chez des femmes ayant des rapports sexuels fréquents entraîne ainsi une modification du pH cervicovaginal qui se rapproche de la neutralité. Cette alcalinisation pourrait favoriser la transmission du VIH de l'homme à la femme, puisque les études *in vitro* montrent que le VIH est très sensible au pH acide [107].

Des études *in vitro* ont montré que les bactéries associées à la vaginose bactérienne stimulent l'expression du VIH dans les cellules, notamment *G. vaginalis*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Prevotella bivia*, *Mycoplasma hominis* et *Streptococcus*. Ces bactéries produisent des substances ligands pour les récepteurs "toll-like". La fixation de ces produits bactériens sur les récepteurs stimule les cellules sur lesquelles se trouvent les récepteurs. Les récepteurs "toll-like" sont retrouvés sur les cellules dendritiques qui jouent un rôle fondamental dans la présentation de l'antigène au système immunitaire [106].

#### 4.3.4. Papillomavirus

---

Une étude portant sur 2056 femmes atteintes du VIH, ou non mais présentant un haut risque d'infection pour le VIH, montre que la vaginose bactérienne est associée à une augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'infection à HPV

[108]. La vaginose bactérienne pourrait augmenter le risque d'acquisition ou de réactivation du virus.

Cependant, la vaginose bactérienne n'est pas associée à la persistance du virus HPV, expliquant donc que la présence de lésions intra-épithéliales squameuses n'est pas associée à la vaginose bactérienne.

#### 4.4. Vaginose bactérienne et risques pour la grossesse

##### 4.4.1. Vaginose bactérienne et chorioamniotite

Sherman *et al.* [109] ont montré un lien entre des cultures anormales de sécrétions vaginales et l'existence d'une chorioamniotite.

La colonisation par des bactéries pathogènes de la région cervico-vaginale est étroitement associée avec l'inflammation placentaire et le risque d'accouchement prématuré [110].

La présence de bactéries à la fois sur les membranes fœtales d'accouchement prématuré et de d'accouchement arrivant à terme, révèle que la colonisation bactérienne des voies hautes n'est pas obligatoirement un indicateur d'accouchement prématuré. Toutefois, une large contamination de nombreuses espèces bactériennes des voies hautes semble associée à une chorioamniotite ainsi qu'aux accouchements très précoces [111].

##### 4.4.2. Vaginose bactérienne et la menace d'accouchement prématuré

Il existe une association statistique entre la vaginose bactérienne pendant la grossesse et les complications obstétriques incluant le risque d'accouchement prématuré [112].

Les vaginoses bactériennes, les vaginites aérobies (pathologie considérée ni comme une vaginose bactérienne ni comme une vaginite [113]) et les flores vaginales anormales sont associées tout particulièrement au risque de fausse couche tardive et au risque de naissance de grand prématuré (entre 25 et 35 semaines de gestation). Les flores vaginales anormales accompagnées d'une forte

baisse de la flore de lactobacilles, les vaginoses bactériennes sont associées à un risque élevé au risque de naissance prématurée avant 24 semaines [114].

Par ailleurs, la présence de vaginites aérobies ou de *M. hominis* est associée à un col de l'utérus plus court à 10-14 semaines et 30-34 semaines et peut ainsi occasionner une naissance prématurée [115].

## **5. Traitement de la vaginose bactérienne**

---

### **5.1. Utilisation de la voie orale**

---

L'instauration d'un traitement est nécessaire pour soulager les symptômes vaginaux et les signes d'infection, mais aussi pour diminuer le risque de survenue de complications infectieuses. Le traitement est recommandé pour les femmes symptomatiques et les femmes devant subir une hystérectomie ou un avortement.

Le traitement peut être basé sur l'utilisation de Métronidazole (Flagyl®), à la posologie de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours ou en prise unique de 2 g à répéter 48 heures après (cela diminue le risque d'infections secondaires par des levures, mais il y a une forte proportion de récurrences). Un effet antabuse peut apparaître, il faut donc proscrire toute consommation d'alcool pendant le traitement et dans les 24 heures après la dernière prise. D'autres effets indésirables peuvent survenir tels que des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, l'apparition d'un goût métallique.

Un traitement par la Clindamycine (Dalacine®) peut également être envisagé à la posologie de 300mg 2 fois par jour pendant 7 jours. Les effets indésirables sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, rash cutané, colites pseudomembraneuses. Le métronidazole passe dans le lait maternel et peut en affecter le goût. De faibles quantités de clindamycine peuvent aussi passer dans le lait maternel. La voie vaginale est donc préférée en cas d'allaitement.

## 5.2. Utilisation de la voie locale

---

Les antibiotiques seront peu absorbés en voie locale, la toxicité en sera donc moindre. On peut utiliser le métronidazole en ovule dosé à 500mg à raison d'un ovule par jour pendant 7 à 10 jours en association avec un traitement oral si nécessaire.

## 5.3. Efficacité des traitements

---

Des études ont été menées entre 1983 et 2004 [42] sur le taux de réussite du traitement de la vaginose bactérienne estimé un mois après le traitement.

En ce qui concerne le métronidazole par voie orale ou vaginale, le taux d'efficacité est d'environ 70%.

Quelque soient les molécules ou les formes galéniques (crème vaginale ou ovules) utilisées pour les traitements par voie vaginale, celles-ci semblent avoir la même efficacité.

L'efficacité de ces molécules utilisées par voie vaginale pourrait toutefois être limitée par leurs effets néfastes sur la flore lactobacillaire. Rien n'est observé avec le métronidazole. Cependant, in vivo, il n'y aurait pas de différences sur le nombre de lactobacilles après traitement.

## 5.4. Récidives

---

En cas de récurrence après un traitement classique, il est possible de changer de molécule et de diminuer la fréquence des récurrences par la prise de métronidazole par voie vaginale 2 fois par semaine [116]. Un traitement par métronidazole par voie vaginale pendant les règles et les 3 jours suivants après un rapport sexuel non protégé, ou par métronidazole par voie vaginale après les règles pendant 2 mois, a également été proposé.

Les récurrences apparaissent dans 30% des cas, en général dans les 3 premiers mois, après des rapports non protégés ou après les prochaines règles. La cause reste cependant inconnue, montrant ainsi une connaissance imparfaite de la pathogenèse. Il pourrait s'agir d'une persistance de l'infection qui serait mal soignée, d'une réinfection par voie sexuelle ou d'un déséquilibre de la flore provoquée par d'autres facteurs exogènes.

L'hypothèse la plus avancée est celle disant que la rechute serait due à la difficulté à rétablir une flore lactobacillaire normale, et non la persistance de microorganismes.

La présence d'*Atopobium vaginae* est un indicateur de risque de récurrence de la vaginose bactérienne. Ce microorganisme forme un biofilm avec *G.vaginalis* au cours de la vaginose bactérienne. Swidsinski *et al.* [117] ont montré qu'un traitement par métronidazole par voie orale détruit temporairement le biofilm, qui se reforme à l'arrêt du traitement.

La résistance de certaines bactéries après le traitement pourrait aussi expliquer les récurrences. En effet, la clindamycine par voie vaginale engendrait une résistance des bactéries anaérobies après traitement chez 80% des femmes. Aucune résistance ne semble être développée lors d'un traitement par le métronidazole [118].

#### 5.5. Autres traitements de la vaginose bactérienne : Rétablissement de la flore lactobacillaire

---

Un lien certain existe entre la diminution du taux de lactobacilles et le développement d'une vaginose bactérienne. La principale cause d'échec des traitements est une difficulté à rétablir une flore normale.

Des recherches ont été faites pour favoriser la colonisation du vagin par les lactobacilles, en supplément d'un traitement antibiotique. Des essais ont été menés pour comparer les bénéfices d'un apport de lactobacilles par rapport à la prise de métronidazole ou d'un placebo [42] [24].

L'administration d'œstrogènes et d'acide lactique augmente la croissance des lactobacilles vaginaux. L'acide ascorbique aide à restaurer un pH vaginal acide. Ces produits sont à utiliser en tant qu'adjuvant aux antibiotiques ou pour éviter les récurrences (tous les mois après les règles pendant 3 à 6 mois).

Plusieurs spécialités existent :

- \_ Lactobacilles : Gynophilus® (gel vaginal, matin et soir pendant 7 jours)
- \_ Acide ascorbique : Prevegyn® (comprimé vaginal, le soir pendant 6 jours)
- \_ Acide lactique+Glycogène : Geliofil® (gel intravaginal, le soir pendant 7 jours)
- \_ Lactobacilles+Acide ascorbique : Bactigyn® (gel vaginal, le soir pendant 5 jours)

– Lactobacilles : Florgynal®, sous la forme d'un tampon à utiliser pendant les règles à la place de tampons habituels pendant au moins 2 cycles consécutifs.

Des cures sont régulièrement conseillées. Chez les patientes carencées en oestrogènes (ménopausées ou non) :

\_ Lactobacilles+Estriol+Progestérone : Florgynal®, Trophigil® (gel vaginal)

En supplément, un traitement oestrogénique 2 à 3 fois par semaine pendant 3 mois peut être prescrit :

\_ Estriol : Tophicrème®, Gydrelle® (crème vaginale), Physiogyne® (ovules ou crème vaginale)

\_ Promestriène : Colpotrophine® (capsules ou crème vaginale)

---

*ETUDE CLINIQUE SAFORELLE® 2*

## PRESENTATION DE L'ETUDE SAFORELLE ® 2

---

La région vulvovaginale est le siège d'une flore bactérienne saprophyte formant un écosystème équilibré capable d'assurer son autodéfense contre différents micro-organismes. Le lactobacille est la bactérie dominante de la flore vaginale. Une hygiène intime non adaptée induit une déstabilisation de cet écosystème, responsable de complications.

Les régions génitales basses féminines sont caractérisées par des écosystèmes composés de microorganismes à l'état d'équilibre. Ces flores bactériennes saprophytes agissent comme un système physiologique de défense contre les agents infectieux extérieurs.

Différents types de flore bactérienne sont décrits selon la topographie [119]. La flore vulvaire est de type cutané. Les bactéries rencontrées sont des staphylocoques, des corynébactéries et des propionibactéries. Au niveau du vestibule, en dedans des petites lèvres, la composition bactérienne est proche de celle du vagin, composée essentiellement de lactobacilles et de microorganismes aéro- et anaérobies.

Les infections du vagin, hors IST [120][121] et infections de la vessie [122], sont fréquentes chez la femme en âge de procréer [123]. Elles augmentent au cours de la grossesse compromettant la santé du fœtus [124], ainsi qu'après la ménopause [125]. Ces infections sont ascendantes, et les microorganismes impliqués sont d'origine fécale, cutanée ou environnementale [96][126]. Une colonisation vaginale profonde (cul-de-sac postérieur) est donc généralement précédée d'une colonisation vulvaire.

Le vagin est habituellement colonisé par une flore normale protectrice dont le respect est la base de l'hygiène intime. Au contraire de la flore vaginale normale, la colonisation bactérienne vulvaire est assez peu connue [127][128].

Une meilleure connaissance de la composition de ces flores permet de mieux comprendre la genèse des infections locales, mais aussi des infections urinaires fréquentes en pathologie féminine. Elle permet également d'adapter les produits d'hygiène aux spécificités locales de manière à limiter le risque de déséquilibre microbiologique.

Le but de cette étude est de comparer l'effet de deux produits destinés à l'hygiène intime féminine (à pH acide ou légèrement alcalin) utilisés quotidiennement et pendant deux mois, sur la flore vulvo-vaginale et sur l'éventuelle colonisation par des bactéries potentiellement pathogènes.

Nous proposons de comparer la flore vaginale (cul-de-sac postérieur) à la flore vulvaire prélevée à deux sites distincts chez des femmes en bonne santé indemnes d'infections vaginales ou urinaires :

- \_Au niveau vestibulaire, à l'entrée du vagin à hauteur du méat urinaire
- \_Au niveau du sillon entre la grande et la petite lèvre,

Ces sites sont suffisamment bien délimités pour permettre des prélèvements précis, donc reproductibles.

Nous proposons de quantifier et d'identifier les bactéries après culture en aérobiose et anaérobiose, avec recherche particulière des bacilles Gram- anaérobies pigmentés en noir (*Prevotella*, *Porphyromonas*) et des cocci anaérobies, bactéries fréquemment impliquées dans les infections du tractus vaginal inférieur (vaginoses bactériennes) ou supérieur (endométrites, salpingites, chorioamniotites) [12][13][14].

La vaginose bactérienne sera diagnostiquée aussi en établissant les scores de Nugent [15] et Schmidt [16]. Les pathogènes également spécifiques tels les entérobactéries [9], entérocoques, staphylocoques [17] et levures [2] sont dénombrés sur des milieux sélectifs.

Nous proposons également de mesurer les variations éventuelles du pH au niveau des différents sites étudiés.

Une première étude avait comparé la flore vaginale à la flore vestibulaire sans rechercher les pathogènes spécifiques pour ce deuxième site. Cette nouvelle étude affine l'analyse au niveau vestibulaire et rajoute un nouveau site : le sillon, entre la grande et petite lèvre, site accessible à une toilette externe. Elle augmente aussi sa pertinence en analysant une population plus importante.

## 1. INTERVENANTS DANS L'ETUDE SAFORELLE® 2

---

PROMOTEUR : Laboratoires IPRAD Santé : 178, quai de Jemmapes, 75010 Paris

Deux équipes sont associées à ce projet:

\_Le laboratoire de bactériologie de la Faculté de Pharmacie de Lille II (Pr L. Dubreuil),

\_Le centre d'investigation clinique de Lille CH&U-INSERM (Pr C. Libersa).

## 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

---

### 2.1. Objectif principal

---

Le but de cet essai était d'étudier l'effet de Saforelle® Solution Lavante Douce versus Lactacyd® Fémina sur les éventuelles variations de la flore commensale vulvo-vaginale après deux mois d'utilisation en toilette biquotidienne chez la femme en âge de procréer indemne de toute infection.

### 2.2. Objectifs secondaires

---

- Analyse de la corrélation entre les variations de pH vulvo-vaginal, prélevé aux trois sites, et celles de la flore bactérienne et mycosique sous l'influence des produits à l'étude,
- Dénombrement des *Candida*, entérobactéries, *Staphylococcus*, *Enterococcus* au niveau vulvo-vaginal (vestibule et cul-de-sac postérieur),
- Recherche d'une vaginose (cul-de-sac postérieur) par analyse de la corrélation des résultats de ce test avec les résultats bactériologiques au niveau des 3 sites,
- Détermination des scores de Nugent et Schmidt pour le diagnostic de la vaginose bactérienne,

### 3. CRITERES DE JUGEMENT

---

#### 3.1. Critère principal

---

Sous l'influence de Saforelle® Solution Lavante Douce ou Lactacyd® Fémina, la flore vulvo-vaginale a été étudiée de façon qualitative et quantitative avec recherche particulière de bacilles Gram- anaérobies pigmentés en noir tels que: *Prevotella*, *Porphyromonas*.

Les autres microorganismes considérés sont: *Staphylococcus*, *Enterococcus*, entérobactéries, *Lactobacillus* et levures.

Les prélèvements ont été réalisés au niveau:

- Vaginal: cul-de-sac postérieur,
- Vulvaire: vestibule à hauteur du méat urinaire, et sillon vulvaire entre la petite et la grande lèvre.

#### 3.2. Critères secondaires

---

Les prélèvements ont été associés à une mesure du pH (papier pH Lyphan, pH 4,3-6,1) au niveau de chaque site anatomique.

L'analyse de la flore a été complétée, sur le plan clinique, par la réalisation d'un sniff-test à la potasse 10 % et par la détermination des scores de Nugent et Schmidt.

Tolérance: les effets secondaires ont été recensés tout au long de l'étude et analysés. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement au mode de survenue, à l'intensité, à l'imputabilité et aux conséquences qu'ils ont entraîné (prise en charge médicale, traitements éventuels).

## 4. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION

---

### 4.1. Critères d'inclusion

---

- Femme âgée de 18 à 45 ans inclus,
- Cycle menstruel régulier, défini par un écart par rapport à la date prévisible des menstruations inférieur ou égal à 7 jours (en plus ou en moins),
- Contraception orale impérative,
- Absence d'infection vaginale,
- Susceptible de suivre les contraintes inhérentes à l'étude,
- Affiliée au régime de sécurité sociale ou apparenté,
- Inscrite sur le fichier national des participants à un essai sans bénéfice individuel direct.

### 4.2. Critères de non-inclusion

---

- Femme enceinte,
- Ménopausée ou en période de pré-ménopause,
- Utilisant un syndet pour hygiène intime dans les 4 dernières semaines précédant la visite V1,
- Pratiquant la douche vaginale pour la toilette intime,
- Porteuse d'un stérilet,
- Ayant présenté une infection vaginale symptomatique (bactérienne ou mycosique) dans les 4 semaines précédant V1,
- Traitement antibiotique ou antimycosique par voie vaginale ou générale dans les 4 semaines précédant la visite V1,
- Affection somatique ou psychiatrique évolutive,
- Sujet porteur du virus de l'hépatite B, C ou du VIH,
- Sujet présentant une intolérance connue à Saforelle® solution lavante douce, ou à LACTACYD® Fémina,
- Sujet participant à un autre essai, ou étant dans la période d'exclusion d'un autre essai,
- Sujet ayant participé à un essai clinique dans le mois précédant la visite V1,
- Sujet présentant des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives, telles qu'elles sont définies par le D.S.M IV (abus, dépendance ou sevrage),
- Sujet en incapacité légale, ou en incapacité légale réduite,
- Sujet n'ayant pas signé le consentement éclairé,
- Sujet incapable d'adhérer au protocole.

#### 4.3. Critères d'exclusion de l'étude après signature du consentement éclairé

---

Les volontaires qui ont présenté l'un de ces critères ont été sorties de l'étude :

- Apparition d'une infection nécessitant un traitement par antibiotiques ou antimycosiques par voie générale ou vaginale,
- Utilisation de tampon hygiénique pendant l'étude (seules les serviettes hygiéniques sont admises),
- Grossesse.

#### 5. DEROULEMENT DE L'ETUDE

---

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en double aveugle et en deux groupes parallèles, comparant l'effet de Saforelle® solution lavante douce sur la flore vulvo-vaginale versus Lactacyd® Femina.

Les femmes volontaires ont été recrutées par le centre d'investigation clinique de Lille, où l'ensemble des visites a été réalisé. L'essai a comporté trois visites pour chaque volontaire: visite de pré-inclusion V1, visite d'inclusion V2 et visite de suivi V3. Les visites V2 et V3 ont eu lieu obligatoirement, entre le 15ème et le 21ème jour du cycle menstruel. Un examen clinique général et gynécologique a été effectué, ainsi que des prélèvements d'urines, de sang et écouillons vulvo-vaginaux. Pour des raisons d'éventuels risques de contamination, les rapports sexuels n'ont pas été autorisés dans les 3 jours précédant les visites.

Lors de la visite V1, l'investigateur a procédé à la vérification des critères d'inclusion et de non inclusion, à l'information du volontaire et la signature du consentement libre et éclairé.

Les produits nécessaires à l'étude pour une durée de 8 semaines, ont été remis lors de la visite d'inclusion V2 le mois suivant. La visite de suivi V3 a eu lieu après 8 semaines d'utilisation des produits en toilette biquotidienne, les mêmes examens qu'à la visite V2 ont été effectués.

## 6. PRODUITS DE L'ETUDE

---

Saforelle® solution lavante douce et Lactacyd® Fémina sont deux solutions lavantes à pH alcalin (pH 8) ou acide (pH 5,2), destinées à l'hygiène intime féminine. Ils ont été fournis par les Laboratoires IPRAD Santé. Ces produits ont été conditionnés dans des flacons identiques et conservés à température ambiante.

### 6.1. Saforelle®

---

#### Saforelle® (Figure 5) :



Figure 5

Solution lavante douce aux extraits de bardane. Respecte l'équilibre physiologique des muqueuses, adoucit et calme les irritations. Sans savon, sans paraben. Hypoallergénique.

- **Indications** : hygiène intime quotidienne. Toilette pour peaux sensibles, peaux irritées, muqueuses sensibles, muqueuses irritées.

- **Précautions** : usage externe.

- **Composition** : extraits de bardane, excipients qsp 100 %, agent lavant doux à pH 8.

- **Formule INCI** : Aqua, cocamidopropyl betaine, cocamide DEA, stearamine oxide, Arctium lappa, sodium chloride, PEG-6 caprylic/capric glycerides, tetrasodium EDTA, sodium hydroxide, fragrance.

- **Laboratoire** : IPRAD  
178 Quai de Jemmapes  
75010 PARIS France



Figure 6

### **Lactacyd® (Figure 6) :**

Emulsion de toilette pour usage intime. Enrichie en acide lactique, nettoie et préserve l'équilibre physiologique des muqueuses génitales. Sans savon. Hypoallergénique. Conditionnement : flacon, étui carton.

- **Indications :** hygiène intime quotidienne.
- **Conseils d'utilisation :** s'utilise comme un gel douche, rincer à l'eau.
- **Précautions :** usage externe.
- **Composition :** Ingrédients actifs naturels extraits du lait : acide lactique et lactosérum. pH physiologique de 5,2.
- **Formule INCI :** Aqua, magnesium laureth sulfate, disodium laureth sulfosuccinate, PEG-7 glyceryl cocoate, phenoxyethanol, PEG-55 propylene glycol oleate, fragrance, lactose, propylene glycol, glyceryl laurate, glycol distearate, sodium laureth sulfate, sodium chloride, methylisothiazolinone, methylchloroisothiazolinone.
- **Laboratoire :** GlaxoSmithKline Santé Grand Public  
100 Route de Versailles  
78163 MARLY LE ROY CEDEX France

## 7. RESULTATS

---

### 7.1. Nombre de patientes et dates de visites

---

- Soixante-cinq patientes ont bénéficié d'un screening entre le 25/11/2006 et le 13/10/2008.
- Quatre retraits de consentement ont été enregistrés après la visite V1, six patientes n'ont pas été incluses après V1 pour les motifs suivants : BU positive ++ (4), mycoses vaginales récidivantes (1), vaginite mycosique (1).
- Cinquante-cinq patientes ont été incluses et randomisées entre le 12/01/2007 et le 27/10/2008.
- La dernière visite de la patiente n°55 a été effectuée le 23/12/2008.
- Quatre patientes randomisées sont sorties de l'étude lors de la visite V3 pour les motifs suivants :
  - Prise d'antibiotiques pour infection urinaire (n°2 et 23) (groupes Saforelle® et Lactacyd®) et trachéite (n°25) (groupe Lactacyd®).
  - Compliance insuffisante: 50% des flacons utilisés lors de la visite V3 (n°19) (groupe Lactacyd®).

### 7.2. Evénements indésirables et tolérance

---

Les évènements indésirables enregistrés ont été les suivants:

- Otite barotraumatique (n°4): 2 jours avant V2, traitée par ibuprofène pendant une semaine.
- Entorse du genou droit (n°17): entre V2 et V3, traitée par immobilisation et Lovenox (0,4ml/j) pendant un mois.
- Ablation de nævus du genou gauche (n°43): entre V2 et V3.
- Hématome du mollet gauche (n°55): entre V2 et V3, traité par Voltarène LP 50x2/j pendant 5 jours.

Ces évènements ne sont pas en relation avec les produits étudiés.

La tolérance des produits a été satisfaisante puisqu'une sécheresse locale après utilisation des produits n'a été signalée que dans trois cas: n°44 (groupe

Lactacyd®), n°51 (groupe Saforelle®), n°55 (groupe Lactacyd®), cette sécheresse n'a pas entraîné l'arrêt du traitement.

Le taux d'utilisation des produits a été de 93,8% ±5,3 (groupe Lactacyd®) et de 91,9% ±11,4 (groupe Saforelle®) sans différence significative (p=0,434, test de Mann Whitney).

### 7.3. Caractéristiques des patientes de l'étude

---

L'analyse des résultats a été réalisée sur les cinquante et une patientes (Tableau 7) ayant effectué toutes les visites de l'étude : 25 dans le groupe Lactacyd® et 26 dans le groupe Saforelle® (Tableau 8).

Les données rapportées dans les tableaux sont les moyennes et écart-types. Les comparaisons entre les deux groupes de traitement ont été effectuées en utilisant le test de Mann Whitney pour les variables quantitatives et le test du Chi2 pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives les comparaisons ont été réalisées entre les deux groupes de traitement lors de l'inclusion (V2) et à la fin de la période de traitement (V3) ; les  $\Delta$  (différences entre les moyennes à V3 et à V2) entre les deux groupes de traitement ont été également comparés. Les différences sont significatives si  $p < 0,05$ .

#### 7.3.1. Population totale :

Caractéristiques de la population de l'étude

	Age	Poids	Taille	IMC	PAS	PAD	FC	T°
<b>Moyenne</b>	<b>23,6</b>	<b>59,9</b>	<b>1,63</b>	<b>22,9</b>	<b>118,8</b>	<b>72,6</b>	<b>80,7</b>	<b>37,2</b>
<b>Ecart-Type</b>	<b>5,1</b>	<b>10,3</b>	<b>5,9</b>	<b>4,2</b>	<b>8,3</b>	<b>7,8</b>	<b>13,1</b>	<b>0,3</b>
<b>Minimum</b>	<b>18</b>	<b>47</b>	<b>1,54</b>	<b>17</b>	<b>101</b>	<b>62</b>	<b>56</b>	<b>36,5</b>
<b>Maximum</b>	<b>42</b>	<b>90</b>	<b>1,73</b>	<b>36,1</b>	<b>136</b>	<b>90</b>	<b>116</b>	<b>37,7</b>

Tableau 7 :

Abréviations :

IMC : Indice de Masse Corporelle

FC : Fréquence cardiaque

PAS : Pression artérielle systolique

T° : température corporelle

PAD : Pression artérielle diastolique

### 7.3.2. Groupes Saforelle® et Lactacyd® :

	Age	Poids	Taille	IMC	Pas	Pad	Fc	T°
Groupe Lactacyd® (n=25)	23,7±6	59,9±10,3	163,2±5,9	22,5±4	118,8±8,2	72,6±7,8	80,7±13,1	37,2±0,4
Groupe Saforelle® (n=26)	23,5±4,3	63,8±13	165,4±5,6	23,3±4,4	123,6±13,4	75,7±8,2	76,8±12,2	37,2±0,3
p	0,465	0,258	0,171	0,51	0,213	0,174	0,355	0,733

Tableau 8

Les caractéristiques de base des patientes ne diffèrent donc pas significativement entre les deux groupes de traitement.

## 8. Etude de la flore vaginale des patientes à la pré-inclusion V1

### 8.1. pH

	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
pH	5.0 (4-5.5)	4.8 (4-5.5)	4.7 (3.6-5.5)

Tableau 9

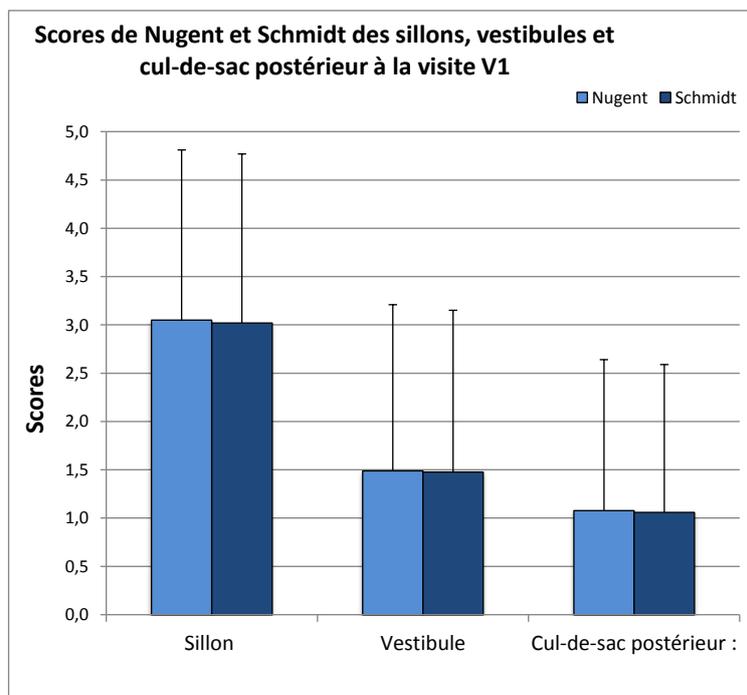
Les valeurs mesurées du pH ne sont pas significativement différentes entre elles (Tableau 9). Le pH moyen relevé est légèrement acide pour les mesures réalisées sur les trois sites.

Par ailleurs, les études menées n'ont pas permis d'établir un lien entre le pH mesuré et la présence d'une espèce bactérienne rencontrée dans les échantillons analysés.

### 8.2. Scores de Nugent et Schmidt

	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
Nugent	3,05±1,76	1,49±1,72	1,08±1,56
Schmidt	3,02±1,75	1,48±1,67	1,06±1,53
n =	45	65	65

Tableau 10



Graphique 1

Les valeurs identiques des scores de Nugent et de Schmidt sont faibles et correspondent aux valeurs attendues pour la population étudiée de femmes saines (Tableau 10, Graphique 1). Toutefois, les valeurs mesurées au niveau du sillon sont plus élevées et sont certainement le reflet d'une plus grande diversité des morphotypes étudiés.

### 8.3. Comptage des bactéries sous condition aérobie et anaérobie

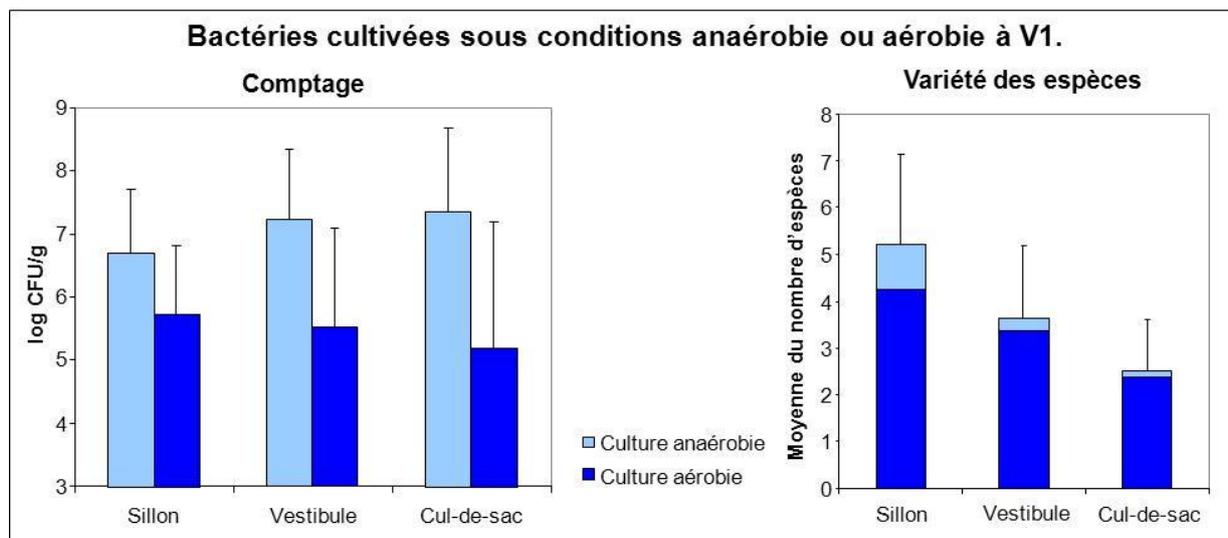
Les valeurs de comptage des bactéries anaérobies sont plus élevées au niveau du cul-de-sac postérieur (Graphique 2). Elles sont légèrement plus faibles au niveau du vestibule.

Le comptage des bactéries aérobies est environ inférieur de 2log dans le cul-de-sac postérieur que pour la valeur relevée pour le comptage en anaérobie, alors que la différence n'excède pas 1log pour le sillon.

Les valeurs ne sont pas différentes pour les trois sites de prélèvement en aérobie.

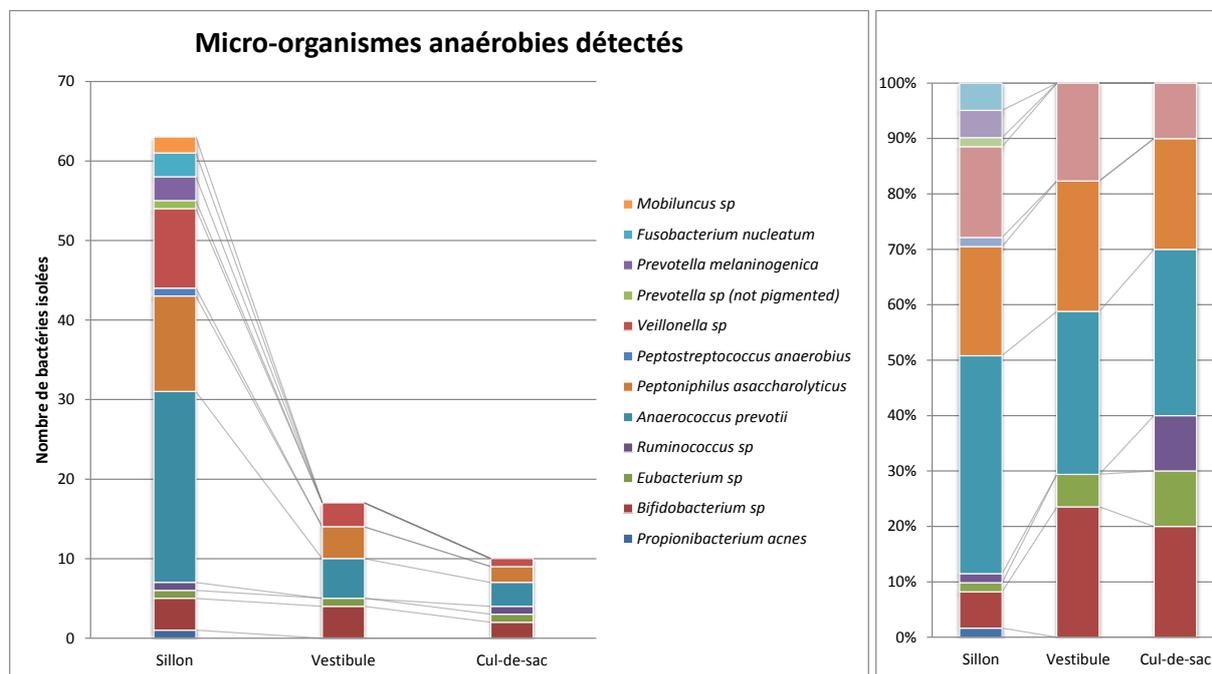
La variété des bactéries présentes en conditions d'incubation en aérobie et anaérobie a été étudiée (Graphique 2). Au niveau du cul-de-sac postérieur, la variété est relativement faible avec en moyenne environ 2.5 bactéries différentes dans chaque échantillon. Dans le vestibule, 3.5 espèces différentes ont été trouvées.

Cette valeur augmente pour le sillon à environ 5. Les espèces de bactéries anaérobies sont les plus nombreuses au niveau du sillon.



Graphique 2

#### 8.4. Comptage et types de bactéries en conditions aérobie et anaérobie



Graphique 3

Les comptages en anaérobies sont plus élevés pour le cul-de-sac, non-significativement un peu plus élevés dans le vestibule et sont distinctement plus élevés pour le sillon (Graphique 3).

Sous condition anaérobie, les deux types respiratoires aérobie et anaérobie vont se multiplier. Les bactéries aérobies isolées sont représentées par ordre d'importance décroissant :

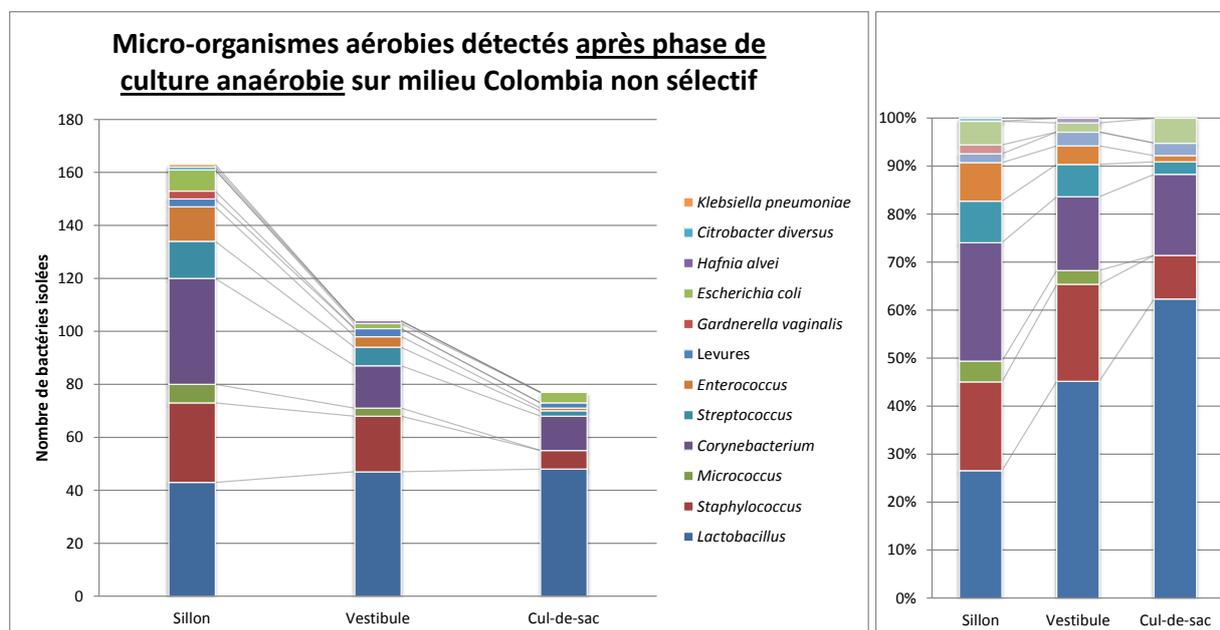
\_ *Lactobacillus*, présent de manière élevée et très régulière au travers des différents échantillons étudiés.

\_ *Corynebacterium*, dont le taux d'isolement est élevé au niveau du sillon, comparable à celui mesuré pour les *Lactobacillus*.

\_ *Enterococcus* et *Streptococcus* sont le plus souvent isolés des échantillons provenant du sillon, comme des aérobies stricts du genre *Micrococcus*.

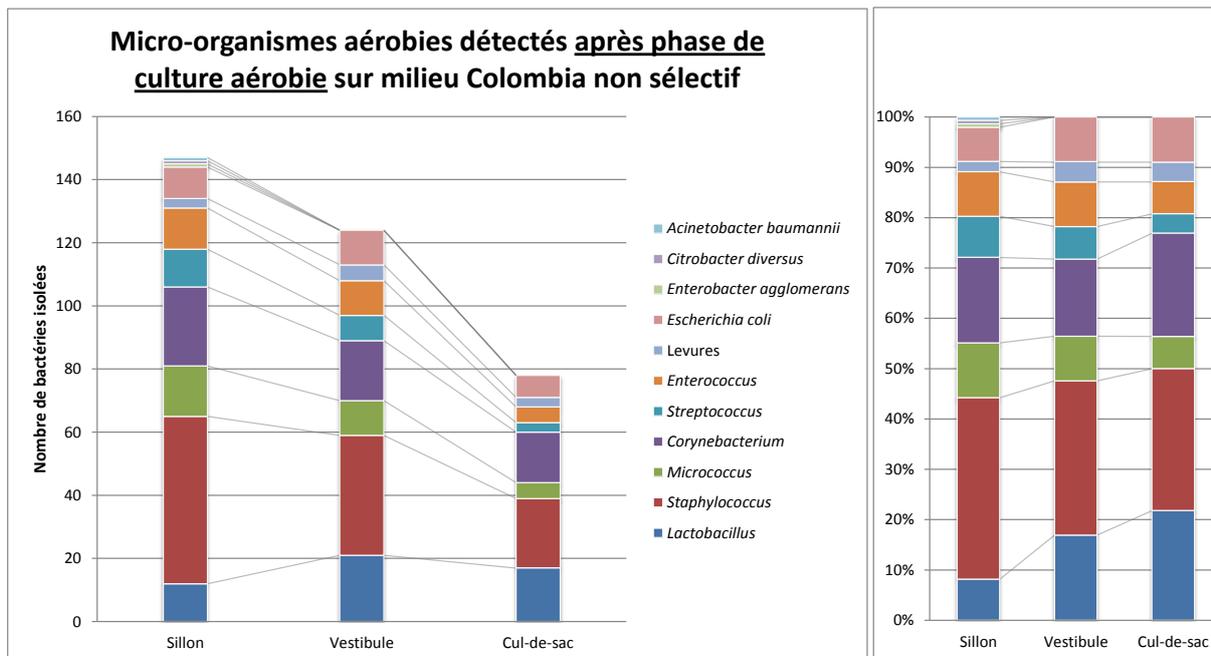
\_ *Gardnerella vaginalis* a été retrouvée dans 3 échantillons provenant du sillon.

Le nombre total de souches caractérisées est le plus élevé dans les échantillons provenant du sillon, révélant une forte variété pour ce site. Les bactéries anaérobies strictes sont rares dans le cul-de-sac, non-significativement plus élevées dans le vestibule et sont par contre significativement plus élevées dans le sillon ( $P < 0.01$ ). Les *cocci* anaérobies constituent le groupe les plus important, mais les bacilles Gram- sont aussi fortement représentés, tels que les espèces de *Prevotella*, *Fusobacterium nucleatum* et *Mobiluncus*.



Graphique 4

Les conditions aérobies ne sont pas favorables pour la croissance des lactobacilles, qui sont moins souvent trouvés qu'en incubation anaérobie (Graphique 4). Les souches de *Micrococcus* sont trouvées moins fréquemment en conditions aérobies.



Graphique 5

Le nombre total de souches est plus faible sous conditions aérobies révélant que la plupart des bactéries de l'écosystème vaginal présentent une meilleure croissance sous conditions anaérobies (Graphique 5).

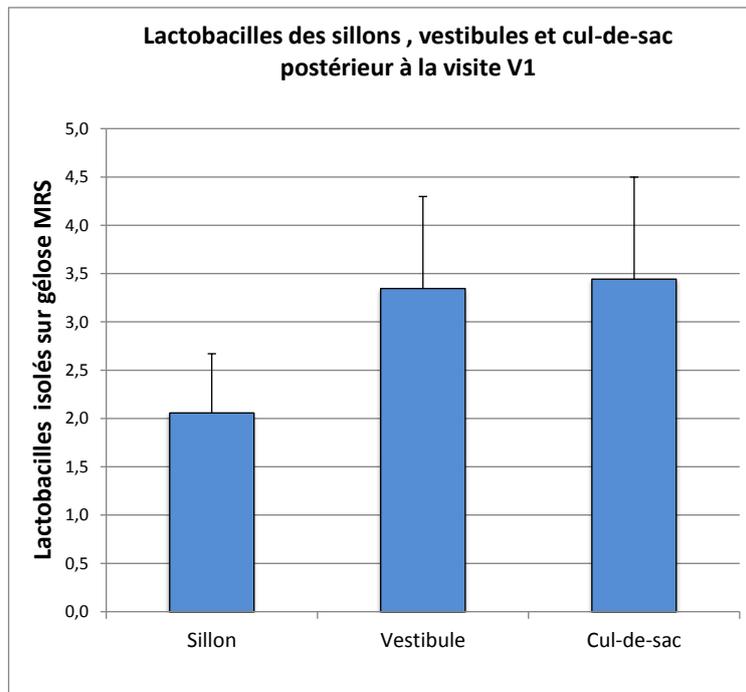
### 8.5. Comptage et fréquence des *Lactobacilli* isolés

	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
Moyenne (log CFU/g)	4.68±1.39*	6.20±1.76	6.38±1.95
Nombre de positifs	44 (=68%)	54 (=83%)	54 (=83%)

(\* significativement différent de vestibule et cul-de-sac p<0.001)

Tableau 11

Le comptage moyen des lactobacille (Tableau 11, Graphique 6) est au même niveau dans le vestibule et le cul-de-sac mais est significativement plus faible dans le sillon (p<0.001).



Graphique 6

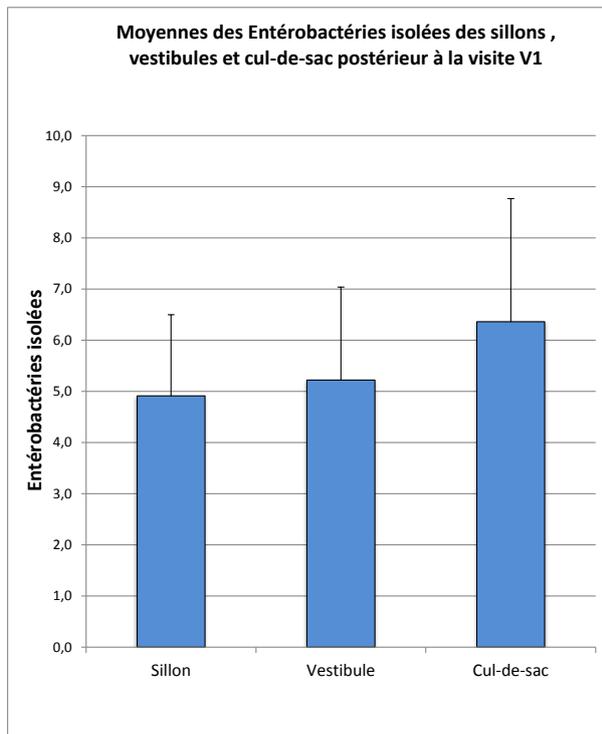
### 8.6. Comptage des Entérobactéries et d' *E. coli*

	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
Moyenne (log CFU/g)	3.82±1.24	3.71±1.24	3.56±1.23
Nombre d'échantillons positifs (n=65)	23 (=36.4%)*	16 (=24.6%)	7 (=10.7%)
Moyenne des échantillons positifs	4.91±1.59	5.22±1.82	6.36±2.41

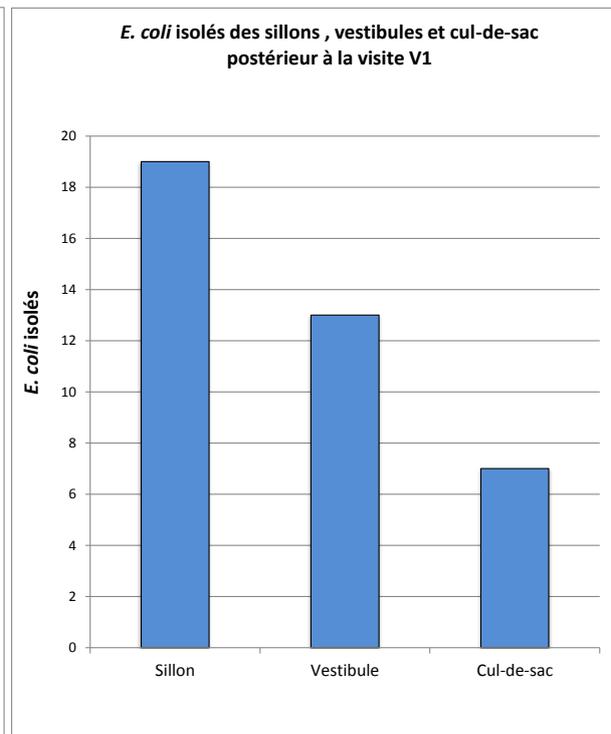
(\*significativement différent de vestibule et cul-de-sac p<0.001)

Tableau 12

Le comptage moyen des entérobactéries (Tableau 12, Graphique 7, Graphique 7) et d'autres bacilles Gram- est relativement faible. La fréquence d'isolement diminue du sillon vers le cul-de-sac. Alors que dans le cul-de-sac postérieur *E. coli* est la seule espèce rencontrée, la variété est plus importante dans le vestibule et dans le sillon. Dans ce dernier, 23 échantillons ont permis d'en isoler 32 souches différentes.



Graphique 7



Graphique 8

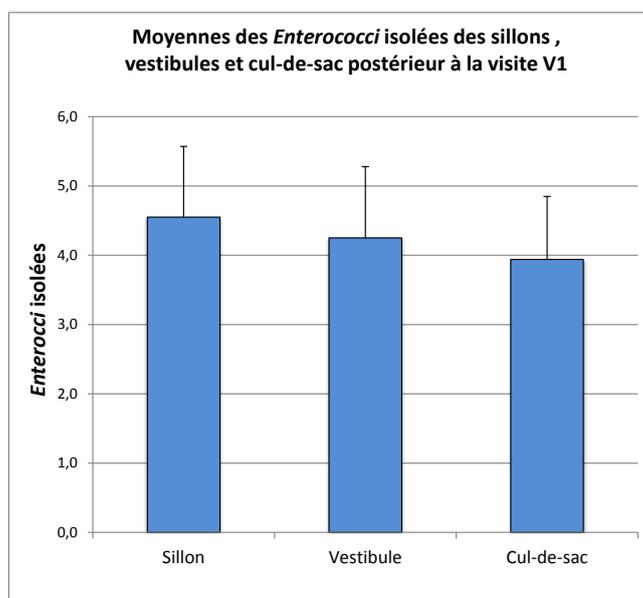
### 8.7. Comptage des *Enterococcus*

	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
Moyenne (log CFU/g)	3.97±1.05	3.55±0.75	3.37±0.49
Nombre d'échantillons positifs (n=65)	34 (=52.3%)*	21 (=32.3%)	13 (=20.0%)
Moyenne des échantillons positifs	4.55±1.02	4.25±1.03	3.94±0.91

(\* p<0.001par rapport à cul-de-sac, p<0.05 001par rapport à vestibule)

Tableau 13

Tout comme pour les entérobactéries, les niveaux moyens de colonisation par *Enterococcus* sont faibles (Tableau 13, Graphique 9). La fréquence d'isolement est comprise entre 52% et 20% pour le sillon et cul-de-sac pour ce genre présent habituellement dans le tractus intestinal.



Graphique 9

### 8.8. Comptage des *Staphylococcus* et de *Staphylococcus aureus*

<i>Staphylococci</i>	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
Moyenne (log CFU/g)	4.89±0.97*	4.05±0.83	3.50±0.56
Nombre d'échantillons positifs (n=65)	59 (=90.8%)**	43 (=66.2%)	20 (=30.8%)
Moyenne des échantillons positifs	5.09±0.82***	4.47±0.69	4.13±0.67

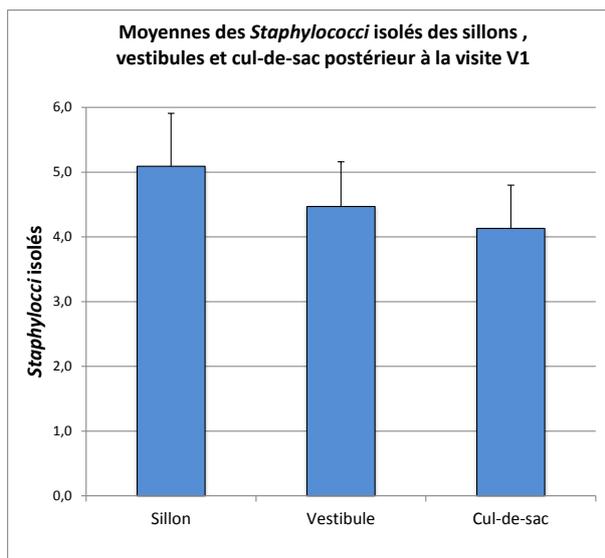
(\* p< 0.01 entre cul-de-sac postérieur et vestibule, \*\* p<0.001 contre cul-de-sac postérieur et p<0.01 contre vestibule, \*\*\* p<0.01 versus cul-de-sac postérieur)

Tableau 14

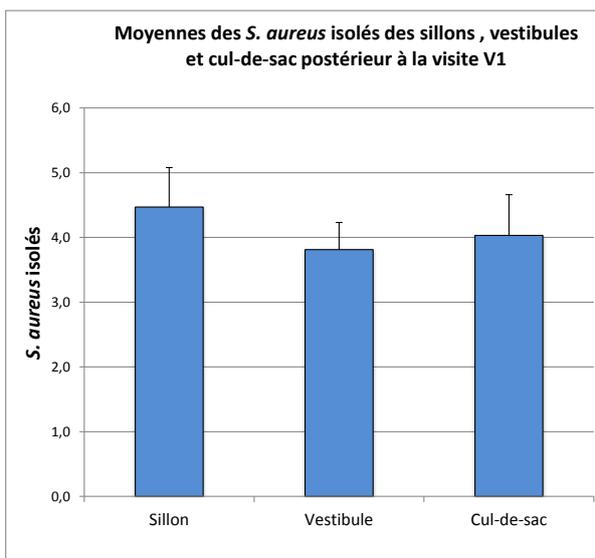
<i>S. aureus</i>	Sillon	Vestibule	Cul-de-sac postérieur
Moyenne (log CFU/g)	3.75±0.74*	3.41±0.36	3.31±0.32
Nombre d'échantillons positifs (n=65)	36 (=55.4%)**	21 (=32.3%)	17 (=10.8%)
Moyenne des échantillons positifs	4.47±0.61***	3.81±0.42	4.03±0.63

(\* p< 0.01 contre cul-de-sac postérieur et vestibule, \*\* p<0.001 contre cul-de-sac postérieur et p<0.01 contre vestibule, \*\*\* p<0.01 contre vestibule)

Tableau 15



Graphique 10



Graphique 11

Le comptage et la fréquence d'isolement des Staphylocoques et des *S. aureus* sont plus élevés dans le sillon (Tableau 14, Tableau 15, Graphique 10, Graphique 11).

### 8.9. Comptage des levures

---

Les levures furent trouvées chez 10 femmes (15.4%) avec une moyenne comprise entre 4 et 5 log CFU.g<sup>-1</sup>. Chez deux femmes, les trois sites prélèvements montrent la présence de levure. Chez deux autres sujets, les levures furent détectées uniquement dans le cul-de-sac. Dans un seul cas, les levures furent détectées exclusivement au niveau du vestibule.

Un faible niveau de colonisation par les levures est trouvé parmi les échantillons des trois sites de sujets sains sans aucun signe d'infection.

### 8.10. Variété de la flore

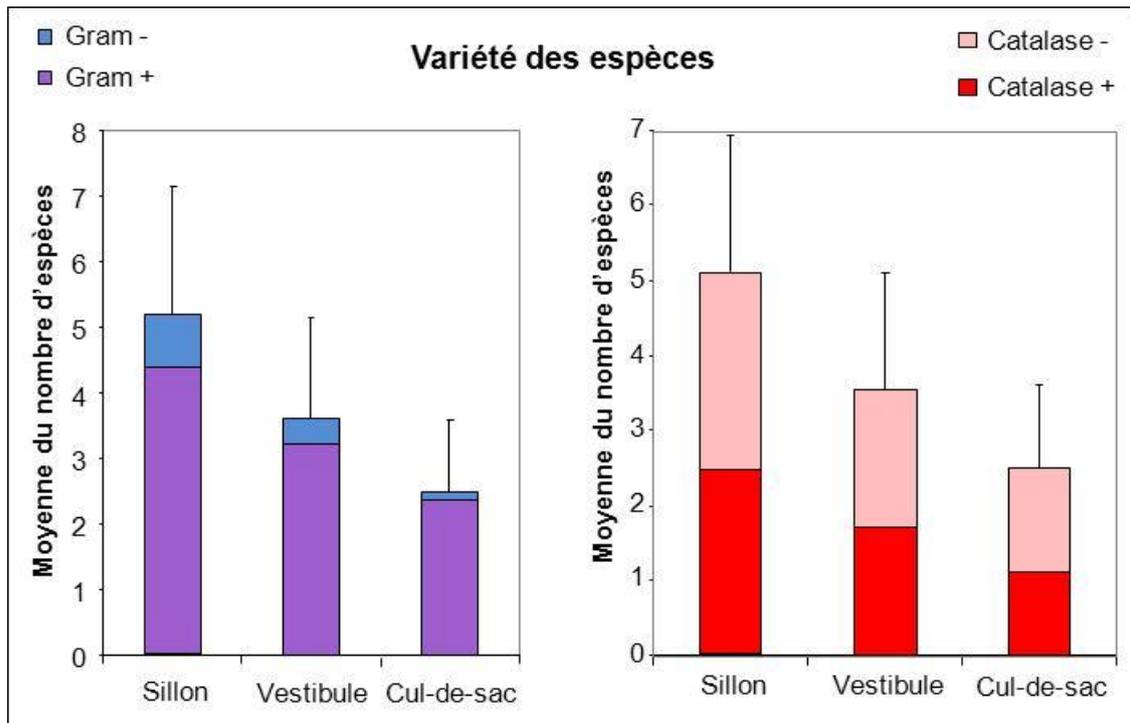
---

Les Gram+ sont fortement représentées dans la flore, surtout en ce qui concerne le sillon (Graphique 12).

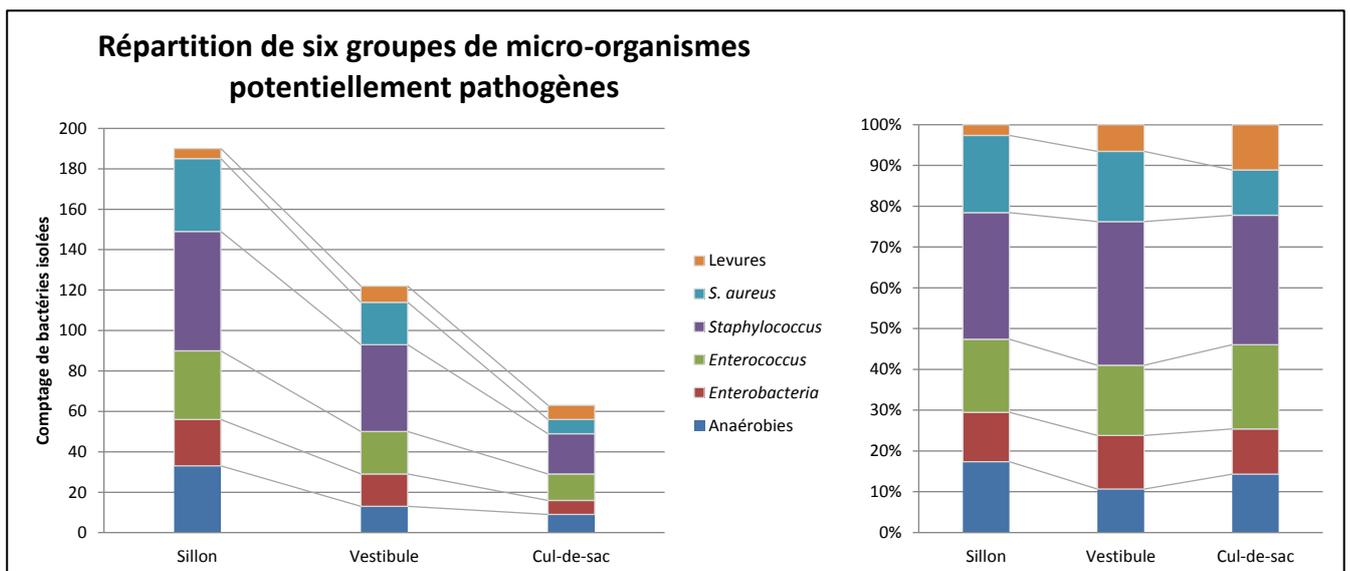
Les bactéries présentant une activité catalase+ constituent près de la moitié de l'ensemble des espèces étudiées.

Six différents groupes de micro-organismes présentant un potentiel de pathogénicité furent recherchés : microorganismes anaérobies, entérobactéries, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *S. aureus* et levures (Graphique 13).

La présence de ces groupes est environ trois fois plus importante dans le sillon que dans le cul-de-sac, avec une présence importante du genre *Staphylococcus* parmi les groupes étudiés.



Graphique 12



Graphique 13

## 9. Etudes de la flore vaginale des patientes à V2 et V3

---

### 9.1. Test à la potasse 10%

---

Tous les tests sont négatifs pour toutes les visites dans les deux groupes de traitement.

### 9.2. pH

---

- Sillon :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	5 ± 0,5	4,9 ± 0,4
Groupe Saforelle®	4,9 ± 0,6	5 ± 0,5
p	0,512	0,914

Tableau 16

- Vestibule :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	4,8 ± 0,4	4,9 ± 0,4
Groupe Saforelle®	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,5
p	0,863	0,638

Tableau 17

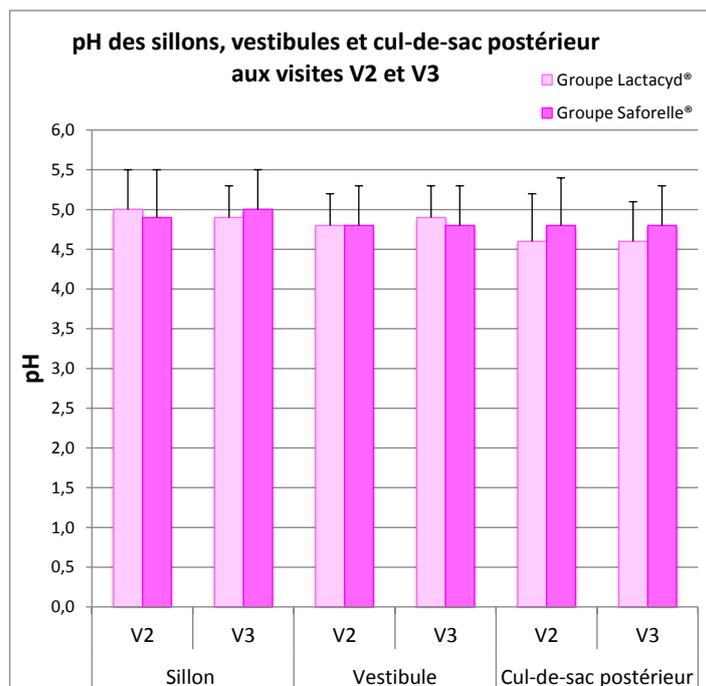
- Cul-de sac postérieur :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	4,6 ± 0,6	4,6 ± 0,5
Groupe Saforelle®	4,8 ± 0,6	4,8 ± 0,5
p	0,446	0,147

Tableau 18

	ΔpH	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,08±0,5	0,363
	V :-0,08±0,4	0,659
	C :-0,06±0,6	0,812
Groupe Saforelle®	S :0,06±0,6	idem
	V :-0,004±0,5	
	C :-0,03±0,8	

Les valeurs mesurées du pH ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes en base et après traitement dans les différents sites (Tableau 16, Tableau 17, Tableau 18, Graphique 14). Il en est de même des valeurs de ΔpH. Les patientes étaient donc comparables à l'inclusion, les deux traitements n'ont pas entraîné de modifications du pH mesuré aux différents sites.



Graphique 14

### 9.3. Scores de Nugent et Schmidt

- Sillon :

	Nu V2	S V2	Nu V3	S V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	2,9±1,6	2,8±1,6	3,2±1,4	3,2±1,4
<b>Groupe Saforelle®</b>	3±1,6	3±1,6	3,3±1,3	3,3±1,3
<b>P</b>	0,685	0,601	0,611	0,611

Tableau 19

- Vestibule :

	Nu V2	S V2	Nu V3	S V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	1,3±1,3	1,3±1,3	1,6±1,4	1,6±1,4
<b>Groupe Saforelle®</b>	1,5±1,3	1,5±1,3	2,3±1,3	2,3±1,3
<b>P</b>	0,668	0,668	0,058	0,058

Tableau 20

- Cul-de-sac :

	Nu V2	S V2	Nu V3	S V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	1±1,3	1±1,3	0,7±1,1	0,7±1,1
<b>Groupe Saforelle®</b>	0,8±1,1	0,8±1,1	1,2±1,4	1,1±1,4
<b>p</b>	0,666	0,666	0,111	0,111

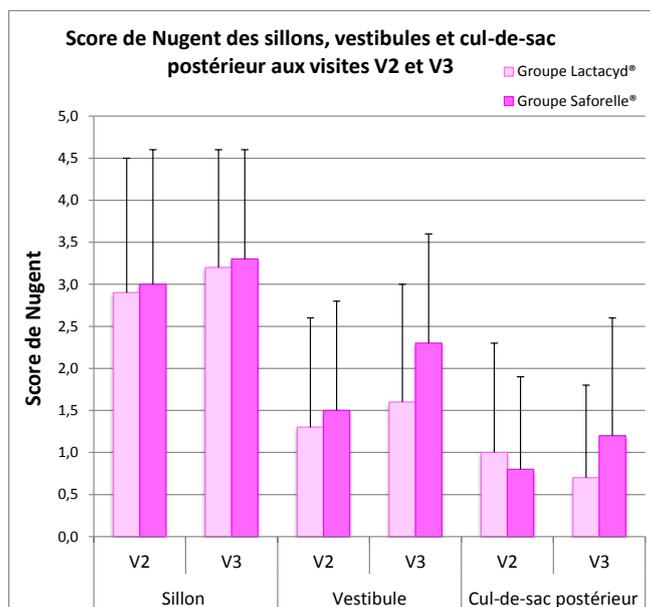
Tableau 21

	ΔNugent	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	S : -0,333±2,3 V : 0,24±1,8 C : -0,32±1,6	0,713 0,212 0,135
<b>Groupe Saforelle®</b>	S : -0,133±1,64 V : 0,885±1,9 C : 0,423±1,6	idem

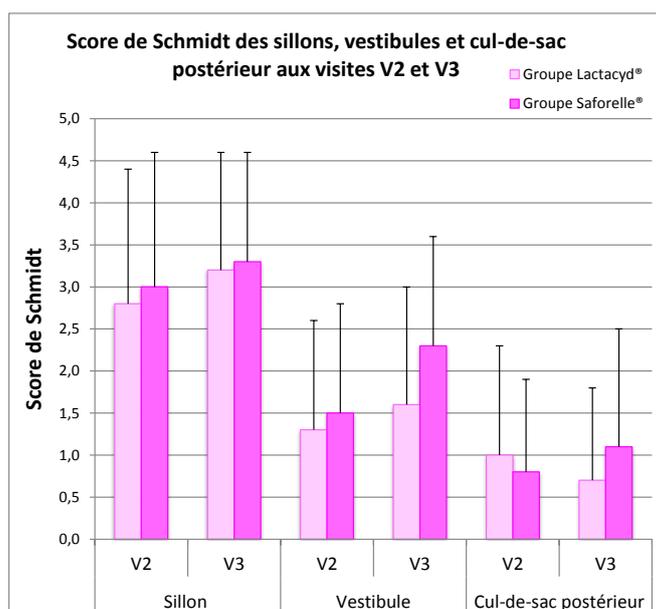
	ΔSchmidt	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	S : -0,4±2,2 V : 0,24±1,8 C : -0,32±1,6	0,683 0,212 0,135
<b>Groupe Saforelle®</b>	S : -0,133±1,64 V : 0,885±1,9 C : 0,423±1,6	idem

Abréviations: NuV2 : Score de Nugent à V2 NuV3 : Score de Nugent à V3  
SV2 : Score de Schmidt à V2 SV3 : Score de Schmidt à V3

Les valeurs mesurées des scores de Nugent et de Schmidt ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes en base et après traitement dans les différents sites (Tableau 19, Tableau 20, Tableau 21, Graphique 15, Graphique 16). Il en est de même des valeurs de  $\Delta$ Nugent et  $\Delta$ Schmidt. Par ailleurs ces valeurs étaient dans les limites de la normalité. Les patientes incluses ne présentaient donc pas de déséquilibre de la flore bactérienne aux différents sites de prélèvement en base et après traitement dans les deux groupes thérapeutiques. Ni le Lactacyd® ni le Saforelle® n'ont entraîné de déséquilibre de la flore bactérienne après les 8 semaines de traitement.



Graphique 15



Graphique 16

#### 9.4. Microorganismes totaux cultivés en anaérobiose :

##### 9.4.1. Sillon :

- microorganismes totaux :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,85 ± 1,07	6,03 ± 1
Groupe Saforelle®	6,65 ± 0,99	6,21 ± 1,02
P	0,402	0,585

Tableau 22

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,82±1,38	0,322
Groupe Saforelle®	S :-0,45±1,32	idem

- Lactobacillus :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	5,58 ± 0,83	4,72 ± 1,16
Groupe Saforelle®	5,22 ± 1,21	4,93 ± 1,2
P	0,929	0,667

Tableau 23

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,29±1,66	0,616
Groupe Saforelle®	S :-0,07±1,39	idem

Les nombres des microorganismes totaux ainsi que des *Lactobacilli* ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 22, Tableau 23, Graphique 17, Graphique 17). On observe une diminution du nombre de bactéries entre l'inclusion et après traitement dans chacun des 2 groupes, cependant les Δ ne sont pas significativement différents entre les groupes.

##### 9.4.2. Vestibule :

- microorganismes totaux

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	7,09 ± 0,96	6,93 ± 1,37
Groupe Saforelle®	7,2 ± 1,05	6,9 ± 0,95
P	0,828	0,509

Tableau 24

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,16±1,24	0,228
Groupe Saforelle®	S :-0,30±0,99	idem

- Lactobacillus :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,16 ± 1,11	6,05 ± 1,34
Groupe Saforelle®	6,28 ± 1,29	5,89 ± 1,38
P	0,746	0,584

Tableau 25

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,54±1,81	0,051
Groupe Saforelle®	S :-0,58±1,82	idem

Les nombres des microorganismes totaux ainsi que des *Lactobacilli* ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 24, Tableau 25, Graphique 17, Graphique 17). On observe une diminution plus prononcée du nombre de *Lactobacilli* dans le groupe Saforelle® sans différence significative des  $\Delta$  ( $p=0,051$ ).

#### 9.4.3. Cul-de-sac postérieur :

- Microorganismes totaux

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	7,31 ± 1,14	7,51 ± 1,62
Groupe Saforelle®	7,25 ± 1,2	7,3 ± 1,37
P	0,785	0,423

Tableau 26

	$\Delta$	p
Groupe Lactacyd®	S :0,19±1,32	0,351
Groupe Saforelle®	S :-0,05±0,91	idem

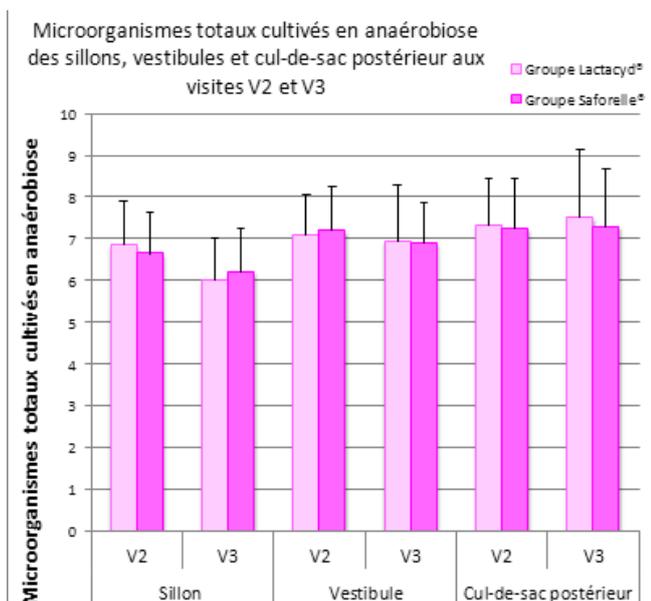
- *Lactobacillus* :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,43 ± 1,3	6,53 ± 1,36
Groupe Saforelle®	6,03 ± 1,28	6,22 ± 1,37
P	0,264	0,424

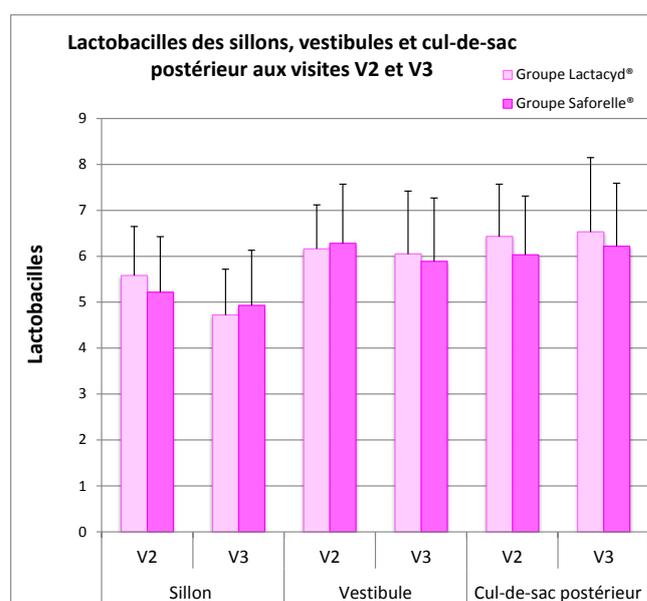
Tableau 27

	$\Delta$	p
Groupe Lactacyd®	S :0,64±1,52	0,163
Groupe Saforelle®	S :-0,13±2,19	idem

Les nombres des microorganismes totaux ainsi que des *Lactobacillus* ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 26, Tableau 27, Graphique 17, Graphique 17 ). Il en est de même des valeurs de  $\Delta$ . Il n'y a pas de diminution significative du nombre de bactéries après traitement dans chacun des groupes.



Graphique 17



Graphique 18

## 9.5 Microorganismes totaux cultivés en aérobiose :

### 9.5.1. Sillon :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	5,68 ± 1,18	5,61 ± 0,83
Groupe Saforelle®	5,71 ± 1,01	5,37 ± 1,06
P	0,785	0,3

Tableau 28

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,07±1,49	0,376
Groupe Saforelle®	S :-0,35±1,38	idem

Les nombres des microorganismes totaux ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 28, Graphique 19). Il en est de même des valeurs de Δ.

### 9.5.2. Vestibule :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	5,44 ± 1,4	5,17 ± 1,49
Groupe Saforelle®	5,19 ± 1,56	5,2 ± 1,51
P	0,48	0,955

Tableau 29

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,27±1,73	0,451
Groupe Saforelle®	S :-0,007±1,49	idem

Les nombres des microorganismes totaux ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 29, Graphique 19). Il en est de même des valeurs de Δ.

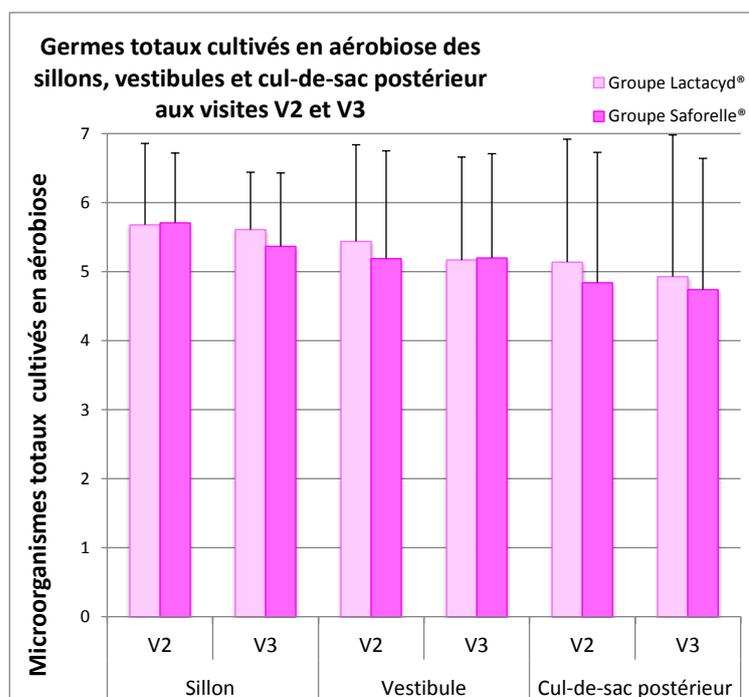
### 9.5.3. Cul-de-sac :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	5,14 ± 1,78	4,93 ± 2,05
Groupe Saforelle®	4,84 ± 1,89	4,74 ± 1,9
p	0,394	0,938

Tableau 30

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,21±2,02	0,917
Groupe Saforelle®	S :-0,1±2,11	idem

Les nombres des microorganismes totaux ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 30, Graphique 19). Il en est de même des valeurs de Δ.



Graphique 19

## 9.6. Microorganismes sur gélose MRS :

### 9.6.1. Sillon

- Microorganismes totaux :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>5,38 ± 1,4</b>	<b>5,01 ± 1,27</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>4,76 ± 1,17</b>	<b>4,32 ± 1,19</b>
<b>p</b>	<b>0,108</b>	<b>0,043</b>

Tableau 31

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,37±1,72</b>	<b>0,814</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,44±1,11</b>	<b>idem</b>

Il n'y a pas de différence significative en base entre les deux groupes bien que le nombre de microorganismes totaux soit modérément inférieur dans le groupe Saforelle® (Tableau 31).

Après traitement le nombre de microorganismes totaux est significativement inférieur dans le groupe Saforelle® en raison d'une diminution plus prononcée du nombre de bactéries dans ce groupe. Cependant la variation du nombre de bactéries après traitement ( $\Delta$ ) n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

- Taux de *Lactobacillus* :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	4,86 ± 1,31	4,57 ± 1,45
Groupe Saforelle®	4,42 ± 1,26	4,49 ± 1,25
P	0,211	0,884

Tableau 32

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,29±1,66	0,616
Groupe Saforelle®	S :-0,08±1,39	idem

Les nombres des *Lactobacillus* ne diffèrent pas significativement entre les groupes à l'inclusion et après traitement (Tableau 32). Il en est de même des valeurs de Δ.

### 9.6.2. Vestibule

- Microorganismes totaux

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,57 ± 1,28	6,64 ± 1,5
Groupe Saforelle®	5,9 ± 1,9	5,68 ± 1,87
p	0,304	0,049

Tableau 33

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,07±1,55	0,274
Groupe Saforelle®	S :-0,22±0,81	idem

Il n'y a pas de différence significative en base entre les deux groupes bien que le nombre de microorganismes totaux soit modérément inférieur dans le groupe Saforelle® (Tableau 33, Graphique 20, Graphique 20). Le nombre de microorganismes totaux diminue après traitement dans le groupe Saforelle® et ne varie pas dans le groupe Lactacyd® expliquant la différence significative en V3. Cependant la variation du nombre de bactéries après traitement (Δ) n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

- Taux de *Lactobacillus* :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,24 ± 1,36	6,78 ± 1,46
Groupe Saforelle®	6 ± 1,93	5,53 ± 1,72
p	0,932	0,008

Tableau 34

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,54±1,81	0,051
Groupe Saforelle®	S :-0,58±1,82	idem

Il n'y a pas de différence significative en base entre les deux groupes. Par contre le nombre de *Lactobacillus* augmente dans le groupe Lactacyd® après traitement alors qu'il diminue dans le groupe Saforelle®, la différence est significative (Tableau 34, Graphique 20, Graphique 20).

Cependant la variation du nombre de bactéries après traitement ( $\Delta$ ) n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

### 9.6.3. Cul-de-sac

- *Microorganismes totaux* :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,98 ± 1,48	7,45 ± 1,15
Groupe Saforelle®	6,02 ± 2,11	5,71 ± 2,13
P	0,122	0,007

Tableau 35

	$\Delta$	p
Groupe Lactacyd®	S :0,47±1,24	0,026
Groupe Saforelle®	S :-0,31±1,05	idem

- Taux de *Lactobacillus* :

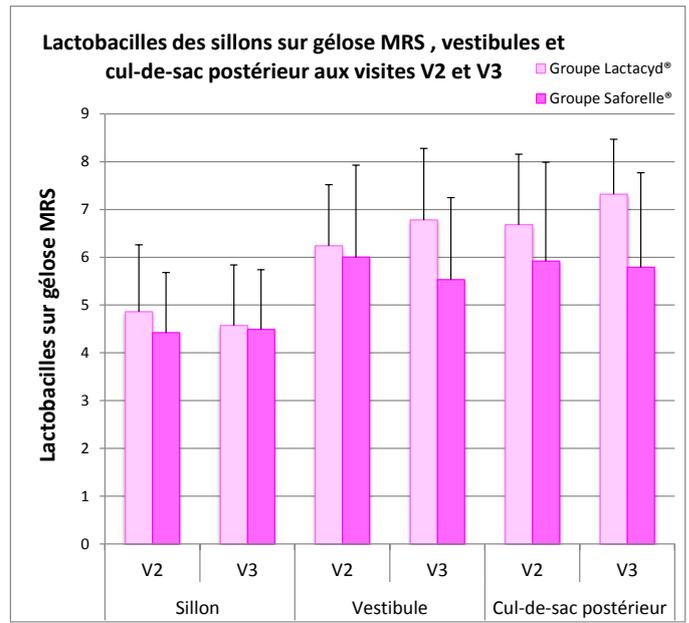
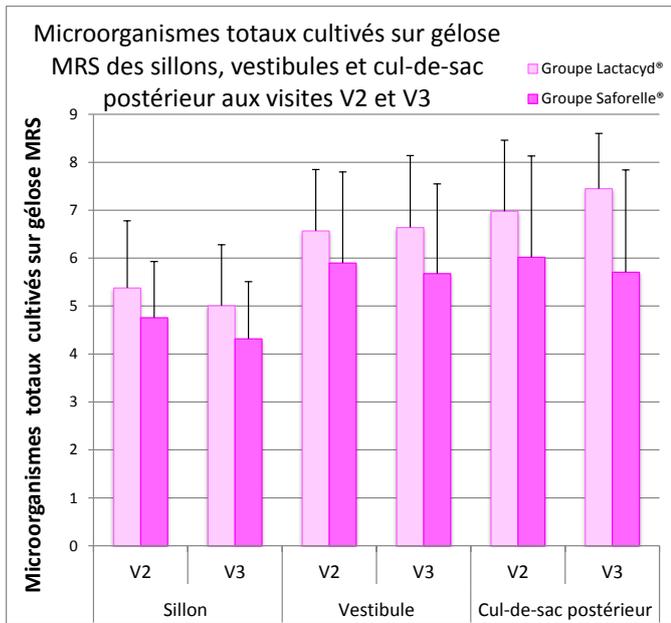
	V2	V3
Groupe Lactacyd®	6,68 ± 1,76	7,32 ± 1,61
Groupe Saforelle®	5,92 ± 2,07	5,79 ± 1,98
P	0,188	0,006

Tableau 36

	$\Delta$	p
Groupe Lactacyd®	S :0,64±1,52	0,163
Groupe Saforelle®	S :-0,13±2,19	idem

Aucune différence significative en base n'est observée entre les deux groupes. Pour les microorganismes totaux et les *Lactobacilli*, on observe une augmentation des bactéries dans le groupe Lactacyd® après traitement et une diminution dans le groupe Saforelle®, cette différence est significative dans les deux cas (Tableau 35, Tableau 36, Graphique 20, Graphique 20 ).

Cependant la variation du nombre de microorganismes après traitement ( $\Delta$ ) est significativement différente entre les deux groupes pour les microorganismes totaux ( $p=0,026$ ) mais pas pour les *Lactobacillus*.



## 9.7. Microorganismes pathogènes potentiels :

### 9.7.1. Microorganismes totaux sur gélose McConkey (entérobactéries) :

- Sillon

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,81 ± 1,2</b>	<b>3,84 ± 1,14</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,71 ± 1,18</b>	<b>3,67 ± 1,15</b>
<b>P</b>	<b>0,665</b>	<b>0,167</b>

Tableau 37

	<b>Δ</b>	<b>p</b>
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :0,03±1,71</b>	<b>0,736</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,05±1,63</b>	<b>idem</b>

- Vestibule

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,68 ± 1,25</b>	<b>3,57 ± 1,02</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,71 ± 1,24</b>	<b>3,77 ± 1,33</b>
<b>p</b>	<b>0,783</b>	<b>0,953</b>

Tableau 38

	<b>Δ</b>	<b>p</b>
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,11±1,71</b>	<b>0,852</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,05±1,58</b>	<b>idem</b>

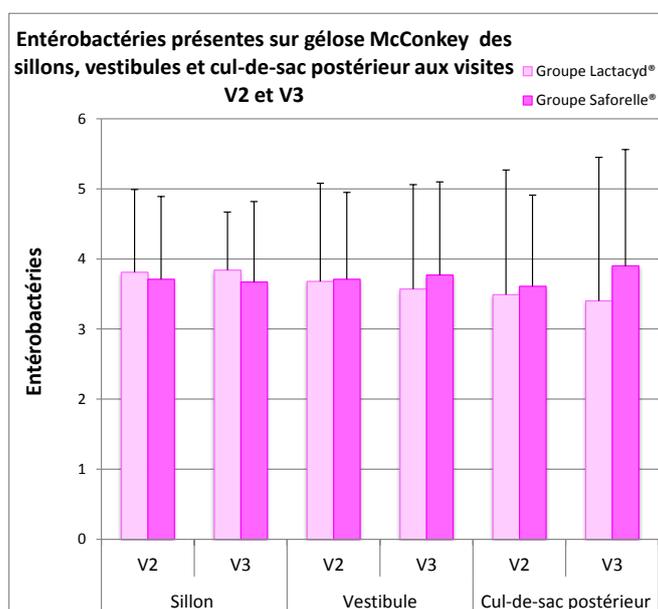
- Cul-de-sac :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,49 ± 1,14</b>	<b>3,4 ± 0,8</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,61 ± 1,3</b>	<b>3,9 ± 1,66</b>
<b>p</b>	<b>0,701</b>	<b>0,363</b>

Tableau 39

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,09±1,43</b>	<b>0,314</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,29±1,71</b>	<b>idem</b>

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes Lactacyd® et Saforelle®. Il en est de même des valeurs de  $\Delta$  (Tableau 37, Tableau 38, Tableau 39, Graphique 22).



Graphique 22

### 9.7.2. Microorganismes totaux sur gélose D-Coccosel (entérocoques) :

- Sillon :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>4,27 ± 1,32</b>	<b>4,4 ± 0,9</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,69 ± 0,83</b>	<b>3,74 ± 0,75</b>
<b>p</b>	<b>0,127</b>	<b>0,003</b>

Tableau 40

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :0,12±1,41</b>	<b>0,488</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :0,05±0,89</b>	<b>idem</b>

Aucune différence significative en base n'est observée entre les groupes, le nombre de bactéries en base est cependant inférieur de 0,58 log dans le groupe Saforelle® (Tableau 40, Graphique 23). On observe une augmentation du nombre des entérocoques dans le groupe Lactacyd® après traitement sans variation dans le

groupe Saforelle® expliquant la différence significative en V3. Par contre la variation du nombre de microorganismes après traitement ( $\Delta$ ) n'est pas significativement différente entre les groupes.

- Vestibule :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	3,54 ± 0,78	3,72 ± 0,76
Groupe Saforelle®	3,44 ± 0,75	3,56 ± 0,73
p	0,463	0,272

Tableau 41

	$\Delta$	p
Groupe Lactacyd®	S : 0,18 ± 1,14	0,535
Groupe Saforelle®	S : 0,13 ± 0,83	idem

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes (Tableau 41, Graphique 23). Il en est de même pour les valeurs de  $\Delta$

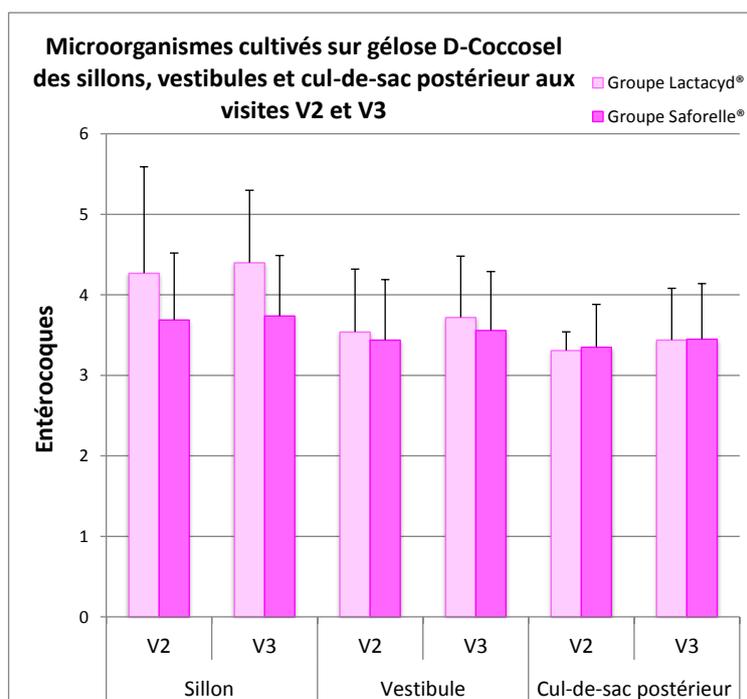
- Cul-de-sac :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	3,31 ± 0,23	3,44 ± 0,64
Groupe Saforelle®	3,35 ± 0,53	3,45 ± 0,69
p	0,4	0,694

Tableau 42

	$\Delta$	p
Groupe Lactacyd®	S : 0,13 ± 0,63	0,773
Groupe Saforelle®	S : 0,10 ± 0,71	idem

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes (Tableau 42, Graphique 23). Il en est de même des valeurs de  $\Delta$ .



Graphique 23

### 9.7.3. Microorganismes totaux sur gélose Chapman (staphylocoques) :

#### 9.7.3.1. Microorganismes totaux :

- Sillon :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	4,88 ± 1,03	4,87 ± 0,78
Groupe Saforelle®	4,77 ± 0,95	4,78 ± 0,94
p	0,578	0,503

Tableau 43

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,03±1,38	0,77
Groupe Saforelle®	S :0,015±1,4	idem

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes (Tableau 43, Graphique 24). Il en est de même des valeurs de Δ.

- Vestibule :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	4,11 ± 0,86	4,07 ± 0,65
Groupe Saforelle®	3,91 ± 0,79	3,76 ± 0,69
p	0,446	0,044

Tableau 44

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,042±1,02	0,369
Groupe Saforelle®	S :-0,15±0,94	idem

Aucune différence significative en base n'est observée entre les groupes. On observe une diminution du nombre de bactéries après traitement dans le groupe Saforelle®, cette différence est significative (Tableau 44, Graphique 24). Par contre la variation du nombre de microorganismes après traitement n'est pas significativement différente entre les groupes.

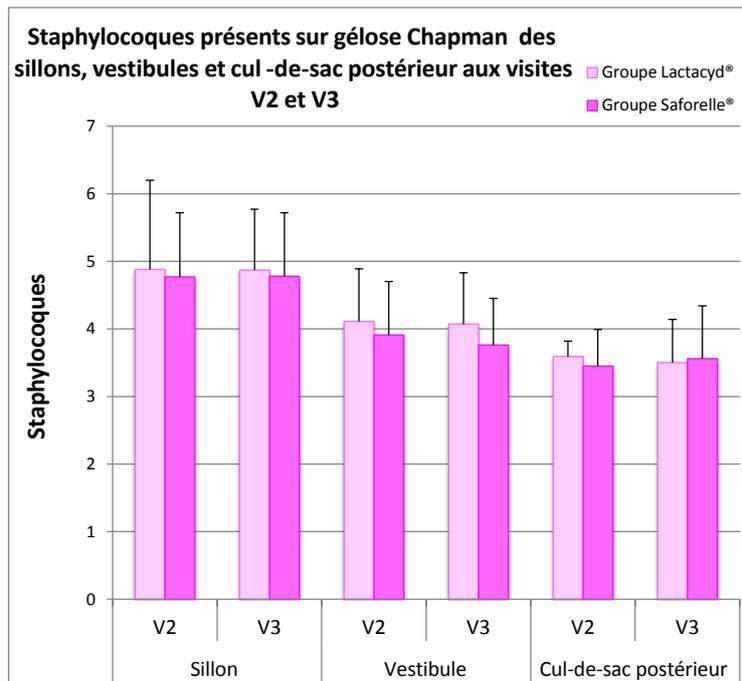
- Cul-de-sac :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	3,59 ± 0,6	3,5 ± 0,55
Groupe Saforelle®	3,45 ± 0,54	3,56 ± 0,78
p	0,39	0,981

Tableau 45

	Δ	p
Groupe Lactacyd®	S :-0,09±0,83	0,671
Groupe Saforelle®	S :-0,11±0,99	idem

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes (Tableau 45, Graphique 24). Il en est de même des valeurs de Δ.



Graphique 24

9.7.3.2. *Staphylocoques dorés* :

- Sillon :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,66 ± 0,74</b>	<b>3,47 ± 0,46</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,75 ± 0,75</b>	<b>3,54 ± 0,56</b>
<b>p</b>	<b>0,769</b>	<b>0,728</b>

Tableau 46

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,19±0,8</b>	<b>0,529</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,21±0,78</b>	<b>idem</b>

- Vestibule :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,32 ± 0,23</b>	<b>3,45 ± 0,42</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,43 ± 0,43</b>	<b>3,35 ± 0,33</b>
<b>p</b>	<b>0,631</b>	<b>0,178</b>

Tableau 47

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :0,13±0,31</b>	<b>0,049</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,08/±0,42</b>	<b>idem</b>

- Cul-de-sac :

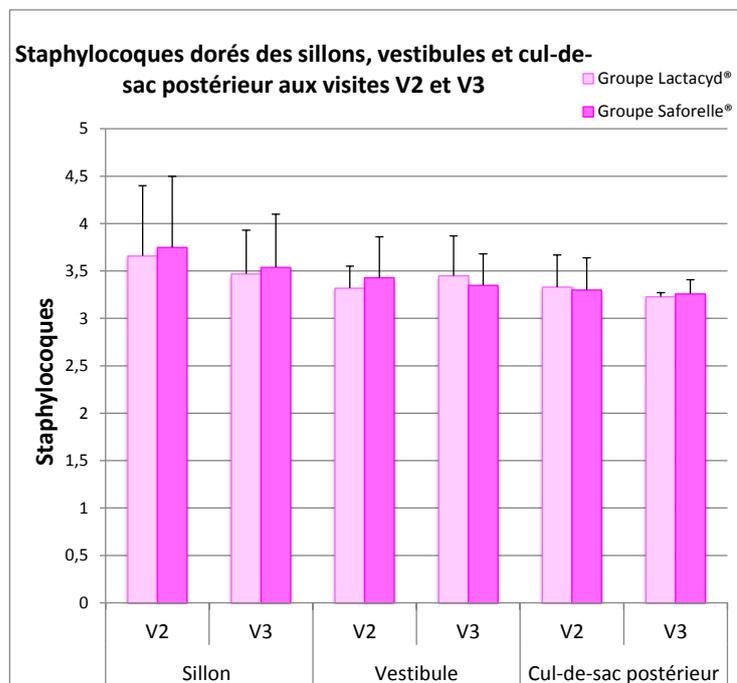
	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,33 ± 0,34</b>	<b>3,23 ± 0,042</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,3 ± 0,34</b>	<b>3,26 ± 0,147</b>
<b>p</b>	<b>0,609</b>	<b>0,548</b>

Tableau 48

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,099±0,34</b>	<b>0,457</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,039/±0,38</b>	<b>idem</b>

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes aux différents sites (Tableau 46, Tableau 47, Tableau 48, Graphique 25).

Il en est de même pour les valeurs de  $\Delta$  en regard des sillons et Cul-de-sac. En regard du vestibule on observe une augmentation modérée du nombre de staphylocoques dorés après traitement dans le groupe Lactacyd® et une diminution modérée dans le groupe Saforelle®, la différence est statistiquement significative.



Graphique 25

#### 9.7.4. Microorganismes totaux sur gélose Sabouraud (levures) :

- Sillon :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,27 ± 0,26</b>	<b>3,22 ± 0</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,39 ± 0,63</b>	<b>3,31 ± 0,49</b>
<b>p</b>	<b>0,548</b>	<b>0,327</b>

Tableau 49

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,053±0,26</b>	<b>0,579</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,077/±0,56</b>	<b>idem</b>

- Vestibule :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,42 ± 0,61</b>	<b>3,38 ± 0,45</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,61 ± 1,03</b>	<b>3,59 ± 1,04</b>
<b>p</b>	<b>0,466</b>	<b>0,648</b>

Tableau 50

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :-0,045±0,61</b>	<b>0,55</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,021±0,37</b>	<b>idem</b>

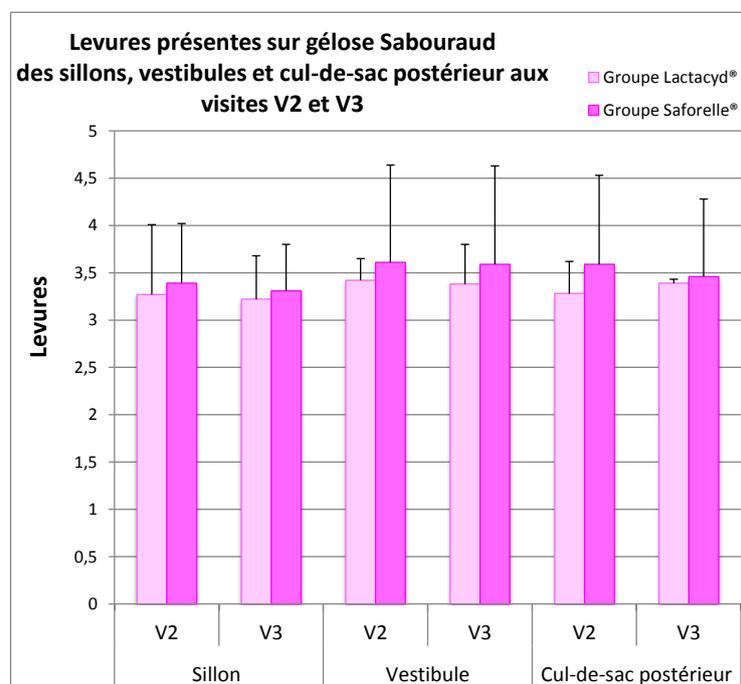
- Cul-de-sac :

	V2	V3
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>3,28 ± 0,251</b>	<b>3,39 ± 0,5</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>3,59 ± 0,94</b>	<b>3,46 ± 0,82</b>
<b>p</b>	<b>0,213</b>	<b>0,973</b>

Tableau 51

	$\Delta$	p
<b>Groupe Lactacyd®</b>	<b>S :0,11±0,55</b>	<b>0,103</b>
<b>Groupe Saforelle®</b>	<b>S :-0,13±0,61</b>	<b>idem</b>

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes aux différents sites (Tableau 49, Tableau 50, Tableau 51, Graphique 26). Il en est de même pour les valeurs de  $\Delta$ .



Graphique 26

## 9.8. Nombre de microorganismes identifiés

Les chiffres dans les tableaux correspondent à la médiane et entre parenthèses les premier et troisième quartiles.

### 9.8.1. Microorganismes totaux toutes catégories:

---

- Sillon :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	5 (4-7)	5 (4-6)
Groupe Saforelle®	5 (4-6)	5 (4-5)
<b>p</b>	<b>0,962</b>	<b>0,339</b>

Tableau 52

- Vestibule:

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	3 (2-4)	3 (2-4)
Groupe Saforelle®	3 (3-4)	3 (2-4)
<b>p</b>	<b>0,549</b>	<b>0,611</b>

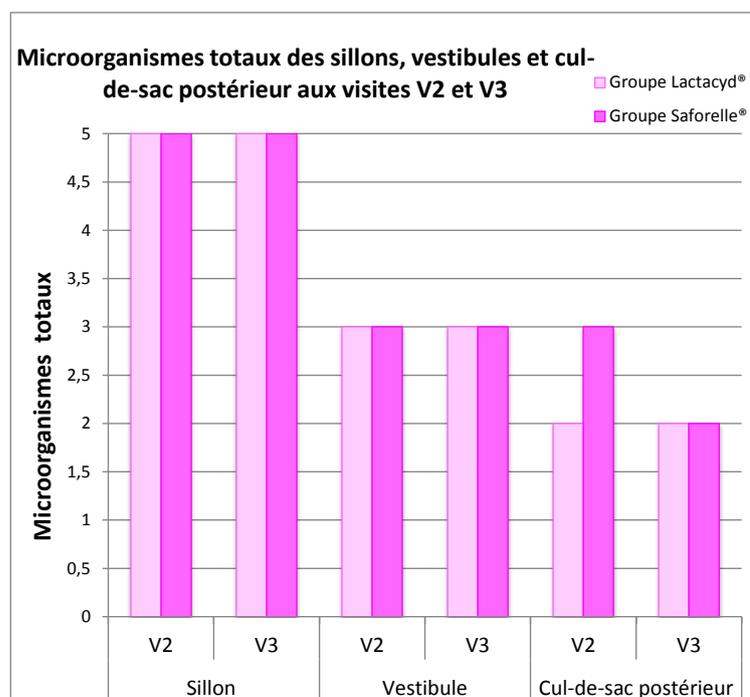
Tableau 53

- Cul-de-sac :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	2 (2-4)	2 (1-3)
Groupe Saforelle®	3 (2-3)	2 (1-4)
<b>p</b>	<b>0,634</b>	<b>0,629</b>

Tableau 54

Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes, quelque-soit le site (Tableau 52, Tableau 53, Tableau 54, Graphique 27).



Graphique 27

### 9.8.2. Microorganismes par catégories :

Cul-de-sac	V2	V3
Groupe Lactacyd®	0,16±0,374	0±0
Groupe Saforelle®	0,19±0,491	0,16±0,374
p	1	0,039

Tableau 55

Les nombres de microorganismes identifiés dans les 6 catégories suivantes furent comparés entre les groupes 1 et 2 pour les visites V2 et V3 : aéro-anaérobies, anaérobies, catalase+, catalase-, gram+, gram-.

Aucune différence significative lors de V2 et V3 n'est observée en regard des sillons et vestibules (Tableau 55). On observe une différence significative en regard du Cul-de-sac pour la catégorie anaérobie lors de la visite V3 ( $p < 0,039$ ), cependant le nombre de microorganismes isolés étaient nul en V2 et V3 chez 40 patientes.

### 9.9. Nombre de colonies :

Les chiffres dans les tableaux correspondent à la médiane et entre parenthèses les premier et troisième quartiles.

- Sillon :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	14 (10-16)	14 (12-17)
Groupe Saforelle®	13 (10-17)	12 (10-14)
p	0,835	0,041

Tableau 56

- Vestibule :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	9 (7-12)	7 (5-10)
Groupe Saforelle®	8 (4-11)	7 (5-9)
p	0,218	0,955

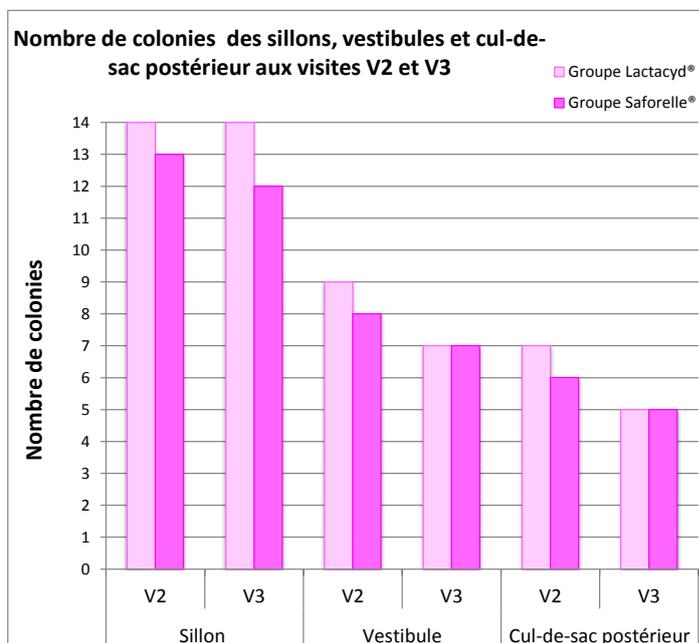
Tableau 57

- Cul-de-sac :

	V2	V3
Groupe Lactacyd®	7 (5-11)	5 (4-7)
Groupe Saforelle®	6 (4-9)	5 (3-8)
p	0,312	0,93

Tableau 58

On observe une diminution du nombre de colonies dans le groupe Saforelle® après traitement (Tableau 56, Tableau 57, Tableau 58,). La différence entre les groupes est significative ( $p=0,041$ ). Aucune différence significative en base et après traitement n'est observée entre les groupes en regard du vestibule et du cul-de-sac.



Graphique 28

## 9.10. Types de microorganismes isolés :

### 9.10.1. Milieu anaérobie :

- Sillon :

La fréquence des microorganismes isolés n'est pas différente entre les deux groupes en base et après traitement sauf pour les staphylocoques dorés qui sont moins souvent isolés en base dans le groupe Lactacyd® (Tableau 59, Graphique 29).

microorganismes	Groupe Lactacyd®	Groupe Saforelle®
<i>Lacto. V2</i>	17 (68%)	16 (61,5%)
<i>Lacto. V3</i>	14 (56%)	14 (53,8%)
<i>Coryneb. V2</i>	15 (60%)	17 (65,4%)
<i>Coryneb. V3</i>	17 (68%)	13 (50%)
<i>Staphyl. V2</i>	7 (28%) <b>p=0,032</b>	15 (57,7%)
<i>Staphyl. V3</i>	18 (72%)	17 (65,4%)
<i>A. prev. V2</i>	10 (40%)	8 (30,8%)
<i>A. prev. V3</i>	7 (28%)	7 (26,9%)
<i>Entero. V2</i>	4 (16%)	4 (15,4%)
<i>Entero. V3</i>	8 (32%)	5 (19,2%)

Tableau 59

- Vestibule :

microorganismes	Groupe Lactacyd®	Groupe Saforelle®
<i>Lacto. V2</i>	18 (72%)	16 (61,5%)
<i>Lacto. V3</i>	18 (72%)	18 (69,2%)
<i>Staphyl. V2</i>	11 (44%)	8 (30,8%)
<i>Staphyl. V3</i>	5 (20%)	6 (23,1%)
<i>Coryneb. V2</i>	8 (32%)	6 (23,1%)
<i>Coryneb. V3</i>	7 (28%)	6 (23,1%)
<i>A. prev. V2</i>	3 (12%)	2 (7,7%)
<i>A. Prev. V3</i>	0 (0%)	1 (3,8%)

Tableau 60

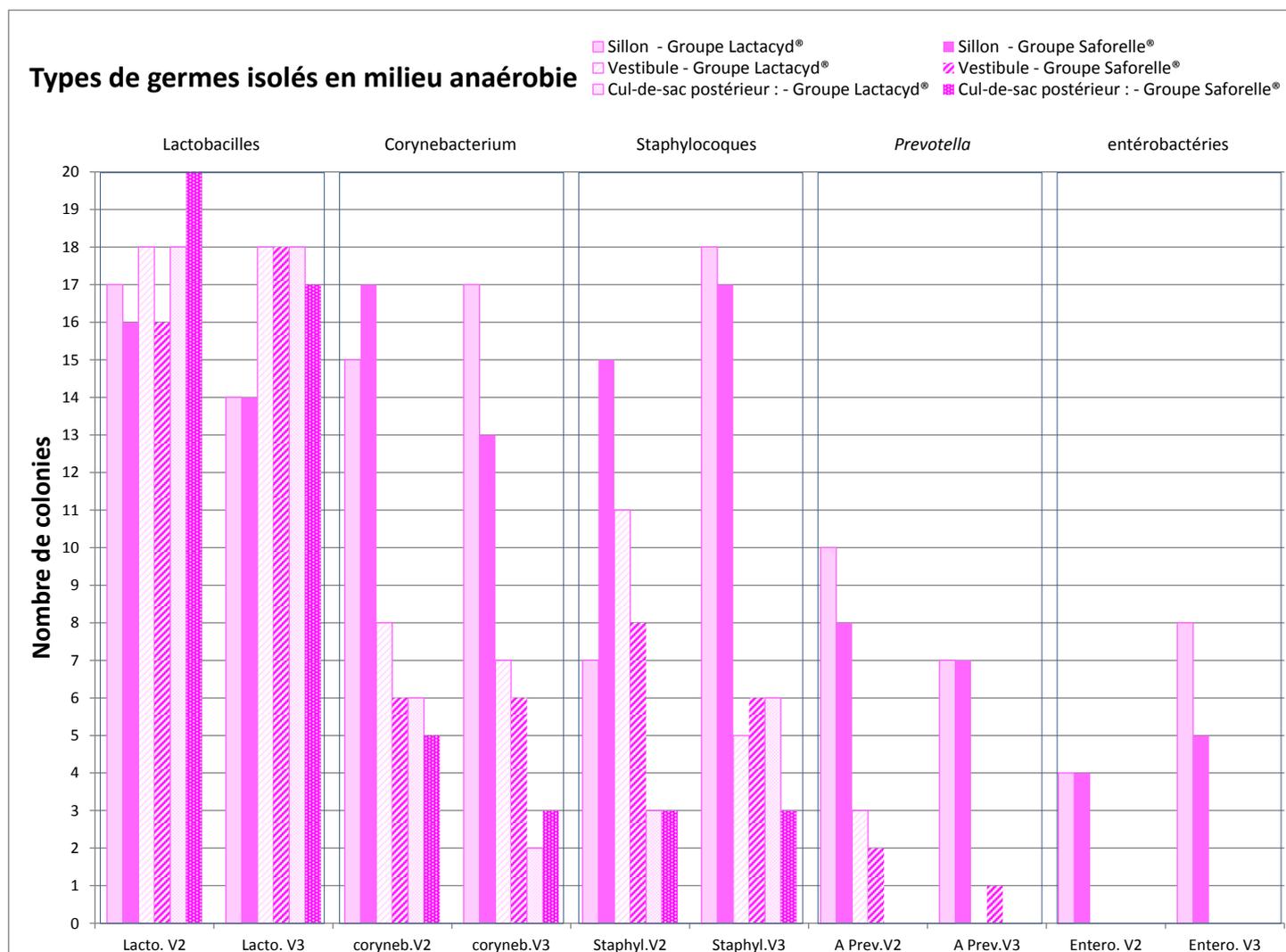
La fréquence des microorganismes isolés n'est pas différente entre les deux groupes en base et après traitement (Tableau 60, Graphique 29).

- Cul-de-sac :

microorganismes	Groupe Lactacyd®	Groupe Saforelle®
<b>Lacto. V2</b>	<b>18 (72%)</b>	<b>20 (76,9%)</b>
<b>Lacto. V3</b>	<b>18 (72%)</b>	<b>17 (85,4%)</b>
<b>Coryneb. V2</b>	<b>6 (24%)</b>	<b>5 (19,2%)</b>
<b>Coryneb. V3</b>	<b>2 (8%)</b>	<b>3 (11,5%)</b>
<b>Staphyl. V2</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>3 (11,5%)</b>
<b>Staphyl. V3</b>	<b>6 (24%)</b>	<b>3 (11,5%)</b>

Tableau 61

La fréquence des microorganismes isolés n'est pas différente entre les deux groupes en base et après traitement (Tableau 61, Graphique 29).



Graphique 29

### 9.10.2. Milieu aérobie :

- Sillon :

La fréquence des microorganismes isolés n'est pas différente entre les deux groupes en base et après traitement excepté pour le groupe entérobactéries dans lequel on observe une augmentation significative de la fréquence des bactéries après traitement dans le groupe Lactacyd® (Tableau 62, Graphique 30). On observe par ailleurs une plus grande fréquence d'isolement des Microcoques en base dans le groupe Saforelle®.

microorganismes	Groupe Lactacyd®	Groupe Saforelle®
<i>Staphyl.</i> V2	19 (76%)	22 (84,6%)
V3	20 (80%)	22 (84,6%)
<i>Coryneb.</i> V2	8 (32%)	12 (46,2%)
V3	9 (36%)	10 (38,5%)
<i>Lacto.</i> V2	6 (24%)	4 (15,4%)
V3	2 (8%)	6 (23,1%)
<i>Entero.</i> V2	6 (24%)	4 (15,4%)
V3	10 (40%)	3 (11,5%) <b>p=0,02</b>
Microcoque V2	2 (8%)	9 (34,6%) <b>p=0,02</b>
V3	9 (36%)	4 (15,4%)
<i>E. coli</i> V2	4 (16%)	4 (15,4%)
V3	5 (20%)	5 (19,2%)
<i>Strepto.</i> V2	5 (20%)	8 (30,8%)
V3	1 (4%)	4 (15,4%)

Tableau 62

- vestibule :

La fréquence des microorganismes isolés n'est pas différente entre les deux groupes en base et après traitement sauf dans le groupe microcoque où la fréquence des bactéries isolés en base est significativement supérieure dans le groupe Saforelle® (Tableau 63, Graphique 30).

microorganismes	Groupe Lactacyd®	Groupe Saforelle®
<i>Staphyl.</i> V2	14 (56%)	16 (61,5%)
V3	14 (56%)	15 (57,7%)
<i>Lacto.</i> V2	9 (36%)	7 (26,9%)
V3	6 (24%)	8 (30,8%)
<i>Coryneb.</i> V2	9 (36%)	6 (23,1%)
V3	4 (16%)	5 (19,2%)
Microcoque V2	0 (0%)	7 (26,9%) <b>p=0,02</b>
V3	4 (16%)	5 (19,2%)
<i>Entero.</i> V2	5 (20%)	2 (7,7%)
V3	9 (36%)	4 (15,4%)
<i>E. coli</i> V2	3 (12%)	5 (19,2%)
V3	2 (8%)	4 (15,4%)
Levures V2	2 (8%)	3 (11,5%)
V3	0 (0%)	2 (7,7%)
<i>Strepto.</i> V3	3 (12%)	3 (11,5%)

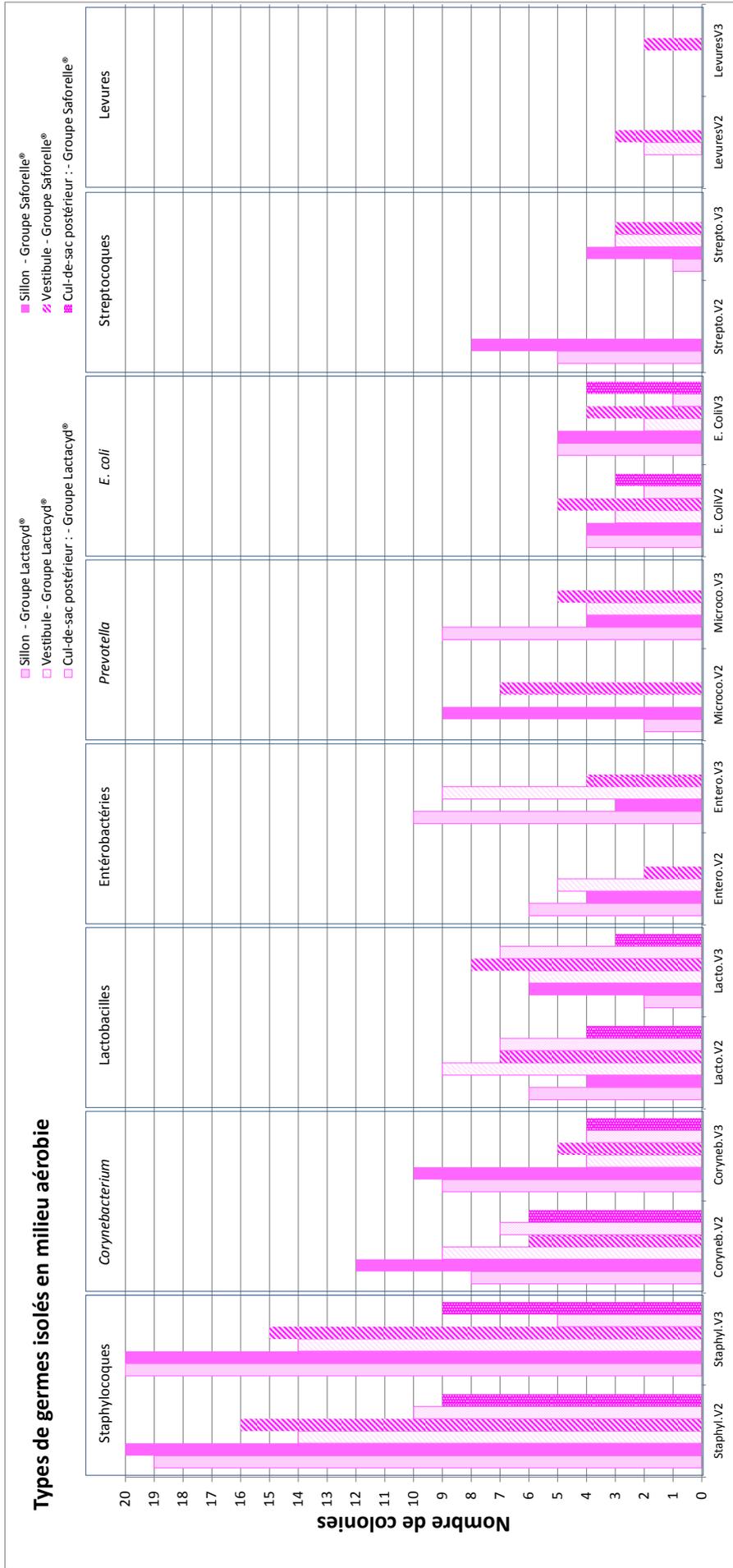
Tableau 63

- Cul-de-sac :

microorganismes	Groupe Lactacyd®	Groupe Saforelle®
<i>Staphyl.</i> V2	10 (40%)	9 (34,6%)
<i>Staphyl.</i> V3	5 (20%)	9 (34,6%)
<i>Coryneb.</i> V2	7 (28%)	6 (23,1%)
<i>Coryneb.</i> V3	4 (16%)	4 (15,4%)
<i>Lacto.</i> V2	7 (28%)	4 (15,4%)
<i>Lacto.</i> V3	7 (28%)	3 (11,5%)
<i>E. coli</i> V2	2 (8%)	3 (11,5%)
<i>E. coli</i> V3	1 (2%)	4 (15,4%)

Tableau 64

La fréquence des microorganismes isolés n'est pas différente entre les deux groupes en base et après traitement (Tableau 64, Graphique 30).



Graphique 30

## 10. CONCLUSIONS :

---

### 10.1. Phase de pré-inclusion V1

---

L'étude menée au cours de la phase de pré-inclusion V1 montre que les patientes en bonne santé de l'étude peuvent présenter une colonisation par des pathogènes tels que les entérobactéries ou des levures.

La microflore du cul-de-sac postérieur apparaît comme étant monomorphe avec une prédominance des lactobacilles rencontrés fréquemment avec un fort niveau de colonisation. Cette prédominance observée des lactobacilles est en accord avec les faibles scores de Nugent et de Schmidt obtenus. La présence lactobacilles y est importante, associée à un pH faible.

Certaines familles de pathogènes connues comme les bactéries anaérobies, dont *Veillonella*, certaines entérobactéries, comme *E. coli*, et des entérocoques ont été retrouvés chez 10 à 20% des échantillons étudiés, souvent juste au-dessus des seuils de détection des méthodes d'isolement employées.

La microflore du vestibule est très faiblement différente de celle du cul-de-sac postérieur. Les scores de Nugent et de Schmidt ainsi que le pH n'ont que légèrement augmenté pour ce site de prélèvement. Les lactobacilles et la flore anaérobie y sont moins représentés.

La présence de pathogènes potentiels est plus fréquente pour le vestibule qu'au niveau du cul-de-sac. Ceci étant certainement associé au risque plus accru de contamination fécale, à cause de la proximité de leur origine.

De manière très contrastée, la microflore isolée au niveau du sillon est différente des deux autres sites.

La présence des entérobactéries, dont les entérocoques, est significative, certainement due à une exposition plus directe ici aussi aux contaminations fécales.

La présence de populations importantes de Staphylocoques et de Diphtéroïdes, tous deux catalase+, suggèrent que la flore du sillon est assez proche de la composition de la flore cutanée.

Une autre spécificité du sillon réside en la présence de population de bactéries anaérobies. Une large variété de bactéries Gram-, essentiellement des cocci, y sont

détectées telles que *Prevotella melaninogenica* et *Fusobacterium nucleatum*, pathogènes impliqués dans les infections des voies hautes et responsables de fausses couches. Par ailleurs, d'autres bactéries impliquées dans les vaginoses bactériennes de type cocci anaérobies, tels que *Peptoniphilus asaccharolyticus* et *Anaerococcus prevotii*, sont détectés au niveau du sillon également.

Les lactobacilles ne sont pas majoritaires au niveau de ce lieu de prélèvement et de ce fait la protection par un faible pH n'est ici visiblement pas assurée. La structure tissulaire de cette zone est différente de celle du vagin et ne semble pas propice à l'adhérence des lactobacilles qui pourraient former un biofilm protecteur.

Compte-tenu de la composition de son écosystème, le sillon peut être considéré comme un réservoir de microorganismes pathogènes pouvant être source de vaginoses bactériennes. En cas de perturbation temporaire de la flore vaginale de lactobacilles, la colonisation par les microorganismes pathogènes présents au niveau du sillon risquerait d'occasionner une vaginose bactérienne.

La présence de ce réservoir de microorganismes pathogènes doit inciter les professionnels de santé à prendre des mesures d'hygiène, notamment pour les interventions gynécologiques et obstétriques, pour éviter les risques de contaminations.

## 10.2. Phases V2-V3

---

L'étude Saforelle® 2 a permis d'étudier l'effet du Saforelle® Solution lavante douce en comparaison avec le Lactacyd® Fémina sur les variations de la flore commensale vulvo-vaginale et de la flore pathogène potentielle après 2 mois d'utilisation en toilette biquotidienne chez 51 femmes en âge de procréer et indemnes d'infections génitales.

L'analyse de toutes les variables étudiées a montré que les 2 groupes de patientes étaient comparables à l'inclusion.

Les deux produits n'ont pas entraîné de variation du pH aux différents sites de mesure après deux mois d'utilisation. Bien que présentant un pH intrinsèque différent (profil acide, basique), les deux savons Lactacyd® et Saforelle® n'influent pas significativement sur le pH des muqueuses, que ce soit au niveau du cul-de-sac, du vestibule et du sillon inter-labial. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus lors d'une étude précédente [129].

Cette absence d'effet sur le pH des muqueuses pourrait certainement être expliquée par le fait qu'après leur application, ces savons sont rincés. Les solutions lavantes sont donc fortement diluées et les solutions n'ont que peu d'influence sur le pH des muqueuses.

Les patientes incluses dans l'étude ne présentaient pas de déséquilibre de la flore vulvo-vaginale à l'inclusion en raison de la normalité des scores de Nugent et de Schmidt. Ces scores n'ont pas été modifiés par l'utilisation des produits dans les deux groupes, l'utilisation du Saforelle® à pH alcalin n'a donc pas entraîné de déséquilibre de la flore vulvo-vaginale à type de vaginose bactérienne par comparaison au Lactacyd® à pH acide.

L'utilisation du Saforelle® ou du Lactacyd® n'a pas modifié la flore des microorganismes totaux cultivés en milieu anaérobie ou aérobie, de même pour les *Lactobacillus* en milieu anaérobie en regard de tous les sites étudiés.

L'analyse quantitative de la flore cultivable sur gélose MRS (*Lactobacillus*) n'a pas montré d'évolution différente selon les traitements, du nombre de microorganismes totaux et des *Lactobacillus* en regard du sillon. Il en est de même en regard du vestibule pour les microorganismes totaux. Toutefois, de manière non significative, à ce même niveau, une augmentation du nombre de *Lactobacilli* dans le groupe Lactacyd® et une diminution dans le groupe Saforelle® ont été observées. La différence est significative à la fin du traitement (V3) pour le groupe Saforelle®. Ces variations du nombre de *Lactobacilli* n'ont cependant pas entraîné de modifications des scores de vaginose bactérienne.

L'analyse quantitative de la flore cultivable sur gélose McConkey (entérobactéries) et gélose Sabouraud (levures) n'a pas montré de modifications significatives de ces flores par le Saforelle® ou le Lactacyd® en regard de tous les sites.

De même pour la flore cultivée sur gélose D-Coccosel (entérocoques) en regard du vestibule et du cul-de-sac. Pour cette même flore, en regard du sillon, une augmentation modérée non-significative du nombre de bactéries dans le groupe Lactacyd® est observée.

L'analyse quantitative de la flore cultivable sur gélose Chapman (staphylocoques) n'a pas montré de modification significative pour les microorganismes totaux en regard du sillon et pour le Cul-de-sac.

Pour ce même milieu de culture, la flore des staphylocoques dorés n'a pas été modifiée par aucun des traitements en regard des sillons, du vestibule et du Cul-de-sac.

L'analyse qualitative de la flore n'a pas montré de modifications du nombre de types de bactéries toutes catégories selon le type de traitement aux différents sites étudiés. Il en a été de même pour l'analyse qualitative selon les catégories de microorganismes, la différence observée pour la catégorie anaérobie en regard du Cul-de-sac étant peu significative en raison d'un nombre élevé de patientes (40) pour lesquelles aucune bactérie de cette catégorie n'a été isolé.

Le nombre de colonies n'a pas été modifié selon le type de traitement en regard du vestibule et du cul-de-sac. En regard du sillon, une diminution modérée a été observée avec le Saforelle®, sans modification pour le Lactacyd®, cette différence étant significative en V3.

La fréquence d'isolement en milieu anaérobie selon le type de microorganisme n'a pas été modifiée selon la nature du traitement en regard du vestibule et du cul-de-sac. En regard du sillon, la fréquence d'isolement du staphylocoque doré était plus faible en base dans le groupe Lactacyd® mais sans différence après traitement. La fréquence d'entérobactéries isolées en regard du sillon a augmenté significativement dans le groupe Lactacyd® et pas du tout avec le Saforelle®.

En conclusion, l'utilisation biquotidienne de ces produits chez des femmes indemnes d'infections n'a entraîné ni de modifications pathologiques de la flore commensale vulvo-vaginale, ni l'émergence d'une flore pathogène aux différents sites étudiés.

Cette étude menée sur la population de 65 patientes confirme que l'utilisation biquotidienne, pendant 2 mois, de produits d'hygiène à pH légèrement alcalin ou acide ne modifie sensiblement ni les pH, ni les compositions de la flore vaginale.

Les objectifs de l'utilisation régulière d'un produit d'hygiène intime sont le confort génital de la femme et, dans une certaine mesure, la protection de l'écosystème vaginal.

Le pH d'un produit d'hygiène intime n'a aucune influence sur l'écosystème vaginal car celui-ci est maintenu par des mécanismes physiologiques spécifiques, indépendants de tout pH externe.

L'utilisation externe du produit évite les déséquilibres de la flore vaginale, au contraire de l'action agressive des douches vaginales.

La solution d'hygiène intime ne doit pas contenir de substances agressives (antiseptiques) pour les lactobacilles vestibulaires, qui détruisent la flore microbienne et diminuent les défenses locales naturelles.

Le produit d'hygiène intime est utilisé directement sur la vulve et les régions périnéale et péri-anale. Dans ces zones, le pH entre 6 et 7 voire plus dans les zones cutanées et jusqu'à 4,8 dans la zone vestibulaire. Il n'y a donc pas un pH physiologique de cette région mais un gradient de pH correspondant aux diverses zones anatomiques.

Par ailleurs, le sillon est une niche écologique différente des autres sites prélevés très riche en pathogènes potentiels. Cette zone nécessite une hygiène attentionnée pour être le plus propre possible afin d'éviter l'introduction de ces microorganismes au niveau du vestibule et du vagin.

Dans le cas d'une utilisation quotidienne du produit d'hygiène, les produits avec un pH acide (pH 4,5) à alcalin (jusqu'à pH 8-9) devront être privilégiés, avec une prudence concernant les valeurs les plus acides en cas de terrain à tendance mycosique.

Au-delà de ces valeurs, le pH pourra être facteur d'agression pour la peau et les muqueuses et, le cas échéant, favoriser les infections.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Z. Ling, J. Kong, F. Liu, H. Zhu, X. Chen, Y. Wang, L. Li, K. E. Nelson, Y. Xia, et C. Xiang, « Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis », *BMC Genomics*, vol. 11, p. 488, 2010.
- [2] E. R. Boskey, K. M. Telsch, K. J. Whaley, T. R. Moench, et R. A. Cone, « Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification », *Infect. Immun.*, vol. 67, n<sup>o</sup>. 10, p. 5170–5175, oct. 1999.
- [3] R. Verhelst, H. Verstraelen, G. Claeys, G. Verschraegen, L. Van Simaey, C. De Ganck, E. De Backer, M. Temmerman, et M. Vaneechoutte, « Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora », *BMC Microbiol.*, vol. 5, p. 61, 2005.
- [4] M. A. Antonio, S. E. Hawes, et S. L. Hillier, « The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species », *J. Infect. Dis.*, vol. 180, n<sup>o</sup>. 6, p. 1950–1956, déc. 1999.
- [5] P. G. & E. Pellegrims, *Repères en microbiologie*. Garant, 2000.
- [6] G. Lopes dos Santos Santiago, P. Cools, H. Verstraelen, M. Trog, G. Missine, N. E. Aila, R. Verhelst, I. Tency, G. Claeys, M. Temmerman, et M. Vaneechoutte, « Longitudinal Study of the Dynamics of Vaginal Microflora during Two Consecutive Menstrual Cycles », *PLoS One*, vol. 6, n<sup>o</sup>. 11, nov. 2011.
- [7] J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo, G. M. Schneider, S. S. K. Koenig, S. L. McCulle, S. Karlebach, R. Gorle, J. Russell, C. O. Tacket, R. M. Brotman, C. C. Davis, K. Ault, L. Peralta, et L. J. Forney, « Vaginal microbiome of reproductive-age women », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 108, n<sup>o</sup>. Supplement\_1, p. 4680–4687, mars 2011.
- [8] M. E. Thoma, R. H. Gray, N. Kiwanuka, S. Aluma, M.-C. Wang, N. Sewankambo, et M. J. Wawer, « The short-term variability of bacterial vaginosis diagnosed by Nugent Gram stain criteria among sexually active women in Rakai, Uganda », *Sex Transm Dis*, vol. 38, n<sup>o</sup>. 2, p. 111–116, févr. 2011.
- [9] G. Marchal, « La flore vaginale : physiologie, physiopathologie, et applications à l'étude Saforelle R », Thèse d'exercice, Université du droit et de la santé (Lille), 2002.
- [10] D. A. Eschenbach, S. S. Thwin, D. L. Patton, T. M. Hooton, A. E. Stapleton, K. Agnew, C. Winter, A. Meier, et W. E. Stamm, « Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n<sup>o</sup>. 6, p. 901–907, juin 2000.
- [11] N. A. El Aila, I. Tency, G. Claeys, H. Verstraelen, B. Saerens, G. Lopes dos Santos Santiago, E. De Backer, P. Cools, M. Temmerman, R. Verhelst, et M. Vaneechoutte, « Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora », *BMC Infect Dis*, vol. 9, p. 167, oct. 2009.
- [12] C. J. Priestley, B. M. Jones, J. Dhar, et L. Goodwin, « What is normal vaginal flora? », *Genitourin Med*, vol. 73, n<sup>o</sup>. 1, p. 23–28, févr. 1997.
- [13] E. r. Boskey, R. a. Cone, K. j. Whaley, et T. r. Moench, « Origins of vaginal acidity: high d/l lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source », *Human Reproduction*, vol. 16, n<sup>o</sup>. 9, p. 1809 – 1813, 2001.
- [14] G. I. Gorodeski, U. Hopfer, C. C. Liu, et E. Margles, « Estrogen acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via the apical membrane of vaginal-ectocervical epithelial cells », *Endocrinology*, vol. 146, n<sup>o</sup>. 2, p. 816–824, févr. 2005.
- [15] C. S. Danby, D. Boikov, R. Rautemaa, et J. D. Sobel, « Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to eleven antifungal agents - Implications for clinical use »,

- [16] H. Verstraelen, « Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis », *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.*, vol. 70, n<sup>o</sup>. 3, p. 147–174, 2008.
- [17] J.-P. Lepargneur et V. Rousseau, « Rôle protecteur de la flore de Doderleïn », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Vol 31, N<sup>o</sup> 5, p. 485-494, septembre 2002.
- [18] S. E. Hawes, S. L. Hillier, J. Benedetti, C. E. Stevens, L. A. Koutsky, P. Wolner-Hanssen, et K. K. Holmes, « Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections », *J. Infect. Dis.*, vol. 174, n<sup>o</sup>. 5, p. 1058–1063, nov. 1996.
- [19] D. C. St Amant, I. E. Valentin-Bon, et A. E. Jerse, « Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by *Lactobacillus* species that are commonly isolated from the female genital tract », *Infect. Immun.*, vol. 70, n<sup>o</sup>. 12, p. 7169–7171, déc. 2002.
- [20] F. Atassi et A. L. Servin, « Individual and co-operative roles of lactic acid and hydrogen peroxide in the killing activity of enteric strain *Lactobacillus johnsonii* NCC933 and vaginal strain *Lactobacillus gasseri* KS120.1 against enteric, uropathogenic and vaginosis-associated pathogens », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 304, n<sup>o</sup>. 1, p. 29–38, mars 2010.
- [21] A. A. Aroutcheva, J. A. Simoes, et S. Faro, « Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus acidophilus* that inhibits *Gardnerella vaginalis* », *Infect Dis Obstet Gynecol*, vol. 9, n<sup>o</sup>. 1, p. 33–39, 2001.
- [22] D. B. Diep et I. F. Nes, « Ribosomally synthesized antibacterial peptides in Gram positive bacteria », *Curr Drug Targets*, vol. 3, n<sup>o</sup>. 2, p. 107–122, avr. 2002.
- [23] M. N. Matu, G. O. Orinda, E. N. M. Njagi, C. R. Cohen, et E. A. Bukusi, « In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women », *Anaerobe*, vol. 16, n<sup>o</sup>. 3, p. 210–215, juin 2010.
- [24] M. E. Falagas, G. I. Betsi, et S. Athanasiou, « Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 13, n<sup>o</sup>. 7, p. 657–664, juill. 2007.
- [25] S. E. Dover, A. A. Aroutcheva, S. Faro, et M. L. Chikindas, « NATURAL ANTIMICROBIALS AND THEIR ROLE IN VAGINAL HEALTH: A SHORT REVIEW », *Int J Probiotics Prebiotics*, vol. 3, n<sup>o</sup>. 4, p. 219–230, 2008.
- [26] Y. Turovskiy, R. D. Ludescher, A. A. Aroutcheva, S. Faro, et M. L. Chikindas, « Lactocin 160, a Bacteriocin Produced by Vaginal *Lactobacillus rhamnosus*, Targets Cytoplasmic Membranes of the Vaginal Pathogen, *Gardnerella vaginalis* », *Probiotics Antimicrob Proteins*, vol. 1, n<sup>o</sup>. 1, p. 67–74, janv. 2009.
- [27] V. S. Ocaña, A. A. Pesce de Ruiz Holgado, et M. E. Nader-Macías, « Characterization of a Bacteriocin-Like Substance Produced by a Vaginal *Lactobacillus salivarius* Strain », *Appl Environ Microbiol*, vol. 65, n<sup>o</sup>. 12, p. 5631–5635, déc. 1999.
- [28] J.-P. Menard, « Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies », *Int J Womens Health*, vol. 3, p. 295–305, août 2011.
- [29] P.-G. Larsson, E. Brandsborg, U. Forsum, S. Pendharkar, K. K. Andersen, S. Nasic, L. Hammarström, et H. Marcotte, « Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses », *BMC Infect Dis*, vol. 11, p. 223, août 2011.
- [30] B. Aslim et E. Kilic, « Some probiotic properties of vaginal lactobacilli isolated from healthy women », *Jpn. J. Infect. Dis.*, vol. 59, n<sup>o</sup>. 4, p. 249–253, août 2006.
- [31] H. Wolrath, H. Borén, A. Hallén, et U. Forsum, « Trimethylamine content in vaginal secretion and its relation to bacterial vaginosis », *APMIS*, vol. 110, n<sup>o</sup>. 11, p. 819–824, nov. 2002.
- [32] G. Famularo, M. Perluigi, M. Pieluigi, R. Coccia, P. Mastroiacovo, et C. De Simone, « Microecology,

bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy », *Med. Hypotheses*, vol. 56, n° 4, p. 421–430, avr. 2001.

- [33] V. Ocaña et M. E. Nader-Macías, « Adhesion of Lactobacillus vaginal strains with probiotic properties to vaginal epithelial cells », *Biocell*, vol. 25, n° 3, p. 265–273, déc. 2001.
- [34] G. Zárate et M. E. Nader-Macias, « Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells », *Lett. Appl. Microbiol.*, vol. 43, n° 2, p. 174–180, août 2006.
- [35] S. Boris, J. E. Suárez, F. Vázquez, et C. Barbés, « Adherence of Human Vaginal Lactobacilli to Vaginal Epithelial Cells and Interaction with Uropathogens », *Infect Immun*, vol. 66, n° 5, p. 1985–1989, mai 1998.
- [36] D. Muñoz-Provencio, G. Pérez-Martínez, et V. Monedero, « Characterization of a fibronectin-binding protein from Lactobacillus casei BL23 », *J. Appl. Microbiol.*, vol. 108, n° 3, p. 1050–1059, mars 2010.
- [37] K. Vielfort, H. Sjölander, S. Roos, H. Jonsson, et H. Aro, « Adherence of clinically isolated lactobacilli to human cervical cells in competition with Neisseria gonorrhoeae », *Microbes Infect.*, vol. 10, n° 12–13, p. 1325–1334, oct. 2008.
- [38] R. R. Spurbeck et C. G. Arvidson, « Lactobacillus jensenii Surface-Associated Proteins Inhibit Neisseria gonorrhoeae Adherence to Epithelial Cells », *Infect Immun*, vol. 78, n° 7, p. 3103–3111, juill. 2010.
- [39] C. M. Herra, M. T. Cafferkey, et C. T. Keane, « The in-vitro susceptibilities of vaginal lactobacilli to four broad-spectrum antibiotics, as determined by the agar dilution and E test methods », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 35, n° 6, p. 775–783, juin 1995.
- [40] A. Felten, C. Barreau, C. Bizet, P. H. Lagrange, et A. Philippon, « Lactobacillus Species Identification, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Production, and Antibiotic Resistance and Correlation with Human Clinical Status », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, n° 3, p. 729–733, mars 1999.
- [41] « ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis », *Obstet Gynecol*, vol. 107, n° 5, p. 1195–1206, mai 2006.
- [42] P. G. Larsson et U. Forsum, « Bacterial vaginosis--a disturbed bacterial flora and treatment enigma », *APMIS*, vol. 113, n° 5, p. 305–316, mai 2005.
- [43] J. R. Schwebke, S. L. Hillier, J. D. Sobel, J. A. McGregor, et R. L. Sweet, « Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis », *Obstet Gynecol*, vol. 88, n° 4 Pt 1, p. 573–576, oct. 1996.
- [44] D. V. Landers, H. C. Wiesenfeld, R. P. Heine, M. A. Krohn, et S. L. Hillier, « Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 190, n° 4, p. 1004–1010, avr. 2004.
- [45] R. P. Nugent, M. A. Krohn, et S. L. Hillier, « Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 29, n° 2, p. 297–301, févr. 1991.
- [46] « Site sti biotechnologies de l'académie de Montpellier ». [Online]. Available: <http://pedagogie.ac-montpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/frottisvaginal.htm>. [Accessed: 29-janv-2012].
- [47] H. Schmidt et J. G. Hansen, « Bacterial vaginosis in a family practice population », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 79, n° 11, p. 999–1005, nov. 2000.
- [48] U. Forsum, A. Hallén, et P. G. Larsson, « Bacterial vaginosis--a laboratory and clinical diagnostics enigma », *APMIS*, vol. 113, n° 3, p. 153–161, mars 2005.
- [49] C. Holzman, J. M. Leventhal, H. Qiu, N. M. Jones, et J. Wang, « Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women », *Am J Public Health*, vol. 91, n° 10, p. 1664–1670, oct. 2001.
- [50] J.-M. Bohbot et J.-P. Lepargneur, « [Bacterial vaginosis in 2011: A lot of questions remain] », *Gynecol*

*Obstet Fertil*, vol. 40, n<sup>o</sup>. 1, p. 31–36, janv. 2012.

- [51] W. E. Josey et J. R. Schwebke, « The polymicrobial hypothesis of bacterial vaginosis causation: a reassessment », *Int J STD AIDS*, vol. 19, n<sup>o</sup>. 3, p. 152–154, mars 2008.
- [52] P. A. Leppäluoto, « Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 90, n<sup>o</sup>. 12, p. 1302–1306, déc. 2011.
- [53] G. E. Gross, *Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases*. Springer, 2011.
- [54] D. Yan, Z. Lü, et J. Su, « Comparison of main lactobacillus species between healthy women and women with bacterial vaginosis », *Chin. Med. J.*, vol. 122, n<sup>o</sup>. 22, p. 2748–2751, nov. 2009.
- [55] J.-M. Bohbot, P. Sednaoui, F. Verriere, et I. Achhammer, « [The etiologic diversity of vaginitis.] », *Gynecol Obstet Fertil*, nov. 2011.
- [56] D. A. Eschenbach, D. L. Patton, A. Meier, S. S. Thwin, J. Aura, A. Stapleton, et T. M. Hooton, « Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium », *Contraception*, vol. 62, n<sup>o</sup>. 3, p. 107–112, sept. 2000.
- [57] S. Veres, L. Miller, et B. Burington, « A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives », *Obstet Gynecol*, vol. 104, n<sup>o</sup>. 3, p. 555–563, sept. 2004.
- [58] K. Gupta, S. L. Hillier, T. M. Hooton, P. L. Roberts, et W. E. Stamm, « Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation », *J. Infect. Dis.*, vol. 181, n<sup>o</sup>. 2, p. 595–601, févr. 2000.
- [59] B. A. Peddie, V. Bishop, R. R. Bailey, et H. McGill, « Relationship between contraceptive method and vaginal flora », *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, vol. 24, n<sup>o</sup>. 3, p. 217–218, août 1984.
- [60] J. R. Schwebke, C. M. Richey, et H. L. Weiss2, « Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora », *J. Infect. Dis.*, vol. 180, n<sup>o</sup>. 5, p. 1632–1636, nov. 1999.
- [61] K. B. Hutchinson, K. E. Kip, et R. B. Ness, « Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora », *Epidemiology*, vol. 18, n<sup>o</sup>. 6, p. 702–708, nov. 2007.
- [62] L. Warner, K. M. Stone, M. Macaluso, J. W. Buehler, et H. D. Austin, « Condom use and risk of gonorrhoea and Chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies », *Sex Transm Dis*, vol. 33, n<sup>o</sup>. 1, p. 36–51, janv. 2006.
- [63] S. Smart, A. Singal, et A. Mindel, « Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis », *Sex Transm Infect*, vol. 80, n<sup>o</sup>. 1, p. 58–62, févr. 2004.
- [64] T. M. Hooton, S. D. Fihn, C. Johnson, P. L. Roberts, et W. E. Stamm, « Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms », *Arch. Intern. Med.*, vol. 149, n<sup>o</sup>. 9, p. 1932–1936, sept. 1989.
- [65] T. M. Hooton, P. L. Roberts, et W. E. Stamm, « Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 19, n<sup>o</sup>. 2, p. 274–278, août 1994.
- [66] T. M. Hooton, S. Hillier, C. Johnson, P. L. Roberts, et W. E. Stamm, « Escherichia coli bacteriuria and contraceptive method », *JAMA*, vol. 265, n<sup>o</sup>. 1, p. 64–69, janv. 1991.
- [67] D. E. Soper, N. J. Brockwell, et H. P. Dalton, « Evaluation of the effects of a female condom on the female lower genital tract », *Contraception*, vol. 44, n<sup>o</sup>. 1, p. 21–29, juill. 1991.
- [68] J. A. McGroarty, L. Tomeczek, D. G. Pond, G. Reid, et A. W. Bruce, « Hydrogen peroxide production by Lactobacillus species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9 », *J. Infect. Dis.*, vol. 165, n<sup>o</sup>. 6, p. 1142–1144, juin 1992.
- [69] C. A. Schreiber, L. A. Meyn, M. D. Creinin, K. T. Barnhart, et S. L. Hillier, « Effects of Long-Term Use of Nonoxynol-9 on Vaginal Flora », *Obstet Gynecol*, vol. 107, n<sup>o</sup>. 1, p. 136–143, janv. 2006.

- [70] G. Gupta, « Microbicidal spermicide or spermicidal microbicide? », *Eur J Contracept Reprod Health Care*, vol. 10, n<sup>o</sup>. 4, p. 212–218, déc. 2005.
- [71] *Vidal des médicaments version électronique*. 2010.
- [72] D. L. Patton, G. G. Kidder, Y. C. Sweeney, L. K. Rabe, et S. L. Hillier, « Effects of multiple applications of benzalkonium chloride and nonoxynol 9 on the vaginal epithelium in the pigtailed macaque (*Macaca nemestrina*) », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 180, n<sup>o</sup>. 5, p. 1080–1087, mai 1999.
- [73] P. L. Carr, D. Felsenstein, et R. H. Friedman, « Evaluation and management of vaginitis », *J Gen Intern Med*, vol. 13, n<sup>o</sup>. 5, p. 335–346, mai 1998.
- [74] J. V. Bailey, C. Farquhar, et C. Owen, « Bacterial vaginosis in lesbians and bisexual women », *Sex Transm Dis*, vol. 31, n<sup>o</sup>. 11, p. 691–694, nov. 2004.
- [75] M. C. Morris, P. A. Rogers, et G. R. Kinghorn, « Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection? », *Sex Transm Infect*, vol. 77, n<sup>o</sup>. 1, p. 63–68, févr. 2001.
- [76] J. M. Marrazzo, K. K. Thomas, T. L. Fiedler, K. Ringwood, et D. N. Fredricks, « Risks for Acquisition of Bacterial Vaginosis Among Women Who Report Sex with Women: A Cohort Study », *PLoS One*, vol. 5, n<sup>o</sup>. 6, juin 2010.
- [77] F. Barbone, H. Austin, W. C. Louv, et W. J. Alexander, « A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 163, n<sup>o</sup>. 2, p. 510–514, août 1990.
- [78] C. S. Bradshaw, A. N. Morton, J. Hocking, S. M. Garland, M. B. Morris, L. M. Moss, L. B. Horvath, I. Kuzevska, et C. K. Fairley, « High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence », *J. Infect. Dis.*, vol. 193, n<sup>o</sup>. 11, p. 1478–1486, juin 2006.
- [79] E. Calzolari, R. Masciangelo, V. Milite, et R. Verteramo, « Bacterial vaginosis and contraceptive methods », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 70, n<sup>o</sup>. 3, p. 341–346, sept. 2000.
- [80] M. J. Rosenberg, R. S. Phillips, et M. D. Holmes, « Vaginal douching. Who and why? », *J Reprod Med*, vol. 36, n<sup>o</sup>. 10, p. 753–758, oct. 1991.
- [81] B. H. Cottrell, « An updated review of evidence to discourage douching », *MCN Am J Matern Child Nurs*, vol. 35, n<sup>o</sup>. 2, p. 102–107; quiz 108–109, avr. 2010.
- [82] B. H. Cottrell, « Vaginal douching », *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, vol. 32, n<sup>o</sup>. 1, p. 12–18, févr. 2003.
- [83] M. K. Oh, E. Funkhouser, T. Simpson, P. Brown, et J. Merchant, « Early onset of vaginal douching is associated with false beliefs and high-risk behavior », *Sex Transm Dis*, vol. 30, n<sup>o</sup>. 9, p. 689–693, sept. 2003.
- [84] M.-L. Luong, M. Libman, M. Dahhou, M. F. Chen, S. R. Kahn, L. Goulet, L. Séguin, J. Lydon, H. McNamara, R. W. Platt, et M. S. Kramer, « Vaginal douching, bacterial vaginosis, and spontaneous preterm birth », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 32, n<sup>o</sup>. 4, p. 313–320, avr. 2010.
- [85] J. M. Thorp Jr, N. Dole, A. H. Herring, T. L. McDonald, B. Eucker, D. A. Savitz, et D. Kaczor, « Alteration in vaginal microflora, douching prior to pregnancy, and preterm birth », *Paediatr Perinat Epidemiol*, vol. 22, n<sup>o</sup>. 6, p. 530–537, nov. 2008.
- [86] L. V. Smith, E. T. Rudy, S. D. Ivie, D. Lee, B. Visscher, et P. Kerndt, « Characterization of frequent douchers attending a community clinic primarily serving African-American women », *J Natl Med Assoc*, vol. 97, n<sup>o</sup>. 10, p. 1386–1392, oct. 2005.
- [87] R. M. Brotman, M. A. Klebanoff, T. R. Nansel, W. W. Andrews, J. R. Schwebke, J. Zhang, K. F. Yu, J. M. Zenilman, et D. O. Scharfstein, « A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 168, n<sup>o</sup>. 2, p. 188–196, juill. 2008.
- [88] R. M. Brotman, K. G. Ghanem, M. A. Klebanoff, T. E. Taha, D. O. Scharfstein, et J. M. Zenilman, « The

effect of vaginal douching cessation on bacterial vaginosis: a pilot study », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 198, n<sup>o</sup>. 6, p. 628.e1–7, juin 2008.

- [89] M. D. McKee, M. Baquero, M. R. Anderson, A. Alvarez, et A. Karasz, « Vaginal douching among Latinas: practices and meaning », *Matern Child Health J*, vol. 13, n<sup>o</sup>. 1, p. 98–106, janv. 2009.
- [90] C. B. Smith, V. Noble, R. Bensch, P. A. Ahlin, J. A. Jacobson, et R. H. Latham, « Bacterial flora of the vagina during the menstrual cycle: findings in users of tampons, napkins, and sea sponges », *Ann. Intern. Med.*, vol. 96, n<sup>o</sup>. 6 Pt 2, p. 948–951, juin 1982.
- [91] D. J. Chase, B. P. Schenkel, A.-M. Fahr, et U. Eigner, « Randomized, double-blind crossover study of vaginal microflora and epithelium in women using a tampon with a “winged” apertured film cover and a commercial tampon with a nonwoven fleece cover », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 48, n<sup>o</sup>. 4, p. 1317–1322, avr. 2010.
- [92] A. B. Onderdonk, G. R. Zamarchi, M. L. Rodriguez, M. L. Hirsch, A. Muñoz, et E. H. Kass, « Qualitative assessment of vaginal microflora during use of tampons of various compositions », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 53, n<sup>o</sup>. 12, p. 2779–2784, déc. 1987.
- [93] A. B. Onderdonk, G. R. Zamarchi, M. L. Rodriguez, M. L. Hirsch, A. Muñoz, et E. H. Kass, « Quantitative assessment of vaginal microflora during use of tampons of various compositions », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 53, n<sup>o</sup>. 12, p. 2774–2778, déc. 1987.
- [94] J.-M. Bohbot, « Etude multicentrique d’applications locales de Saforelle®. » Centre Alfred Fournier, Cannes, 1990.
- [95] G. Robert, « Pathologies vulvo-vagino-périnéales bénignes en consultation gynécologique et effet d’un soin hygiénique biquotidien au savon liquide Saforelle® : Résultats d’une enquête sur l’expérience de 25 praticiens de ville. » .
- [96] M. Ploin, « Toilette intime : lactacyd Fémina®, mode d’emploi », *Genesis*, n<sup>o</sup>. 68, 2001.
- [97] C. H. Livengood, « Bacterial vaginosis: an overview for 2009 », *Rev Obstet Gynecol*, vol. 2, n<sup>o</sup>. 1, p. 28–37, 2009.
- [98] R. M. Brotman, « Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective », *J. Clin. Invest.*, vol. 121, n<sup>o</sup>. 12, p. 4610–4617, déc. 2011.
- [99] O. H. Harmanli, G. Y. Cheng, P. Nyirjesy, A. Chatwani, et J. P. Gaughan, « Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis », *Obstet Gynecol*, vol. 95, n<sup>o</sup>. 5, p. 710–712, mai 2000.
- [100] A. H. Sumati et N. K. Saritha, « Association of Urinary Tract Infection in Women with Bacterial Vaginosis », *J Glob Infect Dis*, vol. 1, n<sup>o</sup>. 2, p. 151–152, 2009.
- [101] M. Morris, A. Nicoll, I. Simms, J. Wilson, et M. Catchpole, « Bacterial vaginosis: a public health review », *BJOG*, vol. 108, n<sup>o</sup>. 5, p. 439–450, mai 2001.
- [102] D. A. Eschenbach, P. R. Davick, B. L. Williams, S. J. Klebanoff, K. Young-Smith, C. M. Critchlow, et K. K. Holmes, « Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 27, n<sup>o</sup>. 2, p. 251–256, févr. 1989.
- [103] D. E. Soper, « Pelvic inflammatory disease », *Obstet Gynecol*, vol. 116, n<sup>o</sup>. 2 Pt 1, p. 419–428, août 2010.
- [104] H. C. Wiesenfeld, S. L. Hillier, M. A. Krohn, D. V. Landers, et R. L. Sweet, « Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, n<sup>o</sup>. 5, p. 663–668, mars 2003.
- [105] T. L. Chernes, L. A. Meyn, M. A. Krohn, J. G. Lurie, et S. L. Hillier, « Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 37, n<sup>o</sup>. 3, p. 319–325, août 2003.
- [106] G. T. Spear, E. St John, et M. R. Zariffard, « Bacterial vaginosis and human immunodeficiency virus

infection », *AIDS Res Ther*, vol. 4, p. 25, 2007.

- [107] C. Tevi-Bénissan, G. Grésenguet, A. Si Mohamed, et L. Bélec, « Neutralisation in vivo de l'acidité cervicovaginale physiologique par les bases azotées du sperme », *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, vol. 90, n° 1, p. 39–43.
- [108] D. H. Watts, M. Fazzari, M. Fazarrri, H. Minkoff, S. L. Hillier, B. Sha, M. Glesby, A. M. Levine, R. Burk, J. M. Palefsky, M. Moxley, L. Ahdieh-Grant, et H. D. Strickler, « Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women », *J. Infect. Dis.*, vol. 191, n° 7, p. 1129–1139, avr. 2005.
- [109] D. J. Sherman, J. Tovbin, T. Lazarovich, O. Avrech, R. Reif, S. Hoffmann, E. Caspi, et I. Boldur, « Chorioamnionitis caused by gram-negative bacteria as an etiologic factor in preterm birth », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 16, n° 6, p. 417–423, juin 1997.
- [110] C. Ustün, I. Koçak, S. Barış, A. Uzel, et F. Saltik, « Subclinical chorioamnionitis as an etiologic factor in preterm deliveries », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 72, n° 2, p. 109–115, févr. 2001.
- [111] H. E. Jones, K. A. Harris, M. Azizia, L. Bank, B. Carpenter, J. C. Hartley, N. Klein, et D. Peebles, « Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor », *PLoS ONE*, vol. 4, n° 12, p. e8205, 2009.
- [112] J.-P. Menard et F. Bretelle, « [Bacterial vaginosis and preterm delivery] », *Gynecol Obstet Fertil*, vol. 40, n° 1, p. 48–54, janv. 2012.
- [113] G. Tempera et P. M. Furneri, « Management of Aerobic Vaginitis », *Gynecologic and Obstetric Investigation*, vol. 70, n° 4, p. 244–249, 2010.
- [114] G. G. Donders, K. Van Calsteren, G. Bellen, R. Reybrouck, T. Van den Bosch, I. Riphagen, et S. Van Lierde, « Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy », *BJOG*, vol. 116, n° 10, p. 1315–1324, sept. 2009.
- [115] G. G. Donders, C. Van Calsteren, G. Bellen, R. Reybrouck, T. Van den Bosch, I. Riphagen, et S. Van Lierde, « Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth », *Ultrasound Obstet Gynecol*, janv. 2010.
- [116] J. D. Sobel, D. Ferris, J. Schwebke, P. Nyirjesy, H. C. Wiesenfeld, J. Peipert, D. Soper, S. E. Ohmit, et S. L. Hillier, « Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 194, n° 5, p. 1283–1289, mai 2006.
- [117] A. Swidsinski, W. Mendling, V. Loening-Baucke, S. Swidsinski, Y. Dörffel, J. Scholze, H. Lochs, et H. Verstraelen, « An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 198, n° 1, p. 97.e1–6, janv. 2008.
- [118] R. H. Beigi, M. N. Austin, L. A. Meyn, M. A. Krohn, et S. L. Hillier, « Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 191, n° 4, p. 1124–1129, oct. 2004.
- [119] J.-M. Bohbot, *La Lettre du Gynécologue*, n° 290, 2004.
- [120] B. Foxman, « The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors », *Am J Public Health*, vol. 80, n° 3, p. 329–331, mars 1990.
- [121] D. A. Eschenbach, S. Hillier, C. Critchlow, C. Stevens, T. DeRouen, et K. K. Holmes, « Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 158, n° 4, p. 819–828, avr. 1988.
- [122] S. D. Fihn, « Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 3, p. 259–266, juill. 2003.
- [123] B. L. Strom, M. Collins, S. L. West, J. Kreisberg, et S. Weller, « Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria. A case-control study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 107, n° 6, p. 816–823, déc. 1987.

- [124] H. Minkoff, A. N. Grunebaum, R. H. Schwarz, J. Feldman, M. Cummings, W. Crombleholme, L. Clark, G. Pringle, et W. M. McCormack, « Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 150, n<sup>o</sup>. 8, p. 965–972, déc. 1984.
- [125] W. L. Pabich, S. D. Fihn, W. E. Stamm, D. Scholes, E. J. Boyko, et K. Gupta, « Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women », *J. Infect. Dis.*, vol. 188, n<sup>o</sup>. 7, p. 1054–1058, oct. 2003.
- [126] T. A. Stamey et J. J. Howell, « Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. IV. The role of local vaginal antibodies », *J. Urol.*, vol. 115, n<sup>o</sup>. 4, p. 413–415, avr. 1976.
- [127] C. M. Kunin, F. Polyak, et E. Postel, « Periurethral bacterial flora in women. Prolonged intermittent colonization with *Escherichia coli* », *JAMA*, vol. 243, no. 2, p. 134–139, janv. 1980.
- [128] J. E. Fowler Jr et T. A. Stamey, « Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial adherence », *J. Urol.*, vol. 117, no. 4, p. 472–476, avr. 1977.
- [129] N. Ferrari, H. Djotni, C. Neut, et J. Acar, « Etude de l'effet du Saforelle sur la flore microbienne et mycosique vaginale. » 2003.

## **TABLES DES MATIERES DES FIGURES, TABLEAUX ET GRAPHIQUES**

---

Figure 1.....	13
Figure 2.....	21
Figure 3.....	26
Figure 4.....	26
Figure 5.....	50
Figure 6.....	51
Tableau 1.....	14
Tableau 2.....	15
Tableau 3.....	23
Tableau 4.....	24
Tableau 5.....	27
Tableau 6.....	34
Tableau 7 :.....	53
Tableau 8.....	54
Tableau 9.....	54
Tableau 10.....	54
Tableau 11.....	58
Tableau 12.....	59
Tableau 13.....	60
Tableau 14.....	61
Tableau 15.....	61
Tableau 16.....	64
Tableau 17.....	64
Tableau 18.....	64
Tableau 19.....	65
Tableau 20.....	65
Tableau 21.....	65
Tableau 22.....	67
Tableau 23.....	67
Tableau 24.....	67
Tableau 25.....	67
Tableau 26.....	68
Tableau 27.....	68
Tableau 28.....	69
Tableau 29.....	69
Tableau 30.....	69
Tableau 31.....	70
Tableau 32.....	71
Tableau 33.....	71
Tableau 34.....	71
Tableau 35.....	72
Tableau 36.....	72
Tableau 37.....	73
Tableau 38.....	73
Tableau 39.....	74
Tableau 40.....	74
Tableau 41.....	75
Tableau 42.....	75
Tableau 43.....	76
Tableau 44.....	76
Tableau 45.....	76
Tableau 46.....	77
Tableau 47.....	77
Tableau 48.....	77
Tableau 49.....	78
Tableau 50.....	78
Tableau 51.....	79
Tableau 52.....	80

Tableau 53.....	80
Tableau 54.....	80
Tableau 55.....	81
Tableau 56.....	82
Tableau 57.....	82
Tableau 58.....	82
Tableau 59.....	83
Tableau 60.....	83
Tableau 61.....	84
Tableau 62.....	85
Tableau 63.....	86
Tableau 64.....	86
Graphique 1.....	55
Graphique 2.....	56
Graphique 3.....	56
Graphique 4.....	57
Graphique 5.....	58
Graphique 6.....	59
Graphique 7, Graphique 8.....	60
Graphique 9.....	61
Graphique 10, Graphique 11.....	62
Graphique 12.....	63
Graphique 13.....	63
Graphique 14.....	65
Graphique 15.....	66
Graphique 16.....	66
Graphique 17, Graphique 18.....	68
Graphique 19.....	70
Graphique 20, Graphique 21.....	73
Graphique 22.....	74
Graphique 23.....	75
Graphique 24.....	77
Graphique 25.....	78
Graphique 26.....	79
Graphique 27.....	81
Graphique 28.....	82
Graphique 29.....	84
Graphique 30.....	87



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : LELEU\_HURBAIN Stéphanic

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 | 05 | 2012 à 15 h. 00 Amphithéâtre ou salle : Allenis  
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : NEUR Prénom: CHRISTEL

- favorable  
 défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 21/4/2012

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : NEUR Prénom: CHRISTEL

- favorable  
 défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 21/4/2012

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

- favorable  
 défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Nom : Leleu - Hurbain**  
**Prénom : Stéphanie**

**Titre de la thèse : Etude Saforelle® 2 : Comparaison de l'effet de deux produits destinés à l'hygiène intime féminine sur la flore vaginale**

**Mots-clés :** flore vaginale, sillon inter-labial, vestibule, cul-de-sac, lactobacille, essai clinique, savon d'hygiène intime.

## **Résumé**

---

La flore vaginale de la femme en âge de procréer est prédominée par la flore lactobacillaire. Cette flore est en particulier responsable de l'acidification notable du pH vaginal (de 3.2 à 4.8) et empêche ainsi la prolifération des microorganismes pathogènes. La composition de cette flore est relativement bien connue en ce qui concerne la cavité vaginale elle-même. Par contre, peu de données sont disponibles au sujet de la flore vestibulaire, et de la flore vulvaire.

Une meilleure connaissance de la composition de ces flores permettrait de mieux comprendre la genèse des infections locales et des voies hautes. Elle aiderait également à adapter les pratiques d'hygiène aux spécificités locales de manière à limiter le risque de déséquilibre microbiologique.

Le but de l'étude Saforelle® 2 est de comparer l'effet de deux produits destinés à l'hygiène intime féminine (à pH acide ou légèrement alcalin) sur la flore vulvo-vaginale.

L'étude menée montre que les patientes en bonne santé de l'étude peuvent présenter une colonisation significative par des pathogènes potentiels. Cette colonisation est certainement due à la contamination par la flore du sillon, flore de type cutanée, et riche en microorganismes pathogènes.

Cette étude a aussi permis de montrer que les deux solutions lavantes douces Saforelle® et Lactacyd® Fémina n'ont pas entraîné de variation du pH aux différents sites de mesure après deux mois d'utilisation. Les analyses qualitative et quantitative n'ont pas montré, selon le type de traitement, de modifications significatives des flores des différents sites étudiés.

---

### **Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Luc Dubreuil, Professeur des Universités et Doyen à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille**

**Assesseurs :**

**Madame Neut Christel, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille**

**Madame Standaert Annie, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille**

**Membre extérieur : Monsieur Brami Gilles, Docteur en médecine, Directeur Médical - Laboratoire IPRAD - Paris**